



Modélisation du processus d'application des connaissances entre Recherche et Santé publique

Sophie Goyet

► To cite this version:

Sophie Goyet. Modélisation du processus d'application des connaissances entre Recherche et Santé publique. Santé publique et épidémiologie. Université Montpellier II - Sciences et Techniques du Languedoc, 2014. Français. NNT: 2014MON20077 . tel-01397353

HAL Id: tel-01397353

<https://theses.hal.science/tel-01397353>

Submitted on 15 Nov 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

MODELISATION DU PROCESSUS
D'APPLICATION DES CONNAISSANCES
ENTRE RECHERCHE ET SANTÉ PUBLIQUE

*Modeling the knowledge translation process
between Research and Public Health*

Travaux effectués à :

Institut Pasteur du Cambodge

Unité d'Épidémiologie et Santé Publique

5, Boulevard Monivong

Phnom Penh

Royaume du Cambodge

Sophie Goyet

M. TARANTOLA Arnaud, Institut Pasteur du Cambodge (Co-encadrant)

Résumé

La recherche en santé génère de nombreuses publications scientifiques qui ne sont pas systématiquement intégrées dans la santé publique. Chercheurs et décideurs politiques ont des modes de fonctionnement, des motivations et des contraintes qui ne facilitent pas naturellement les échanges et l'application des connaissances (AC) issues de la recherche par les politiques de santé. Cette thèse décrit le fossé entre recherche et politiques de santé, et analyse les déterminants de l'AC au Cambodge. Elle comporte : 1) une revue de la littérature sur l'AC et sur les outils de modélisations de système ; 2) un cas d'étude qui a permis d'analyser les barrières et facteurs favorisant rencontrés lors d'une intervention d'AC ; 3) une revue de la production de la recherche en santé au Cambodge et une étude de l'utilisation des résultats de recherche pour l'élaboration des politiques de santé ; et 4) une analyse intégrative des déterminants de l'AC de plusieurs programmes de recherche au Cambodge.

Mots clefs : Recherche, Santé Publique, Application des connaissances, politiques, pratiques, Cambodge, Pays en voie de développement, Langage Unifié de Modélisation

Summary

Health research generates an always growing body of scientific publications. However this scientific production is not systematically integrated into public health. Both researchers and policy makers have constraints that do not naturally facilitate exchanges and knowledge translation (KT) from research into health policy. This thesis focuses on the gap between research and health policy, and the determinants of KT in Cambodia. It includes a literature review on KT issues and on modeling tools, a case study that analyzes the barriers and facilitating factors encountered during a KT intervention, a study of the health research production in Cambodia, a study of the uptake of research findings during health policy making in Cambodia and the integrative analysis of KT determinants identified through various research projects in Cambodia.

Key words: Research, Public Health, Knowledge translation, Policy, Practice, Cambodia, Developing countries, Unified Modeling Language

REMERCIEMENTS

Je tiens à adresser mes sincères remerciements

Au Pr Vincent DEUBEL, directeur de l'Institut Pasteur du Cambodge, qui m'a accordé sa confiance et donné l'opportunité de conduire cette recherche au sein de l'unité d'épidémiologie et de santé publique

Au Pr Roger FRUTOS, qui m'a fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse, pour ses conseils, sa disponibilité et sa confiance

Au Dr Hubert BARENNES, qui m'a fait l'honneur d'accepter de co-diriger cette thèse et m'a patiemment guidée et encouragée

Au Dr Arnaud TARANTOLA, co-encadrant et chef de l'Unité d'Epidémiologie, pour ses encouragements et ses nombreuses contributions à ce travail

Aux Pr Christine VERDIER et Dr Pascal MILLET, pour leur disponibilité et pour avoir accepté les rôles de rapporteurs,

Au Dr Sackona PHOEURNG, examinatrice, Ministre de la Culture et des Beaux - Arts, pour sa confiance et sa disponibilité

Aux Dr Didier FONTENILLE et Pr Emmanuel CORNILLOT, examinateurs, pour leur disponibilité

Au Pr Thérèse LIBOUREL pour ses enseignements, sa patience et son soutien sans condition dans les phases de modélisation de cette thèse

Au Dr Sirenda VONG, précédent chef de l'Unité d'Epidémiologie, pour m'avoir accueillie au sein de l'IPC, et donné cette opportunité d'aller plus loin dans ma reconversion professionnelle

À tout le personnel de l'Institut Pasteur du Cambodge, et plus particulièrement au personnel de l'Unité d'Epidémiologie et Santé Publique, qu'ils soient toujours présents ou qu'ils aient quitté l'unité

À Maryam, Flavie, Audrey, et Thomas, compagnons de thèse,

À Sowath et Virak, qui m'ont montré le chemin, qui m'ont prodigué de précieux conseils ainsi que des clefs pour comprendre la culture cambodgienne,

À Laurence, pour ses encouragements constants (« Tu n'as jamais été si près du but »)

A Clémence, amie et collègue sage-femme doctorante. (« La survie de notre Art passera par la recherche ! »)

Aux mères et nouveau-nés ChARLI qui me donnent enfin l'occasion de conjuguer recherche, maïeutique, et coordination de projet,

A ma famille et aux amis qui m'ont apporté le réconfort nécessaire pour aller au bout

À C. , et à mes enfants, Nina-Lou, Téo-Phan et Maé-Line,

Phnom Penh, le 7 Octobre 2014

La clef de la connaissance, c'est, l'ayant, de savoir l'appliquer.

Confucius

Table des matières

Liste des articles inclus dans la thèse.....	1
Articles connexes	1
Liste des figures.....	3
Liste des tableaux.....	3
Liste des abréviations.....	4
 Introduction	 5
Chapitre 1 : Etat de l'art.....	9
A- 'Knowledge translation'	10
1 Origine	11
2 Définition	12
2.1 De quelles 'connaissances' parle-t-on?	13
2.2 Comprendre le mot 'Translation'	15
Application des connaissances	15
Transfert/translation des connaissances.....	16
K* (K-STAR).....	16
3 Phases, principes et stratégies.....	17
3.1 Les phases de l'AC.....	17
3.2 Les principes de l'AC.....	19
3.3 Les modèles d'AC	20
3.4 Les stratégies d'AC	21
AC intégrée versus 'End of grant'	21
Courtage de connaissances	22
Plateformes d'AC	22
Evaluation de la qualité des plans d'AC.....	23
4 Déterminants de l'AC	24
En général.....	25
Dans les pays à revenus limités.....	25
6 Conclusion.....	26
 B- Langage Unifié de Modélisation	 28
1. Introduction.....	29
1.1 L'Application des Connaissances: un processus complexe	29
1.2 Modélisation d'un système	30
1.3 Intérêt de modéliser le processus d'application des connaissances	30
1.4 Les méthodes de modélisation existantes	31
2. Le Langage Unifié de Modélisation (UML).....	32

2.1 Généralités.....	32
2.1 Les cas d'utilisation.....	34
2.2 Les diagrammes de classes.....	36
2.3 Les diagrammes d'activités et de séquences.....	39
2.4 Mesure de la complexité d'un système.....	40
2.5 Modélisation UML avec le logiciel Visio.....	41
3. Brève revue de littérature : modélisation UML dans la recherche en santé.....	41
3.1 Contexte et objectifs.....	41
3.2 Méthodes.....	42
3.3 Résultats et discussion.....	43
Fonction d'UML dans la recherche en santé.....	44
Les diagrammes publiés.....	45
Avantages et limites de l'UML tels que décrits par les auteurs.....	45
4. Conclusion.....	47
Chapitre 2 : Cas d'étude.....	49
CALIBAN, une intervention d'Application des Connaissances.....	49
1- Le projet CALIBAN : Production et dissémination de connaissances sur les pneumonies communautaires acquises au cambodge.....	50
2- Les déterminants de l'application des connaissances dans CALIBAN.....	65
Chapitre 3 : Production et utilisation de la recherche au Cambodge.....	101
1- PUBLICAM : Les connaissances produites par les chercheurs au Cambodge.....	102
2- POLICYCAM : L'utilisation des produits de la recherche par les décideurs de santé au Cambodge.....	116
Chapitre 4 : Modélisation du processus d'application des Connaissances.....	127
Comprendre et modéliser le processus d'application des connaissances au travers d'étude de cas réels au Cambodge.....	128
Conclusion.....	160
Perspectives et Extension du projet de thèse.....	164
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	166
Bibliographie personnelle.....	178
Annexe 1 : Etat de l'art UML.....	179
Annexe 2 : Résumé des résultats de l'intervention CALIBAN en langue Khmère.....	186
Annexe 3 : Abstract de l'étude PUBLICAM en langue Khmère.....	191
Annexe 4: Questionnaire POLICYCAM.....	193
Annexe 5 : Caractéristiques des 4 études incluses dans la modélisation – chapitre 4.....	197
Annexe 6 : Figures supplémentaires Chapitre 4.....	201

LISTE DES ARTICLES INCLUS DANS LA THESE

Article 1: Etiologies and resistance profiles of bacterial community-acquired pneumonia in Cambodian and neighboring countries' health care setting: a systematic review (1995 to 2012)	52
Article 2: Knowledge translation: a case study on pneumonia and clinical guidelines in a low-income country	67
Article 3: Gaps between research and public health priorities in low income countries: evidence from a systematic literature review focused on Cambodia	104
Article 4: Policycam a short note	117

ARTICLES CONNEXES

Articles connexes relatifs au Chapitre 2 (CALIBAN)

- **Goyet S**, Vlieghe E, Lim K, van Griensven J, Borand L, Thong P, Rammaert B, Marcy O, Tarantola A. Fluoroquinolone resistance and Mycobacterium tuberculosis: CAP guidelines play an important role. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2014;18(5):628-630. doi:10.5588/ijtld.13.0922.
- Rammaert B, **Goyet S**, Tarantola A. Melioidosis requires better data sharing for improved diagnosis and management in the mekong region. Am. J. Trop. Med. Hyg. 2014;90(2):383. doi:10.4269/ajtmh.13-0657a.
- Rammaert B, **Goyet S**, Tarantola A, Hem S, Rith S, Cheng S, Te V, Try PL, Guillard B, Vong S, Mayaud C, Buchy P, Borand L. Acute lower respiratory infections on lung sequelae in Cambodia, a neglected disease in highly tuberculosis-endemic country. Respir. Med. 2013. doi:10.1016/j.rmed.2013.07.018.
- Guerrier G, **Goyet S**, Chheng ET, Rammaert B, Borand L, Te V, Try PL, Sareth R, Cavailler P, Mayaud C, Guillard B, Vong S, Buchy P, Tarantola A. Acute viral lower respiratory tract infections in Cambodian children: clinical and epidemiologic characteristics. Pediatr. Infect. Dis. J. 2013;32(1):e8-13. doi:10.1097/INF.0b013e31826fd40d.
- Rammaert B, **Goyet S**, Beauté J, Hem S, Te V, Try PL, Mayaud C, Borand L, Buchy P, Guillard B, Vong S. Klebsiella pneumoniae related community-acquired acute lower respiratory infections in Cambodia: clinical characteristics and treatment. BMC Infect. Dis. 2012;12:3. doi:10.1186/1471-2334-12-3.
- Rammaert B, Beauté J, Borand L, Hem S, Buchy P, **Goyet S**, Overtoom R, Angebault C, Te V, Try PL, Mayaud C, Vong S, Guillard B. Pulmonary melioidosis in Cambodia: a prospective study. BMC Infect. Dis. 2011;11:126. doi:10.1186/1471-2334-11-126.
- Rammaert B, Borand L, **Goyet S**, Te V, Hem S, Guillard B, Vong S. Ralstonia pickettii community-acquired pneumonia in Cambodia. Int. J. Tuberc. Lung Dis. Off. J. Int. Union Tuberc. Lung Dis. 2010;14(12):1653-1654.

Articles connexes relatifs au Chapitre 4

- **Goyet S**, Rammaert B, McCarron M, Khieu V, Fournier I, Kitsutani P, Ly S, Mounts A, Letson WG, Buchy P, Vong S. Mortality in Cambodia An 18-Month Prospective Community-based Surveillance of All-age Deaths Using Verbal Autopsies. Asia. Pac. J. Public Health 2013;1010539513514433. doi:10.1177/1010539513514433.
- **Goyet S**, Lerolle N, Fournier-Nicolle I, Ken S, Nouhin J, Sowath L, Barennes H, Hak C, Ung C, Viretto G, Delfraissy J-F, Khuon P, Segéral O. Risk Factors for Hepatitis C Transmission in HIV Patients, Hepacam Study, ANRS 12267 Cambodia. AIDS Behav. 2013;1-10. doi:10.1007/s10461-013-0486-0.
- Srun S, Sinath Y, Seng AT, Chea M, Borin M, Nhem S, Daniel A, Chea N, Asgari N, Rachline A, Reed Z, Hoff R, Cavailler P, **Goyet S**. Surveillance of post-caesarean surgical site infections in a hospital with limited resources, Cambodia. J. Infect. Dev. Ctries. 2013;7(8):579-585.

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Lettre ouverte à tous les obstétriciens d'Europe, Semmelweis, 1862.....	11
Figure 2: Le cycle de l'élaboration des politiques de santé	14
Figure 3: Matrice des états de la connaissance, tirée de Prax, 2000.....	15
Figure 4: Les 4 modèles d'AC, adapté de Lavis 2006	21
Figure 5: Activités d'une agence de courtage en connaissances, tiré de Lomas et al, 2007.....	22
Figure 6: Plan stratégique d'une plateforme d'AC en Zambie, tiré de Kasonde, 2012 ⁵⁴	23
Figure 7: Le cycle de vie en V de la méthode Merise, reproduite de Gerard ⁴	31
Figure 8: Cas d'utilisation de la gestion d'une épidémie, exemple, UML	35
Figure 9: Classe et instances en langage UML, exemples	36
Figure 10: Relations entre classes en langage UML.....	37
Figure 11: Différents types de relations entre classes en langage UML.....	38
Figure 12: Diagramme d'activité, gestion d'une épidémie, exemple simple, UML	40
Figure 13: Interface du logiciel Visio pour la modélisation UML.....	41
Figure 14: Interface de l'Application Dedoose.....	43
Figure 15: Publications faisant référence à l'UML, Medline, Octobre 2013.....	44
Figure 16: Atelier d'AC au Vietnam dans le cadre du projet ECOMORE.....	165
Figure 17: Diagramme d'instance Etude A (Mortalité) (UML).....	201
Figure 18: diagramme d'instance Etude B (Hepacam) (UML)	202
Figure 19: Diagramme d'instance Etude C (Infections nosocomiales) UML	203
Figure 20: Diagramme d'instance Etude D (CAMELIA) (UML)	204

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Critères d'évaluation des plans d'AC, Ruppertsberg, 2014 ⁵⁶	23
Tableau 2: Barrières et facteurs favorisant l'AC dans les pays à revenus limités	25
Tableau 3: Différents types de diagrammes statiques en UML, adapté de Ming, 2010 ⁷³	33
Tableau 4: Différents types de diagrammes dynamiques en UML	34
Tableau 5: Stratégie de recherche, revue de littérature sur UML et recherche en santé.....	42
Tableau 6: Différents types de diagrammes UML publiés	45
Tableau 7: Utilisation de l'UML pour développer des programmes de santé.....	179
Tableau 8: Utilisation de l'UML pour représenter des actions de santé	182
Tableau 9: Utilisation de l'UML pour améliorer des programmes de santé.....	184
Tableau 10: Utilisation de l'UML pour évaluer des projets de santé.....	185

LISTE DES ABBREVIATIONS

AC	Application des Connaissances
AOOD	Analyse Orientée Objet et Design
CALIBAN	Community Acquired lung Infections, Bacteria and Antimicrobial Network
IPC	Institut Pasteur du Cambodge
KT	Knowledge Translation
MERISE	Méthode d'Etude et de Réalisation Informatique pour les Systèmes d'Entreprise
OMG	Object Management Group
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OMT, OOSE, OOA, OOD	Méthodes Orientées Objet
ONG	Organisations Non Gouvernementales
POO	Programmation Orientée Objet
SISEA	Surveillance and Investigation of Epidemic situations in South East Asia
TEC	Transfert et Échange des Connaissances
UML	Langage Unifié de Modélisation

Note : certains mots sont écrits en anglais. Ils sont dans ce cas en italique et placés entre guillemets simples, comme ceci : *'These words are in English'*.

INTRODUCTION

La production scientifique a considérablement augmenté ces 20 dernières années. La plus grande bibliothèque en ligne, Scopus, a enregistré 2.4 million de nouveaux articles scientifiques en 2013, toutes spécialités confondues, et en contient actuellement plus de 53 millions publiés dans 21 000 journaux¹. Cette production scientifique est en rapport avec l'émergence du concept de médecine basée sur les preuves qui s'est peu à peu imposée dans les pratiques et politiques de santé². Elle est aussi due au développement de l'offre de publication et à la formation 'en masse' de scientifiques (+40% de Docteurs en Sciences entre 1998 et 2008 dans les pays de l'Organisation pour la Coopération et le Développement Economique³).

La question reste de savoir si cet énorme effort de recherche et de publication scientifique se traduit en résultats concrets, notamment dans le domaine de la santé.

Dès 2004 l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a souligné l'importance de lier la recherche à l'action. Lors d'un sommet ministériel à Mexico⁴, 58 pays se sont entendus pour demander aux chercheurs, décideurs politiques et professionnels de santé de collaborer dans leurs efforts pour réduire les écarts entre la recherche et les politiques de santé* puis entre la recherche et les pratiques de santé.

Ce travail de thèse porte directement sur le premier objectif, à savoir les écarts entre la recherche et les politiques de santé.

L'appel de l'OMS vient du constat que trop de connaissances produites par la recherche sont ignorées de ceux qui pourraient en avoir besoin. Par ailleurs, et même lorsqu'elles sont prises en compte, le délai est trop long entre leur production et leur utilisation⁵.

* Par 'politiques de santé', nous entendons tous les textes émanant d'autorités sanitaires qui visent à réguler ou promouvoir la santé des populations. Cette notion couvre donc des textes de diverses natures : lois, décrets d'application, programmes nationaux ou plans stratégiques, recommandations pour les professionnels de santé etc. Par extension, nous appelons 'décideurs politiques' tous ceux qui ont pouvoir de décisions dans l'élaboration de ces 'politiques de santé'.

En effet, si, en théorie, chercheurs et décideurs politiques travaillent tous pour améliorer la santé des populations, il est maintenant courant de les décrire comme campés sur les côtés opposés d'un fossé - le fossé du "savoir-faire" (the 'know-do' gap).

D'un côté, les chercheurs accordent une grande valeur à la preuve scientifique, vérifiable et reproductible et souhaiteraient que les décideurs politiques privilégient plus souvent les preuves qu'ils apportent pour étayer leurs politiques. De l'autre côté, les décideurs sont sous influence d'une multitude de pressions concurrentielles, y compris budgétaires, et peuvent considérer les chercheurs comme un groupe d'influence de plus⁶. Chacun des deux groupes use d'un jargon particulier et est soumis à des contraintes et un agenda propres. Dans ce contexte, et à juste titre, les résultats apportés par la recherche ne sont généralement qu'un des éléments pris en compte parmi d'autres pour élaborer les politiques de santé⁷. Néanmoins, divers facteurs poussent à combler l'écart entre la recherche et les politiques de santé :

- La pression économique impose aux financeurs de la recherche d'optimiser leurs investissements⁸ et parfois même de s'investir directement dans le rapprochement entre chercheurs et décideurs⁹. Ceci est encore plus vrai dans les pays en développement où les ressources sont encore plus rares et doivent être encore mieux employées.
- La prise de conscience éthique de certains chercheurs spécialisés dans la recherche opérationnelle comme Rony Zachariah qui déclarait, en 2012, dans un article publié dans *'The Lancet Infectious Disease'*, que : «la recherche planifiée qui n'a pas d'impact positif sur les politiques de santé et les pratiques, est inefficace et inutile, surtout là où les ressources sont rares et le coût de la maladie élevée»¹⁰.
- L'intérêt pragmatique d'autres chercheurs qui réalisent que publier n'est pas un moyen efficace de communiquer avec ceux qui ont le pouvoir de faire les politiques ou de changer les pratiques¹¹, notamment dans la mesure où la littérature publiée décrit rarement comment mettre en œuvre les interventions qui ont prouvé leur efficacité¹².

Les actions qui permettent la prise en compte des résultats de la recherche lors de l'élaboration des politiques de santé ou qui visent à améliorer les pratiques des prestataires de santé, relèvent de ce que certains appellent le '*Knowledge translation*' (KT). Ce concept, a été traduit par les canadiens francophones en '**Application des Connaissances**' (AC), ou en

‘Transfert et échange des connaissances’ (TEC). Nous utiliserons ces deux termes dans cette thèse.

L’Application des Connaissances a été définie par les instituts canadiens de recherche en santé comme *«un processus dynamique et itératif qui englobe la synthèse des connaissances, la diffusion, l’échange et l’application éthique des connaissances pour améliorer la santé, fournir des services et des produits de santé plus performants, et renforcer le système de soins de santé»*¹³. L’AC fait que la recherche devient utile* et bénéfique pour les populations¹⁴.

Au Cambodge, pays du sud-est asiatique, la communauté internationale a participé à la reconstruction du pays, notamment à la restructuration de son secteur de santé, depuis le départ des troupes vietnamiennes en 1989, après qu’elles aient vaincu le régime Khmer Rouge en 1979. Les acteurs institutionnels (OMS, UNICEF, Coopérations) et privés (notamment les organisations non gouvernementales (ONGs), ont joué un rôle vital dans cet effort. Néanmoins, le manque de coordination de ces acteurs et le manque de moyens du secteur public de la santé ont abouti à une fragmentation des actions de santé et de leurs financements. En 2011, 60 % du budget de la santé échappait ainsi aux politiques d’intervention publiques de l’état cambodgien¹⁵. Cette situation particulière a contribué à nuire à l’efficacité des politiques de recherche et d’interventions.

En 2011, l’Institut Pasteur du Cambodge, institut de recherche Franco-Cambodgien rattaché au Ministère de la santé du Cambodge, terminait un important programme de recherche : l’étude SISEA^{16,17} (Surveillance and Investigation of Epidemic Situations in South-East Asia). Cette étude a permis, entre autres, de décrire les infections respiratoires aiguës basses au Cambodge. L’évaluation de son impact sur la santé publique a conduit à un certain nombre de questions :

- Dans quelles mesures l’étude SISEA a-t-elle réussi à traduire ses résultats en bénéfices pour la santé publique ?
- Est-ce que les conditions ont été réunies pour anticiper ce transfert de connaissances ?
- Quels enseignements peut-on tirer de cette étude ? Quelles recommandations générales peut-on faire pour faciliter le transfert des connaissances entre recherche et santé publique ?

* ‘It makes the research matter’ ont-écrit Bennett et Jessani en 2011¹⁴

D'une manière plus générale, la question se pose ici du mandat de la recherche vis-à-vis de la santé publique et du soin.

Ces réflexions font écho à de nombreuses publications récentes sur le transfert des connaissances. La plupart des publications ébauchent des théories et des stratégies¹⁸⁻²¹, débattent des termes à utiliser²², proposent des définitions possibles²³, remettent en cause les paradigmes²⁴. Mais elles présentent finalement peu de recherches conduites dans les PED^{9,25,26} et peu de recherche interventionnelle²⁷.

Cette thèse explore ces diverses questions et comporte :

- Une revue de la littérature sur l'application des connaissances et sur les outils de modélisations de système.
- Une intervention de transfert des connaissances développée dans la suite de l'étude SISEA au Cambodge. Nous analysons les barrières et facteurs favorisant rencontrés lors de cette intervention de transfert et échange des connaissances.
- Une étude de la production de la recherche en santé au Cambodge, basée sur une revue systématique de tous les articles scientifiques publiés depuis 2000 dans les journaux à comité de lecture
- Une étude de l'utilisation des résultats de recherche pour l'élaboration des politiques de santé au Cambodge
- Une analyse intégrative de l'impact en santé de 4 programmes de recherche au Cambodge.

Notre question de recherche est :

- Quels sont les facteurs déterminants du succès ou de l'échec de transfert des connaissances entre recherche et politiques de santé au Cambodge ?

Ce travail doit permettre :

- Le développement d'un modèle heuristique du processus de transfert des connaissances, à partir de l'exemple du Cambodge, qui pourrait être utilisable à l'avenir au Cambodge ou dans d'autres pays à ressources limitées.

CHAPITRE 1 : ETAT DE L'ART



'If I have seen further it is by standing on the shoulders of giants'

- Isaac Newton, 1676

Source: http://en.wikipedia.org/wiki/Standing_on_the_shoulders_of_giants

A- 'KNOWLEDGE TRANSLATION'

'Knowledge is like fine wine.

*The researcher brews it,
the scientific paper bottles it,
the peer review tastes it,
the journal sticks a label on it,
and archive systems store it carefully in a cellar.*

Splendid!

Just one small problem: wine is only useful when somebody drinks it.

Wine in a bottle does not quench thirst.

Knowledge Translation opens the bottle, pours the wine into a glass, and serves it.'

KT Toolkit metaphor¹⁴

1 ORIGINE

Si le concept d'Application des Connaissances est relativement nouveau, le problème qu'il tente de résoudre remonte à très loin. L'histoire d'Ignaz P. Semmelweis est un exemple remarquable d'échec de prise en compte des conclusions de la recherche pour l'avancée de la santé publique^{28,29}. Appelé « Le Prophète de la bactériologie »³⁰, il découvrit, en 1845, au terme d'une série d'observations et d'expérimentations sur les animaux, que les fièvres puerpérales qui tuaient de 10 à 30% des femmes en couches dans les hôpitaux autrichiens, étaient dues à des micro-organismes manu-portés. Malgré sa démarche rigoureuse, plusieurs communications, des publications scientifiques (figure 1) et un livre rassemblant ses travaux³¹, Semmelweis fut, sa vie durant, la risée de la communauté médicale scientifique de l'époque. Ses recommandations simples de lavage des mains ne furent pas appliquées. Ses travaux ne furent compris et acceptés que des années après sa mort* lorsque Louis Pasteur put apporter une explication rationnelle à ses découvertes. Le lavage des mains en milieu hospitalier reste toujours problématique, même dans les pays où les médecins sont les mieux formés.

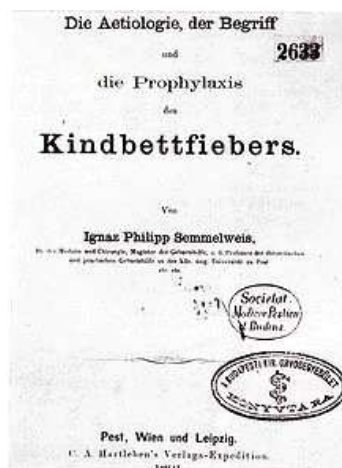


FIGURE 1: LETTRE OUVERTE A TOUS LES OBSTETRICIENS D'EUROPE, SEMMELWEISS, 1862

L'Application des Connaissances (AC) a pris ses racines dans la mouvance de 'la médecine basée sur les preuves'³². En 2000, Chambers, Macintyre et Petticrew déclaraient : « Les

* En asile psychiatrique, 15 jours après son admission, où il fut interné d'office à l'âge de 47 ans.

bonnes intentions et les théories plausibles ne sont pas une base suffisante pour prendre des décisions au sujet des programmes publics qui affectent la vie des autres »³³. Puisque les politiques de santé affectent un grand nombre de personnes, il est important qu'elles soient élaborées sur les meilleures bases possibles. La littérature concernant l'AC recoupe d'ailleurs souvent celle qui traite de d'élaboration des politiques fondées sur des preuves ('evidence-informed –' ou 'evidence-based - health policymaking').

Le concept d'Application des Connaissances a émergé il y a 10 ans, en 2004, lors d'un sommet interministériel à Mexico qui a réunissait 58 pays⁴. Il été ensuite relayé en 2005, lors d'une Assemblée Mondiale de la Santé³⁴. Cette assemblée des autorités sanitaires de 193 pays a alors pris une résolution et déclaré qu'il était nécessaire : « *d'établir ou de renforcer les mécanismes de transfert des connaissances afin que la santé publique, les services de santé, et les politiques de santé soient fondés sur des preuves* ».

Plus récemment, à Bamako, en 2008, les gouvernements de 53 pays se sont accordés sur le fait qu'il est nécessaire de décloisonner la recherche³⁵ : « *la nature de la recherche et de l'innovation pour l'amélioration de la santé n'est pas suffisamment interdisciplinaire, ni suffisamment intersectorielle pour espérer atteindre les Objectifs du Millénaire; il faut mobiliser tous les secteurs concernés (public, privé, société civile) vers une meilleure collaboration, qu'ils développent des partenariats efficaces et équitables pour trouver les solutions nécessaires*».

2 DEFINITION

L'Application des Connaissances (AC) est donc un concept encore récent dont il existe de nombreuses définitions, la plus citée étant celle des instituts canadiens de recherche en santé¹³ : « *c'est un processus dynamique et itératif qui englobe la synthèse, la dissémination, l'échange et l'application conforme à l'éthique des connaissances dans le but d'améliorer la santé des Canadiens, d'offrir de meilleurs produits et services de santé et de renforcer le système de santé* ».

Dans toutes les autres définitions reviennent certains mots tels que intégration, preuves, synthèse, échange, application³⁶. Différents acteurs y sont cités: chercheurs, praticiens, décideurs politiques, société civile, patients...

2.1 DE QUELLES 'CONNAISSANCES' PARLE-T-ON?

Dans le cadre de l'AC, le mot '*knowledge*' est habituellement traduit en français par 'connaissances'. '*Knowledge*' est parfois remplacé par '*evidence*' qui se traduit par 'preuves' en français. Que l'on parle de connaissances ou de preuves, dans ce contexte, il s'agit toujours de connaissances issues de la recherche en santé. On parle aussi parfois de résultats de la recherche ('*research findings*').

Ces connaissances scientifiques peuvent circuler sous diverses formes³⁷: rapports, articles publiés dans des journaux (à comité de lecture ou non), revues de littératures, méta-analyses, conférences, ateliers de dissémination, informations dans la presse ou d'autres médias (radio, télé, internet) ou communications personnelles de chercheurs via des sites internet spécialisés, etc.

Beaucoup d'auteurs insistent sur la place des connaissances produites par la recherche^{27,38} dans le processus d'élaboration des politiques de santé (figure 2) alors qu'il a été montré que d'autres types d'informations influencent aussi, notamment dans la phase de définition des priorités de santé d'un pays³⁷.

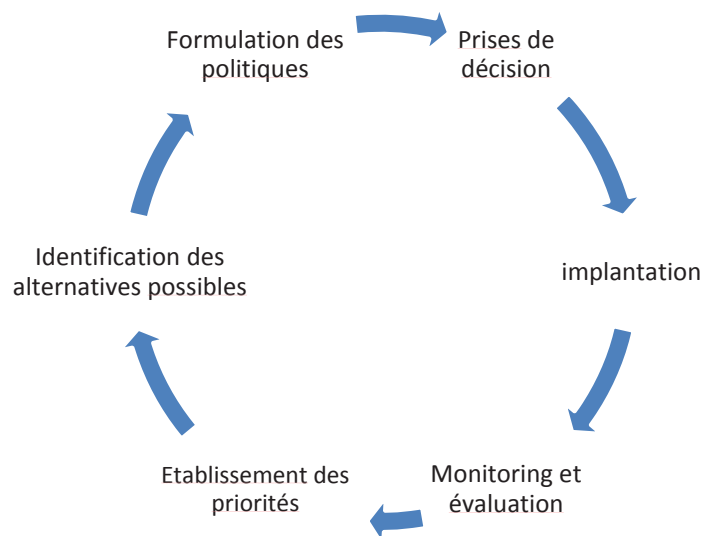


FIGURE 2: LE CYCLE DE L'ELABORATION DES POLITIQUES DE SANTE

Parmi ces connaissances concurrentielles, on cite :

- Les connaissances académiques (enseignées par les universités, sans toujours être basées sur des preuves) ;
- Les informations apportées par les organisations internationales, via les conférences sur la santé et le développement ;
- les recommandations des mêmes instances internationales ;
- les opinions d'experts, nationaux ou internationaux ;
- Les statistiques nationales produites par les systèmes nationaux d'information sur la santé ;
- Les rapports d'évaluation sur les politiques en cours ;
- L'expérience personnelle de ceux qui élaborent les politiques de santé (les 'décideurs').
- Les informations véhiculées par les médias et les sondages d'opinion.

On constate notamment une confrontation des connaissances dites explicites avec celles dites tacites^{39,40}. Les connaissances explicites sont 'codifiées', ce sont celles qui sont apprises à l'école, à l'université, dans les manuels d'instruction. Les connaissances produites par la recherche en font partie. Par opposition, les connaissances tacites sont non-codifiées et souvent acquises via l'expérience. Ce sont aussi les croyances et les fondements culturels (figure 3)⁴¹.

Connaissance	Individuelle	Collective
Explicite	Connaissance consciente Connaissance déclarative	Connaissance scientifique Normes, règles sociétales Règles de la hiérarchie, des institutions
Tacite	Connaissance automatique Connaissance procédurale Connaissance animale, instinctive Connaissance pratique	Connivence Sens commun Communauté de pratiques Pensée, conscience collective Normes sociales, valeurs, mythes

FIGURE 3: MATRICE DES ETATS DE LA CONNAISSANCE, TIRÉE DE PRAX, 2000

Non seulement les différents types de connaissances peuvent entrer en conflit lors de prises de décisions de santé publique⁴², mais toutes les connaissances scientifiques n'apportent pas le même niveau de preuve⁴³ sans que cela soit forcément su ou compris de ceux qui utilisent ces sources d'informations.

Note : dans le cadre des 'échanges de connaissances' attendus entre chercheurs et décideurs, les chercheurs partagent leurs résultats, leurs agendas et contraintes. Les décideurs partagent également leurs agendas, ainsi que des informations sur les autres groupes d'influence et sur leurs contraintes. Ils n'ont bien entendu pas de connaissances scientifiques à partager avec les chercheurs.

2.2 COMPRENDRE LE MOT 'TRANSLATION'

Le mot anglais '*translation*' veut dire 'traduction' en français. Le concept AC inclut d'ailleurs bien la notion que la connaissance scientifique doit être traduite en résultats concrets dans les politiques ou les pratiques*.

APPLICATION DES CONNAISSANCES

Le mot choisi par les canadiens francophones est 'application' pour donner 'Application des connaissances'. Or la définition la plus courante et la plus connue du mot 'application' est « action d'appliquer quelque chose, de poser, d'étendre une chose sur une autre pour

* Ce chapitre 2.2 a fait l'objet d'un billet de blog publié sur le site internet du Réseau Application des Connaissances Afrique accessible ici : (<http://ktnetafrika.net/blog/understanding-%E2%80%98knowledge-translation%E2%80%99-other-languages-sophie-goyet>)

qu'elle y adhère »⁴⁴. Cette définition ne correspond pas au message de ceux qui prônent l'AC, puisqu'il ne s'agit en aucun cas d'imposer une connaissance à l'autre. Derrière ce mot, existe également une notion de mouvement du haut (la recherche ?) vers le bas (la santé publique ?) qui ne convient pas.

TRANSFERT/TRANSLATION DES CONNAISSANCES

Une autre traduction est proposée : « transfert des connaissances ». Cependant ce mot donne également une image déformée de ce que '*knowledge translation*' est censé représenter et promouvoir⁴⁵. En français, transfert signifie "bouger quelqu'un ou quelque chose d'un endroit vers un autre"²¹. La première limite de cette traduction est que l'AC va bien au-delà du simple déplacement de connaissances du monde des chercheurs vers celui des décideurs. La deuxième limite est liée au fait que le mot transfert peut indiquer une relation à sens unique.

Il serait alors tentant d'utiliser un autre mot français : 'translation'. Dans le jargon mathématique, ce mot indique une relation linéaire à deux sens. Or dans l'AC, il est entendu que des informations doivent circuler dans les deux sens de la relation chercheurs-décideurs : connaissances scientifiques des chercheurs vers les politiques et informations liées au contexte et au processus d'élaboration des politiques dans l'autre sens de la relation.

Finalement, l'un comme l'autre terme (transfert ou translation) semblent inadéquats. Car l'AC n'est en rien un processus linéaire. Il est beaucoup plus certainement pluri-directionnel⁴⁶.

Certains préfèrent donc les termes d'échange de connaissances qui n'induisent pas l'idée de relation linéaire entre seulement deux partenaires, mais ouvre vers un processus multi-acteurs et interactif^{47,48}.

K* (K-STAR)

Il est quasi impossible d'énumérer tous les termes employés pour désigner la '*translation*' du KT²². Parmi les autres termes employés, on recense : Le Partage des Connaissances, La Gestion des Connaissances⁴⁹, l'utilisation des Connaissances, l'Appropriation des

Connaissance, etc. Plusieurs auteurs évoquent ainsi la difficulté d'effectuer des revues systématiques de littérature sur cette thématique.

C'est pourquoi certains ont finalement proposé, sans beaucoup de succès encore, le terme générique raccourci K* (qui se dit K-étoile) pour englober toutes les variations connues. Mais une fois traduit en français, ce terme (connaissances-étoile) est très peu adapté : il perd son sens, il est trop long et trop peu intuitif.

Bien qu'il soit décrié par certains⁴⁶, '*K. Translation*' reste en anglais le terme le plus utilisé, parfois associé au concept d''échange' pour faire '*Knowledge Translation and Exchange*'. En français, dans un souci de standardisation, nous choisissons d'utiliser prioritairement dans cette thèse la traduction canadienne la plus utilisée, malgré ses limites : '**Application des connaissances**'. Suivant le contexte, nous utiliserons également parfois le terme 'transfert et échanges de connaissances' (TEC).

3 PHASES, PRINCIPES ET STRATEGIES

L'AC se définit donc comme le processus qui englobe toutes les étapes entre la création de nouvelles connaissances et leur application et qui produiront des résultats bénéfiques pour la société.

3.1 LES PHASES DE L'AC

On distingue plusieurs phases de l'AC, qui parfois se recoupent :

- **La production des connaissances** ('*K. production*') est le préliminaire de l'AC. La création de connaissances se fait habituellement durant et à la fin d'un programme de recherche. La recherche produit des données brutes, des données nettoyées, des résultats (y compris les leçons apprises) des résultats clef, des recommandations, etc.
- **La synthèse des connaissances** ('*K. synthesis*') est le processus résumant et structurant les résultats de la recherche. Une synthèse de plusieurs recherches intègre les différents résultats et les replace dans leur contexte. Il existe des outils qui aident à synthétiser ces résultats dans un format qui sera lisible et compréhensible par des non-chercheurs

(décideurs politiques, gestionnaires de programmes)⁵⁰

- Les synthèses peuvent être formatées comme des résumés, des recommandations, des notes de synthèse politiques, des conférences de consensus, des présentations orales, écrites, etc.
- **L'échange de connaissances** ('*K. exchange*') est le processus d'échange d'idées, d'expériences, de savoirs entre les chercheurs qui produisent les connaissances scientifiques et les utilisateurs potentiels de ces connaissances. Il a pour but de développer la connaissance mutuelle des acteurs de l'AC, de développer un climat de confiance et de respect où chacun comprend mieux les contraintes et les forces de l'autre.
- **La dissémination des connaissances** ('*K. dissemination*') permet de communiquer les résultats de la recherche à une audience donnée en adaptant les messages et les moyens de communication à ses besoins^{19,48}. C'est un processus planifié et actif. Le défi actuel est que le monde est saturé d'information, notamment en raison de la profusion et de l'influence des nouveaux moyens technologiques⁵¹.
- **La diffusion des connaissances** ('*K. diffusion*') est un autre mot utilisé dans le domaine de la communication qui indique plutôt un mode passif, non planifié, incontrôlé, à vocation surtout horizontale ou bien transmis par des pairs (par exemple publier dans des revues à comité de relecture par des pairs, ou la présentation des résultats dans des conférences académiques)⁴⁸.
- **La mobilisation des connaissances** ('*K. mobilisation*') consiste à adapter, reformuler, mettre à disposition les connaissances scientifiques pour les rendre plus facilement accessibles - et donc utiles pour un certain nombre d'individus et de groupes de la société. Elle encourage la collaboration des groupes de chercheurs et d'utilisateurs potentiels des résultats de la recherche.
- **L'appropriation /assimilation des connaissances** ('*K. uptake*') consiste à faire en sorte que les décideurs assimilent les idées des experts, et les reconnaissent comme un stimulant important pour amener un changement de politique⁵². Cette formulation ne tient pas compte de l'aspect 'échanges' de l'AC.
- **L'utilisation des connaissances** ('*K. use*') entend favoriser le processus d'adoption effective après que les diffusions et les disséminations aient eu lieu⁵³.

- **L'adoption des connaissances** (*'K. adoption'*) est le fait d'utiliser pleinement une innovation. L'adoption implique un changement ultime de comportement ou de croyance¹⁹.
- **Le renforcement des compétences /capacités des organisations** (*'capacity building'*) est parfois considéré comme une étape de l'AC. Ce sont des activités qui augmentent et appuient l'efficacité des organisations.

Finalement, les canadiens, qui sont les plus prolifiques en la matière, insistent sur 4 étapes : la synthèse, la dissémination, l'échange et l'application éthique des connaissances⁸.

3.2 LES PRINCIPES DE L'AC

L'AC est un processus complexe, mais l'étude de la littérature et l'observation des pratiques permettent d'en résumer certains principes* :

- L'AC est un processus itératif : au long d'une intervention d'AC, il est classique de repasser par des phases déjà exécutées.
- L'AC fait intervenir des acteurs variés, à différents moments du processus sans que les actions d'un (ou sur un) acteur permettent de prévoir les effets sur les autres. Ces acteurs ont tous des intérêts, des valeurs, des niveaux décisionnels et des expériences différents.
- L'AC est un processus non-linéaire, dans la mesure où les différentes phases qui le composent ne s'enchainent pas toujours.
- L'AC est un processus interactif : les interactions entre les producteurs de connaissances et les utilisateurs des connaissances doivent être continues.
- L'AC nécessite des collaborations en cours entre les acteurs impliqués. Ces collaborations permettent une meilleure connaissance mutuelle et une meilleure compréhension des contraintes des uns et des autres.
- L'AC comprend plusieurs types d'activités. Les chercheurs doivent aller au-delà de la simple diffusion de leurs résultats via des publications.

* Ce chapitre est adapté d'un billet de blog publié en 2014, sur le site internet du Réseau Application des Connaissances Afrique, dont l'auteur de cette thèse fait partie (<http://ktnetafrika.net/>).

- L'AC met en dynamique les connaissances issues de la recherche avec d'autres types de connaissances.
- L'AC est éminemment contexte-spécifique. Il n'existe pas de recette applicable indépendamment de son contexte.
- L'AC nécessite des échanges efficaces entre les chercheurs qui créent de nouvelles connaissances, et ceux qui l'utilisent.

En conclusion l'AC est un processus complexe, dynamique et multidimensionnel dont le succès exige une compréhension globale de ses mécanismes, de ses méthodes, des acteurs et des facteurs d'influence.

3.3 LES MODELES D'AC

Lavis et al. décrivent 4 modèles d'AC²¹.

- Dans le **'push model'**, le chercheur est le principal catalyseur de changement. Il tente de rendre ses résultats de recherche plus accessibles et plus facilement assimilable par les décideurs. Il 'pousse' ses résultats vers ceux qui élaborent les politiques de santé (figure 3).
- Dans le **'pull model'**, ceux qui ont besoin des connaissances scientifiques pour prendre des décisions cherchent et demandent cette information aux chercheurs. Ils 'tirent' l'information à eux.
- Le **modèle 'exchange'** fait référence à des partenariats entre chercheurs et utilisateurs de l'information, qui peuvent exister à n'importe quel moment de la recherche ou du processus d'élaboration des politiques.
- Enfin, le **modèle intégré ('integrated efforts')** entend l'intervention d'un groupe de personnes ou d'un organisme qui fait le lien entre le monde des producteurs de la connaissance et celui de ses utilisateurs.

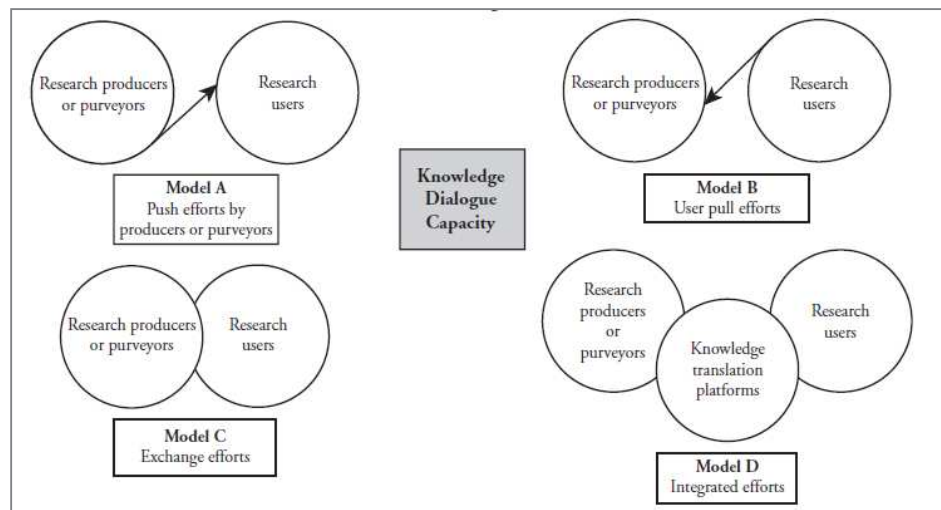


FIGURE 4: LES 4 MODELES D'AC, ADAPTE DE LAVIS 2006

3.4 LES STRATEGIES D'AC

La plupart du temps, les seules activités d'AC exercées par les chercheurs relèvent de la diffusion passive de leurs travaux. Certaines équipes, cependant, développent de véritables stratégies d'AC, de plus en plus souvent à la demande des financeurs de la recherche⁸. Il existe d'ailleurs des outils en ligne pour développer ces plans, comme ceux de l'université McMaster, à Toronto, Canada⁵⁴.

AC INTÉGRÉE VERSUS 'END OF GRANT'

On parle d'AC intégrée, lorsque les chercheurs impliquent des utilisateurs potentiels de leurs résultats de recherche dans le processus de recherche et que le transfert de connaissances a lieu tout au long du projet de recherche. En effet, il est maintenant de plus en plus reconnu que la diffusion et la dissémination des connaissances issues de la recherche applicable à la santé publique ne doivent pas uniquement se résumer à activités isolées qui prennent corps uniquement à la fin d'une étude⁴⁸. L'AC intégrée requiert des approches participatives, ou collaboratives, orientées vers l'action, les solutions et l'impact.

Faute d'anticipation de la promotion des résultats au cours de la recherche, on parle de stratégie d'AC de fin de projet ('End of grant KT'), lorsque les chercheurs mettent en place des plans de communication de leurs résultats une fois qu'ils ont terminé leurs recherches. Dans ce cas, les échanges avec les utilisateurs potentiels de leurs travaux se font en fin de processus.

COURTAGE DE CONNAISSANCES

Le courtage de connaissances (*'Knowledge brokering'*) met en lien les chercheurs et les décideurs afin de faciliter leur interaction pour qu'ils soient en mesure de mieux comprendre les objectifs et la culture professionnelle de chacun, de s'influencer mutuellement, de forger de nouveaux partenariats, et d'utiliser des preuves fondées sur la recherche. Le courtage a pour but d'étayer la prise de décisions avec des données probantes dans l'organisation, la gestion et la prestation des services de santé¹³. Par extension, un courtier en connaissances (*'K. broker'*), ou une agence de courtage, est un intermédiaire qui facilite la collaboration entre chercheurs et utilisateurs autour des résultats de la recherche. Il facilite l'accès à l'information, l'évaluation de sa qualité, son interprétation et son adaptation à des contextes particuliers^{7,48,55}. L'agence de ce type la plus connue et la plus active est la Canadian Health Services Research Foundation (figure 3)⁷.

Box 3 Illustrative activities of a knowledge brokering agency: the Canadian Health Services Research Foundation
Setting the research agenda
• Triennial consultations with the health service on priority themes: Listening for Direction¹⁷ • Research funding restricted to priority themes • Each research project required to have 50% funding from an organisation in the health service
Facilitating applied research
• Masters, PhD, and postdoctoral researcher training awards all require a placement in the health service • Each research project required to include decision makers in the health service as co-investigators • Decision support research syntheses are co-produced by researchers and people who can implement the results
Disseminating research
• Production of plain language research summaries on pressing service questions: Evidence Boost and Mythbusters • Support of virtual knowledge networks of researchers and decision makers in the priority theme areas • Organising regular face to face exchanges on questions/problems and research results in priority theme areas
Getting research used
• Funding and evaluating selected knowledge brokers; providing support and resources to other brokers • Providing regional workshops to the health service on tools and techniques for research use • Elite fellowships for decision makers in research use: executive training for research application (EXTRA)
(See www.chsrf.ca for further details)

FIGURE 5: ACTIVITES D'UNE AGENCE DE COURTAGE EN CONNAISSANCES, TIRE DE LOMAS ET AL, 2007

PLATEFORMES D'AC

Des plateformes d'application des connaissances (*'K. translation platforms'*) sont des 'entités' souvent nationales, destinées à favoriser les relations entre chercheurs, décideurs

politiques et les autres utilisateurs potentiels de la recherche. Elles sont en général coordonnées par des experts reconnus, possédant de bons réseaux de collaborateurs venant d’horizons différents et partageant des intérêts communs. Il peut s’agir de plateformes virtuelles, basées sur des échanges via des sites internet, ou des groupes de personnes qui se rencontrent physiquement. Elles sont formées lors d’événements particuliers ou de façon plus pérenne. Ces plateformes peuvent offrir des activités de courtage de connaissances, permettre d’identifier les acteurs clefs sur un sujet, partager des bases de données, synthétiser des connaissances, jouer un rôle de relai avec des instances gouvernementales, renforcer les compétences des membres du réseau...⁵⁶ (figure 4).

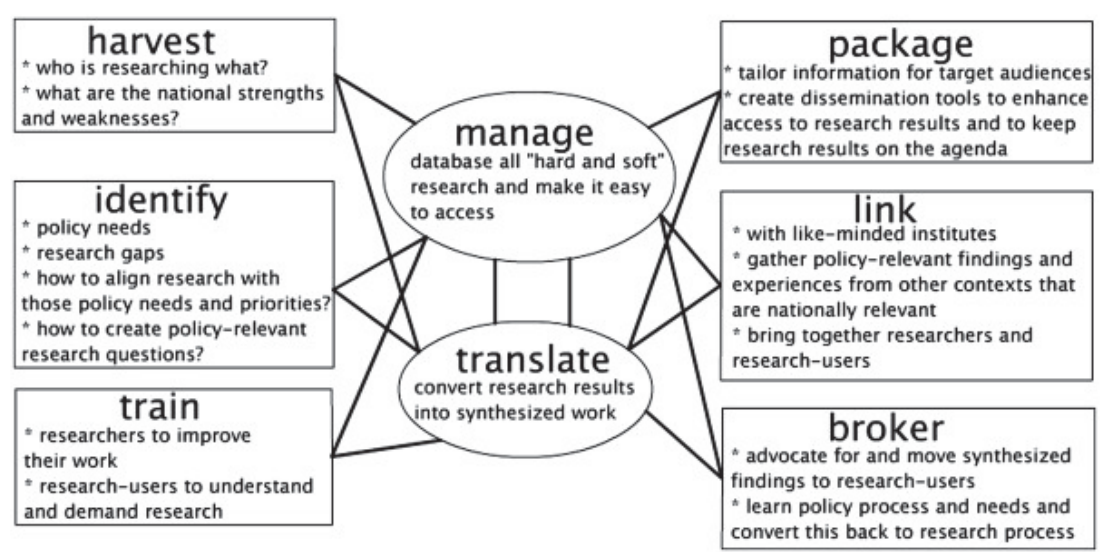


FIGURE 6: PLAN STRATEGIQUE D’UNE PLATEFORME D’AC EN ZAMBIE, TIRE DE KASONDE, 2012⁵⁴

EVALUATION DE LA QUALITE DES PLANS D’AC

Récemment, une équipe anglaise a proposé une grille d’évaluation de la qualité des plans d’AC inclus dans les protocoles de recherche⁵⁷ (table 1). Cet outil est proposé comme ‘*grille d’auto-évaluation des chercheurs et comme outil de vérification des institutions de recherche afin d’identifier les domaines à améliorer*’. Les auteurs ont testé cette grille sur 25 protocoles de recherche, tous préparés par la même institution, tout en invitant d’autres chercheurs à la valider.

TABEAU 1: CRITERES D’EVALUATION DES PLANS D’AC, RUPPERTSBERG, 2014⁵⁶

Définition du problème
Le plan d’AC décrit le problème de santé qui fait l’objet de la recherche, ainsi que son

importance pour les services de santé ou la santé. • Il décrit comment ce problème a été identifié. • Il identifie les futurs utilisateurs des résultats de la recherche. • Il décrit clairement des bénéfices attendus pour ces utilisateurs.
Implication des utilisateurs des résultats de la recherche
• Les futurs utilisateurs ont été activement impliqués dans la préparation du protocole de recherche (des preuves existent dans le protocole). • Le plan d'AC décrit comment les utilisateurs seront impliqués dans la conduite ou le management de la recherche. • Le plan d'AC décrit comment les utilisateurs seront impliqués dans la dissémination et l'implémentation des résultats de la recherche.
Implication des patients et du public
• Le protocole amène des preuves que les patients ou le public ont été impliqués dans le développement du protocole. • Le protocole décrit comment les patients ou le public seront impliqués dans la conduite ou le management de la recherche. • Le protocole décrit comment les patients ou le public seront impliqués dans la dissémination et l'implémentation des résultats de la recherche.
Dissémination et implémentation
• Le protocole décrit les raisons qui ont déterminé le choix des modes de dissémination prévus ainsi que les modes d'implémentation des résultats de la recherche. • Le protocole décrit comment les stratégies de dissémination et d'implémentation s'appuient sur les ressources existantes et seront durables. • Il est décrit comment le processus et les résultats de la recherche seront utilisés. • Des réseaux sont clairement identifiés pour le partage des résultats. • Il existe un plan qui assure que tous les matériels et produits disséminés seront adaptés et formatés selon les besoins des utilisateurs.
Planning, management et évaluation de l'action d'AC
• Le calendrier des activités d'AC est présenté. • Les ressources nécessaires (humaines, matérielles et financières) sont identifiées. • L'expérience en matière d'AC des investigateurs de la recherche est décrite. • La proposition indique comment l'appropriation des résultats par les utilisateurs peut être mesurée.

D'un point de vue opérationnel, l'AC ne se conçoit que de manière planifiée et organisée, sans quoi il y a très peu de chances que les résultats de la recherche soit traduits en politiques de santé⁵⁴.

4 DETERMINANTS DE L'AC

Les articles décrivant l'application des connaissances scientifiques dans l'élaboration des politiques de santé sont très rares⁵⁸ et encore plus rares dans les pays à ressources limitées. Une revue systématique conduite en 2011, couvrant 13 bases de données et visant à documenter cette utilisation n'a pu inclure aucune étude conduite dans un pays à revenus limités⁵⁹.

EN GENERAL

Une revue systématique conduit en 2002 a résumé les conclusions de 24 études sur l'utilisation des preuves de la recherche par les décideurs politiques⁶⁰. Cette revue a montré que les principaux facteurs facilitant de cette utilisation étaient les contacts personnels entre chercheurs et décideurs (n=13/24), la pertinence et la rapidité des recherches (*'timeliness'*) (n=13/24 études) et l'existence de résumés avec de recommandations ciblant les décideurs (n=11/24).

La plupart des obstacles rapports étaient le manque de contact personnels en chercheurs et décideurs (n=11/24), le retard et le manque de pertinence de la recherche (9/24), la méfiance mutuelle entre chercheurs et décideurs (n=8/24) et des problèmes budgétaires ou des luttes de pouvoir (n=7/24). D'autres facteurs sont également cités comme l'inadéquation du système de valorisation des chercheurs qui est encore presque exclusivement basé sur le nombre et la qualité des articles qu'ils publient et sur les budgets qu'ils obtiennent plutôt que sur l'application de leurs découvertes.

DANS LES PAYS A REVENUS LIMITES

Après un inventaire de la littérature en mai 2012 et le maintien d'une veille bibliographique entre cette date et juillet 2014, nous n'avons pu identifier que 7 articles publiés dans des revues scientifiques sur les barrières ou les facteurs favorisant l'influence de l'AC sur les politiques (tableau 3).

Les 7 études concluent sous une forme ou sous une autre à la nécessité de rapprocher chercheurs et décideurs (tout en définissant bien les rôles de chacun⁶¹).

TABEAU 2: BARRIERES ET FACTEURS FAVORISANT L'AC DANS LES PAYS A REVENUS LIMITES

Auteur, date, lieu, référence Type d'étude	Facteurs favorisants ou barrières
Gholami, 2013, Iran ⁶² Enquête dans 9 universités médicales	Identification d'obstacles : - Défaut d'implication des universitaires/chercheurs dans l'élaboration des politiques - Manque d'interactions entre les chercheurs et les utilisateurs potentiels des résultats de la recherche
Harpham, 2006, Vietnam ⁶³ 1 cas d'étude	Identification de facteurs favorisants : - Relations entre pourvoyeurs d'information et décideurs établies tôt

	- Preuves considérées comme rigoureuses et fournies au moment opportun
Woelk, 2009, Mozambique, Afrique du sud et Zimbabwe ⁶⁴ 3 cas d'étude	Identification de facteurs favorisants : - Avoir une expérience dans le domaine de l'AC, - Faire intervenir des "Champions d'AC", - Disposer de réseaux de collaborations, Impliquer les chercheurs dans les processus d'élaboration des politiques
Lavis, 2010, 10 pays à revenus limités interview de 308 chercheurs	Identification de facteurs favorisants : - Existence de structures et de processus pour rapprocher chercheurs et leurs audiences potentielles - Etablissement ou maintien de partenariats entre eux - Présence de gestionnaires de programmes et de décideurs politiques parmi les cibles de l'AC
Bergstrom, 2012, Ouganda ⁶⁵ Interviews de gestionnaires de programmes	Identification de facteurs favorisants : - Disponibilité en ressources humaines et financières pour développer les actions d'AC
Nabyonga, 2012, Ouganda ⁶¹ Revue littérature et Interview de 15 décideurs politiques et 2 chercheurs	Identification de facteurs favorisants : - Contexte politique favorable et apportant un soutien, ouvert au changement (profiter des 'fenêtres d'opportunité') - Renforcement institutionnel de l'AC, y compris la formation des décideurs politiques (à comprendre la recherche) - La recherche doit fournir des preuves à temps, de bonne qualité, contextualisée, crédible, avec des recommandations applicables, des messages formatés pour leur cible - Etablissement de partenariats chercheurs-décideurs, mais séparation des rôles entre eux - Renforcement du rôle du Ministère de la santé pour coordonner la recherche et disséminer les résultats - Recours à des courtiers en connaissance, à des 'champions de l'AC'
Koon, 2013, plusieurs pays à faibles ou moyens revenus ⁶⁶ Revue de 92 articles	Identification de facteurs favorisants : - Proximité des producteurs de connaissances avec les décideurs

6 CONCLUSION

L'Application des Connaissances recouvre un ensemble de notions largement analysées et théorisées dans la littérature anglophone et en particulier chez les canadiens. Il n'en existe pas de définition, ni de formule, ni de cadre unique⁶⁷. Cependant, tous les spécialistes s'accordent maintenant à la décrire comme un processus non linéaire, itératif et interactif, spécifique à chaque contexte, c'est-à-dire comme un processus riche et complexe. En outre,

l'AC prend place dans un cadre complexe, celui des systèmes de santé et des processus politiques⁶⁸.

L'AC fait « se rencontrer la pureté de la science avec le pragmatisme de la politique »¹⁴.

Quelques études décrivent et analysent des actions d'AC dans les pays développés (au Canada, surtout) mais très peu décrivent des expériences dans les pays à revenus limités.

B- LANGAGE UNIFIE DE MODELISATION



Etat de l'Art - UML

Source: <http://www.technologies-methodes-it.com/r-et-d/leligibilite-au-cir-gravite-autour-du-depassement-de-letat-de-lart/>

1. INTRODUCTION

1.1 L'APPLICATION DES CONNAISSANCES: UN PROCESSUS COMPLEXE

L'Application des Connaissances (AC) peut donc être vue comme un processus complexe, non-linéaire, multi-directionnel, impliquant de nombreux acteurs. Il intervient au sein du système de la santé qui est lui-même complexe, au sens qu'il s'agit d'un ensemble de parties interconnectées formant un ensemble intégré⁶⁹. L'adjectif complexe indique que ce système possède des propriétés qui ne sont pas nécessairement prévisibles à partir des seules propriétés de ses parties⁷⁰.

L'approche systémique est un outil naturel très puissant destiné à modéliser systèmes et situations de la vie réelle. Cette approche permet l'analyse de systèmes complexes, en mettant l'accent sur l'interdépendance et la nature interactive des éléments du système⁷¹. Comme exemple, une situation complexe comme la gestion d'une épidémie de choléra par le Dr John Snow à Londres au 19^{ème} siècle, peut être modélisée grâce à cette approche⁷². Nous illustrerons les aspects théoriques de ce chapitre par des exemples tirés de cette situation. (Nous empruntons ici à Golden⁷³ sa façon d'explicitier la modélisation d'un système complexe, tout en développant notre propre exemple.)

Un système comprend des éléments, qui présentent des états, produit des données, est animé de flux, de comportements, dans un cadre temporel donné⁶⁹. En conséquence,

- Dans l'exemple de l'épidémie de choléra à Londres, le *système* peut être décrit comme l'ensemble de médecins (un médecin épidémiologiste, John Snow), une maladie (le choléra), son agent pathogène causal (le *vibro cholerae*), une pompe à eau et sa poignée (source de l'épidémie de choléra) et des malades.
- Les *objets* sont des représentations du monde réel ou virtuel. De nombreux autres *objets* interviennent dans cet évènement mais ne sont pas nécessairement utiles à cette modélisation.
- Les *objets* cités passent par différents *états*, notamment par exemple ceux des pompes à eau de Londres qui peuvent passer du stade non contaminées au stade contaminées.
- Des *données* ont été produites par le système, comme par exemple le rapport d'observation du Dr John Snow sur le nombre de cas incidents hebdomadaires.

- Des *flux* ont circulé : des messages ont été échangés entre le Dr John Snow et les autorités de Londres au sujet de la source probable d'épidémie. On peut aussi identifier des flux d'activités, comme le fait de retirer la poignée de la pompe à eau (et donc de stopper la diffusion de l'épidémie).
- Des *comportements* qui sont des actions entraînant les modifications des objets du système.

1.2 MODELISATION D'UN SYSTEME

Modéliser un système consiste donc à identifier ses composants, leurs interactions, leurs règles d'évolution, afin de prévoir son comportement théorique. Modéliser un système permet ainsi de créer une représentation structurée d'une réalité parfois complexe, adaptée au niveau de lecture de l'utilisateur, mais sans simplification.

Une méthode de modélisation repose sur une démarche (ou un processus opératoires : une méthode), un ou des langages (comme ensemble de constructions plus ou moins formelles permettant la représentation) et des outils logiciels supportant les modèles, les langages et la démarche.

La démarche classique, que nous utiliserons dans cette thèse, passe par l'analyse de phénomènes observés, en phases successives de décomposition / déconstruction de sous-systèmes (d'ensembles de tâches par exemple), suivies de reconstructions, pour finir par l'extrapolation générique d'un modèle final. Dans notre exemple, après l'observation et l'analyse fines des événements liés à l'épidémie de choléra, on peut en déduire comment se déroule en général la reconnaissance d'un phénomène épidémique, ainsi que l'identification de sa source et la mise en œuvre de moyens pour l'enrayer. La modélisation permettra d'anticiper les effets- cascade si l'un des éléments du système est modifié.

1.3 INTERET DE MODELISER LE PROCESSUS D'APPLICATION DES CONNAISSANCES

La modélisation du processus de translation des connaissances présente plusieurs intérêts. Il permet de proposer une sémantique unifiée et formelle à des concepts manipulés par des professionnels et des non professionnels œuvrant dans des domaines de travail variés et usant de jargons ou de langages différents.

On a en effet vu que la translation des connaissances implique l'intervention d'acteurs d'horizons très variés : chercheurs, professionnels de la santé publique, décideurs politiques, société civile, médias... Pour faire travailler de concert ces personnes, il paraît utile de développer des outils formels mais suffisamment simples pour faciliter le raisonnement de manière unifiée et cohérente, associée à une compréhension claire des concepts sous-jacents.

La modélisation peut générer un consensus sur les termes employés, lever des ambiguïtés, et améliorer la communication entre les acteurs du système et de sa modélisation.

1.4 LES METHODES DE MODELISATION EXISTANTES

A l'heure actuelle, il existe différentes approches et formalismes de représentation de modèles associés.

La méthode MERISE, « Méthode d'Etude et de Réalisation Informatique pour les Systèmes d'Entreprise, est une méthode systémique parmi les plus utilisées pour la conception de Systèmes d'Information (SI)⁷¹. Elle est présentée comme une méthode complète utilisant 4 niveaux d'abstraction (conceptuel, organisationnel ou logique et physique ou opérationnel) associés à des modèles afférant aux données et aux traitements, et un niveau complémentaire organisationnelle afférant aux choix des divers types de ressources nécessaires. La stratégie de modélisation peut être perçue comme une « dynamique séquentielle descendante », c'est à dire partant du domaine conceptuel jusqu'au niveau de la gestion/maintenance physique du système⁷⁴. On parle de cycle de vie MERISE en V (figure 1).

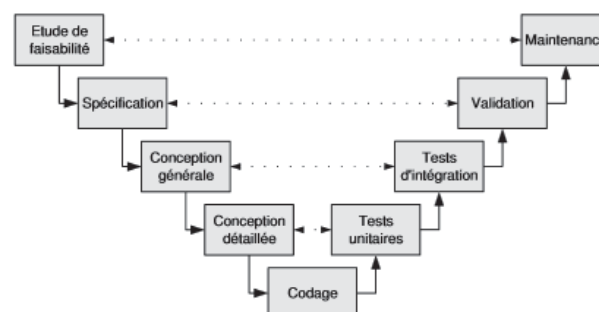


FIGURE 7: LE CYCLE DE VIE EN V DE LA METHODE MERISE, REPRODUITE DE GERARD⁴

Cette méthode est réputée adaptée à des projets de mise en place de systèmes d'information au sein d'organisations de taille raisonnable et dont le domaine est bien maîtrisé.

Les méthodes orientées objet issues du génie logiciel (OMT Rumbaugh, OOSE Jacobson OOA et OOD G Booch)^{75,76}, ont peu à peu supplanté les méthodes classiques, du fait qu'elles permettaient d'intégrer les données et les traitements au sein même de l'objet et proposaient des cycles de développement incrémentaux plus souples facilitant les révisions et améliorations successives.

Sous l'impulsion de l'Object Management Group (OMG) ces méthodes ont adopté un langage unique dénommé en anglais : Unified Modeling Language, UML. Nous nous sommes intéressés de plus près à cette approche et à ce langage car ils sont couramment employés dans des secteurs variés. De plus, l'UML peut être utilisé dans des logiciels disponibles au Cambodge et qui peuvent nous procurer deux types de résultats : le codage informatique ainsi que des schémas intuitivement compréhensibles.

2. LE LANGAGE UNIFIE DE MODELISATION (UML)

Dans ce chapitre, nous présentons brièvement les caractéristiques générales de la méthode et détaillons les outils les plus utilisés (<http://www.uml.org/>).

2.1 GENERALITES

L'UML est un langage de modélisation complexe, résultat de la fusion des langages issus des trois méthodes différentes développées entre 1980 et 1995 par Grady Booch, James Rumbaugh et Ivar Jacobson. La collaboration au sein de l'OMG a abouti à un ensemble d'outils qui permettent d'analyser, de modéliser, et de représenter des systèmes suivant l'« Analyse Orientée Objet et Design » (AOOD)⁷⁷. Ces outils s'appuient sur une notation standardisée pour spécifier, construire et documenter des systèmes.

La principale caractéristique d'UML est sa polyvalence (sa capacité à être utilisée de manière générique) : il peut s'adapter à des domaines très variés et a constamment évolué pour s'adapter, entre autres, aux besoins changeants de l'industrie et du secteur tertiaire tel que

le secteur bancaire. De plus, ce langage peut être aisément traduit en code orienté objet, tels que Java, C # ou Visual Basic NET.

Dans sa version la plus récente, UML offre des notations spécifiques pour décliner divers points de vue sur le système analysé : point de vue fonctionnel, point de vue structurel, point de vue dynamique, point de vue architectural et point de vue implémentation⁷⁸.

Chaque point de vue peut être représenté par divers types de diagrammes. Le tableau ci-dessous répertorie 14 types de diagrammes regroupés en deux catégories : ceux des modèles statiques et ceux des modèles dynamiques.

Les modèles statiques, également dits « de structure », décrivent les concepts et les composantes logiques des systèmes ou de leurs éléments (Tableau 1).

TABLEAU 3: DIFFERENTS TYPES DE DIAGRAMMES STATIQUES EN UML, ADAPTE DE MING, 2010⁷³

#	Type de diagramme	Description
1	Diagrammes de Classes	Ils définissent les caractéristiques des éléments d'un système et des relations entre eux.
2	Diagrammes de Paquets	Ils décrivent comment un système peut être séparé logiquement en différents sous-systèmes, de manière logique.
3	Diagrammes d'Objets	Ils montrent une vue complète ou partielle de la structure d'un modèle à un moment donné (un Objet est une instance de Classe).
4	Diagrammes de Compositions	Ils montrent comment un modèle est séparés en composants et décline les dépendances entre ces composants.
5	Diagrammes de Composites	Ils décrivent la structure interne d'une Classe et les collaborations que cette structure rend possibles.
6	Diagrammes de Déploiement	Ils montrent comment le système peut être déployé.
7	Diagrammes de Profil	Ils décrivent les méta-modèles.

Les modèles dynamiques ('*behavioral diagrams*' en anglais) capturent les états internes des objets d'un système et les collaborations entre ces objets (Tableau 2).

TABLEAU 4: DIFFERENTS TYPES DE DIAGRAMMES DYNAMIQUES EN UML

#	Type de diagramme	Description
8	Diagrammes de cas	Appelés Cas d'utilisation, ils modélisent les fonctionnalités clés d'un système et comment les utilisateurs (représentés par des acteurs) interagissent avec lui.
9	Diagrammes d'Etat	Ils représentent les différents états internes des objets d'un système dynamique.
10	Diagrammes d'Activité	Ils mettent en lumière les flux d'activités d'un système.
11	Diagrammes de Séquences	Ils décrivent, dans le temps, les communications entre des Objets en termes de séquences de messages.
12	Diagrammes de Communication	Ils permettent de modéliser la façon dont les groupes d'objets interagissent pour accomplir une tâche.
13	Diagrammes de Temps	Ils montrent les contraintes temps imposées aux objets.
14	Diagrammes d'interactions globales	Ils sont basés sur les diagrammes d'Activité et décrivent les liens entre les différents types de diagrammes.

Certains diagrammes sont davantage dédiés au déploiement de systèmes informatiques (tels que les diagrammes de déploiement). D'autres sont particulièrement utiles pour décrire des systèmes ou analyser leurs performances.

Les deux types de diagrammes, statiques et dynamiques, doivent être combinés pour élaborer des modèles complets et transposables en code informatique.

Nous décrivons ici les diagrammes clefs d'UML, utilisés dans le cadre de cette thèse.

2.1 LES CAS D'UTILISATION

Les cas d'utilisation sont un premier type d'outils UML fréquemment utilisés pour la modélisation de système. Ils sont souvent bâtis dans les premières étapes de la décomposition d'un système.

Les cas d'utilisation peuvent sembler visuellement excessivement simples, mais ils sont cependant essentiels dans le sens où ils décrivent les fonctions essentielles correspondant aux objectifs du système et comment ce dernier interagit avec les acteurs (humains ou ressources physiques) pour les réaliser⁷⁹.

Ils permettent donc également d'identifier les principaux acteurs d'un système, et les activités essentielles nécessaires pour atteindre un objectif. Les *acteurs* sont des personnes, des organisations ou des objets (ressources physiques). Selon les conventions UML, les

acteurs du système sont représentés par des figures humaines stylisées*. Les activités sont représentées par des formes ovales et les interactions par des lignes (figure 6).

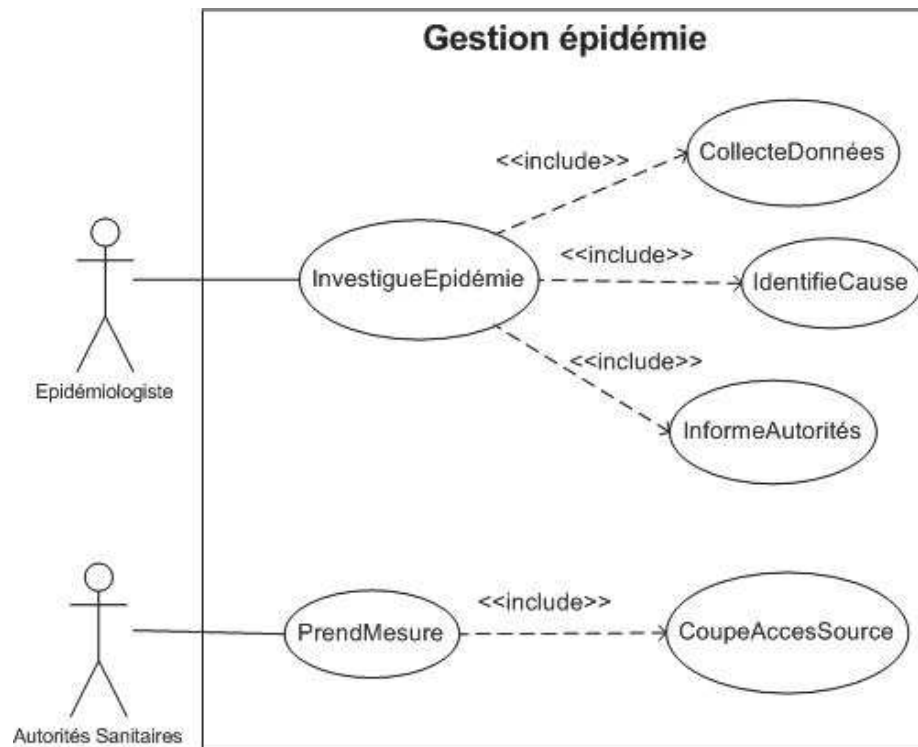


FIGURE 8: CAS D'UTILISATION DE LA GESTION D'UNE EPIDEMIE, EXEMPLE, UML

Ce cas d'utilisation présente les deux acteurs principaux de la gestion d'une épidémie (modélisée à partir de notre exemple sur le choléra à Londres au 19ème siècle), pour illustrer la théorie. Deux *acteurs* principaux sont identifiés : les épidémiologistes et les autorités sanitaires. Les épidémiologistes ont investigué l'épidémie, et pour cela nous représentons l'action *InvestigueEpidémie* qui comporte 3 sous-activités : la collecte des données, l'identification de la cause et l'information des autorités. Le deuxième acteur prend les mesures appropriées qui consistent à couper l'accès à la source de l'épidémie (une pompe à eau). Le cadre représente le *système* étudié : la gestion d'une épidémie.

Comme tous les diagrammes UML, un cas d'utilisation peut toujours être plus détaillé. Le niveau de précision dépend de l'objectif du modèle et de son/ses utilisateur/s. Un cas d'utilisation peut être accompagné d'une documentation complémentaire.

* Les acteurs ressources physiques peuvent aussi être représentés

2.2 LES DIAGRAMMES DE CLASSES

Le diagramme de classe constitue l'élément le plus fondamental de la 'modélisation orientée objet' et représente le schéma conceptuel d'un système. Il décrit la structure générique d'un système en modelant ses éléments (les *classes*) et leurs dépendances, c'est-à-dire les relations entre ces éléments.

Une *classe* regroupe un ensemble d'*objets* (appelées *instances*) ayant des propriétés (ou *attributs*) et des comportements communs. Les attributs décrivent les états possibles des objets. Ils sont caractérisés par des valeurs de divers types (booléen, numérique, caractères). Les comportements des classes sont définis par les *opérations*.

En langage UML, une classe est représentée par un rectangle comprenant 3 sections : celle du haut indique le nom de la classe, celle du milieu les propriétés ou attributs de cette classe, et celle du bas, les opérations invocables sur les instances de la classe*. Le nom de la classe doit obligatoirement apparaître mais les attributs et opérations sont optionnels et ne sont indiqués que si un certain niveau de détail est exigé.

Le diagramme de classes peut être complété par un diagramme d'objets (ou instances) représentant des exemples illustratifs.

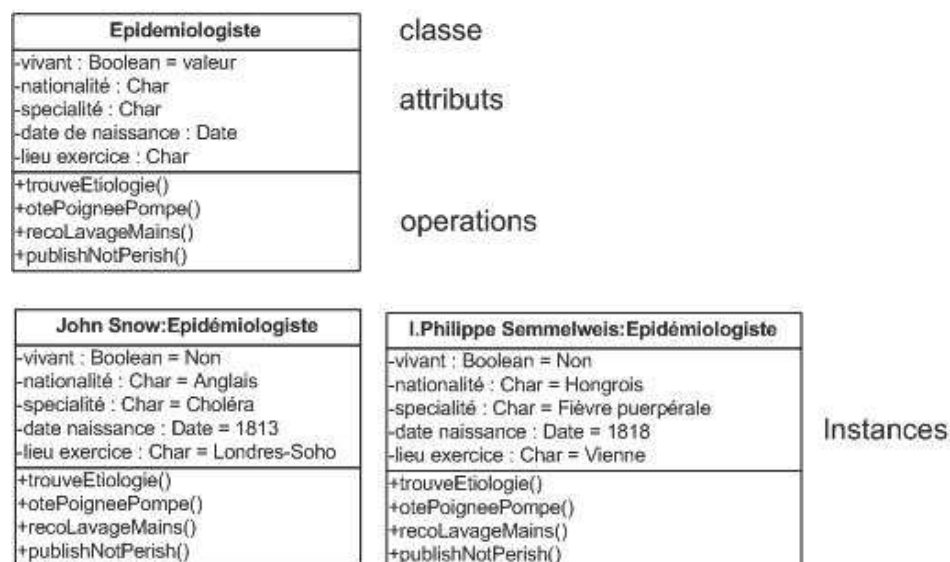


FIGURE 9: CLASSE ET INSTANCES EN LANGAGE UML, EXEMPLES

* Il existe aussi des propriétés de classe et des opérations de classe mais non invoquées ici

A titre d'exemple, John Snow et Ignace Philippe Semmelweis sont deux instances de la classe Epidémiologiste. Cinq de leurs attributs sont spécifiés ainsi que 4 opérations qu'ils ont (ou pas) effectuées.

Les liens entre les *classes* sont matérialisés par des *relations* spécifiques comme des associations simples ou des associations plus spécifiques (agrégation, composition et surtout spécification / généralisation). Les *relations* entre les *classes* sont symbolisées par des lignes (figure 4). Des symboles et des chiffres placés à chacune de leurs extrémités permettent de détailler le type et la force des relations entre classes (dénomination de la relation et multiplicités). Les relations peuvent être binaires ou multiples.

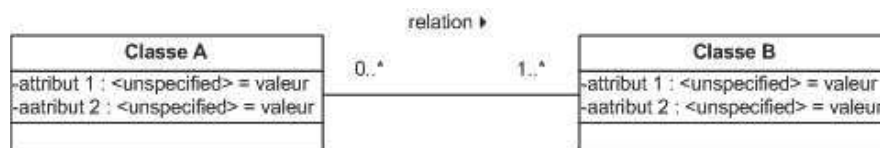


FIGURE 10: RELATIONS ENTRE CLASSES EN LANGAGE UML

Dans l'exemple ci-dessus, la classe A a une relation avec la classe B.

Les extrémités des relations indiquent leurs *multiplicités*, c'est-à-dire à combien d'objets elles peuvent être liées. '1' signifie : un et un seul ; '0' signifie : aucun ; '1..*' signifie : de 1 à plusieurs ; '0..*' signifie : de zéro à plusieurs. Dans l'exemple générique ci-dessus, 0 à plusieurs instances de la classe A sont en relation avec au moins une instance de la classe B.

La figure 6 décrit les différents types de relation possibles :

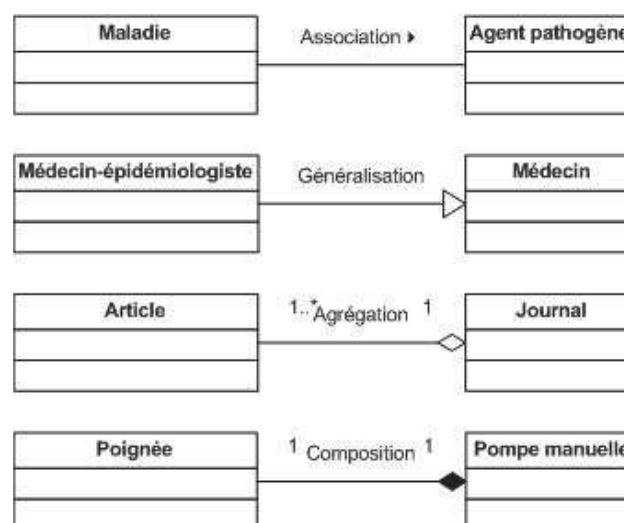


FIGURE 11: DIFFERENTS TYPES DE RELATIONS ENTRE CLASSES EN LANGAGE UML

- Les *associations*, qui indiquent une simple relation entre deux classes. Elles sont représentées par une ligne. Pour continuer l'exemple du Dr John Snow, la maladie 'cholera' avait une relation d'association avec l'agent pathogène '*Vibrio cholerae*'.
- Les *généralisations/spécialisations*, qui sont utilisées pour indiquer une relation d'héritage entre une classe et sa classe mère. Elles sont représentées par un triangle pointant vers la classe mère. La classe-enfant hérite de toutes les propriétés, opérations et relations de la classe-mère. De cette manière, à titre d'illustration, les 'médecins-épidémiologistes' sont une spécialisation de la classe 'épidémiologistes'.
- Les *agrégations* indiquent qu'une classe fait partie d'une autre. Le composant peut cependant avoir une 'vie propre', un certain degré d'indépendance. On indique ce type de relation en plaçant un losange vide du côté de la classe composite. Ainsi, par exemple, un article scientifique a une relation d'agrégation avec un journal (mais l'article peut exister sans le journal).
- Les *compositions* indiquent une relation de forte dépendance entre deux classes composant-composite. La multiplicité du composite ne peut prendre que la valeur 1. On indique ce type de relation en plaçant un diamant plein à l'extrémité de la ligne, coté composite. Par exemple la pompe à eau responsable de la diffusion de l'épidémie de choléra possédait une poignée, qui n'appartenait qu'à cette pompe et qui produisait de l'eau contaminée. Il y a donc une relation de composition entre cette poignée et cette pompe.

Un diagramme de classe représente donc et met en relation tous les éléments significatifs d'un système. Les diagrammes de classe font partie des diagrammes clefs d'UML, car ce sont ceux qui permettent de générer ensuite des codes de programmation. Dans le deuxième article du chapitre 2 de cette thèse, nous présentons un diagramme de classe, élaboré du point de vue du chercheur, pour représenter le processus et les obstacles rencontrés pendant la mise à jour de recommandations nationales pour le diagnostic et traitement de la pneumonie de l'adulte et de l'enfant au Cambodge.

Les diagrammes d'objets (instances) sont utilisés pour illustrer un modèle structurel représenté par un diagramme de classes ; ils permettent aussi de mieux expliciter les

multiplicités des associations. On en trouvera plusieurs exemples dans le chapitre 4 de cette thèse.

2.3 LES DIAGRAMMES D'ACTIVITES ET DE SEQUENCES

Une autre étape de la modélisation d'un système avec UML est souvent l'élaboration de diagrammes d'activité et de séquences. Il s'agit de représenter les flux d'activités transverses au système sans encore définir précisément les acteurs ou les propriétés des éléments en jeu.

Les diagrammes d'activité peuvent être une simple traduction algorithmique de cas d'utilisation. Ils donnent des indications temporelles, mettent en évidence les interactions synchrones et sont habilités à saisir les détails des domaines-experts. Ils permettent en outre de décomposer les séquences d'activités produites dans un système et leurs enchaînements logiques.

Par convention, un diagramme d'activité commence par un point plein (état initial) et se termine par un point cerclé (état final). Une transition entre 2 activités est représentée par une flèche, éventuellement étiquetée par une condition. Un branchement conditionnel est représenté par un losange d'où partent toutes les alternatives obligatoirement exclusives. On utilise aussi des fourches et des jonctions pour synchroniser les activités entre-elles (figure 3). On décrit un processus, sans forcément citer les acteurs impliqués.

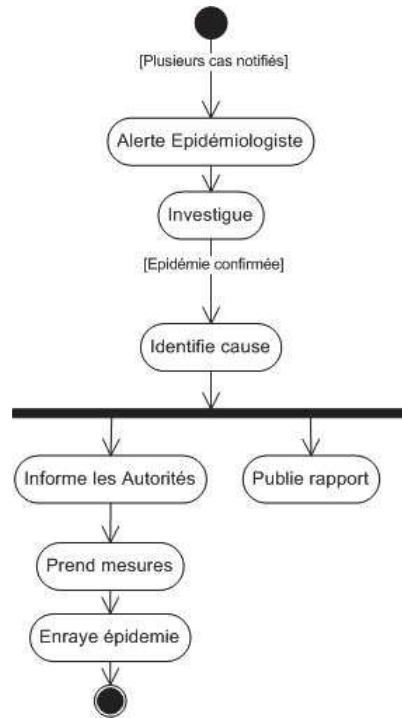


FIGURE 12: DIAGRAMME D'ACTIVITE, GESTION D'UNE EPIDEMIE, EXEMPLE SIMPLE, UML

Les diagrammes de séquences représentent également les activités conduites mais sont déclinées par *acteur* et *objets* en couloirs. Ils permettent d'observer la dynamique et la simultanéité de certaines actions, les interactions entre les acteurs et les échanges de messages entre eux. Un exemple de ce type de diagramme que nous avons construit pour analyser un système est présenté dans le chapitre 2 de cette thèse.

2.4 MESURE DE LA COMPLEXITE D'UN SYSTEME

La complexité d'un système peut être mesurée en analysant les diagrammes de classes UML et le type de relation entre les classes (association, agrégation, composition)⁸⁰. Cette mesure tient compte du nombre de classes potentiellement affectées par l'évolution d'une classe particulière. Si la classe A est en relation avec la classe B et peut en modifier les comportements, alors toutes les classes en relation avec la classe B peuvent aussi être affectées. La somme du nombre de classes potentiellement touchées par chaque classe du système représente la complexité globale du système.

2.5 MODELISATION UML AVEC LE LOGICIEL VISIO

Microsoft Visio* est un logiciel de graphisme qui permet de sélectionner des formes prédéfinies et de les adapter afin de concevoir différents types de diagrammes. L'extension UML 2.2 de ce logiciel permet de modéliser les différents diagrammes UML et de les transposer en langage de programmation, facilitant ainsi les phases de mise en œuvre des modèles.

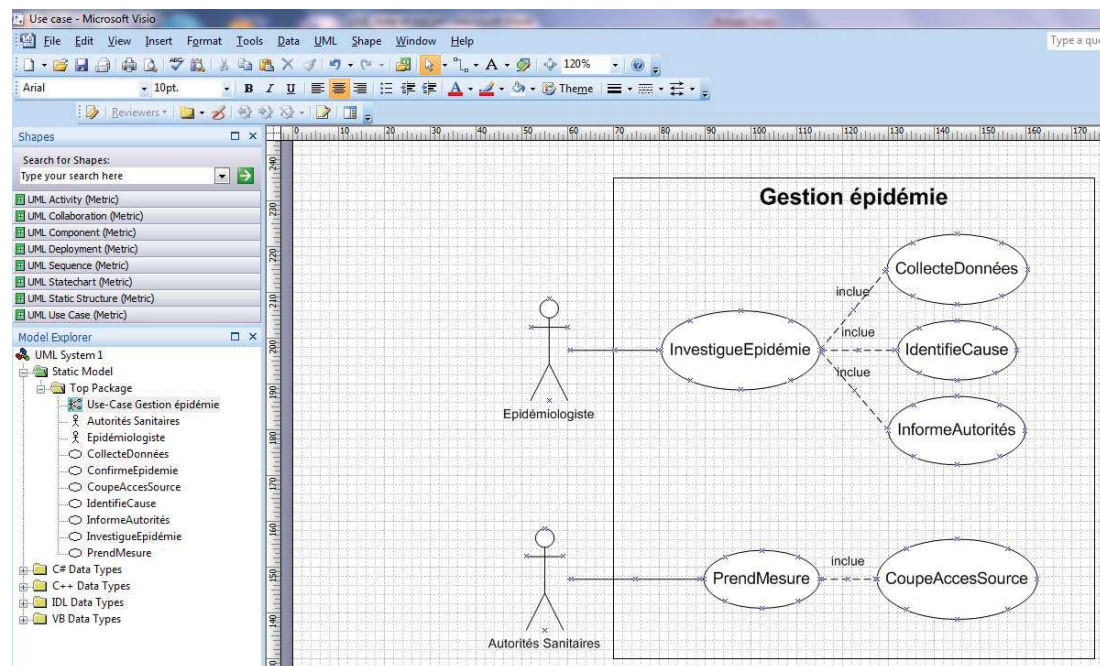


FIGURE 13: INTERFACE DU LOGICIEL VISIO POUR LA MODELISATION UML

Un des avantages du logiciel Visio pour la modélisation UML tient en ce que les diagrammes de classe peuvent être directement convertis en codes de programmation C#, C++ ou Visual Basic. De plus, ces diagrammes génèrent automatiquement de la documentation qui peut être sauvegardée sous format Word.

3. BREVE REVUE DE LITTERATURE : MODELISATION UML DANS LA RECHERCHE EN SANTE

3.1 CONTEXTE ET OBJECTIFS

* Logiciels Visual Studio.NET 2003 Enterprise Architect, ou Microsoft Visio 2000

Les ouvrages sur d'UML décrivent surtout son utilisation dans l'industrie, notamment dans le secteur du génie logiciel. Nous avons conduit une revue systématique de la littérature publiée dans les journaux scientifiques référencés dans la base d'articles Medline, afin de répondre aux questions suivantes :

- UML est-il utilisé dans le domaine de la santé, et si oui, avec quels objectifs ?
- Quels sont les outils UML les plus fréquemment utilisés ?
- Quelles sont les forces et limites de ce langage et de l'approche de modélisation objet, telles que rapportées par les auteurs ?

3.2 METHODES

La revue a été menée en octobre 2013, via le moteur de recherche Pubmed, (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), explorant la base de données Medline. La stratégie de recherche a reposé sur une combinaison de mots clefs (UML, recherche, processus, unified modelling programming languages, voir tableau 3). Il n'y avait pas de restriction de langue de publication ni de date. Après exclusion des doublons et des articles ne correspondant pas à la recherche, 57 articles ont été retenus.

TABEAU 5: STRATEGIE DE RECHERCHE, REVUE DE LITTERATURE SUR UML ET RECHERCHE EN SANTE

Recherche	Résultats
(UML[All Fields] AND ("research"[MeSH Terms] OR "research"[All Fields])) AND process[All Fields]	68 références
unified[All Fields] AND modelling[All Fields] AND ("programming languages"[MeSH Terms] OR ("programming"[All Fields] AND "languages"[All Fields]) OR "programming languages"[All Fields] OR "language"[All Fields] OR "language"[MeSH Terms])	39 références
unified modeling language[Text Word] AND health[Text Word]	23 références
Doublons	29
Exclus	44
Inclus	57

Les abstracts et articles en accès libre (directement ou via HINARI ou Google scholar) ont été téléchargés puis analysés avec l'application web 2.0 Dedoose. Ce logiciel est utilisé par les chercheurs de diverses disciplines recourant à l'analyse qualitative et aux méthodes mixtes de recherche (associant les analyses quali- and quantitatives). Les documents téléchargés dans cette application peuvent être codés par le ou les lecteur/s au long de leur lecture, à la

recherche de thèmes particuliers ou récurrents. A chaque document sont également assignés des «descripteurs», qui sont des informations d'identification décrivant les sources des documents (auteurs, journal, année de publication).



FIGURE 14: INTERFACE DE L'APPLICATION DEDOOSE

3.3 RESULTATS ET DISCUSSION

Les 57 articles identifiés ont été publiés entre 1998 et Octobre 2013, ce qui correspond à une médiane de 4 articles par an (écart interquartile 3-6) avec une progression minime mais significative d'année en année. En 2008, 9 articles ont été référencés dans Medline, dont 3 rapportant l'utilisation d'UML pour de la programmation dans le domaine du Cancer.

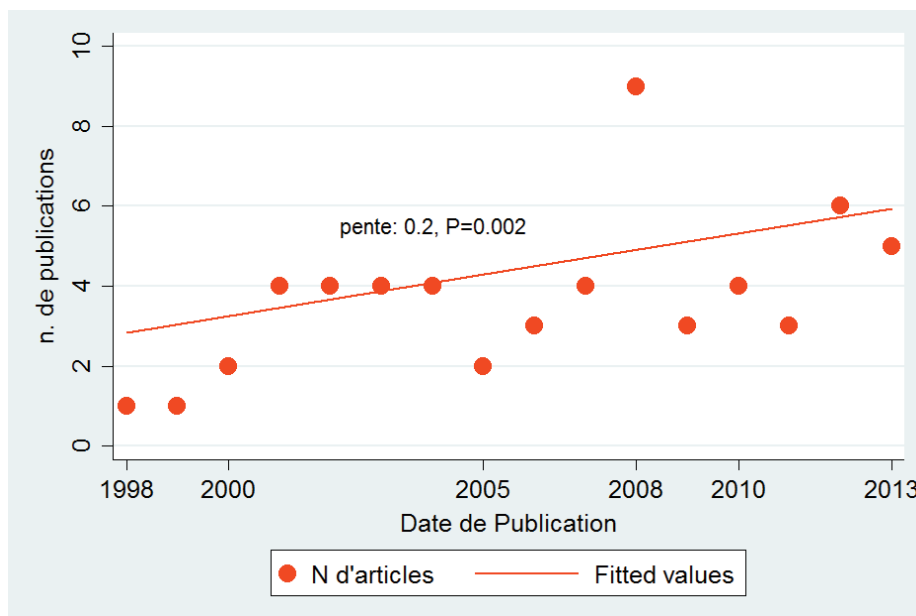


FIGURE 15: PUBLICATIONS FAISANT REFERENCE A L'UML, MEDLINE, OCTOBRE 2013

Seuls 21 articles sur 57 (36.8%) étaient en accès libre dans leurs versions complètes. Pour les autres seuls l'abstract était accessible.

FONCTION D'UML DANS LA RECHERCHE EN SANTE

Dans plus d'un tiers des cas, (n=26/57) UML a été utilisé pour **développer** des programmes, des systèmes d'information ou des logiciels : des systèmes permettant l'interopérabilité entre différents systèmes d'information⁸¹⁻⁹¹, des outils d'aide à la décision diagnostique⁹²⁻⁹⁶ ou thérapeutique⁹⁷, des programmes d'information de santé⁹⁸⁻¹⁰¹,¹⁰², des bases de données d'images¹⁰³, l'automatisation de bases de données de population¹⁰⁴, des systèmes de « e-santé »¹⁰⁵, un système juridique liés aux soins de santé⁹⁷, un système informatique pour adapter l'environnement à des personnes dépendantes¹⁰⁶ (Voir en annexe 1, Tableau 3, les extraits d'articles avec classification, auteurs, dates et références).

Dix-huit articles sur 57 proposaient **des représentations schématiques** de processus de soins^{98,107-111}, de fiches de postes ou flux de travail^{86,112-116}, d'essais cliniques (ré-engineering)^{117,118,119,120,121}, de guides cliniques¹²², d'architecture d'information sur la santé¹²³, de système biologique¹²⁴ ou d'erreurs humaines dans un système de support à la décision¹²⁵ (Annexe 1, Tableau 4).

Huit articles décrivaient l'utilisation d'UML **pour améliorer** l'efficacité de systèmes¹²⁶⁻¹²⁹, la qualité^{130,131} ou la comptabilité entre des systèmes^{132,133}, la description de processus¹⁰⁹ (Annexe 1, Tableau 5).

Finalement, six articles s'intéressaient à l'**évaluation** de projets, leur faisabilité^{134,135}, fiabilité¹³⁶, efficacité¹³⁷, l'impact d'une action¹³⁸ ou les barrières à la conduite d'une étude¹³⁹ (Annexe 1, Tableau 6).

Nous n'avons trouvé aucune étude publiée évaluant la complexité d'un système via des diagrammes de classes.

LES DIAGRAMMES PUBLIES

Dans les 21 articles complets, nous avons retrouvé 7 types de diagrammes UML (tableau 4). Le type de diagramme le plus souvent publié est le diagramme de classe (n=12, 57.1%), dont la caractéristique est de pouvoir présenter l'ensemble d'un système. Les cas d'utilisation illustrent près d'un tiers des articles rapportant l'utilisation de modélisation UML. Un article présente à lui seul 6 types de diagrammes UML¹⁰².

TABLEAU 6: DIFFERENTS TYPES DE DIAGRAMMES UML PUBLIES

Type de diagrammes	n (%) / 21 articles complets	Auteurs, références
Diagrammes de classe :	12 (57.1%)	Goossen ¹²³ , Lebozec ¹⁰³ , Calvillo ⁹⁹ , Bonacina ¹⁰² , Bornberg ¹⁰⁸ , Ruggieri ⁸⁹ , Speedie ¹¹⁸ , Mohanty ⁸⁴ , Phillips ⁸¹ , d'Acierno ⁹⁶ , Dominguez ⁹⁵ , Lopez ¹³²
Cas d'utilisation	6 (28.6%)	Lebozec ¹⁰³ , Bonacina ¹⁰² , Shiki ⁸⁶ , Speedie ¹¹⁸ , Stav ¹⁰⁶ , Shiki ¹²⁸
Diagrammes d'activité	4 (19.0%)	Goossen ¹²³ , Shiki ⁸⁶ , Fridsma ⁸³ , Dominguez ⁹⁵
Diagramme d'état	2 (9.5%)	Bonacina ¹⁰² , Perez ¹³¹
Diagrammes de collaboration	1 (4.8%)	Lebozec ¹⁰³
Diagramme de séquence	1 (4.8%)	Bonacina ¹⁰²
Diagramme de déploiement	1 (4.8%)	Bonacina ¹⁰²
Aucun diagramme UML	3 (14.3%)	Cook ¹¹² , Amin ⁸⁴ , Carvalho ¹²⁰

AVANTAGES ET LIMITES DE L'UML TELS QUE DECRITS PAR LES AUTEURS

Les avantages et limites d'UML ne sont évoqués que dans certains des 21 articles complets. Six auteurs explicitent les avantages d'UML, alors que 3 rapportent des difficultés lors de son utilisation.

AVANTAGES

Pour Lopez¹³², les profils UML présentent de nombreux avantages tels que la notation graphique, l'extensibilité à d'autres domaines, la disponibilité de logiciels spécifiques, la génération de code et la possibilité d'évolution vers des outils plus performants correspondant aux besoins d'harmonisation internationale.

Lebozec¹⁰³ loue l'«expressivité, la concision et la nature modulaire» d'UML. UML serait utile pour identifier les éléments d'un système et passer ensuite au niveau 'programmation du système'. Il montre que la lisibilité graphique du modèle UML permet aux développeurs de partager leurs travaux avec les non-experts qui peuvent en apprécier la complexité et valider les modèles avant programmation.

Ruggieri⁸⁹, plus sobre, énonce qu'il n'y a pas d'avantage particulier à utiliser UML dans son domaine (développement de terminologie), à part qu'il est utilisé dans d'autres domaines de standardisation de l'information en santé.

D'après Shiki⁸⁶, le principal avantage d'UML est sa capacité à spécifier clairement et simplement des étapes complexes de modélisation. Il permet de comparer différents systèmes grâce à son langage standardisé.

Speedie¹¹⁸ reconnaît à UML sa capacité à construire des modèles précis, sans ambiguïté, et complets. Il le dit très flexible et apprécie que la syntaxe et la sémantique utilisées permettent ensuite le développement de logiciels dans des langages indépendants.

Fridsma⁸³ rapporte que UML était suffisamment expressif pour traduire la sémantique des concepts d'un essai clinique qui sont articulés en domaines-experts et pour ensuite développer une application informatique.

Carvalho¹¹⁹ estime que la modélisation UML a montré son fort potentiel en matière d'analyse d'intervention de santé telles que la comparaison de l'efficacité d'essais cliniques.

Le formalisme graphique et visuel peut faciliter une compréhension commune entre les acteurs de différents milieux.

LIMITES

Pour Lopez¹³², une des limites des logiciels de modélisation UML couramment utilisés est le manque d'outils pour valider la cohérence des modèles élaborés à partir des divers types de programmes. Il souligne que Visio R-MIM Designer Pro fournit cette fonctionnalité, mais les modèles qui en résultent ne peuvent pas être traités par des outils UML classiques. Il cite d'autres limitations résultant de l'incompatibilité des logiciels existants (IBM / Eclipse SDK).

Shiki¹²⁸ estime que UML peut être un outil utile pour clarifier les processus impliqués dans un emploi mais il faut adapter les outils UML lorsque l'on veut prendre en compte la notion de temps.

Goossen¹²³ rapporte qu'il fut difficile pour son équipe de définir le niveau de détail requis pour leur modélisation des soins infirmiers.

4. CONCLUSION

UML grâce à son langage riche et ses outils facilitant la visualisation, la spécification et la documentation des composants systémiques, s'est avéré efficace pour de nombreuses équipes de chercheurs en santé ces 15 dernières années, notamment pour l'analyse de systèmes complexes, tels que les travaux sur l'efficacité des essais cliniques.

L'utilisation de plus en plus répandue d'UML s'explique aussi par sa capacité d'évolution vers la programmation informatique, sans contrainte de choix de langages de programmation puisque C++, C#, Java et VB sont compatibles. La transcription en langage codé se fait de façon automatique à partir de certains diagrammes UML, notamment les diagrammes de classes. L'UML est ainsi particulièrement adapté au transfert vers l'ingénierie industrielle.

UML paraît donc être un outil de modélisation suffisamment souple, générique, complet, rigoureux et standardisé pour modéliser le processus d'appropriation des connaissances. Les raisons en sont qu'il permet la description préalable de l'existant, pour ensuite élaborer des modèles génériques. De plus, son formalisme visuel peut faciliter la compréhension des modèles entre des acteurs de différents milieux. Il peut ainsi être utilisé comme média de

communication et de développement pour les théoriciens et les praticiens. La souplesse de ce langage, permet des représentations normalisées sans simplification à outrance. Alliée à son extensibilité à d'autres domaines d'application, cette souplesse a contribué à sa popularité auprès des équipes multidisciplinaires.

En revanche, le niveau de détails possible pourrait inciter modélisateurs et utilisateurs d'UML à s'égarer et perdre de vue l'essentiel. Nous comprenons que la modélisation devra se faire en processus itératifs, en étapes successives, avec vérification au terme de chaque étape, pour s'assurer que le modèle reste à la fois précis et réaliste tout en restant toujours relié à son contexte. L'intégration d'une ligne du Temps qui existe au niveau des diagrammes de séquence mais encore absente au niveau des diagrammes d'activité ainsi que la gestion globale de la cohérence des divers diagrammes font partie des quelques points d'amélioration possibles. Il serait également intéressant de développer des méthodes d'estimation de la complexité des systèmes via les diagrammes de classe.

A ce stade, UML est le meilleur outil disponible, et qui justifie son choix pour cette thèse. Nous l'utilisons pour identifier les points communs et les déterminants de diverses interventions d'application des connaissances, notamment celle du réseau CALIBAN.

CHAPITRE 2 : CAS D'ETUDE

CALIBAN, UNE INTERVENTION D'APPLICATION DES CONNAISSANCES



Professeur Charles Mayaud, projet SISEA, Hôpital Provincial de Takéo, Cambodge 2010

1- LE PROJET CALIBAN : PRODUCTION ET DISSEMINATION DE CONNAISSANCES SUR LES PNEUMONIES COMMUNAUTAIRES ACQUISES AU CAMBODGE

Contexte

De 2007 à 2010, l'étude SISEA, mise en place par l'Institut Pasteur au Cambodge (IPC) a décrit l'épidémiologie des infections respiratoires basses traitées dans deux hôpitaux provinciaux du Cambodge. Les résultats de cette étude ont été disséminés via de nombreuses publications scientifiques^{16,17,140-145}, des conférences nationales et régionales. Cependant, à la fin de l'étude, la plupart de ces résultats restaient inaccessibles aux médecins cambodgiens. Les chercheurs de l'IPC alors ont développé une action d'application des connaissances, via la création d'un groupe de travail multidisciplinaire, le groupe CALIBAN (pour "Community-Acquired Lung Infections, Bacteria and Antimicrobial Network").

Malgré une réduction significative de leur incidence depuis le début des années 1990, les pneumonies communautaires acquises (PCA) et autres infections respiratoires basses (LRI) représentent toujours la seconde cause de mortalité. C'est en particulier la cause principale de morbidité infantile chez les moins de cinq ans. Améliorer les pratiques et la prise en charge de la PCA a été identifiée comme une priorité au niveau international. Cet objectif est le point de départ de l'ensemble de ce travail qui s'inscrit en conséquence dans un contexte d'approche heuristique de cette amélioration.

Dans le contexte cambodgien, la problématique liée à la PCA et plus globalement aux LRI représente une des causes majeures de mortalité infantile. La PCA a été mise en cause dans quasiment la moitié des décès enregistrés en 2008 chez les enfants de moins de cinq ans. Beaucoup d'inconnues subsistent encore quant à l'étiologie de la PCA et des LRI et leur incidence réelle est sous-estimée du fait d'erreurs ou d'impossibilités de diagnostic. En conséquence, et pour beaucoup du fait du manque de laboratoires suffisamment équipés, la PCA n'est pas systématiquement confirmée et validée par des tests microbiologiques. De même, aucune structure permettant la centralisation, la consultation et l'échange de données n'existe. Jusqu'en 2012 les médecins cambodgiens n'avaient à leur disposition que des directives empiriques pour aborder le problème de la PCA, directives qui ne prenaient

pas en compte en particulier le problème du développement de souches bactériennes résistantes aux antibiotiques. Toutefois, à partir de 2002, le Ministère de la Santé cambodgien a initié un processus de révision et mise à jour des procédures nationales pour la prise en charge des PCA, ce qui constitue le point de départ de ce travail.

Objectif

En réponse à cette décision du Ministère de la Santé, le groupe CALIBAN s'est donné pour objectif d'apporter au Ministère de la santé un ensemble structuré de connaissances et d'informations issues de recherches conduites au Cambodge et dans les pays voisins, concernant les étiologies de la PCA au Cambodge et dans les pays voisins, ainsi que les profils d'antibiorésistance des bactéries à plus forte prévalence. Ce travail devait permettre d'assister les autorités sanitaires cambodgiennes dans leur campagne de révision des guides thérapeutiques nationaux. Pour ce faire, en Mai 2012 toutes les bases de données disponibles ont été analysées de la façon la plus exhaustive possible pour retrouver le plus grand nombre d'articles traitant de PCA au Cambodge et dans les pays voisins. La littérature grise a également été explorée au travers du groupe CALIBAN, cinq tutelles du groupe ayant accepté de mettre à disposition leurs données et documents. L'objectif final était de pouvoir décrire en détail l'étiologie de la PCA, c'est à dire identifier les divers agents pathogènes impliqués au niveau national et régional, ainsi que les occurrences de résistances et les manifestations cliniques.

Note

Le résumé du rapport CALIBAN en langue khmère est placé en annexe 2

Etiologies and Resistance Profiles of Bacterial Community-Acquired Pneumonia in Cambodian and Neighboring Countries' Health Care Settings: A Systematic Review (1995 to 2012)

Sophie Goyet¹, Erika Vlieghe², Varun Kumar³, Steven Newell⁴, Catrin E. Moore^{3,5,6}, Rachel Bousfield^{3,6}, Heng C. Leang⁷, Sokheng Chuop⁷, Phe Thong⁸, Blandine Rammaert⁹, Sopheak Hem¹, Johan van Griensven^{2,8}, Agus Rachmat⁴, Thomas Fassier¹⁰, Kruy Lim⁸, Arnaud Tarantola^{1*}

1 Epidemiology unit, Institut Pasteur du Cambodge, Phnom Penh, Cambodia, **2** Institute of Tropical Medicine, Antwerp, Belgium, **3** Angkor Hospital for Children, Siem Reap, Cambodia, **4** Naval Medical Research Unit2, Phnom Penh, Cambodia, **5** Wellcome Trust Major Overseas Programme, Mahidol-Oxford Tropical Medicine Research Unit, Bangkok, Thailand, **6** Centre for Clinical Vaccinology and Tropical Medicine, Churchill Hospital, Oxford University, Oxford, United Kingdom, **7** National Institute of Public Health, Phnom Penh, Cambodia, **8** Sihanouk Hospital Center of HOPE, Phnom Penh, Cambodia, **9** Hopital Necker-Enfants malades service des Maladies Infectieuses et Tropicales, APHP, Paris, France, **10** University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Phnom Penh, Cambodia

Abstract

Objectives: Community-acquired pneumonia (CAP) is one of the most important causes of morbidity and mortality worldwide. Etiological data for Cambodia is scarce. We aimed to describe the main etiological agents causing CAP, and their resistance patterns in Cambodia and the greater Mekong region.

Methods: A review of bacterial etiologies of CAP and antimicrobial resistance in Cambodia and neighboring countries was conducted via: (1) a systematic review of published literature in all NCBI databases using Pubmed, Google scholar, EMBASE, the World Health Organization and the Cambodian Ministry of Health libraries; (2) a review of unpublished data from Cambodia provided by national and international stakeholders working at different tiers of the healthcare system.

Results: Twenty three articles and five data sources reported etiologies for 5919 CAP patients diagnosed between May 1995 and December 2012, including 1421 (24.0%), 3571 (60.3%) and 927 (15.7%) from Cambodia, Thailand and Vietnam, respectively. *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* were the most common pathogens ranking among the five most prevalent in 12 and 10 studies, respectively. Gram-negative bacteria such as *Burkholderia pseudomallei* and *Klebsiella pneumoniae* were also frequently diagnosed, particularly in bacteremic CAP in Thai adults and Cambodian children. In Thailand and Vietnam, *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* were frequently identified in settings using indirect laboratory testing.

Conclusions: Based on this analysis, CAP data in Cambodia seems to present etiological and resistance profiles comparable to those of neighboring countries. Findings have been shared with the national authorities upon the revision of the national therapeutic guidelines and were disseminated using a specially created website.

Citation: Goyet S, Vlieghe E, Kumar V, Newell S, Moore CE, et al. (2014) Etiologies and Resistance Profiles of Bacterial Community-Acquired Pneumonia in Cambodian and Neighboring Countries' Health Care Settings: A Systematic Review (1995 to 2012). PLoS ONE 9(3): e89637. doi:10.1371/journal.pone.0089637

Editor: Riccardo Manganelli, University of Padova, Medical School, Italy

Received: November 12, 2013; **Accepted:** January 21, 2014; **Published:** March 13, 2014

Copyright: © 2014 Goyet et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: The studies which gathered data used in this work were supported by The Agence Française de Développement, by the U.S. Department of Defense Global Emerging Infectious Systems (DoD-GEIS), by the Wellcome Trust of Great Britain, the Li KaShing-University of Oxford Global Health Program, by Project 2.08 of the third Framework Agreement between the Belgian Directorate General of Development Cooperation and the Institute of Tropical Medicine, Antwerp (Belgium) and the SOFI-A grant of the Institute of Tropical Medicine, Antwerp (Belgium). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* E-mail: atarantola@pasteur-kh.org

Introduction

Despite a substantial reduction since 1990, community-acquired pneumonia (CAP) and other lower respiratory infections (LRI) still rank as the second most frequent cause of all-age premature deaths at the global level [1]. CAP and other LRIs remain a leading cause of morbidity among children <5 years, causing 12 million episodes of hospital admissions a year [2], and 1.6 million deaths

in young children [3] worldwide. CAP also imposes a substantial disease burden on older children [4] and adults [5,6]. Improving the therapeutic management of pneumonia has been defined by international experts as one of the top priorities to decrease the CAP burden and improve health worldwide [7].

CAP can be difficult to diagnose clinically [8] and to characterize radiologically, in particular in patients with underlying pulmonary conditions. Etiological diagnosis may be influenced

by available microbiological testing methods or impeded by antibiotic intake prior to testing [9]. Assessing severity can also be challenging [10]. Finally, in a developing country setting, further obstacles relate to the timely access of well-equipped facilities, with affordable services, including laboratory and radiology, and staffed with well-trained health teams.

In Cambodia, a low-income Southeast Asian country of about 14 million inhabitants with an annual gross national income per capita of 880 USD [11], the LRI attack rate in Cambodian children <5 years was estimated at 6% over a 2-week period in 2010 [12]. According to a national survey, Cambodian mothers deem that ‘respiratory diseases’ are the third leading cause of death in young children [13]. The most recent projection estimated that in 2008, nearly 10 000 of the 22 000 deaths among children ≤5 years were due to CAP [3]. Repeated Cambodian demographic health surveys have not explored the LRI burden in older children or adults [12,13]. Passive surveillance data on acute LRI within Cambodia are published in a national monthly bulletin but may be biased toward upper respiratory tract infections and viral infections [14]. Moreover, many studies describe the burden of tuberculosis (TB) in Cambodia [15,16], but little is known of bacterial etiologies of non-TB pneumonia. Several non-governmental organizations and hospitals in Cambodia routinely collect clinical data but CAP is not routinely microbiologically-confirmed as diagnostic laboratories with culture facilities are very scarce in the country. Research organizations have been conducting studies on specific research questions, but there are no structures in place yet for routinely sharing of data or experiences. Up to 2012, Cambodian physicians were treating CAP using empirical treatment guidelines developed in 1999, without taking into account bacterial resistance emergence [17,18]. However, in 2012, the Ministry of Health started a revision process of these national guidelines for CAP.

With the aim to provide Cambodian health policymakers with contextual and updated evidence-based information on CAP, a group of national and international clinicians and epidemiologists in Cambodia convened under the auspices of Institut Pasteur du Cambodge (IPC). This group -called the Community-Acquired Lung Infections, Bacteria and Antimicrobial Network, (CALIBAN) conducted a systematic review of published and unpublished data in Cambodia and neighboring countries on: (1) bacterial etiologies of non-TB CAP; and (2) the antimicrobial resistance patterns of the most prevalent pathogens causing CAP.

Methods

1. Published (“White”) Literature Review

In May 2012, all National Center for Biotechnology Information’s (NCBI) databases were searched using Pubmed, with no restriction dates or languages and following the search strategy reported in Document S1. We also searched the Google scholar database (restricting the search on papers published since 2000), the World Health Organization and the Cambodian Ministry of Health (MOH) online libraries [19,20,21]. Finally, we searched the references’ list of eligible papers and directly contacted their authors. The EMBASE database was also searched in January 2014, to complete the review, using the key words ‘community-acquired pneumonia’(drug resistance, epidemiology and etiology), ‘Cambodia’, ‘Laos’, ‘Vietnam’, and ‘Laos’ looking for articles published until January 2013.

We excluded animal health studies, studies performed beyond the targeted geographical area, case reports and studies not focusing on pneumonia. We also excluded references on hospital-acquired infections, on pulmonary TB or CAP in immuno-

compromised patients. Finally, we excluded studies presenting only virologic, immunologic or genetic results on pneumonia and studies conducted prior to 1990. Two epidemiologists independently selected the articles (SG and AT), with no disagreement. Data were extracted in duplicate using a pre-defined data sheet.

2. Unpublished (“Grey”) Literature

Data on CAP in Cambodia were collected in 2012 through the CALIBAN group. Five CALIBAN stakeholders working at different levels of care agreed to share their “raw” data (Figure 1). The primary care level is defined as care given in the community, in health posts and health centers; the secondary care level refers to 2nd-tier general or provincial hospitals, while the 3rd tier includes referral hospitals offering medical care to the most serious cases.

- Angkor Hospital for Children (AHC) is a referral pediatric hospital situated in Siem Reap Province. Patients aged <16 years are treated free of charge. Patients have access to laboratory and radiological investigations and results are kept electronically in the hospital database and in each patient’s individual medical record [22]. The hospital provides outpatient care to 400–500 patients/day, with approximately 1500 patients seen in the emergency room per month and 350 patients admitted per month, including 65 in the intensive care unit.
- Institut Pasteur du Cambodge (IPC) conducted a study of CAP in all-age patients, from April 2007 to July 2010 in two second-tier general hospitals [23,24]. Bacterial etiologies were explored among ≥5 year-old patients, excluding those with known TB and positive HIV serology. Diagnosis of CAP was determined by expert pulmonologists from reviews of medical charts and chest X-rays.
- Naval Medical Research Unit-2 (NAMRU2) has been conducting sentinel surveillance of febrile illnesses in primary health care facilities of five provinces since December 2006 [25]. It is a community-based study in children and adults.
- The National Institute of Public Health (NIPH) is supported by the US Centers for Disease Control and prevention (CDC) and prospectively collects data from severe LRI patients of all ages admitted to third-tier national hospitals: two are located in Phnom Penh, and one in the nearby province of Kandal.
- Sihanouk Hospital Center of Hope (SHCH) is a 35-bed referral NGO hospital in central Phnom Penh providing free care for the poor [26]. It provides 120 000 patients with outpatient care and admits 1500 patients annually. In 2007, a prospective blood stream isolates’ study was initiated in patients presenting with Systemic Inflammatory Response Syndrome. A proportion of these patients presented clinical signs and symptoms of LRI.

Other CALIBAN stakeholders, including two partners who provide pediatric care in Cambodia were unable to contribute data.

3. Analysis and Assessment of Risk of Bias and Data Analysis

Descriptive statistics were computed using Stata 12 software (Stata Corp., College Station, TX, USA). Antimicrobial resistance data is reported as determined by the studies’ authors and the tests and interpretative breakpoints they used. Results are presented as numeric tables presenting frequencies and narrative synthesis.

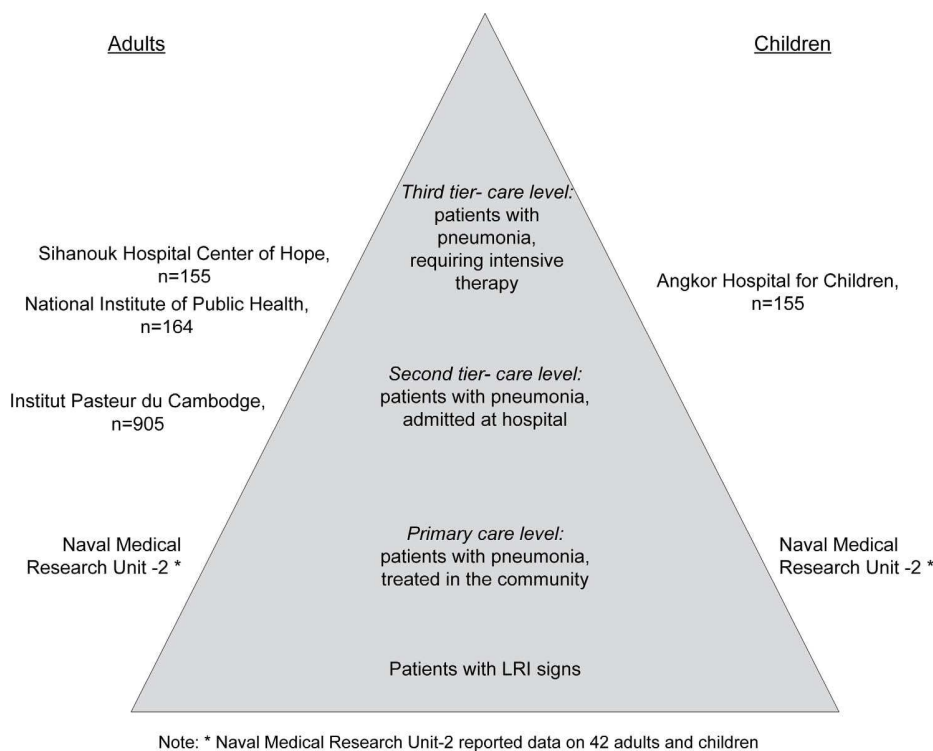


Figure 1. Unpublished Cambodian data sources. The Cambodian data sources were mapped within the pneumonia “iceberg”, adapted from Macfarlane [79]. doi:10.1371/journal.pone.0089637.g001

Two independent reviewers (SG and AT) assessed the methods used by the various studies to document bacterial causes of CAP and possible bias, adapting an algorithm published by Gentile et al. [27], derived from the STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology) checklist of essential items [28]. The case definitions for each study are presented in Table S1. Methods for selecting the study participants, the methods for measuring the bacterial pathogens' prevalence and methods to control confounding factors were graded from low to high risk of bias (Table S2). Disagreements were resolved by consensus.

A PRISMA checklist reporting the completeness of this review is available in Checklist S1.

4. Ethics Statement

Ethical approvals were granted for the different sub-studies which provided unpublished data by their review boards and/or the Cambodian National Ethics Committee. The NAMRU study has been conducted in compliance with all applicable federal regulations governing the protection of human subjects in research (Protocol NAMRU2.2005.0004).

Results

1. “White Data” Inclusions

The initial search in NCBI, Google Scholar, WHO and MOH and EMBASE databases and the hand search initially retrieved 240, 337, 153, 13 and 3 references, respectively (Figure 2). We removed duplicates and publications not fitting with our inclusion criteria and obtained 30 eligible papers, of which 26 could be accessed and analyzed. From these, three articles were excluded as

they were focused on a pathogen-specific pneumonia and did not report antibiotic resistance [29,30,31]. Ultimately, 23 articles were included. From 15 of them, we extracted information on CAP etiologies [32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46]. Eight presented antibiotic resistance data [18,46,47,48,49,50,51,52]. We did not find published articles describing CAP in Laos.

2. “Grey Data” Inclusions

Five datasets were included (Figure 1). AHC reported information on 155 bacteremic children admitted with signs of LRI or presenting respiratory complications of an underlying infectious disease [22]. IPC provided information for 1,904 acute LRIs in patients aged ≥ 5 years, including 959 (50.4%) CAP cases. Bacterial etiologies were explored for 905 (94.4%) of these [23]. NAMRU2 shared laboratory results on 42 febrile patients with cultures positive for potential respiratory pathogens. The SHCH blood stream infection (BSI) surveillance reported 155 adult patients with confirmed BSI and LRI clinical signs. The NIPH surveillance contributed data from 164 severe LRI patients (Figure 3).

3. Study Population

The studies presenting etiologies included a total of 5919 pediatric or adult patients. Of these, 4498 (76%) were enrolled from May 1995 to April 2008 in Thailand [33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,46] and Vietnam [32,43,44,45], and 1421 were patients treated in Cambodia between January 2007 and December 2012 (Table S1).

Five sources reported on patients of all age (NAMRU2, NIPH and three published papers [36,37,38]). Nine sources reported on adults or children > 5 years (SHCH, IPC, [33,35,39,40,41,43,46],

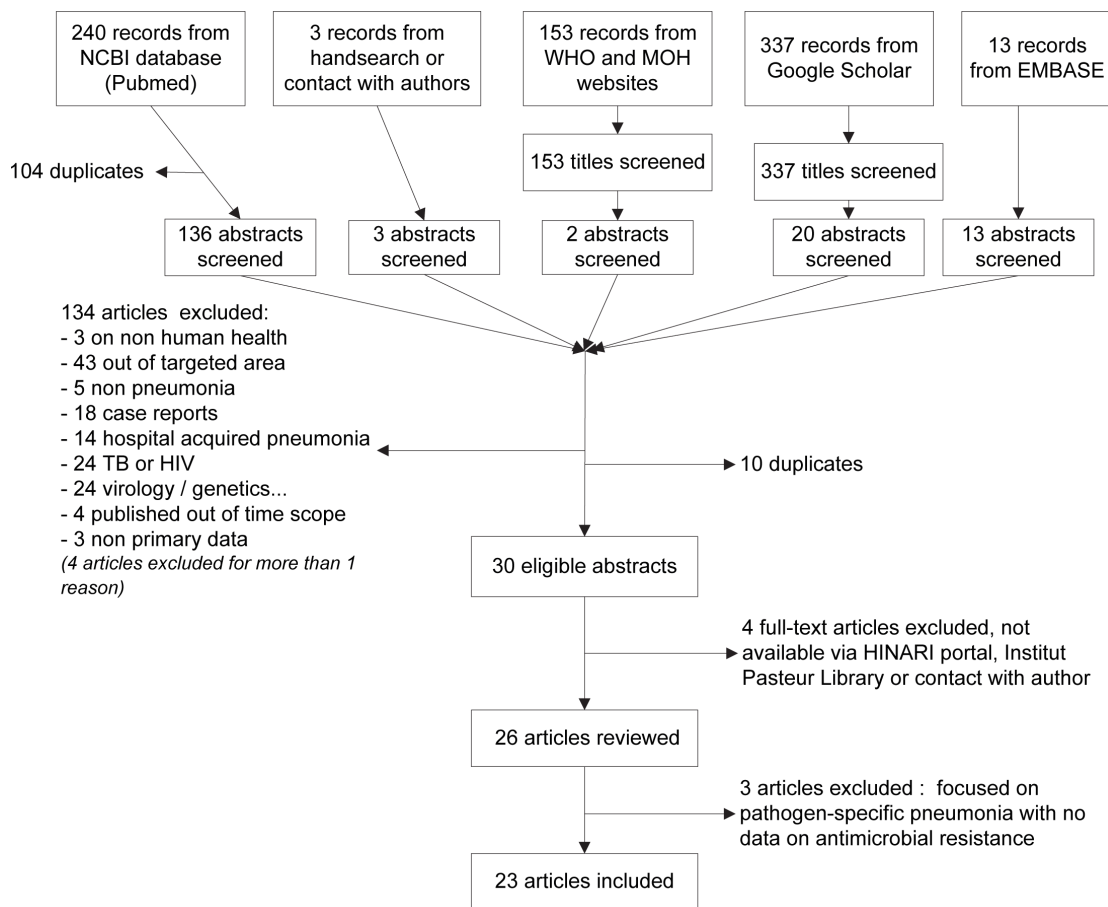


Figure 2. Inclusion flow chart.

doi:10.1371/journal.pone.0089637.g002

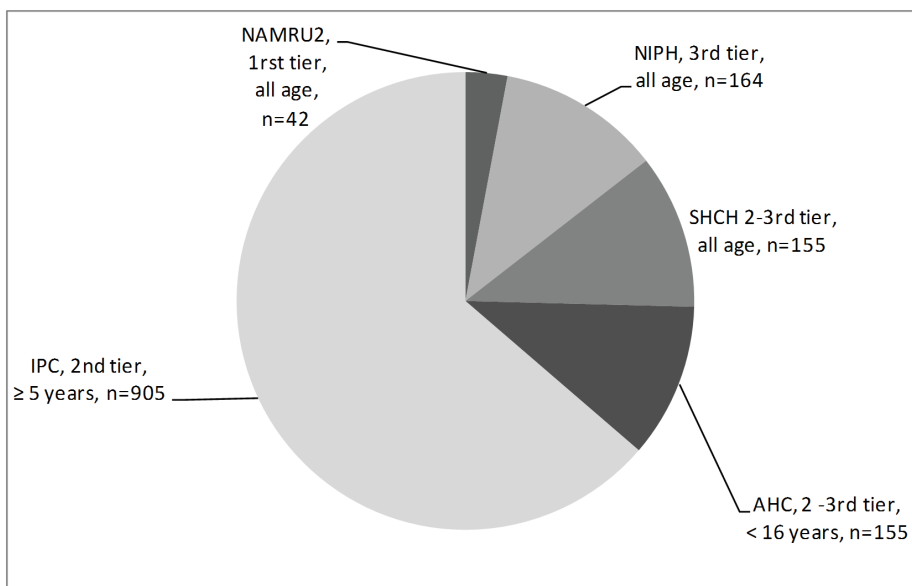


Figure 3. Sources of unpublished data from Cambodia and number of patients with bacterial etiologies explored.

doi:10.1371/journal.pone.0089637.g003

three on children aged <15 (AHC, [34,42]) and three on children aged <5 [32,44,45].

Fourteen studies related to inpatients only (AHC, IPC, NIPH, [32,33,35,36,37,38,40,41,42,43,44]) two on outpatients only (NAMRU2, [39]), and three on both (SHCH, [34,46]).

4. Studies' Characteristics

The median duration for all studies considered was 24 months (Interquartile range: 18–36 months). The published studies were surveillance studies (n = 10), cross sectional (n = 3) and case-control studies (n = 2).

The risk of bias for estimating bacterial etiologies of CAP was considered high in 5/15 published studies presenting etiologies (mostly due to lack of details in the descriptions of study participants' selection procedures or of laboratory techniques) and in 1/5 of unpublished sources of data in Cambodia (because of a broad case definition) (Table S2).

CAP etiologies were determined by culture, antigen and serological tests, and molecular diagnostic tools (Table S1). In Cambodia, bacterial pathogens were identified using culture: on blood samples (all except NAMRU-2) and on sputum and/or pleural fluid samples (all except AHC and SHCH). In Thailand and Vietnam, cultures were performed on blood, sputum and pleural fluid samples in nine, seven, and four out of the 15 published studies respectively. Serology tests using agglutination methods were performed on paired sera (n = 9), urine (n = 4) or pleural fluid (n = 1). Antigen tests were performed on urine samples (n = 3), on serum (n = 1) or pleural fluid (n = 1). In 6 studies, polymerase chain reaction (PCR) and Real Time-PCR were performed on naso-pharyngeal swabs or aspirates. Of the 13 studies conducted in Thailand and Vietnam, four sought to identify atypical pathogens only.

5. Bacterial Etiologies

The White literature showed that *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) and *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) were among the 5 most prevalent bacteria in, respectively, seven and six of the nine published studies using regular cultures to determine bacterial CAP etiologies (Table S1).

In 3rd-tier hospitals, *S. pneumoniae* ranked first or second in the list of the most prevalent bacteria in all CAP studies. *S. pneumoniae* was cultured from sputum or blood samples of 29.1% of adults with bacteremic pneumonia in one study [43]. In 2011, in a 3rd-tier Vietnamese study, *S. pneumoniae* was found in 38.7% of naso-pharyngeal swabs of children with pneumonia [45]. *H. influenzae* was also prevalent in all 3rd-tier settings, the highest rate was 31.8% in adult outpatients cases in Thailand (2002–3) with fever and signs of pneumonia [39,41]. *H. influenzae* was also discovered using PCR in 50.0% of the naso-pharyngeal swabs collected in Vietnamese children with pneumonia [45]. *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) was among the most common pneumonia pathogens in four of the eight articles reporting data on 3rd-tier level., all of these studied pneumonia in adults [39,40,41,43] Other bacteria described were *B. pseudomallei*, *H. parainfluenzae* and atypical pathogens such as *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*), *Chlamydia pneumoniae* (*C. pneumoniae*), *Moraxella catarrhalis* [32,34,39,40,41,42,43,45].

In 2nd-tier CAP inpatients, Gram-negative bacteria were also commonly isolated. *K. pneumoniae* was found among the five most frequent bacteria in all three articles describing etiologies of radiologically-confirmed CAP, using cultures as diagnostic tools. Its prevalence reached 35.5% in positive sputum cultures in one setting in Thailand [35]. *B. pseudomallei* was also among the most frequent pathogens, found in up to 24.0% of blood cultures of

bacteremic patients in one setting [38] and in 7.7% of positive sputum cultures in another setting [35]. *S. pneumoniae* was identified in 22.4% of admitted patients with CAP in one setting [46] and 17% of bacteremic patients in another [38]. Other causes included *H. influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter* spp. and *Pseudomonas aeruginosa* [33]. Studies looking for atypical pneumonia pathogens at the 2nd-tier level identified *Legionella longbeachae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Coxiella burnetii* and *Legionella pneumophila* [36,37,46].

Grey data gathered in Cambodia showed that 30.1% of all-age febrile patients seen at primary healthcare level with a positive sputum culture were infected by *S. pneumoniae* (NAMRU2) (Table S1). At the 2nd-tier level of care, in two provincial hospitals, the most prevalent bacteria cultured from blood and sputum samples of patients with radiologically confirmed CAP were *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *B. pseudomallei*, *S. pneumoniae* and *P. aeruginosa* (cultured in 5.7%, 3.1%, 2.8%, 2.4% and 2.1% of their samples, respectively) (IPC). In 3rd-tier care level hospitals, *S. pneumoniae* was the most commonly encountered pneumonia pathogen. It was the most frequent pathogen in children admitted to one hospital (AHC) and the third most frequent in another surveillance (NIPH). *S. pneumoniae* was, however, not among the most prevalent pathogens in the 3rd-tier setting (SHCH); though in this setting, a quarter of BSI-confirmed patients had taken antibiotics prior to admission [53]. Other frequent bacteria included *S. aureus* (AHC, SHCH), *E. coli* (NIPH, SHCH), *K. pneumoniae* (AHC, NIPH) and *B. pseudomallei* (AHC, NIPH, SHCH). Finally, other Gram-negative bacteria were isolated in small numbers: *Acinetobacter baumannii* and *Salmonella enteric* Serotype Choleraesuis.

6. Antimicrobial Resistance

Antimicrobial resistance of *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae* and *B. pseudomallei* are presented in Tables 1, 2, 3 and 4, respectively. Tests and interpretative breakpoints used are reported in the tables' footnotes where available.

S. pneumoniae displayed little resistance to penicillin A (mean 6.4%, range 1.6–11.0), to amoxicillin-clavulanic acid (mean 3.1%, range 0.0–14.0), various degrees of resistance to cephalosporins (to ceftriaxone: mean 9.8%, range 5.7–33.3, to cefuroxime: mean 47.5%, range 47.5–47.4), moderate resistance to chloramphenicol (mean 48.3%, range 12.0–78.5) and high level of resistance to trimethoprim/sulfamethoxazole (SXT) (mean 78.2%, range 51.6–100.0).

H. influenzae displayed high levels of resistance to SXT in our results (mean 76.8%, range 42.8–83.0), with a rising trend over time. Overall susceptibility to amoxicillin, to amoxicillin-clavulanic acid and to cephalosporins was preserved.

Of all 98 *K. pneumoniae* isolates tested in Thailand, Vietnam or Cambodia, 26.5% showed resistance to amoxicillin-clavulanic. Resistance of *K. pneumoniae* to cephalosporins was reported but carbapenems and amino-glycosides remained generally active on most isolates. Ureidopenicillin and carboxypenicillin were unfortunately not tested.

Finally, some *B. pseudomallei* isolates did not show susceptibility to amoxicillin-clavulanic acid and chloramphenicol and are naturally resistant to all aminoglycosides and macrolides, but preserved susceptibility to ceftazidime, carbapenems and SXT, which are the main therapeutic agents.

Discussion

CALIBAN findings indicate that pathogens isolated in patients with CAP in Cambodia do not seem to differ from those described in published studies from neighboring or Western countries [54].

Table 1. Antimicrobial resistance rates of *S. pneumonia*.

Antimicrobial agent	Resistance rate ^a : %										Mean resistance rate ^b		
	[41]	[50]	[46]	[48]	[43]	[39]	NAMRU	IPC	SHCH	AHC			
study reference													
study period	'99-'00	'95-'04	'01-'02	'02-'03	'02-'04	'03-'04	07-'10	07-'10	07-'10	07-'11			
n. of isolates	30	64	53	200	57	12	16	84	4	26	n	N	%
penicillin G													
intermediate resistance			37.7	29.0	17.5			51.0	1/4	0.0	132	/	424 31.1
high level resistance		34.4	26.4	31.0	35.1			4.0	1/4	19.0	123	/	488 25.2
resistance (level not defined)	13.3					16.6	0.0				6	/	58 58.0
ampicillin		1.6						11.0			10	/	148 6.9
amoxicillin								6.0			5	/	84 6.0
amoxicillin-clavulanic acid				0.0	14.0						8	/	257 3.1
cefuroxime				47.5	47.4						122	/	257 47.5
ceftriaxone			5.7		33.3			0.0	0.0	0.0	22	/	224 9.8
cephalothin		0.0									0	/	64 0.0
cefotaxime				24.5				10.0			57	/	284 20.2
chloramphenicol		12.5		78.5			12.0	13.0		40.0	188	/	390 48.3
tetracycline		26.6					81.0	33.0			58	/	164 35.2
erythromycin		20.6	100.0	55.5			47.0	47.0	1/4	32.0	233	/	447 52.1
azithromycin				49.5							99	/	200 49.5
vancomycin								2.0			2	/	84 2.0
thrimetoprim/sulfamethoxazole		51.6	100.0	76.5			62.0	92.0	3/4		329	/	421 78.2
ofloxacin				37.5							75	/	200 37.5
levofloxacin				1.0			0.0				2	/	216 0.9
lincomycin		18.7								0.0	12	/	90 13.3
clindamycin				32.0			31.0				69	/	216 31.9

Notes:

^aNumber of resistant strains/total number of strains in each study, expressed as %. Methods and breakpoints applied:

[41] Methods and breakpoints: not defined.

[50] Methods: disk diffusion and Etest (penicillin): breakpoint penicillin intermediate resistance MIC 0.12-1 µg/ml; resistance ≥2.0 µg/ml (NCCLS/CLSI 2002 M100 S12).

[46] Methods: agar dilution; breakpoint penicillin intermediate resistance MIC 0.12-1 µg/ml, resistance ≥2.0 µg/ml (NCCLS/CLSI 2001M7-A4).

[48] Methods: disk diffusion and Etest; breakpoints penicillin intermediate resistance: MIC 0.12-1 µg/ml, resistance ≥2 µg/ml (CLSI 2006 M100-S16).

[43] Methods: broth microdilution; breakpoints penicillin intermediate resistance: 0.12-1 µg/ml; resistance: MIC ≥2 µg/ml (CLSI).

[39] Method: disk diffusion; breakpoints according to NCCLS/CLSI (details not given).

NAMRU: Methods: disk diffusion and Etest; breakpoints (CLSI 2007).

IPC: Methods: disk diffusion and Etest; breakpoint penicillin intermediate resistance: MIC >0.06 mg/l, resistance >2 mg/l (Recommandations Société Française de Microbiologie (RSFM) 2007).

SH AHC: Methods: disk diffusion and Etests; breakpoints (CLSI 2011).

ACH: Methods: disk diffusion and Etest; breakpoints (CLSI 2012).

^bSum of all resistant organisms/sum of all organisms tested.

doi:10.1371/journal.pone.0089637.t001

Table 2. Antimicrobial resistance rates of *H. influenza*.

Antimicrobial agent	Resistance rate ^a : %						Mean resistance rate ^b		
	[41]	[43]	[39]	NAMRU	IPC	AHC			
study reference									
study period	'99–'00	'02–'04	'03–'04	'07–'12	'07–'10	'07–'11			
n. of isolates	15	16	14	14	167	14	n	N	%
ampicillin	33.0			57.1	42.0	61.0	92	/ 210	43.6
amoxicillin					13.0		22	/ 167	13.0
amoxicillin-clavulanic acid		0.0		21.4	2.0	0.0	6	/ 211	3.0
imipenem		0.0		0.0	1.0		2	/ 197	0.8
meropenem				14.3			2	/ 14	14.3
azithromycin		12.5					2	/ 30	6.7
cefotaxime					0.0		0	/ 167	0.0
cefuroxime	0.0	6.3		14.3			3	/ 45	6.7
ceftriaxone		6.3				0.0	0	/ 30	0.0
ceftazidime				14.3			2	/ 14	14.3
cephalotin					36.0		60	/ 167	36.0
cefepime				7.1			1	/ 14	7.1
gentamicin					3.0	50.0	12	/ 181	6.6
chloramphenicol	0.0			42.8	46.0	67.0	92	/ 210	43.9
tetracycline				93.0	83.0		152	/ 181	83.8
erythromycin	33.4		57.0				13	/ 29	44.8
thrimetoprim/sulfamethoxazole	47.0		64.0	42.8	83.0	78.0	172	/ 224	76.8
clarithromycin	0.0						0	/ 15	0.0
ciprofloxacin		0.0		0.0			0	/ 30	0.0
levofloxacin				0.0			0	/ 14	0.0

Notes:

^aNumber of resistant strains/total number of strains in each study, expressed as %.

[41] Methods and breakpoints: details not given.

[43] Methods: broth microdilution; (CLSI)[39] Method: disk diffusion; breakpoints according to NCCLS/CLSI (details not given).

NAMRU: Methods: disk diffusion and Etest; breakpoints (CLSI 2007).

IPC: Methods: disk diffusion and Etest; breakpoints (RSFM 2007).

SHCH: Methods: disk diffusion and Etest; breakpoints (CLSI 2012).

AHC: Methods: disk diffusion and Etests; breakpoints (CLSI 2011).

^bSum of all resistant organisms/sum of all organisms tested.

doi:10.1371/journal.pone.0089637.t002

Table 3. Antimicrobial resistance rates of *K. pneumonia*.

Antimicrobial agent	Resistance rate ^a : %					Mean resistance rate ^b		
	[41]	[43]	[18]	SHCH	AHC			
study reference								
study period	'99-'00	'02-'04	'07-'10	07-'10	07-'11			
n. of isolates	25	36	47	6	9	n	N	%
amoxicillin				100.0		6	/	6
amoxicillin-clavulanic acid		22.2	21.3	33.3	66.0	26	/	98
imipenem		0.0	2.1		0.0	1	/	92
meropenem				0.0		0	/	6
cefalothin	4.0					1	/	25
cefuroxime		11.1				4	/	36
cefotaxim			19.2 (n = 38 tested)		100.0	18	/	56
ceftriaxone		2.8		66.7	75.0	12	/	51
ceftazidime			19.1		100.0	18	/	56
cefepime			23.6			11	/	47
cefpodoxime					86.0	8	/	9
gentamicin	0.0		17.0	16.7	63.0	15	/	87
amikacin	0.0		2.1	0.0		1	/	78
chloramphenicol					67.0	6	/	9
colistin					0.0	0	/	9
thrimetoprim/sulfamethoxazole			45.7 (n = 35 tested)	83.3	63.0	32	/	62
ciprofloxacin		0.0	18.6	16.7	50.0	14	/	98

Notes:

^aNumber of resistant strains/total number of strains in each study, expressed as %.

[41] Methods and breakpoints: details not given.

[43] Methods: broth microdilution; (CLSI).

[18] Methods: disk diffusion and Etest; breakpoints (RSFM 2007).

SHCH: Methods: disk diffusion and Etest; breakpoints (CLSI 2012).

AHC: Methods: disk diffusion and Etests; breakpoints (CLSI 2011).

^bSum of all resistant organisms/sum of all organisms tested.

doi:10.1371/journal.pone.0089637.t003

Table 4. Antimicrobial resistance rates of *B. pseudomallei*.

Antimicrobial agent	Resistance rate ^a : %					Mean resistance rate ^b		
	[41]	[52]	[47]	[51]	AHC			
study reference								
study period	'99-'00	'96-'02	'07-'10	'07-'10	07-'11			
n. of isolates	20	125	54	39	6	n	N	%
amoxicillin-clavulanic acid			0.0	18.0	0.0	7	/	99
imipenem				0.0	0.0	0	/	45
meropenem			0.0			0	/	54
thrimetoprim/sulfamethoxazole			0.0	0.0	33.0	2	/	99
ceftazidime	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0	/	244
cefoperazone-sulbactam		0.0				0	/	125
tetracycline				3.0		1	/	39
doxycycline			0.0		0.0	0	/	60
cotrimoxazole	0.0	0.0	0	0.0	33.0	2	/	244
chloramphenicol	0.0	0.0	22.2	3.0	0.0	13	/	244

Notes:

^aNumber of resistant strains/total number of strains in each study, expressed as %.

[41] Methods and breakpoints: details not given.

[52] Methods and breakpoints: details not given.

[47] Methods: disk diffusion and Etest; breakpoints (CLSI 2012).

[51] Methods: disk diffusion and Etest; breakpoints (RSFM 2007).

AHC: Methods: disk diffusion and Etests; breakpoints (CLSI 2011).

^bSum of all resistant organisms/sum of all organisms tested.

doi:10.1371/journal.pone.0089637.t004

1. Pathogens

S. pneumoniae and *H. influenzae* were found to be the two most common bacterial etiologies of pneumonia in Cambodia (aside from *M. tuberculosis*) and in the lower Mekong region. This is in line with the global findings that *S. pneumoniae* causes about half of the severe forms of CAP in children <5 years worldwide, while 20% may be due to *H. influenzae* type b. These pathogens account for 13.8 million cases and 7.9 million cases of disease respectively globally in children under five years of age in 2010 [55,56]. It is estimated that they are responsible for 2.3 and 1.4 million all age deaths respectively annually in the Western Pacific WHO Region alone [55,56].

Irrespective of patients' age, Gram-negative bacteria such as *K. pneumoniae* and *B. pseudomallei* were also frequently found particularly in bacteremic cases [18,30,47,51]. *B. pseudomallei* was the only pathogen causing CAP in the region which does not widely circulate in developed countries [39,41,52,57,58]. Melioidosis has recently been described as a frequent, endemic pathogen in Cambodia, but its true incidence in the community remains unknown [30,47,51,59].

The epidemiology of atypical CAP in Cambodia remains unclear due to the current lack of data. However, this information is pivotal to guide clinical practice and antimicrobial choices, as atypical pneumonia has sometimes been associated with severe clinical presentations in Thailand [37,42]. The required techniques for atypical CAP direct diagnosis are costly and not routinely available. Studies relying on indirect laboratory diagnostic methods showed that *M. pneumoniae* and *C. pneumoniae* were the most prevalent atypical pneumonia pathogens, with *C. pneumoniae* most frequent in adults [43], while *M. pneumoniae* was more common in children and adolescents [42].

2. Antimicrobial Resistance

It is clear that *S. pneumoniae* is the most frequently identified pathogen causing CAP and that high-level penicillin resistance may not be as high as presumed [60]. Therefore data from Cambodia, Thailand and Vietnam suggest that amoxicillin probably remains a valid option for empirical treatment of CAP. Instead, *S. pneumoniae* displayed high levels (~75%) of resistance to trimethoprim/sulfamethoxazole in all studies from Cambodia, Thailand and Vietnam included in this review precluding its empirical use for CAP. A close surveillance of resistance patterns in *S. pneumoniae* is highly warranted.

H. influenzae and *B. pseudomallei* strains isolated in most hospitals remained sensitive to amoxicillin-clavulanic acid, but severe forms of *B. pseudomallei* pneumonia require other agents *i.e.* ceftazidime or carbapenems.

Multidrug resistant bacteria producing carbapenemases such as New Delhi metallo-beta-lactamase-1 (NDM-1) have been reported in Asian countries in every clinical setting, including CAP [61]. In China, 2% of 208 *K. pneumoniae* isolates from 12 hospitals produced carbapenemases [62]. Carbapenemase-producing *K. pneumoniae* isolates from various samples were also detected in South Korea, in Singapore and in Taiwan [63,64,65]. In Thailand NDM-1-producing *K. pneumoniae* isolates were reported from urinary samples [66]. Our review did not show any report of carbapenemase-producing enterobacteriaceae to December 2012 in Cambodia and neighboring countries in respiratory samples. Only strains of *K. pneumoniae* resistant to amoxicillin-clavulanic acid and to third-generation cephalosporins were responsible for CAP. The emergence of multidrug resistant enterobacteriaceae should be closely monitored.

3. Empirical Therapy

Publications on antimicrobial resistance (AMR) in Asia and elsewhere do describe alarming levels of resistance in various pathogens [67,68]. They are, however, often based on data from reference laboratories or hospitals which sample patients – who are often hospitalized and have advanced disease. This major surveillance bias may incite clinicians and policymakers to resort to broad spectrum antibiotics such as fluoroquinolones as first-line treatment. Our data on CAP in the community suggest that fluoroquinolones are not warranted as a first-line treatment in the majority of cases. These antibiotics are very effective but they are expensive, have side effects and may be a powerful tool against tuberculosis in highly endemic settings such as Cambodia [69,70,71]. Preserving fluoroquinolones from emerging resistance is therefore a priority to help in the fight against severe bacterial infection and multidrug resistant tuberculosis [72]. Prevention of AMR development can only be attained through continued clinical evaluation of patients during the first 48 hours, and through improved antibiotic stewardship in the healthcare setting – both public and private – as well as improved regulation of unprescribed, over-the-counter sales. Empiric treatment schedules should also take into account the presence of difficult-to-treat Gram-negative bacteria such as *B. pseudomallei* and *K. pneumoniae*, particularly in diabetics (particularly for *B. pseudomallei*) and in the elderly (*K. pneumoniae*). Easy-to-use diagnostic tests to identify patients with multi-drug resistant bacteria requiring broad spectrum antibiotics are needed, despite the challenges associated with their development.

4. Limitations

Our review has certain limitations due to the patchy availability of data (Table S1). Most sources of data have focused on CAP inpatients, biasing findings toward severe presentations. Our review analyzed few data on children at 2nd-tier hospital level, which probably represents a high caseload in Cambodia. It also lacked data on atypical pathogens and data on viral-bacterial co-infections.

Our review of CAP etiologies was further limited by the various diagnostic methods used. Most studies relied on blood cultures which have a high specificity but low sensitivity and may over-represent severe patients with CAP caused by pyogenic bacteria [73]. Moreover, the causal role of cultured bacteria in pneumonia, though highly likely, may be arguable in some cases, especially in the elderly with co-morbidities. The usefulness of sputum cultures to identify pneumonia etiologies has been debated, particularly in children <5 years old as they may not discriminate between infection and throat colonization [73,74].

Some of the studies we reviewed used indirect laboratory techniques, such as serological tests. Authors working on blood sera collected paired samples to measure the rise in antibodies but did not systematically report the exact timing of the convalescent sample although it influences the sensitivity and specificity of this test [75]. Moreover, these techniques tend to be positive during colonization so these results may be less reliable than cultures [76].

Despite these limitations, the value of this review is to sketch out the epidemiological situation which may be useful for prescription in the daily clinical setting. This should also inspire future studies and surveillance. In particular the potential development of high-level penicillin resistance in *S. pneumoniae* and the potential spread of complex resistance mechanisms in Gram-negative pathogens (*e.g.* ESBL and carbapenemases) should be followed closely.

5. Perspective

From a clinical standpoint. Based on these findings and on the experience of the CALIBAN clinicians, amoxicillin remains indicated in the first line treatment options for CAP in Cambodia, unless anamnestic and clinic findings raise the suspicion of CAP caused by *B. pseudomallei* or ESBL-producing strains of *K. pneumoniae*. Well-designed studies can be implemented in hospitals participating in this network to define the patients most at risk for such difficult-to-treat CAP.

Pneumonia remains a major public health issue despite efforts undertaken within the scope of the Millennium Development Goals [1]. The basic epidemiological information needed to plan effective health interventions is lacking most in less developed countries [77], in which guidelines from Western countries cannot simply be transposed. Our project aimed to fill this important knowledge gap in Cambodia.

From an epidemiological and public health standpoint. The data from Cambodia was examined in light of regional data. Many of these studies were conducted in Thailand and Vietnam some years ago. It is somewhat reassuring that the current Cambodian situation appears similar to that described in these countries several years earlier. The epidemiology of CAP may have evolved somewhat since that time in the countries described. Regularly reviewing data from those countries might provide insights into the road lying ahead for Cambodia, where surveillance systems must be set up to monitor AMR in the community.

Many developing countries have a trove of data which is not identified, structured and analyzed in a systematic way to inform policymakers. In the absence of well-conducted, clinically and biologically well-documented prospective studies, a systematic review of available national data complemented with published regional epidemiological information helps clinicians make informed choices. Our findings on CAP etiologies and resistance profiles were shared with the Cambodian health authorities to guide the revision of national empiric treatment and were uploaded on a specially created website for easier access and ability to download [78].

In the Cambodian context without surveillance of bacterial pathogens and resistance patterns at national level, this approach of systematically reviewing grey and published data, linking

epidemiologists and clinicians to contextualize and gain a fair view of the CAP situation was useful, rapid (a few months) and cost-effective. Finally, it laid the foundations for future collaboration within CALIBAN, a new network on antimicrobial resistance and pulmonary infection.

Supporting Information

Table S1 Most frequent pathogens isolated in patients with CAP, in Cambodia and neighboring countries, a review of published and unpublished data. Notes: #: *L. pneumophila* and *L. longbeachae* were only tested on 554 severe CAP. \$: including 48 patients HIV+ and 15 diabetics. a: *S. pneumoniae*+*H. influenza*. c: *H. influenzae*+*M. pneumonia*. (XLSX)

Table S2 Risk of bias. Notes: **Risk of bias: High indicates bias in each domain. Moderate suggests potential bias in each domain. Low excludes bias in each domain. # Summary of risk of bias: High risk ≥ 1 high risk of potential bias; or >2 moderate risks of potential bias. Moderate risk >1 moderate risk of potential bias. Low risk: Low risk in all criteria, or <2 moderate risk. (XLSX)

Checklist S1 Prisma check list. (DOCX)

Document S1 Pubmed search on bacterial lung infections in the Mekong Region, performed in May 2012. (DOCX)

Acknowledgments

The authors want to acknowledge all the clinical and laboratory staff providing care to the patients who collected the “grey data” in Cambodia, as well as the patients themselves.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: AT SG. Performed the experiments: SG EV VK SN CEM RB HCL CS PT BR JvG AR TF LK AT. Analyzed the data: SG AT EV. Contributed reagents/materials/analysis tools: SG EV VK SN CEM RB HCL SC PT BR SH JvG AR LK AT. Wrote the paper: SG AT EV.

References

- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, et al. (2012) Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 380: 2095–2128.
- Nair H, Simoes EA, Rudan I, Gessner BD, Azziz-Baumgartner E, et al. (2013) Global and regional burden of hospital admissions for severe acute lower respiratory infections in young children in 2010: a systematic analysis. *Lancet*.
- Black RE, Cousens S, Johnson HL, Lawn JE, Rudan I, et al. (2010) Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet* 375: 1969–1987.
- Gore FM, Bloem PJ, Patton GC, Ferguson J, Joseph V, et al. (2011) Global burden of disease in young people aged 10–24 years: a systematic analysis. *Lancet* 377: 2093–2102.
- Song JH, Thamlikitkul V, Hsueh PR (2011) Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia amongst adults in the Asia-Pacific region. *Int J Antimicrob Agents* 38: 108–117.
- Brar NK, Niederman MS (2011) Management of community-acquired pneumonia: a review and update. *Ther Adv Respir Dis* 5: 61–78.
- Rudan I, El Arifeen S, Bhutta ZA, Black RE, Brooks A, et al. (2011) Setting research priorities to reduce global mortality from childhood pneumonia by 2015. *PLoS Med* 8: e1001099.
- Vugt SF, Verheij T, Jong PD, Butler C, Hood K, et al. (2013) Diagnosing pneumonia in patients with acute cough: clinical judgment compared to chest radiography. *Eur Respir J*.
- Musher D, Roig I, Charles G, Stager C, Logan N, et al. (2013) Can an etiologic agent be identified in adults who are hospitalized for community-acquired pneumonia: Results of a one-year study. *J Infect*.
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, et al. (2007) Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 44 Suppl 2: S27–72.
- World Bank (2013) Data : Cambodia.
- Measure DHS (2011) Cambodian demographic and health survey 2010. Available at <http://measuredhs.com>. Accessed: 8 Aug 2012.
- Measure DHS (2006) Cambodia Demographic and Health Survey 2005. Available at <http://www.measuredhs.com>. Accessed: 8 Aug 2012.
- Communicable Disease Control Department, Ministry of Health. CDC/MOH Monthly bulletin - surveillance of Influenza.
- Okada K, Onozaki I, Yamada N, Yoshiyama T, Miura T, et al. (2013) Epidemiological impact of mass tuberculosis screening: a 2-year follow-up after a national prevalence survey. *Int J Tuberc Lung Dis* 16: 1619–1624.
- Eang MT, Satha P, Yadav RP, Morishita F, Nishikiori N, et al. (2013) Early detection of tuberculosis through community-based active case finding in Cambodia. *BMC Public Health* 12: 469.
- Clinical and Therapeutic Guideline for Referral Hospitals. Second edition, November 1999. In: Kingdom of Cambodia MoH, editor. Phnom Penh.
- Rammaert B, Goyet S, Beaute J, Hem S, Te V, et al. (2012) Klebsiella pneumoniae related community-acquired acute lower respiratory infections in Cambodia: clinical characteristics and treatment. *BMC Infect Dis* 12: 3.
- World Health Organization - Western Pacific Region library.
- World Health Organization - Regional office for South-East Asia Library.
- Ministry of health - Cambodia.

22. Stoesser N, Moore EC, Pocock MJ, Peng An K, Emary K, et al. (2013) Pediatric bloodstream infections at Angkor Hospital for Children, Siem Reap, Cambodia, 2007–2011. *Pediatr Infect Dis J*.
23. Vong S, Guillard B, Borand L, Rammaert B, Goyet S, et al. (2013) Acute lower respiratory infections in >=5 year -old hospitalized patients in Cambodia, a low-income tropical country: clinical characteristics and pathogenic etiology. *BMC Infect Dis* 13: 97.
24. Guerrier G, Goyet S, Chheng ET, Rammaert B, Borand L, et al. (2012) Acute viral lower respiratory tract infections in Cambodian children: clinical and epidemiologic characteristics. *Pediatr Infect Dis J* 32: e8–13.
25. Kasper MR, Blair PJ, Touch S, Sokhal B, Yasuda CY, et al. (2012) Infectious etiologies of acute febrile illness among patients seeking health care in south-central Cambodia. *Am J Trop Med Hyg* 86: 246–253.
26. Vlieghe ER, Phe T, De Smet B, Chhun Veng H, Kham C, et al. (2013) Bloodstream Infection among Adults in Phnom Penh, Cambodia: Key Pathogens and Resistance Patterns. *PLoS One* 8: e59775.
27. Gentile A, Bardach A, Ciapponi A, Garcia-Marti S, Aruj P, et al. (2012) Epidemiology of community-acquired pneumonia in children of Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 16: e5–15.
28. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, et al. (2007) The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet* 370: 1453–1457.
29. Likitnukul S, Nunthapisud P, Prapphal N (2003) Prevalence of Chlamydia pneumoniae infection in Thai children with community-acquired pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 22: 749–750.
30. Pagnarith Y, Kumar V, Thaipadungpanit J, Wuthiekanun V, Amornchai P, et al. (2010) Emergence of pediatric melioidosis in Siem Reap, Cambodia. *Am J Trop Med Hyg* 82: 1106–1112.
31. Reecheapichitkul W, Saelee R, Lulitanond V (2005) Prevalence and clinical features of Chlamydia pneumoniae pneumonia at Srinagarind Hospital, Khon Kaen, Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 36: 151–155.
32. Anh DD, Huong Ple T, Watanabe K, Nguyet NT, Anh NT, et al. (2007) Increased rates of intense nasopharyngeal bacterial colonization of Vietnamese children with radiological pneumonia. *Tohoku J Exp Med* 213: 167–172.
33. Hara K, Yahara K, Gotoh K, Nakazono Y, Kashiwagi T, et al. (2011) Clinical study concerning the relationship between community-acquired pneumonia and viral infection in northern Thailand. *Intern Med* 50: 991–998.
34. Lochindarat S, Suwanjutha S, Prapphal N, Chantarojanasiri T, Bunnag T, et al. (2007) Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in children with community-acquired pneumonia in Thailand. *Int J Tuberc Lung Dis* 11: 814–819.
35. Olsen SJ, Laosiritaworn Y, Siasiriwattana S, Chunsuttiwat S, Dowell SF (2006) The incidence of pneumonia in rural Thailand. *Int J Infect Dis* 10: 439–445.
36. Olsen SJ, Thamthitiwat S, Chantira S, Chittaganpitch M, Fry AM, et al. (2010) Incidence of respiratory pathogens in persons hospitalized with pneumonia in two provinces in Thailand. *Epidemiol Infect* 138: 1811–1822.
37. Phares CR, Wangroongsarb P, Chantira S, Paventkitiporn W, Tondella ML, et al. (2007) Epidemiology of severe pneumonia caused by Legionella longbeachae, Mycoplasma pneumoniae, and Chlamydia pneumoniae: 1-year, population-based surveillance for severe pneumonia in Thailand. *Clin Infect Dis* 45: e147–155.
38. Prapasiri P, Jarceinpituk S, Keawpan A, Chuxnum T, Baggett HC, et al. (2008) Epidemiology of radiographically-confirmed and bacteremic pneumonia in rural Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 39: 706–718.
39. Reecheapichitkul W, Lulitanond V, Sawanyawisuth K, Lulitanond A, Limpawattana P (2005) Etiologies and treatment outcomes for out-patients with community-acquired pneumonia (CAP) at Srinagarind Hospital, Khon Kaen, Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 36: 1261–1267.
40. Reecheapichitkul W, Lulitanond V, Tantiwong P, Saelee R, Pisprasert V (2005) Etiologies and treatment outcomes in patients hospitalized with community-acquired pneumonia (CAP) at Srinagarind Hospital, Khon Kaen, Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 36: 156–161.
41. Reecheapichitkul W, Tantiwong P (2002) Clinical features of community-acquired pneumonia treated at Srinagarind Hospital, Khon Kaen, Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 33: 355–361.
42. Samransamruajkit R, Jitchaiwat S, Wachirapaes W, Deerojanawong J, Sritippayawan S, et al. (2008) Prevalence of Mycoplasma and Chlamydia pneumoniae in severe community-acquired pneumonia among hospitalized children in Thailand. *Jpn J Infect Dis* 61: 36–39.
43. Song JH, Oh WS, Kang CI, Chung DR, Peck KR, et al. (2008) Epidemiology and clinical outcomes of community-acquired pneumonia in adult patients in Asian countries: a prospective study by the Asian network for surveillance of resistant pathogens. *Int J Antimicrob Agents* 31: 107–114.
44. Tran TT, Le QT, Tran TN, Nguyen NT, Pedersen FK, et al. (1998) The etiology of bacterial pneumonia and meningitis in Vietnam. *Pediatr Infect Dis J* 17: S192–194.
45. Vu HT, Yoshida LM, Suzuki M, Nguyen HA, Nguyen CD, et al. (2011) Association between nasopharyngeal load of Streptococcus pneumoniae, viral coinfection, and radiologically confirmed pneumonia in Vietnamese children. *Pediatr Infect Dis J* 30: 11–18.
46. Watanabe H, Asoh N, Kobayashi S, Watanabe K, Oishi K, et al. (2008) Clinical and microbiological characteristics of community-acquired pneumonia among human immunodeficiency virus-infected patients in northern Thailand. *J Infect Chemother* 14: 105–109.
47. Vlieghe E, Kruij L, De Smet B, Kham C, Veng CH, et al. (2011) Melioidosis, phnom penh, Cambodia. *Emerg Infect Dis* 17: 1289–1292.
48. Srifueungfong S, Tribuddharat C, Champreeda P, Daniels J, Chokephaibulkit K, et al. (2008) Antimicrobial susceptibility of Streptococcus pneumoniae isolated from patients with respiratory tract infections in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 39: 461–466.
49. Reecheapichitkul W, Pisprasert V (2004) Severe community-acquired pneumonia (CAP) treated at Srinagarind Hospital, Khon Kaen, Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 35: 430–433.
50. Reecheapichitkul W, Assawasanti K, Chaimanee P (2006) Risk factors and clinical outcomes of penicillin resistant S. pneumoniae community-acquired pneumonia in Khon Kaen, Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 37: 320–326.
51. Rammaert B, Beaute J, Borand L, Hem S, Buchy P, et al. (2011) Pulmonary melioidosis in Cambodia: a prospective study. *BMC Infect Dis* 11: 126.
52. Reecheapichitkul W (2004) Clinical manifestation of pulmonary melioidosis in adults. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 35: 664–669.
53. Vlieghe ER, Phe T, De Smet B, Veng HC, Kham C, et al. (2013) Bloodstream infection among adults in Phnom Penh, Cambodia: key pathogens and resistance patterns. *PLoS One* 8: e59775.
54. Lim WS, Macfarlane JT, Boswell TC, Harrison TG, Rose D, et al. (2001) Study of community acquired pneumonia aetiology (SCAPA) in adults admitted to hospital: implications for management guidelines. *Thorax* 56: 296–301.
55. Watt JP, Wolfson LJ, O'Brien KL, Henkle E, Deloria-Knoll M, et al. (2009) Burden of disease caused by Haemophilus influenzae type b in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet* 374: 903–911.
56. O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, Henkle E, Deloria-Knoll M, et al. (2009) Burden of disease caused by Streptococcus pneumoniae in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet* 374: 893–902.
57. Meumann EM, Cheng AC, Ward L, Currie BJ (2012) Clinical features and epidemiology of melioidosis pneumonia: results from a 21-year study and review of the literature. *Clin Infect Dis* 54: 362–369.
58. Wiersinga WJ, Currie BJ, Peacock SJ (2012) Melioidosis. *N Engl J Med* 367: 1035–1044.
59. Overtom R, Khieu V, Hem S, Cavailler P, Te V, et al. (2008) A first report of pulmonary melioidosis in Cambodia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 102 Suppl 1: S21–25.
60. Song JH, Jung SI, Ko KS, Kim NY, Son JS, et al. (2004) High prevalence of antimicrobial resistance among clinical Streptococcus pneumoniae isolates in Asia (an ANSORP study). *Antimicrob Agents Chemother* 48: 2101–2107.
61. Nordmann P, Poirel L, Walsh TR, Livermore DM (2011) The emerging NDM carbapenemases. *Trends Microbiol* 19: 588–595.
62. Jones RN, Castanheira M, Hu B, Ni Y, Lin SS, et al. (2013) Update of contemporary antimicrobial resistance rates across China: reference testing results for 12 medical centers (2011). *Diagn Microbiol Infect Dis* 77: 258–266.
63. Balm MN, Ngan G, Jureen R, Lin RT, Teo JW (2013) OXA-181-producing Klebsiella pneumoniae establishing in Singapore. *BMC Infect Dis* 13: 58.
64. Chung KP, Tseng SP, Huang YT, Tsai TH, Teng LJ, et al. (2011) Arrival of Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC)-2 in Taiwan. *J Antimicrob Chemother* 66: 1182–1184.
65. Kim SY, Shin J, Shin SY, Ko KS (2013) Characteristics of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae isolates from Korea. *Diagn Microbiol Infect Dis* 76: 486–490.
66. Rimrang B, Chanawong A, Lulitanond A, Wilailuckana C, Charoensri N, et al. (2012) Emergence of NDM-1- and IMP-14a-producing Enterobacteriaceae in Thailand. *J Antimicrob Chemother* 67: 2626–2630.
67. Jean SS, Hsueh PR (2011) High burden of antimicrobial resistance in Asia. *Int J Antimicrob Agents* 37: 291–295.
68. Kang CI, Song JH (2013) Antimicrobial resistance in Asia: current epidemiology and clinical implications. *Infect Chemother* 45: 22–31.
69. Chen TC, Lu PL, Lin CY, Lin WR, Chen YH (2011) Fluoroquinolones are associated with delayed treatment and resistance in tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 15: e211–216.
70. Long R, Chong H, Hoepfner V, Shanmuganathan H, Kowalewska-Grochowska K, et al. (2009) Empirical treatment of community-acquired pneumonia and the development of fluoroquinolone-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 48: 1354–1360.
71. van der Heijden YF, Maruri F, Blackman A, Mitchell E, Bian A, et al. (2013) Fluoroquinolone susceptibility in Mycobacterium tuberculosis after pre-diagnosis exposure to older-versus newer-generation fluoroquinolones. *Int J Antimicrob Agents*.
72. Sar B, Keo C, Leng C, Saman M, Min DC, et al. (2009) Anti-tuberculosis drug resistance and HIV co-infection in Phnom Penh, Cambodia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 40: 104–107.
73. Cherian T (2005) Describing the epidemiology and aetiology of bacterial pneumonia in children: an unresolved problem. *J Health Popul Nutr* 23: 1–5.
74. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (2010) Principles and practice of infectious diseases. Churchill Livingstone.
75. Scott JA, Obiero J, Hall AJ, Marsh K (2002) Validation of immunoglobulin G enzyme-linked immunosorbent assay for antibodies to pneumococcal surface adhesin A in the diagnosis of pneumococcal pneumonia among adults in Kenya. *J Infect Dis* 186: 220–226.

76. Adegbola RA, Obaro SK, Biney E, Greenwood BM (2001) Evaluation of Binax now *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen test in children in a community with a high carriage rate of pneumococcus. *Pediatr Infect Dis J* 20: 718–719.
77. Rudan I, Lawn J, Cousens S, Rowe AK, Boschi-Pinto C, et al. (2005) Gaps in policy-relevant information on burden of disease in children: a systematic review. *Lancet* 365: 2031–2040.
78. CALIBAN (2012) CALIBAN report website. Phnom Penh.
79. Macfarlane J, Holmes WF, Macfarlane R (2000) Do hospital physicians have a role in reducing antibiotic prescribing in the community? *Thorax* 55: 153–158.

Conclusions et perspectives

La formalisation de l'action autour du groupe CALIBAN a permis de fédérer le travail, les connaissances et les perceptions d'institutions diverses (Organisations non gouvernementales, Organisations gouvernementales, Hôpitaux nationaux, Instituts de recherche, Universités, OMS...) partageant un intérêt ou des pratiques sur un thème commun, la pneumonie. Sans le savoir, ces partenaires ont constitué une structure fonctionnelle habituellement définie comme une 'plateforme d'application des connaissances', qui s'est mobilisée autour d'une thématique : la révision des guides thérapeutiques nationaux, mais qui pourrait être de nouveau mobilisée autour d'autres objectifs d'AC en relation avec les infections respiratoires.

D'un point de vue épidémiologique, ce groupe a permis de montrer que les bactéries à tropisme respiratoire principales sont les mêmes que dans les pays développés (à l'exception de certaines bactéries comme *Klebsiella pneumoniae* et *Burkholderia pseudomallei*). Ce travail a également montré que des antibiotiques simples sont –encore- efficaces pour traiter la plupart des pneumonies de l'enfant comme de l'adulte. Il a finalement identifié des domaines trop peu documentés (comme celui des agents pathogènes atypiques) et la nécessité de collaborer, d'harmoniser les pratiques et de partager les données.

Cette intervention de transfert des connaissances a été développée par des chercheurs sans expérience ni expertise en matière d'AC, seulement guidés par leur expérience d'enseignement et de santé publique. Il était donc nécessaire pour aller plus loin dans l'objectif de mise en place d'un processus efficace d'AC d'analyser cette action au travers d'un formalisme rigoureux et reconnu. UML ou Unified Modeling Language a été retenu pour décrire le processus, définir son impact et identifier les éléments déterminants de succès ou d'échec. C'est cette étape analytique qui est présentée dans la section suivante.

2- LES DETERMINANTS DE L'APPLICATION DES CONNAISSANCES DANS CALIBAN

Contexte

Les interventions d'application des connaissances (AC) qui ciblent les décideurs politiques sont rarement décrites et évaluées dans les pays en développement. Au Cambodge, les résultats de l'étude SISEA, qui a permis de décrire les infections pulmonaires de plus de 4000 patients entre 2007 et 2010, ont été diffusés par plusieurs moyens de communication adaptés à divers publics. Toutefois, en 2011, un an après la fin de l'étude, ces résultats n'étaient toujours pas disponibles sous une forme facilement accessible et compréhensible auprès du Ministère de la Santé et des médecins cambodgiens. Des directives et recommandations nationales, datant de 1998, inadaptées et obsolètes, étaient à cette date les documents de référence pour traiter les infections pulmonaires. Le Ministère de la Santé décida en conséquence en Août 2011 de lancer une campagne d'actualisation des documents de référence. En Septembre 2011, l'Institut Pasteur du Cambodge a été informé par le bureau cambodgien de l'OMS de cette campagne de révision et bien qu'aucune commande officielle n'ait été formulée, plusieurs chercheurs de l'IPC se sont mobilisés avec d'autres partenaires cliniciens, biologistes, chefs de programmes et épidémiologistes pour créer le groupe pluridisciplinaire international CALIBAN. Ce groupe CALIBAN a œuvré pour fournir au Ministère de la Santé une synthèse et une revue complète de la littérature et de la situation sur les PCA et la résistance aux antibiotiques comme base pour la rédaction de nouvelles directives et recommandations.

Objectif

Les travaux du groupe CALIBAN ont conduit à l'obtention de résultats, de données et de recommandations qui ont été transmis aux autorités compétentes. Par contre aucun suivi ni aucune procédure d'évaluation n'était disponible pour vérifier l'efficacité de ce transfert de connaissances et d'informations. L'objectif de cette partie du travail de thèse a donc été d'évaluer l'efficacité d'une intervention d'AC en prenant comme exemple la révision de deux chapitres des guides thérapeutiques nationaux (ceux sur la pneumonie de l'enfant et la

pneumonie de l'adulte). Le but du travail décrit dans cette section était de comprendre le processus de transfert et d'identifier les barrières et les facteurs facilitant rencontrés lors de cette intervention, et de formuler des recommandations pour de futures interventions similaires. Une formalisation utilisant le langage UML (Unified Modeling Language) a été mise en œuvre afin de bien décrire les différentes étapes du processus de transfert et de comprendre le rôle de divers acteurs.

Publication

Le 26 juin 2014, dans Implementation Science.

Dissémination

Travail présenté à l'école de santé Publique d'Hanoi, en juillet 2014

Note

Les documents supplémentaires de cet article sont placés en annexe 3.

RESEARCH

Open Access

Knowledge translation: a case study on pneumonia research and clinical guidelines in a low-income country

Sophie Goyet^{1*}, Hubert Barennes^{2,3,4}, Therese Libourel⁵, Johan van Griensven^{6,7}, Roger Frutos^{8,9} and Arnaud Tarantola¹

Abstract

Background: The process and effectiveness of knowledge translation (KT) interventions targeting policymakers are rarely reported. In Cambodia, a low-income country (LIC), an intervention aiming to provide evidence-based knowledge on pneumonia to health authorities was developed to help update pediatric and adult national clinical guidelines. Through a case study, we assessed the effectiveness of this KT intervention, with the goal of identifying the barriers to KT and suggest strategies to facilitate KT in similar settings.

Methods: An extensive search for all relevant sources of data documenting the processes of updating adult and pediatric pneumonia guidelines was done. Documents included among others, reports, meeting minutes, and email correspondences. The study was conducted in successive phases: an appraisal of the content of both adult and pediatric pneumonia guidelines; an appraisal of the quality of guidelines by independent experts, using the AGREE-II instrument; a description and modeling of the KT process within the guidelines updating system, using the Unified Modeling Language (UML) tools 2.2; and the listing of the barriers and facilitators to KT we identified during the study.

Results: The first appraisal showed that the integration of the KT key messages in pediatric and adult guidelines varied with a better efficiency in the pediatric guidelines. The overall AGREE-II quality assessments scored 37% and 44% for adult and pediatric guidelines, respectively. Scores were lowest for the domains of 'rigor of development' and 'editorial independence.' The UML analysis highlighted that time frames and constraints of the involved stakeholders greatly differed and that there were several missed opportunities to translate on evidence into the adult pneumonia guideline. Seventeen facilitating factors and 18 potential barriers to KT were identified. Main barriers were related to the absence of a clear mandate from the Ministry of Health for the researchers and to a lack of synchronization between knowledge production and policy-making.

Conclusions: Study findings suggest that stakeholders, both researchers and policy makers planning to update clinical guidelines in LIC may need methodological support to overcome the expected barriers.

Keywords: Knowledge translation, Clinical practice guideline, Pneumonia, Low-income country

Background

Pneumonia still imposes a major burden to populations and health systems in low-income countries (LIC) although interventions to prevent and treat pneumonia are known [1-4]. In Cambodia, a tropical LIC, pneumonia is the leading cause of death among children under five [5].

From 2007 to 2010, Institut Pasteur in Cambodia (IPC), a research agency, conducted a large study on pneumonia which included more than 4,000 patients of all ages [6,7]. This study describes the epidemiology of most acute lower respiratory infections treated in two major provincial hospitals [6-9]. Study findings were disseminated via various media targeting various audiences. However, in 2011, one year after the end of this study, those study findings were neither available to the Cambodian Ministry of Health (MoH) nor to the Cambodian physician in an easily accessible format. The obsolescent clinical practice

* Correspondence: sgoyet@pasteur-kh.org

¹Epidemiology and Public Health Unit, Institut Pasteur, Phnom Penh, Cambodia

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

guidelines issued in 1998 were still the reference for pneumonia management in Cambodia.

In August 2011, the MoH undertook the revision of the pediatric and adult guidelines for 180 diseases and health problems commonly treated in the country, including the management of community-acquired pneumonia [10,11]. This revision was given to two task forces of national clinicians coming from several MoH and nongovernmental organizations' (NGO) hospitals.

Updating guidelines is a difficult task, particularly in LIC. Reliable guidelines must be epidemiologically relevant and reflect state-of-the art of medical practice. They have to be developed in a transparent way to facilitate their implementation and considering their acceptability and financial implications is also important [12]. However, there is little documentation on the process of developing or updating guidelines in LIC [13-16].

In September 2011, the IPC researchers were informed by the World Health Organization (WHO) Cambodian office that a revision of the national guidelines was being undertaken. Although there was no official demand for it from the MoH, the IPC researchers endeavored to provide the MoH with locally relevant and evidence-based knowledge on pneumonia. IPC researchers facilitated the creation of a multidisciplinary working group of national and international clinicians, biologists, health program managers and epidemiologists involved in pneumonia management in Cambodia, dubbed the CALIBAN network ('Community-Acquired Lung Infections, Bacteria and Antimicrobial Network') (List 1).

List 1 Summary of the CALIBAN knowledge translation intervention

1. Detailed description of the intervention

a. Characteristics of those who delivered the intervention

- Intervention delivered by the CALIBAN group which included:
 - European epidemiologists from a Cambodian-French research agency (n = 2)
 - Cambodian clinicians from the Ministry of Health (n = 4)
 - Cambodian clinicians and biologists from the National Institute of Public Health (n = 1)
 - Cambodian and international clinicians and biologists from NGO hospitals (n = 8)
 - International clinician affiliated with the University of Health Sciences (n = 1)
 - European clinicians from a Cambodia-based research agencies (n = 1)
 - Foreign health program managers from the World Health Organization (n = 1)

- Among the Cambodian clinicians, were the two experts in charge of drafting the updated appointed to review the pediatric and the adult pneumonia guidelines.

- One of them, a pulmonologist, agreed to chair the CALIBAN group.
- Another CALIBAN Cambodian clinician was also a member of the Task force in charge of updating the guidelines.

b. Characteristics of the intervention's targets

- National Health program managers, policymakers and clinicians, some of them belonging to the working group delivering the intervention

c. Setting

- A low- income country, with limited but improving research capacities

d. Mode of action

- Build a working group of stakeholders involved in pneumonia management in the country
- Collect, appraise, analyze, synthesize data existing on pneumonia etiologies and antimicrobial profiles, in the literature and among the working group
- Collectively produce a corpus of evidence
- Produce a report and a synthesis with key messages adapted to policymakers' needs
- Disseminate the report and synthesis
- Push for uptake of this evidence and its translation into guidelines recommendations
- Document the process
- Using:
 - Direct interactions with the intervention recipients (meetings, correspondence),
 - Written communications (full report and synthesis translated in local language, all available online)
 - Data collection, analysis and synthesis, shared with the intervention's recipients

e. Duration

- 8 months

f. Adherence

- Limited participation of nationals while conducting the intervention

2. Assumed output

- a. Built up of shared knowledge on pneumonia based on local evidence
- b. Uptake of the key messages about pneumonia etiologies and antimicrobial resistance and translation into the CPGs

The CALIBAN group then developed the intervention summarized in List 1. A systematic review and synthesis of literature on pneumonia etiologies and antimicrobial

resistance levels in Cambodia and its neighboring countries was conducted [17]. The CALIBAN group then produced a comprehensive report including and an executive summary formatted according to the recommendations of the SUPPORT group to best accommodate policymakers' needs [18]. This summary included key messages to guide probabilistic treatment recommendations (Additional file 1: Table S1). Documents were translated into the Khmer national language and were officially submitted by a national clinician from the CALIBAN group to the MoH in November 2012. These documents were also posted on a freely accessible website (<http://www.webcitation.org/6Qo38T6HW>).

This work describes the retrospective evaluation of this 'knowledge translation' (KT) intervention. KT is the process by which 'stakeholders are aware of and use research evidence to inform their health and healthcare decision making' [19]. It involves 'using high-quality knowledge in processes of decision making' [20]. Several authors have developed KT theories and frameworks [21-24] but the effectiveness and impact of KT interventions targeting policymakers are rarely reported [19].

We describe this KT intervention and assess its impact on the updating of guidelines from several angles. Our objective was to identify the barriers to KT encountered in this LIC setting, and to suggest strategies to facilitate KT in similar settings.

Material and methods

Data collection

We retrospectively searched for all relevant sources of data documenting the CALIBAN intervention and the pneumonia guidelines. We used contact with key informants, the IPC and CALIBAN archives, the National Institute of Public Health and MoH websites. Data collected included project protocols, reports, published literature, and meeting minutes from CALIBAN. It also included the successive drafts of guidelines, email correspondence between researchers, the CALIBAN network and the Task force, as well as notes taken during interviews with a key informant from the NGO who assisted the guidelines update. The review of these documents enabled us to describe and model the KT intervention.

Analysis

Impact of the KT intervention on the updated guidelines

Firstly, we compared the CALIBAN key messages with the updated adult and pediatric guidelines released in 2013 to assess the extent to which the newly issued recommendations were in line with the key messages (Additional file 1: Table S1).

We also assessed how well the CALIBAN KT messages were integrated by examining the rigor and transparency of the guidelines updating process. For this purpose, we

used the internationally validated AGREE-II instrument [25]. Each guideline was assessed by three appraisers as recommended by AGREE-II for an optimum reliability. Appraisers were clinicians and public health specialists who did not participate in the CALIBAN KT intervention. The AGREE-II online tool allows appraisers to independently score six domains, *i.e.*, scope and purpose, stakeholder involvement, rigor of development, clarity of presentation, applicability, and editorial independence. The tool then sums up all the scores of appraisers and computes standardized domain scores (expressed on a scale of 0–100).

UML modeling

Secondly, we modeled and analyzed the CALIBAN KT process within the 'guidelines updating' system, using the Unified Modeling Language (UML) graphical tools. The purpose was to describe how this intervention worked and to provide a framework for assessing its effectiveness.

UML is an object-oriented modeling tool developed in 1997 for documenting, designing, and evaluating complex systems [26]. It is an effective medium of communication and development for both theorists and practitioners [27]. It has been used to model different aspects of healthcare systems [28,29] including the analysis of clinical trials [30].

We initially developed a series of UML 'use cases.' A 'use case' represents a series of steps defining interactions between 'actors' and a 'system,' to successfully achieve a goal. The main 'actors' of the 'guidelines updating' system were identified and depicted as stylized human figures according to UML conventions (<http://www.webcitation.org/6Qo2KJcEe>) (Figure 1).

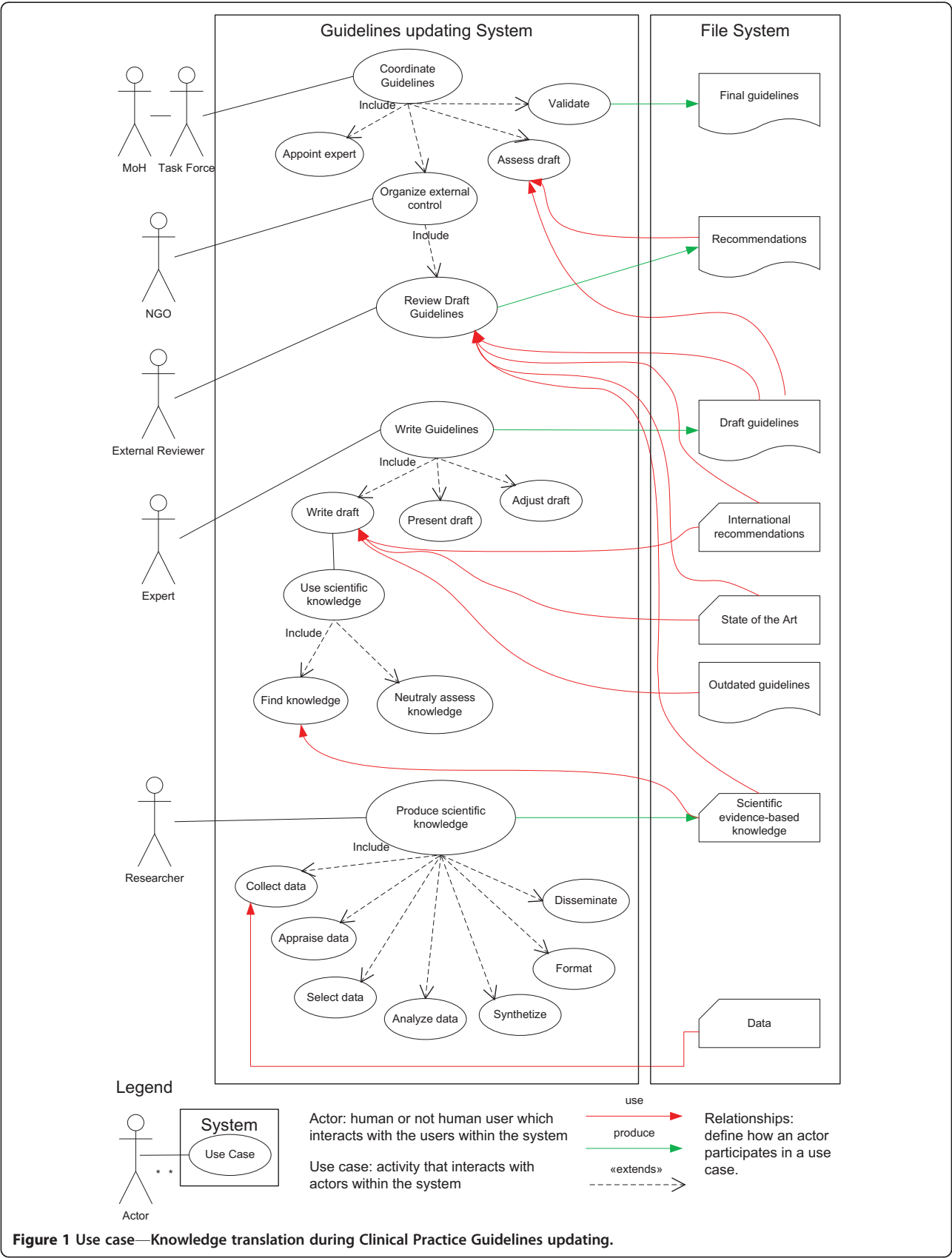
Then, we constructed a UML activity diagram displaying the sequence of activities conducted during the adult guideline's updating (Additional files 2 and 3: Figures S1 and S2). We used this tool to frame and analyze the dynamics of activities, the interactions between actors and the documents' exchanges during the adult guideline updating. We lacked the detailed information required to construct the same diagram for the pediatric guideline.

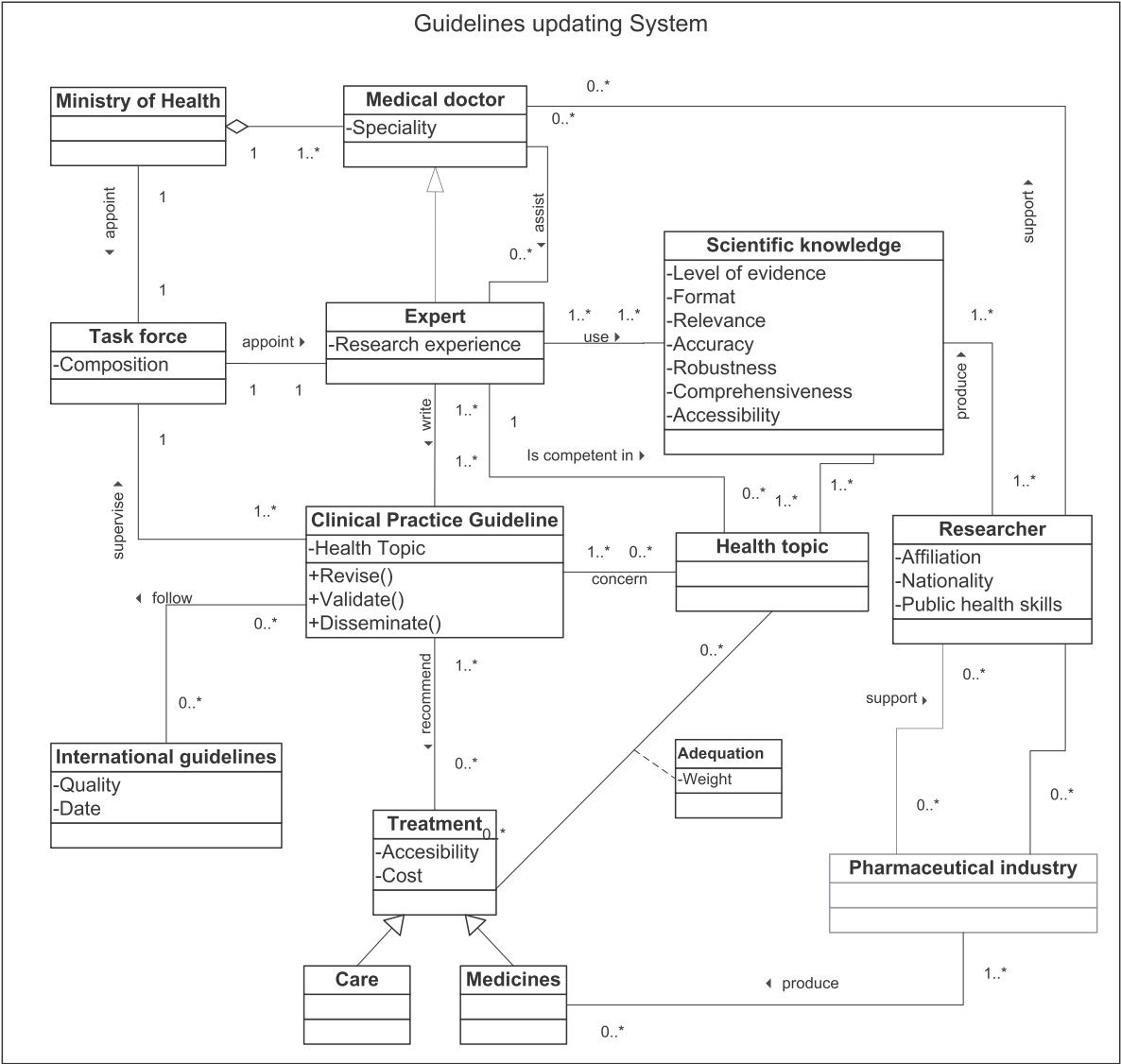
Using both the UML 'use cases' and the UML 'activity diagram' we derived a structural class diagram describing the generic structure of the 'guidelines updating' system. The structural class enabled us to identify the system's classes of objects involved in the system, their possible interfaces, attributes, collaborations, and relationships within and between the classes (Figure 2).

Modeling was performed in several successive steps using UML 2.2 Visio® Microsoft® software.

Identification of barriers and facilitators to KT

Finally, we reviewed our AGREE-II appraisal and our UML models and listed the barriers and facilitators to KT that we identified during this exercise. We grouped





Legend

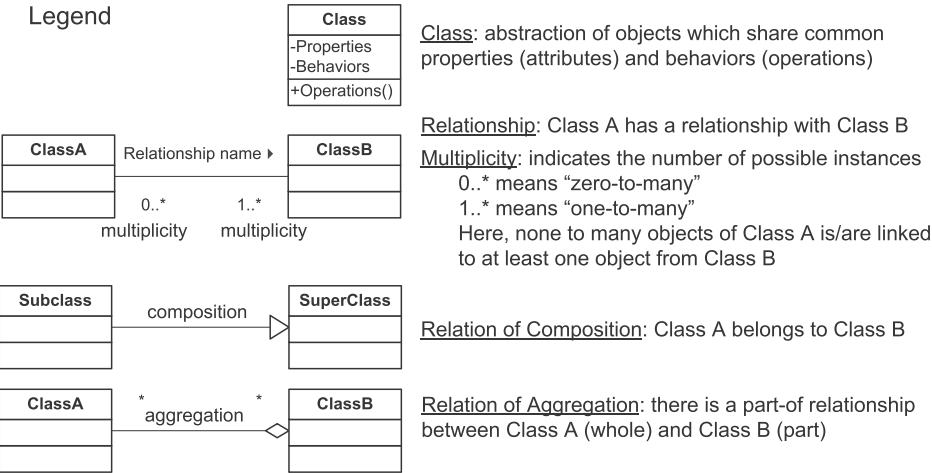


Figure 2 Class diagram—Knowledge translation and Clinical Practice Guidelines updating.

these factors following a classification recently used by de Goede [24,31]. Barriers at the process level are those encountered during the preparation phase and cover mutual expectations from researchers and policymakers, and those related to research findings communication (transfer). Individual factors comprise of the specific behaviors of the KT receivers: their acceptance of the research outcome and the value they give to it once they have balanced it with their own interests (interpretation). At the process level, we included in the existing classification some factors relating to the interactions between the stakeholders who produced the evidence on pneumonia (the CALIBAN group) and those who received and were supposed to use it (the MoH and Task forces).

Ethical considerations

The CALIBAN project was based on anonymized acute lower respiratory infections data – including the IPC study [6,7] – gathered by research studies, all of which had obtained ethical clearance from the Cambodian National Ethics Committee for Human Research [17]. Our present article only examines the process through which the CALIBAN project was thought up and developed, and what obstacles were met. This paper is based on work which in no way involves interventions or research on human subjects or animals, nor do study results name any informants or stakeholders. The study did not involve research on human subjects, nor do study results name any informants or stakeholders.

Results

Guidelines content appraisal

The integration of the CALIBAN KT key messages varies across adult and pediatric guidelines (Additional file 1: Table S1).

The pediatric guidelines are well in line with those messages. They recommends antibiotics which CALIBAN found effective against the most prevalent bacterial pathogens responsible for pneumonia in Cambodia (penicillin A for non-severe cases; penicillin A and gentamicin as first-line treatment for severe cases, with a switch to ceftriaxone in case of no improvement or to cloxacillin if staphylococcal pneumonia is suspected). It also refers to additional guidelines to treat pneumonia due to the less frequent pathogens cited by CALIBAN and which require specific treatments.

Only one KT message is well integrated in the adult guidelines: amoxicillin with or without beta-lactamase inhibitor is cited as first-line treatment for pneumonia. The guideline cites atypical pathogens as possible pneumonia etiologies although the CALIBAN group could not firmly document their prevalence in the country. The second-line option given for non-severe pneumonia are macrolides which are not effective against the most prevalent

pathogens in adult pneumonia in Cambodia. Macrolides are also inappropriately recommended as single-drug for patients hospitalized in intensive care with very severe pneumonia. Moreover, the guidelines recommend fluoroquinolones for first-line treatment for severe pneumonia in hospitalized patients and for second-line or alternative treatment for uncomplicated cases. These fluoroquinolones are expensive, have side effects, and should be preserved to avoid resistance and remain a powerful tool against tuberculosis, which is highly prevalent in Cambodia. Finally these guidelines do not mention the possible use of Amikacin in case of severe pneumonia due to Gram-negative bacteria, although this was among the CALIBAN key messages.

AGREE-II appraisal

The AGREE-II assessment showed that both guidelines did not meet some development and editorial independence standards of rigor (Table 1). Rigor relates to the source of evidence on which recommendations are based. It scored 16% and 10% for adult and pediatric guidelines respectively. The appraisers noted the absence of reference to local and regional studies on pneumonia. The CALIBAN summary was annexed to both guidelines, only at the insistence of the supporting NGO and high-ranking MoH officials, and no reference was made to it within the text. Seven out of the nine references cited in the adult guidelines were Western medical textbooks and data from Western countries. The pediatric guidelines cited three WHO documents, one Western guideline, and one scientific article on pneumonia (not open access and with the study area not mentioned in the abstract).

The AGREE-II criteria on editorial independence scored 12% and 11% for adult and pediatric guidelines, respectively. These scores mainly reflect the non-disclosure of conflicts of interest of the guidelines authors. Potential conflicts of interest such as those from drug companies could not be assessed because they were not disclosed.

Table 1 AGREE-II scores for the adult and the pediatric pneumonia guidelines (standardized domain scores across appraisers), Cambodia 2013

Domain of AGREE II	Clinical practice guidelines		
	Adult	Pediatric	Mean
Presentation of scope and purpose	49%	65%	57%
Stakeholder involvement	37%	31%	34%
Rigor of development	16%	10%	13%
Clarity of presentation	54%	69%	62%
Applicability	18%	38%	28%
Editorial independence	12%	11%	12%
Overall assessment	37%	44%	41%

Modeling analysis of the guideline updating process

By modeling UML use cases, we identified six main actors directly or indirectly interacting within the 'guidelines updating' system (Figure 1). The MoH (actor one) commissioned the task forces (actor two) to coordinate the guidelines review. The NGO (actor three) provided logistical support to the task forces and organized the external review. The experts (actor four) were the clinician task forces' members who led the work and wrote the guideline drafts. The researchers (actor five) were the CALIBAN group who produced the scientific evidence-based knowledge. The external reviewers (actor six) reviewed the guidelines' drafts.

The activity diagram shows the activities of four actors directly involved in the updating of the adult pneumonia guidelines (Additional file 3: Figure S2). It illustrates how all four actors interacted several times. It also highlights that actors missed several opportunities to base this adult guideline on evidence ($n = 6$ red dots in the figure). The time frames and constraints of the various stakeholders involved were not the same. Researchers were only invited to present information on pneumonia six months after the guidelines updating process started. The experts urged researchers to communicate their results to finalize their task and meet the deadlines, while the researchers, bound to scientific methodology and ethics could not release preliminary and incomplete findings while the review was under way. Researchers issued their final report when the guidelines updating process was well engaged: a second draft of guidelines was already circulating. This draft was validated four months later without any change. Conversely to what happened with the adult guidelines, the main expert in charge of updating the pediatric guideline had a long history of collaboration with pneumonia researchers and endorsed the modifications suggested by the external reviewers.

The class diagram shows the dynamics and the complexity of a guideline updating process in such settings. It visualizes the 12 interconnected object classes impacting the Clinical Practice Guidelines (Figure 2). Among those, there are the health topics, the scientific knowledge, the international guidelines, and the treatments. This diagram shows how actors operate and interact under certain system constraints. It brought out the potential role of pharmaceutical industries that produce the medicines. These industries might influence researchers' and experts' judgment by supporting them. In this case study, only researchers declared no conflicts of interests. Experts did not disclose any.

Facilitating and impeding factors to KT

We identified 17 facilitating factors and 18 potential barriers to KT (Table 2). Most facilitating factors and barriers were identified at the KT process level (point 1, Table 2, $n = 13/17$ facilitators, and $n = 14/18$ barriers), while fewer were found at the Individual level (point 2, Table 2, $n = 4/17$ facilitators and $n = 3/18$ barriers).

Most barriers to KT encountered were related to the lack of synchronization between knowledge production and policy making (Point 1.1.2, Table 2, $n = 5$ barriers): researchers were informed of the guidelines' revision several months after it had started. They had no formal mandate from the MoH. Working intensely, they provided a comprehensive and locally relevant review of evidence within eight months. However, this pace did not match the policymaker's time constraints. We also identified barriers at the policy-making process (Point 1.1.3, Table 2, $n = 3$ barriers). Those factors are intrinsic to the current situation in Cambodia, such as the limited availability of clinicians with expertise, or are more individual-dependent (e.g., barrier n.9, Table 2). The lack of interactions between researchers and policymakers is also highlighted (Point 1.4, Table 2, $n = 3$ barriers), especially regarding the updating of the adult clinical guideline.

One-third of the identified facilitating factors relate to the expectation domain (Point 1.1, Table 2, $n = 6$ factors). In particular, the policy process received help from several external stakeholders: the WHO, NGO and the External review committee (Point 1.1.3, Table 2, $n = 4$ facilitators). Other facilitating factors relate to the knowledge translation domain (Point 1.2, Table 2, $n = 4$ facilitators).

The difference between the process of updating the pediatric and the adult guidelines bears on only two points: the pediatric expert had a long term collaborative experience of with researchers in pneumonia research projects, while the expert working on the adult guideline had very little or none; the pediatric expert agreed to take into account the suggestions made by the external review committee while the adult expert argued that those suggestions came too late in the process.

Discussion

This case-study describes a KT intervention about pneumonia in a LIC and assessed its impact on the updating of two national guidelines for clinical practice using various methods. Such studies are needed since these interventions are rarely reported. Moreover, there is no consensual guidance to date on how to update national guidelines in such countries [13,19]. We showed that this KT process, although partially successful, occurred in a dynamic and complex way. Comparing the KT process during the updating of both pediatric and adult pneumonia guidelines allowed us to identify possible facilitating and impeding factors to KT in similar situations.

The pneumonia knowledge produced by the CALIBAN group was successfully translated into the pediatric guidelines. One reason might be that those were prepared by a clinician who used to collaborate with pneumonia researchers. Findings are consistent with what was described elsewhere: when policymakers have a long and strong experience of collaboration with researchers, knowledge

Table 2 Facilitating factors and barriers to KT during the pneumonia guidelines updating, Cambodia 2013

Facilitating factors	Barriers
1- Process level	
1.1 Expectation domain	
1.1.1 Research production	
1. KT intervention provided relevant, accurate, robust, comprehensive and accessible information to Policymakers	1. The Task force had not planned to request local evidence from locally-based researchers
1.1.2 Timing	
2. Being members of the KT intervention group, the Experts had a privileged access to research findings before the final results were available	2. Limited availability of the Task force -busy with the updating of about 200 guidelines chapters at the same time
	3. MoH did not initially inform the Researchers of the guidelines review process
	4. The evidence readily available at the initiation of the guidelines updating process was not complete enough to be used by Policymakers
	5. Researchers started working on building evidence seven months after the process was initiated by the MoH
	6. Policymakers expected the Researchers to provide some evidence quicker.
1.1.3 Policy process	
3. WHO facilitated the contact between Researchers and Policymakers: WHO informed the Researchers that the guidelines were updated	7. Patients' representatives were not associated to the process. They could not relay the need to base the Guidelines updating on local evidence
4. Policymakers received support from an international NGO for some organizational aspects of the process (organization of the Task force meetings, of the External Review Committee...)	8. Limited availability of clinicians with expertise. (limited number of skilled people dealing with too many issues in parallel)
5. The NGO assisting the Policymakers successfully relayed Researchers' demand to annex the KT messages to the CPGs	9. The Task force left the Experts deciding to accept or refuse the External Review Committee's suggestions for improving the final drafts of guidelines. The Expert in charge of the adult pneumonia guidelines did not accept changes suggested by the External Committee
6. The Expert who led the work on the pediatric guideline agreed to take into account the recommendations issued by the External Review Committee	
1.2 Knowledge Translation domain	
7. Research synthesis included key messages	10. No communication was released to the media by the Researchers. Therefore the process did not receive any media support
8. Research synthesis was written in plain and easy English and translated into local language	11. Research synthesis and report did not present any logo at their front page, except the logo of the KT group. This may have limited the identification of authors and their perceived credibility (but facilitated the easy appropriation by all co authors)
9. Research synthesis was short and compliant with the SUPPORT recommendations	
10. Research synthesis was widely made permanently available online	
1.3 Interactions between policymakers and researchers	
1.3.1 Initiated by Policymakers during Guidelines Updating process	
11. Policymakers invited the Researchers to participate in one of their meetings	12. Participation of Researchers in the Task force was limited to one meeting
12. A clinician who was familiar with Research was appointed by the Task force to update the pediatric pneumonia guidelines. This clinician had a long lasting history of collaboration with pneumonia researchers	13. The Expert appointed for the adult pneumonia guideline review had no or limited previous interactions with Researchers
1.3.2 Initiated by Researchers during the KT intervention	
13. Researchers invited national clinicians and Experts appointed by the Task force to participate in the KT intervention	14. Meetings organized during the KT intervention were conducted in English which is not the working language of most clinicians in Cambodia
	15. Researchers' attempts to alert on inappropriate recommendations published in the adult pneumonia guidelines remained unanswered

Table 2 Facilitating factors and barriers to KT during the pneumonia guidelines updating, Cambodia 2013 (Continued)

2- Individual level	
2.1 Acceptance domain	
2.1.1 Perceived robustness of evidence	
14. Researchers clearly stated the limitations of their Evidence review in their synthesis	16. Researchers do not know how the robustness of their findings was perceived by Policymakers
2.1.2 Perceived credibility of source	
15. Data contributing to the KT intervention were provided by stakeholders known by the policymakers	
2.1.3 'Fit' with personal knowledge, values or belief systems, preference and traditions	
16. Researchers analyzed data in the light of current challenges for the national health system (prevention of development of antibiotic resistance, cost effectiveness)	17. There is not much mutual knowledge on values, belief systems, preference and traditions between Researchers and Policymakers
2.2 Interpretation domain	
Connection with own personal or institutional interests	
17. Researchers declared no conflicts of interest in their evidence review	18. Policymakers did not disclose potential conflicts of interest in the guidelines

utilization is most likely to occur [32,33]. This principle drives the KT 'interaction model' considered as an effective model for optimizing research use [31]. When policymakers are aware of research constraints, limitations, and strengths, they likely incorporate these into policies [33]. Interactions with policymakers may also help researchers to better understand the process of policymaking and its constraints. This 'interaction model' takes into account the complexity of the health systems in their context and the interactive and incremental nature of policy development.

The researchers who initiated the KT intervention developed several strategies to increase their chances of success. First, they invited the clinicians in charge of writing the guidelines to chair and participate in developing the KT intervention. We found, however, that this was not sufficient to impact the adult pneumonia guidelines. Similarly, a study in Canada showed that when policymakers are only involved in the synthesis of research findings, they better understand these findings but do not necessarily use them [33].

Second, CALIBAN researchers worked on the quality of the evidence they intended to transfer. They naively expected that providing only relevant, comprehensive, and robust evidence to the right persons would be sufficient to influence the policymaking. This assumption drives the 'KT push-model' [34] that was found to be inefficient: knowledge utilization does not only depend on supply of research findings [21,22,24]. Indeed, we showed that the scientific knowledge supplied by the researchers did not spontaneously and simply climb what is called the 'ladder of knowledge utilization' [34]. CALIBAN findings were transmitted to relevant stakeholders (first stage of the ladder). Then it reached the 'cognition' level which is

when research reports are read and understood. But those reports only reached the 'reference' echelon (reports are cited) after a strong encouragement from various stakeholders. Next, the 'efforts' step is reached when policymakers show intent to adopt research findings. In this case study, we showed that the 'influence' level (when results have influenced choices and decisions) was actually reached only in the case of the pediatric guideline. 'Application,' the ultimate step, is reached when the evidence gives rise to application and extension by program managers. This ultimate step may never be reached.

The last strategy developed by the researchers was to format their messages to meet the expected needs of the health policymakers following international and recognized recommendations [18]. Indeed, this strategy is reported as a major facilitating factor by policymakers by Innvaer's systematic review of 24 studies [32]. Researchers also ensured a wide dissemination of their findings as in the KT 'institutional dissemination model.' However, as shown elsewhere, it probably increased the chances of the CALIBAN messages being integrated into the guidelines, but was not sufficient [34].

Most barriers to KT we identified were related to the poor synchronization between knowledge production and policy making, and to the lack of mutual understanding between researchers and policymakers.

The timing of activities was a major issue in this KT intervention. The lack of timeliness on the production of research evidence is frequently perceived as an important barrier for the effective use of research data, even in developed countries [32]. Developing long-term collaborations between researchers and policymakers would probably help overcoming this barrier.

Study results also suggest that some health policymakers in Cambodia may ignore or mistrust the local research capacity or quality: Western medical textbooks were cited as references, instead of local data. This may be due to the lack of appreciation of the value of locally generated evidence, emerging from poor interactions between researchers and policymakers. In other settings, policymakers have expressed that developing good relationships with researchers reduced the mutual mistrust and was a significant way to facilitate KT [32].

Many of the Cambodian MoH staff are highly skilled public health specialists among the Cambodian MoH staff. Involving these Cambodian public health specialists may have prevented the recommendations of non-adapted and expensive treatments that can jeopardize public health, as observed in the adult pneumonia guidelines [35].

It was difficult to assess the relative importance of the barriers to KT and what determines them, mostly because of the limited transparency in the updating of the guidelines. The AGREE-II appraisal highlighted the possible lack of rigor of development and of 'editorial independence.' Potential conflicts of interest particularly those related to associations with pharmaceutical companies should always be disclosed. Those companies might be tempted to use guidelines to promote the use of their products and therefore to influence expert judgment [36]. Previous studies using AGREE-II showed that guidelines on 'big-programs' (e.g., HIV, malaria) scored better, demonstrating the positive effect of funding and international attention [15,37].

The role of external stakeholders such as the WHO and, the NGO who assisted the task forces and the external review committee was noted as a key facilitating factor of KT in this study.

The WHO and the NGO played a crucial communication role, first of all by informally informing the researchers about the MoH agenda to update guidelines and later by liaising between researchers and policymakers. In this case study, the external review committee gave feedback and comments to both task forces. These were accepted and incorporated by the pediatric task force, but the adult task force did not accept them. Recent recommendations on development of guidelines indicate that a review of the final drafts must be conducted by clinicians and methodological experts not involved in preparing the guidelines [13].

Lessons learned

From the discussion above, we draw a few lessons and tentatively make recommendations to researchers and policymakers seeking to facilitate the KT from research to health policies and guidelines.

To researchers

1. Consult policymakers about their public health priorities to define research questions and do not only base research questions on literature reviews or the advancement of science.
2. Build networks around research thematic, involving stakeholders from different backgrounds: epidemiologists, clinicians, technicians, program managers, policymakers, civil society, local NGOs, and other relevant partners.
3. Work on the timeliness and the relevance of evidence shared with policymakers in addition to accuracy and robustness.
4. Besides scientific articles and progress/finding reports, prepare findings synthesis, following the SUPPORT format <http://www.webcitation.org/6Qo2OBAXg>. Structured summaries must include key messages, sources and methodology, scope and limits of the results and conclusions. Summaries should be presented in person to key stakeholders, with time for discussion, rather than simply handed out.

To policymakers

1. Plan the work on the national clinical guidelines ahead of time and formally request data from researchers. Consider the time it takes to obtain the most robust, comprehensive, and therefore relevant data on which the guidelines must rely.
2. Publicize the process for developing/updating of guidelines. The worst way to develop guidelines is to hold what Agweyu described as: 'small meetings of experts [making policies] behind closed doors' [16].
3. Seek methodological support. Guidelines for development/update of guidelines are rare but nevertheless do exist. In 2007, the ADAPTE collaboration developed a systematic approach, a manual and tools to facilitate the adaptation of existing guidelines to different contexts (<http://www.webcitation.org/6Qo0xEWDn>). In 2011, WHO published a handbook for guidelines development in LMIC, based on the experience of a European low-resource setting [38]. Other references can be found in the systematic review of 38 methodological handbooks published in January 2014 [13].
4. Involve external experts and officially mandate an External Review Committee.
5. Define a roadmap for the Experts in charge of drafting the guidelines, describing the way to interact with other stakeholders involved in the process (in particular the external review committee).

To both policymakers and researchers

1. Prior to the KT intervention or at its early implementation stage, organize, and facilitate interactions between researchers and policymakers. This potentially makes policymaking and research more compatible.
2. 'Blur the boundaries' [23], constitute multidisciplinary committees and foster KT platforms where various stakeholders can learn and make decisions together [38]. Make policymakers and the researchers aware of each other's agendas, constraints, and objectives. Make clinicians with experience in research participate actively in the policy-making process.
3. Identify and involve effective KT coordinators/facilitators—sometimes called 'knowledge brokers' [39]. Their tasks could be to organize meetings, liaise with involved stakeholders, retrieve and format the evidence needed to support the guidelines, prepare recommendation matrices, facilitate consensus, prepare guideline drafts, and coordinate internal and external reviews [40].
4. Document and report additional case reports to further support the development of guidelines for developing/updating guidelines.

Finally there are also some institutional lessons that could be derived from this case report:

1. Declaring conflicts of interest should be mandatory for researchers, task forces, and expert committees involved in guideline development, especially with regard to guidelines that make recommendations on medication alternatives.
2. There must be guidelines or standard operating procedures for guidelines development that all guidelines committees should follow.
3. The use of available evidence as well as the grading of evidence should be part of the above guidelines.
4. Task forces should be provided with tools to grade locally acquired evidence. Otherwise they may overstate the contribution of western textbooks.

Limitations

The main limitation of this analysis is that it was conducted from the perspective of those who designed and implemented the KT intervention since it was the only source available. We used the quality and content appraisals of the updated pneumonia guidelines as a proxy for KT impact. Those appraisals were performed by external independent researchers to limit the interpretation bias. The modeling analysis was conducted by five professionals from various backgrounds to also limit

potential bias of analysis. Three of them did not participate to any stage of the CALIBAN KT intervention (HB, RE, TL). Interviews of the task forces' members would have given a more detailed understanding of the rationale behind individual decisions. Unfortunately, due to technical and institutional reasons we could not have access to this information. However, such an understanding is readily available through studies exploring policymakers perspectives on KT interventions [32]. An additional element of complexity is that some persons with a key role in the guidelines updating process were also knowledge dispensers.

Conclusions

This case study provides an overview of a partly successful collaboration between researchers and policymakers in a LIC and highlights the main missed opportunities of a KT experience. Longterm and close interaction between researchers and policymakers was the main facilitating factor of KT. Other efforts made by the researchers such as building accurate robust local evidence, formatting it to the needs of policymakers, inviting policymakers to participate in the KT intervention were not sufficient. Stakeholders—policymakers and researchers—planning to update clinical guidelines in LIC should receive methodological support to overcome the expected barriers.

Additional files

Additional file 1: Table S1. CALIBAN key messages vs 2013 Pneumonia guidelines.

Additional file 2: Figure S1. Legend of the Activity diagram.

Additional file 3: Figure S2. Unified Modeling Language Activity diagram - Knowledge translation and Clinical Practice Guidelines updating.

Abbreviations

WHO: World Health Organization; MoH: Ministry of Health; NGO: Non-governmental organization; CPG: Clinical practice guidelines; KT: Knowledge translation.

Competing interests

All authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

SG led the data collection and analysis and wrote the manuscript. RF, HB, and AT iteratively commented the manuscript drafts and oversaw its development. HB, TL, JvG, RF, and AT were involved in the data analysis. TL oversaw the UML data modeling. AT and SG initiated and led the CALIBAN intervention. JvG was a CALIBAN member. All authors critically read the manuscript and have given final approval. The views expressed in this article are those of the authors and not necessarily those of their institutions. All authors declared no conflicts of interest.

Acknowledgements

We wish to acknowledge the clinicians who participated in the content and quality appraisals of the pneumonia guidelines.

Funding

The knowledge translation intervention described in this manuscript was supported by a grant from the Agence Française de développement. The assessment of this intervention was not funded by any sponsor.

Author details

¹Epidemiology and Public Health Unit, Institut Pasteur, Phnom Penh, Cambodia. ²Agence Nationale de recherche sur le SIDA et les hépatites, Paris, France. ³ISPED, Centre INSERM U897-Epidémiologie-Biostatistique, Université de Bordeaux, F-33000 Bordeaux, France. ⁴INSERM, ISPED, Centre INSERM U897-Epidémiologie-Biostatistique, F-33000 Bordeaux, France. ⁵Université Montpellier 2, UMR Espace Dev, IRD-UM2-UAG-ULR, Montpellier, France. ⁶Sihanouk Hospital Center of HOPE, Phnom Penh, Cambodia. ⁷Institute of Tropical Medicine, Antwerp, Belgium. ⁸Université Montpellier 2, CPBS, UMR 5236 CNRS-UM1-UM2, Montpellier, France. ⁹Intertryp, UMR 17, IRD-Cirad, Campus international de Baillarguet, 34398 Montpellier, Cedex 5, France.

Received: 21 February 2014 Accepted: 23 June 2014

Published: 26 June 2014

References

- Chopra M, Mason E, Borrazzo J, Campbell H, Rudan I, Liu L, Black RE, Bhutta ZA: **Ending of preventable deaths from pneumonia and diarrhoea: an achievable goal.** *Lancet* 2013, **381**:1499–1506.
- Kabra SK, Lodha R, Pandey RM: **Antibiotics for Community-Acquired Pneumonia in Children.** In *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Edited by The Cochrane Collaboration, Kabra SK. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2010.
- Zhang Y, Fang C, Dong BR, Wu T, Deng JL: **Oxygen Therapy for Pneumonia in Adults.** In *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Edited by The Cochrane Collaboration, Dong BR. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2012.
- Bhutta ZA, Das JK, Walker N, Rizvi A, Campbell H, Rudan I, Black RE: **Lancet diarrhoea and pneumonia interventions study group: interventions to address deaths from childhood pneumonia and diarrhoea equitably: what works and at what cost?** *Lancet* 2013, **381**:1417–1429.
- WHO/WPRO: **Cambodia - Country health information profile - Country health information profile.** 2011. <http://www.webcitation.org/6Qo1HDt9P>.
- Guerrier G, Goyet S, Chheng ET, Rammaert B, Borand L, Te V, Try PL, Sareth R, Cavailler P, Mayaud C, Guillard B, Vong S, Buchy P, Tarantola A: **Acute viral lower respiratory tract infections in Cambodian children: clinical and epidemiologic characteristics.** *Pediatr Infect Dis J* 2013, **32**:e8–e13.
- Vong S, Guillard B, Borand L, Rammaert B, Goyet S, Te V, Lorn Try P, Hem S, Rith S, Ly S, Cavailler P, Mayaud C, Buchy P: **Acute lower respiratory infections in ≥ 5 year -old hospitalized patients in Cambodia, a low-income tropical country: clinical characteristics and pathogenic etiology.** *BMC Infect Dis* 2013, **13**:97.
- Arnott A, Vong S, Mardy S, Chu S, Naughtin M, Sovann L, Buecher C, Beauté J, Rith S, Borand L, Asgari N, Frutos R, Guillard B, Touch S, Deubel V, Buchy P: **A study of the genetic variability of human respiratory syncytial virus (HRSV) in Cambodia reveals the existence of a new HRSV group B genotype.** *J Clin Microbiol* 2011, **49**:3504–3513.
- Arnott A, Vong S, Sek M, Naughtin M, Beauté J, Rith S, Guillard B, Deubel V, Buchy P: **Genetic variability of human metapneumovirus amongst an all ages population in Cambodia between 2007 and 2009.** *Infect Genet Evol* 2011.
- Clinical practice guidelines for medicine, Cambodia.** <http://www.webcitation.org/6lWCbEKb1>.
- Clinical practice guidelines for paediatric, Cambodia.** <http://www.webcitation.org/6lWBwv4VC>.
- Davino-Ramaya C, Krause LK, Robbins CW, Harris JS, Koster M, Chan W, Tom GI: **Transparency matters: Kaiser Permanente's National Guideline Program methodological processes.** *Perm J* 2012, **16**:55–62.
- Vernooij RW, Sanabria AJ, Solà I, Alonso-Coello P, García LM: **Guidance for updating clinical practice guidelines: a systematic review of methodological handbooks.** *Implement Sci* 2014, **9**:3.
- Bero LA, Hill S, Habicht J, Mathiesen M, Starkopf J: **The updated clinical guideline development process in Estonia is an efficient method for developing evidence-based guidelines.** *J Clin Epidemiol* 2013, **66**:132–139.
- Alonso-Coello P, Martínez García L, Carrasco JM, Solà I, Qureshi S, Burgers JS: **The updating of clinical practice guidelines: insights from an international survey.** *Implement Sci* 2011, **6**:107.
- Agweyu A, Opiyo N, English M: **Experience developing national evidence-based clinical guidelines for childhood pneumonia in a low-income setting-making the GRADE?** *BMC Pediatr* 2012, **12**:1.
- Goyet S, Vlieghe E, Kumar V, Newell S, Moore CE, Bousfield R, Leang HC, Chuop S, Thong P, Rammaert B, Hem S, van Griensven J, Rachmat A, Fassier T, Lim K, Tarantola A: **Etiologies and resistance profiles of bacterial community-acquired pneumonia in cambodian and neighboring countries' health care settings: a systematic review (1995 to 2012).** *PLoS One* 2014, **9**:e89637.
- Rosenbaum SE, Glenton C, Wiysonge CS, Abalos E, Mignini L, Young T, Althabe F, Ciapponi A, Marti SG, Meng Q, Wang J, Bradford HAMDLA, Kiwanuka SN, Rutebemberwa E, Pariyo GW, Flottorp S, Oxman AD: **Evidence summaries tailored to health policy-makers in low- and middle-income countries.** *Bull World Health Organ* 2011, **89**:54–61.
- Grimshaw JM, Eccles MP, Lavis JN, Hill SJ, Squires JE: **Knowledge translation of research findings.** *Implement Sci* 2012, **7**:50.
- Straus SE, Tetroe J, Graham I: **Defining knowledge translation.** *Can Med Assoc J* 2009, **181**:165–168.
- Hanney SR, Gonzalez-Block MA, Buxton MJ, Kogan M: **The utilisation of health research in policy-making: concepts, examples and methods of assessment.** *Health Res Policy Syst* 2003, **1**:2.
- Landry R: **The knowledge-value chain: a conceptual framework for knowledge translation in health.** *Bull World Health Organ* 2006, **84**:597–602.
- De Leeuw E, McNess A, Crisp B, Stagnitti K: **Theoretical reflections on the nexus between research, policy and practice.** *Crit Public Health* 2008, **18**:5–20.
- De Goede J, Putters K, van der Grinten T, van Oers HA: **Knowledge in process? Exploring barriers between epidemiological research and local health policy development.** *Health Res Policy Syst* 2010, **8**:26.
- The original AGREE Instrument | AGREE Enterprise website.** <http://www.webcitation.org/6Qo1VpJGy>.
- Roques P: **UML 2 par la Pratique: Études de cas et Exercices Corrigés.** Editions Eyrolles; 2009.
- Bersini H, Klatzmman D, Six A, Thomas-Vaslin V: **State-transition diagrams for biologists.** *PLoS One* 2012, **7**:e41165.
- Vasilakis C, Lecznarowicz D, Lee C: **Application of Unified Modelling Language (UML) to the Modelling of Health Care Systems.** *Int J Healthc Inf Syst Inform* 2008, **3**:39–52.
- Goossen WTF, Ozbolt JG, Coenen A, Park H-A, Mead C, Ehnfors M, Marin HF: **Development of a provisional domain model for the nursing process for Use within the health level 7 reference information model.** *J Am Med Inform Assoc* 2004, **11**:186–194.
- de Carvalho ECA, Jayanti MK, Batilana AP, Kozan AMO, Rodrigues MJ, Shah J, Loures MR, Patil S, Payne P, Pietrobon R: **Standardizing clinical trials workflow representation in UML for international site comparison.** *PLoS One* 2010, **5**:e13893.
- De Goede J, van Bon-Martens MJH, Putters K, van Oers HAM: **Looking for interaction: quantitative measurement of research utilization by Dutch local health officials.** *Health Res Policy Syst* 2012, **10**:9.
- Innvaer S, Vist G, Trommald M, Oxman A: **Health policy-makers' perceptions of their use of evidence: a systematic review.** *J Health Serv Res Policy* 2002, **7**:239–244.
- Kothari A, Birch S, Charles C: **"Interaction" and research utilisation in health policies and programs: does it work?** *Health Policy* 2005, **71**:117–125.
- Landry R, Amara N, Lamari M: **Climbing the ladder of research utilization evidence from social science research.** *Sci Commun* 2001, **22**:396–422.
- Goyet S, Vlieghe E, Lim K, van Griensven J, Borand L, Thong P, Rammaert B, Marcy O, Tarantola A: **Fluoroquinolone resistance and Mycobacterium tuberculosis: CAP guidelines play an important role.** *Int J Tuberc Lung Dis* 2014, **18**:628–630.
- Hirsh J, Guyatt G: **Clinical experts or methodologists to write clinical guidelines?** *Lancet* 2009, **374**:273–275.
- Kredo T, Gerritsen A, van Heerden J, Conway S, Siegfried N: **Clinical practice guidelines within the Southern African Development Community: a descriptive study of the quality of guideline development and concordance with best evidence for five priority diseases.** *Health Res Policy Syst* 2012, **10**:1.
- WHO/Europe: **Health systems - "Estonian Handbook for Guidelines Development" launched.** 2011. <http://www.webcitation.org/6Qo1aRzEt>.

39. Harrison MB, Graham ID, van den Hoek J, Dogherty EJ, Carley ME, Angus V: **Guideline adaptation and implementation planning: a prospective observational study.** *Implement Sci* 2013, **8**:49.
40. Ward V, House A, Hamer S: **Knowledge brokering: the missing link in the evidence to action chain?** *Evid Policy: A J Res, Debate Pract* 2009, **5**:267–279.

doi:10.1186/1748-5908-9-82

Cite this article as: Goyet *et al.*: Knowledge translation: a case study on pneumonia research and clinical guidelines in a low- income country. *Implementation Science* 2014 **9**:82.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



Conclusions

Plusieurs stratégies empiriques ont été développées pour augmenter les chances de transfert des connaissances de la recherche sur les pneumonies dans la révision des guides thérapeutiques nationaux. Les cliniciens cambodgiens en charge de la rédaction des guides thérapeutiques ont été invités à participer à cette action. Le groupe CALIBAN a travaillé sur la qualité des informations qu'il livrait aux autorités sanitaires afin qu'elles soient pertinentes, complètes et robustes. La dernière stratégie mise au point par les chercheurs fut de formater leurs messages conformément aux recommandations internationales et reconnues. Toutefois, ces approches empiriques n'ont pas suffi à assurer leur complète intégration dans la révision des guides thérapeutiques.

L'analyse du processus au travers d'une formalisation UML a permis de mettre en évidence un certain nombre de blocages et de dysfonctionnements. La plupart étaient liés soit à une désynchronisation entre la production de connaissances et la demande des services gouvernementaux, soit à la prise de décisions politiques unilatérales ou encore au manque de connaissances mutuelles entre chercheurs et décideurs.

Parmi les facteurs favorisant, un élément majeur a été le rôle déterminant d'un 'décideur' qui connaissait très bien le monde de la recherche, pour y être intervenu pendant plusieurs années et qui donc avait accès rapide à des informations de qualité. Un autre aspect positif est l'intervention de l'OMS et d'une ONG, qui ont agi comme vecteurs de communication entre chercheurs et décideurs.

Du point de vue de la méthode, la classification des facteurs favorisants et des barrières élaborée et recommandée par de Goede, et que nous avons utilisée, nous a semblé peu adaptée et insuffisamment intuitive. Nous avons été obligés d'y rajouter de nombreux éléments. De même, ainsi que prévu à la fin de chapitre Etat de l'art –UML, nous avons été contraints d'ajouter une ligne du temps dans un des diagrammes dynamiques utilisés afin d'individualiser les déterminants de l'AC liés au temps.

Malgré tout, nous avons tenté de formuler des recommandations à l'intention des chercheurs et des décideurs afin de faciliter l'AC dans des situations semblables. Nous

concluons également qu'il faudrait que les décideurs au Cambodge basent plus leurs décisions sur des informations scientifiques fiables et de qualité.

La question découlant de ces conclusions était naturellement de savoir quelles pouvaient être les productions scientifiques des chercheurs au Cambodge et si ces publications scientifiques étaient accessibles et lues par les décideurs. Ces questions sont abordées dans le chapitre 3.

CHAPITRE 3 : PRODUCTION ET UTILISATION DE LA RECHERCHE AU CAMBODGE



Bibliothèque Nationale du Cambodge

Source : <http://www.travelfish.org/blogs/cambodia/2012/07/20/national-library-phnom-penh/>

1- PUBLICAM : LES CONNAISSANCES PRODUITES PAR LES CHERCHEURS AU CAMBODGE

Contexte

Les chapitres précédents ont montré que les décideurs ne fondaient pas nécessairement les décisions de santé publique sur des bases scientifiques et bibliographiques solides. Fonder la santé publique sur des preuves exige que la recherche fournisse aux décideurs une information fiable, de bonne qualité, et reflétant l'épidémiologie locale. Toutefois, si le fossé entre recherche et santé publique est un défi pour l'ensemble des chercheurs et des décideurs, ce problème est particulièrement exacerbé dans les pays en développement ou pays à revenu faible ou moyen. Bien que le nombre de publications soit en augmentation constante au niveau mondial, les pays en développement représentent une très faible proportion de cette masse de données scientifiques. La contribution des pays en développement était estimée à 1.7% en 2000 alors que c'est dans ces pays que le nombre décès liés à des maladies infectieuses, et souvent évitables, est le plus élevé.

Les étapes essentielles dans un processus de transfert de connaissances et donc d'acquisition par les décideurs sont, au-delà de la production, la synthèse et le partage des résultats et données scientifiques. Les décideurs et législateurs ont besoin de données de qualité et à haut niveau de confiance mais ils ont tout autant besoin que ces publications soient accessibles, du point de vue de clarté comme de disponibilité, qu'elles soient en phase avec les problématiques sanitaires nationales et locales et surtout qu'elles contiennent des recommandations claires quant à la mise en œuvre des résultats présentés.

Objectif

Dans ce contexte, l'objectif de cette partie du travail de thèse était double. Il s'agissait dans un premier temps de décrire quantitativement et qualitativement la production scientifique de la recherche au Cambodge et, dans un deuxième temps, d'évaluer dans quelle mesure elle fournit les informations appropriées pour guider les décideurs et les gestionnaires de santé. La question posée était de savoir si les publications scientifiques étaient susceptibles

de contribuer à combler le fossé entre la recherche et les priorités de santé publique au Cambodge, pays à faible revenu et en transition.

L'OMS recommande l'utilisation de directives simples et comportant des messages clairs quant à la mise en œuvre et spécifiant précisément le public cible. Il n'existe à notre connaissance pas de méthode standardisée pour évaluer l'impact et l'intégration effective de l'information scientifique dans le processus réglementaire. Dans le contexte cambodgien, bien que la recherche en santé demeure le fait d'un nombre limité d'institutions, aucune description systématique de la production scientifique n'est disponible ni aucune évaluation de son impact dans la réglementation sanitaire. L'objectif de cette partie du travail de thèse a donc été d'évaluer à quel point la production scientifique répondait aux besoins nationaux au travers d'une revue exhaustive de la littérature scientifique associée au Cambodge entre 2000 et 2012 en confrontation avec les priorités sanitaires.

Publication

Article soumis au journal Implementation Science le 4 septembre 2014, en révision

Note

La traduction en khmer de l'abstract de l'article est placée en annexe 2.

RESEARCH

Open Access

Gaps between research and public health priorities in low income countries: evidence from a systematic literature review focused on Cambodia

Sophie Goyet^{1*}, Socheat Touch², Por Ir³, Sovannchhorvin SamAn², Thomas Fassier⁴, Roger Frutos^{5,6}, Arnaud Tarantola¹ and Hubert Barennes^{1,7,8}

Abstract

Background: Evidence-based public health requires that research provides policymakers with reliable and accessible information reflecting the disease threats. We described the scientific production of research in Cambodia and assessed to what extent it provides appropriate insights and implications for practice to guide health policymakers and managers and knowledge relevant for translation.

Methods: We conducted a systematic review of scientific articles published on biomedical research in Cambodia. Regression analysis assessed the trends over time and factors associated with actionable messages in the articles' abstracts.

Results: From 2000 to 2012, 628 articles were published in 237 journals with a significant increase over time (from 0.6/million population to 5.9/million population, slope coefficient 7.6, 95% CI 6.5–8.7, $p < 0.001$). Most publications on diseases addressed communicable diseases ($n = 410$, 65.3%). Non-communicable diseases (NCD) were under-addressed (7.7% of all publications) considering their burden (34.5% of the disease burden). Of all articles, 67.8% reported descriptive studies and 4.3% reported studies with a high level of evidence; 27.4% of studies were led by an institution based in Cambodia. Factors associated with an actionable message ($n = 73$, 26.6%) were maternal health (OR 3.08, 95% CI 1.55–6.13, $p = 0.001$), the first author's institution being Cambodian (OR 1.78, 95% CI 1.06–2.98, $p = 0.02$) and a free access to full article (OR 3.07, 95% CI 1.08–8.70, $p = 0.03$). Of all articles, 87% ($n = 546$) were accessible in full text from Cambodia.

Conclusions: Scientific publications do not fully match with health priorities. Gaps remain regarding NCD, implementation studies, and health system research. A health research agenda would help align research with health priorities. We recommend 1) that the health authorities create an online repository of research findings with abstracts in the local language; 2) that academics emphasize the importance of research in their university teaching; and 3) that the researcher teams involve local researchers and that they systematically provide a translation of their abstracts upon submission to a journal. We conclude that building the bridge between research and public health requires a willful, comprehensive strategy rather than relying solely on publications.

Keywords: Health, Health system strengthening, Public health, Research, Knowledge translation, Developing countries, LMICs, Non-communicable disease, Asia, Cambodia

* Correspondence: sgoyet@pasteur-kh.org

¹Epidemiology and Public Health Unit, Institut Pasteur, Phnom Penh, Cambodia

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

Introduction

The gap between research and public health priorities is a challenge for researchers and policymakers worldwide [1-3]. This gap is especially wide in developing countries where evidence-based information is scarce [4,5]. Although the number of new scientific articles published worldwide each year is considerable, a limited proportion of these articles report studies from low- and middle-income countries (LMICs), where most preventable deaths occur [6]. In 2000, the total share of publications coming from LMICs was estimated at 1.7%. This shows an impressive imbalance between developed and developing countries, although recent trends suggest that scientific production is rising in countries in transition such as China, India, and Brazil [7-9].

Bridging the gap between research and policymaking requires knowledge translation (KT) strategies. KT is defined as “the use of knowledge in practice and decision-making by the public, patients, healthcare professionals, managers, and policymakers” [10]. KT is a non-linear process based on iterative steps [11], the first essential step being the generation, synthesis, and sharing of scientific knowledge produced by research. Indeed, policymakers need to access studies with high level of evidence, using data reflecting the current burden of disease of anticipated threats, in journals accessible easily and in a timely manner to help base their public health decisions on evidence. Policymakers also need clear statements of research findings and implications for practice [12,13]. The World Health Organization (WHO) recommends the use of policy briefs and actionable messages to prompt effective communication of research findings to the most appropriate target audiences [14,15]. Actionable messages are action-oriented recommendations specifying the actor and/or the target. To our knowledge, there is no standardized tool to assess the presence of actionable messages in publications on evidence-informed policymaking.

Cambodia, a Southeast Asian LIC, is currently experiencing the multiple and complex demographic and epidemiologic changes that are associated with countries in transition [16]. Cambodia's demographic transition began in the mid-2000s with a rapid decrease in the birth rate and increases in population aging and rural-to-urban migration. The decade 2000–2010 also witnessed an epidemiological transition characterized by a shift from infectious to non-communicable diseases (NCD) and a neglected epidemic of road injuries, both of which have challenged the national health system [17,18]. In this rapidly evolving but fragile context, addressing the gap between research and policymaking is crucial when seeking to use an evidence-based approach to define the public health priority strategies.

In Cambodia, health research remains limited to a few national institutions (National Institute of Public Health

(NIPH), University of Health Sciences (UHS), Pasteur Institute in Cambodia...) and some other actors (international researchers collaborating with hospitals, non-governmental organizations). There is neither a systematic description of the health research output in Cambodia nor an assessment of its potential for guiding public health policymaking.

The aim of this study was to perform a systematic review of the literature about health research in Cambodia published in peer-reviewed scientific journals from 2000 to 2012. This careful, collaborative analysis of publications by national and international teams was conducted to serve as a baseline to measure progress in developing research capacity and harmonizing research with public health priorities. The review therefore had dual objectives of (1) describing the articles published health-related issues in Cambodia and (2) assessing their potential for guiding health policymaking.

Method

Searching, retrieving, and selecting the literature

In October 2012, we searched the Medline database via the PubMed search engine following a search strategy using the keywords “Cambodia” or “Cambodian” (Additional file 1). The timeframe was from 2000 up to and including the date of the search. Since most Cambodian physicians were, until recently, taught in French at university, we complemented this search by performing a French-language search of the Directory of Open Access Journals (DOAJ) and scientific journals on tropical medicine in January 2013.

Eligible articles were 1) related to research conducted in Cambodia and 2) related to human health or the health system in Cambodia. We excluded articles solely presenting research findings on pure botany, chemistry, physics, or zoology.

Data extraction and management

Article identifiers were downloaded from the sources (year of publication, journal, name of authors, name and country of first author's institution). All eligible abstracts were downloaded. The information on articles' topics, type of research, type of data, level of evidence and content, were independently extracted from the abstracts by two researchers using a standardized form which was pilot-tested on 200 abstracts and refined accordingly. Discrepancies between the two researchers were systematically explored, and a consensual decision was reached in all cases after team discussions. Data were entered into an in-house EpiData database format.

Definitions and classifications

To describe the articles, the following definitions and methods were used:

The *main topic* of articles was classified as “diseases/conditions” or “health system” or both. *Subtopics* of articles related to disease/condition issues were classified according to the Global Burden of Disease Study [19]. Health system subtopics were organized according to the WHO building block framework: health service provision, human resources, pharmacy, governance, financing and equity, and information system [20].

Type of research was classified into three groups [21]. *Descriptive research* included studies on incidence or prevalence, risk factors, knowledge attitude practices, healthcare practices, and health policies. *Implementation research* included studies assessing the efficacy, the efficiency, the replication, and the dissemination of interventions. “*Fundamental research*” focused on laboratory research, studies assessing measurement instruments and studies exploring a topic from the sole physiological perspective. We also classified modeling studies (e.g., work focusing on the impact of preventive actions against a disease onto the health system) as fundamental research.

Data types were classified as (1) *original research* when containing original data; (2) *derivative* if it was a secondary analysis of original data; and (3) *non-original* when concerning reviews and viewpoints.

Origin of research was defined as “Cambodian” or “foreign” according to the country of the first author’s affiliated institution, as indicated by the authors.

The *impact* of publications was assessed using the latest available journal impact factor (2012 IF) [5,6] and the Article Influence® (AI) score. The AI is a measure of per-article citations weighted by influence in a given journal. A score greater than 1.00 indicates that the article is above-average influence in the journal. The 2010 IF and the 2012 AI were extracted from the SCImago Journal & Country Rank internet portal [22].

To assess the publications’ potential to inform the policymaking, the following definitions and methods were used:

Level of evidence of studies has been classified, based on their study design, sorted by their susceptibility of bias according to the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) grading system [23]. Systematic reviews and meta-analysis of randomized controlled trials (RCT) were awarded the highest class, followed by non-randomized intervention studies and observational and non-experimental studies. The lowest class was given to expert opinion.

Following the approach adopted in a recent Indian study [24], we assessed *the adequacy between publications and the burden of diseases* by comparing the proportion of articles addressing each disease with the country-wide burden as estimated by the Global Burden of Disease Study (GBDS) [19]. Because more recent

GBDS data was not available for Cambodia, the 2004 Study was used.

Abstracts were screened in search of *recommendations* to policymakers, healthcare providers, researchers, and patients. We then classified those messages as 1) “*Actionable messages*” if they were action-oriented and specified the actor and/or the target; and 2) “*Implications*” if no actionable message was clearly stated but a need for action was identified.

Accessibility was systematically checked via the PubMed Central repository, via the Health Inter-Network Access to Research Initiative (HINARI) website (a WHO-sponsored website providing free access to some articles for LMIC) and via the journal websites, or the Google Scholar search engine.

Analysis

A flow chart summarizing the publication selection process was done according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) recommendations [25]. Publication characteristics were described with medians, interquartile ranges (IQR), or numbers and percentages. Raw numbers of publications were normalized by the population of Cambodia in 2000 and 2010. Trends in publications were assessed using linear regression analyses. A positive and statistically significant slope coefficient showed an increase over time. Regression analyses only covered the period 2000–2011 as the study period did not cover 2012 in full. A univariate analysis of factors associated with the presence of an actionable and targeted message in the abstract was performed using logistic regression and reported odd ratios (OR) and their confidence intervals (95% CI). Significance of statistical tests was assessed at $P < 0.05$. Data were analyzed using Stata 13.1 software (College Station, Texas).

Ethics

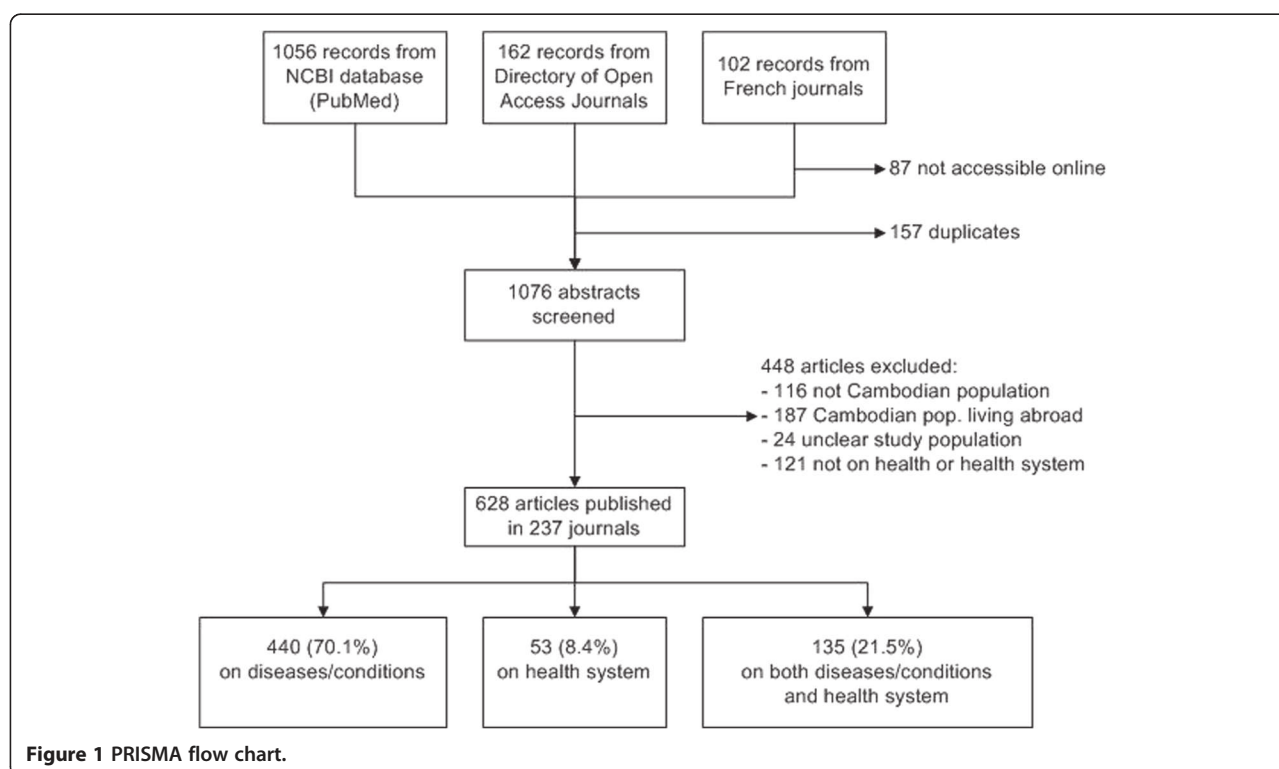
No approval by a human-subject review board was required for this desk review of published articles.

Results

From January 2000 to October 2012, 628 scientific articles were published in 237 journals referenced in PubMed, the DOAJ, or French journals (Figure 1). Of 628 publications, 440 (70.1%) related to diseases/conditions, 53 (8.4%) to the health system, and 135 (21.5%) to both.

Description

Both the crude and normalized number of publications significantly increased between 2000 and 2011 (Table 1). From 2000 to 2011, the total number of publications increased from 0.6 to 5.9 per million populations, with a



stronger increase for publications on diseases and health conditions (Figure 2).

Topics covered

Most publications on diseases/conditions addressed communicable diseases (CD) ($n = 410$, 65.3% of all 628 publications) (Table 1). The five most often addressed CD were HIV/AIDS ($n = 138$, 24.0% of articles on diseases and conditions), malaria ($n = 88$, 15.3%), tuberculosis ($n = 43$, 7.5%), intestinal nematode infections ($n = 41$, 7.1%), and influenza ($n = 32$, 5.6% publications) (Additional file 2: Table S1). Articles on NCD ($n = 44$, 7.0%) mainly reported studies on congenital diseases ($n = 13$, 2.3%), malignant neoplasms ($n = 11$, 1.9%), and diabetes ($n = 5$, 0.9%). Research on reproductive health mostly addressed family planning ($n = 22$, 3.8%).

The analysis of trends over time showed that CD contributed most to the significant increase in the number of publications on diseases/conditions (Figure 3).

The majority of health system articles ($n = 158$, 29.9%) covered the topics of health service delivery ($n = 85$, 13.5% of all 628 articles) and governance ($n = 63$, 10.0%) (Table 1).

Type of research

Most publications reported descriptive studies. Studies of this type accounted for $n = 282$ (64.1%) of the articles that addressed diseases/conditions and for $n = 144$ (76.6%) of articles on the health system ($p = 0.002$)

(Table 2). The proportion of articles reporting implementation studies was higher in articles addressing health system research articles than articles focused solely on diseases/conditions only ($n = 40/188$, 21.3% vs $n = 63/440$, 14.3%, $p = 0.03$). Fundamental studies accounted for 15.8% ($n = 99/628$) of all articles.

Most publications based their analyses on original data ($n = 490$, 78.0%) while some were reviews of existing data ($n = 52$, 8.3%) or data computed from previously reported information (e.g., the Cambodian Demographic Health Surveys for instance) ($n = 49$, 7.8%) (Table 2).

Origin of research

In 173 articles (27.5%), the first author was affiliated to an institution based in Cambodia. The next top 5 countries leading research were the USA ($n = 107$, 17.0%), Japan ($n = 49$, 7.8%), Thailand ($n = 45$, 7.2%), France ($n = 44$, 7.0%), and Australia ($n = 36$, 5.7%) (Figure 4). The most productive institutions based in Cambodia were the national public institutions and hospitals ($n = 69$, 40.1%) and the Pasteur Institute in Cambodia ($n = 51/172$, 29.5%). The proportion of publications led by a Cambodian institution tended to increase over time (slope 1.9, 95% CI 0.9–2.7, $p = 0.001$).

Impact

The journal impact factor (IF) was documented for 477 (75.9%) articles. The median IF was 2.82 (IQR 2.11–4.22). Twenty-three (3.7%) articles were in the

Table 1 Research by topics and by population, Cambodia, PUBLICAM study

Topics	2000–2012		In 2000 ^a		In 2010 ^b		Trends 2000–2011 ^c	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	<i>n</i> / million population	<i>n</i>	<i>n</i> / million population	Slope coefficient (95% CI)	<i>p</i> values
All articles	628	100.0	7	0.6	85	5.9	7.6 (6.5–8.7)	<0.001
Diseases/conditions topics only	440	70.1	4	0.3	61	4.2	-	-
Health system topics only	53	8.4	2	0.2	7	0.5	-	-
Both diseases/conditions and health system topics	135	21.5	1	0.1	17	1.2	-	-
Diseases/conditions topics ^d	575	91.6	5	0.4	78	5.4	7.2 (6.5–8.0)	<0.001
Communicable diseases	410	65.4	4	0.3	55	3.8	5.4 (4.5–6.3)	<0.001
Non-communicable diseases	44	7.0	0	0.0	6	0.4	0.6 (0.3–0.8)	<0.001
Maternal and reproductive health	49	7.8	0	0.0	7	0.5	-	-
Perinatal conditions	7	1.1	0	0.0	0	0.0	-	-
Nutrition	39	6.2	0	0.0	4	0.3	-	-
Injuries and traumatism	45	7.0	1	0.1	3	0.2	0.3 (–0.0–0.6)	0.08
Other health problems	14	2.2	0	0.0	3	0.2	-	-
Unspecified health problems	13	2.1	0	0.0	1	0.1	-	-
Indicators, determinants, or needs	2	0.3	0	0.0	0	0.0	-	-
Health system topics ^d	187	29.8	3	0.2	24	1.7	2.2 (1.4–3.0)	<0.001
Health services delivery	85	13.5	1	0.1	12	0.8	1.2 (0.6–1.8)	<0.001
Governance and leadership	63	10.0	2	0.2	9	0.6	0.5 (0.2–0.9)	0.01
Finances and equity	41	6.5	0	0.0	7	0.5	0.6 (0.2–0.9)	0.003
Human resources	33	5.3	1	0.1	4	0.3	0.4 (0.2–0.6)	0.002
Pharmacy and technologies	29	4.6	0	0.0	2	0.1	0.4 (0.0–0.8)	0.05
Information system	16	2.5	0	0.0	2	0.1	0.3 (0.1–0.5)	0.01

^a12.2 million population in 2000, source <http://data.worldbank.org/country/cambodia>, projections estimates from 1998 national census.

^b14.4 million population in 2010, source <http://databank.worldbank.org/data/views/reports/tableview.aspx>.

^cWe did not include the year 2012 in this analysis as the study period did not cover the full year.

^dArticles can relate to multiple subtopics.

top 5% journals (IF >10.191). These included the Lancet journals ($n = 14/23$), the New England Journal of Medicine ($n = 4/23$), JAMA ($n = 2/23$), PLoS Medicine ($n = 1/23$), Blood ($n = 1/23$) and Science ($n = 1/23$). Just less than half of the articles published in these journals addressed only diseases/conditions ($n = 12/23$).

The AI score was known for 579 (92.2%) articles. The AI was higher than 1.00 for 294 (46.8%) articles. Of these, 70.8% ($n = 208$) related solely to diseases/conditions and 93.2% ($n = 274/294$) were freely accessible in full text.

Potential to inform health policymaking

Level of evidence

The majority ($n = 550$, 87.6%) of publications reported a medium level of evidence (observational studies or non-systematic reviews). Publications presenting high levels of evidence (systematic reviews and randomized controlled trials) represented 4.3% ($n = 27$) of all articles and

addressed either diseases/conditions or health system issues (Table 2).

Adequacy between publications and burden of diseases

Comparisons with the 2004 burden of disease (in disability adjusted life years (DALYs)) showed some discrepancies between the contribution of some diseases and their representation in the published literature (Figure 5, Additional file 3). While NCD and perinatal conditions contribute to 34.5% and 12.5% of DALYs per 100,000 populations respectively, they were the subject of only 7.7% and 1.2% of all publications on diseases/conditions. Communicable diseases, maternal and reproductive health, and nutritional deficiencies were more frequently studied in publications than their estimated burden on health. The highest discrepancies between publications and the 2004 burden of disease were found among CD, with HIV and malaria contributing to 5.4% and 0.4% of the 2004 burden

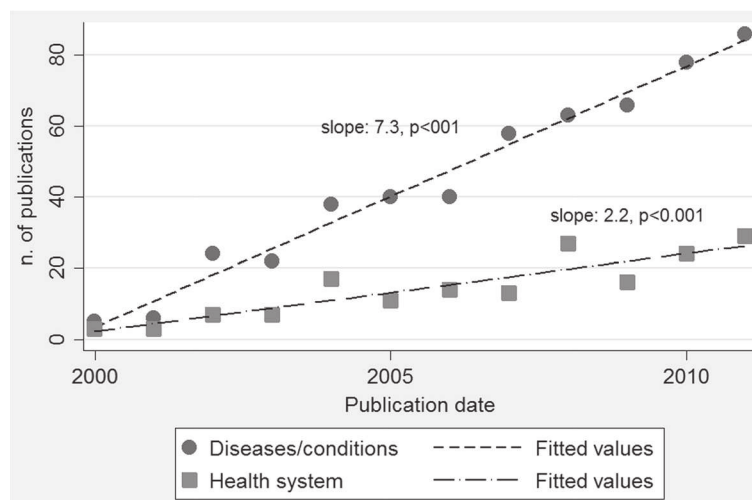


Figure 2 Trends in health research production in Cambodia, 2000–2011. Simple linear regression analysis was performed to estimate the slope coefficients. The slope coefficients, estimated by simple linear regression analysis, were estimated at 7.2 (95% CI 6.5–8.7, $p < 0.001$) for publications on health and at 2.2 (95% CI 1.4–3.0, $p < 0.001$) for publications on the health system research. Population figures: 12.2 million population in 2000 (<http://data.worldbank.org/country/cambodia>, projections estimates from 1998 national census) and 14.4 million population in 2010 (<http://databank.worldbank.org/data/views/reports/tableview.aspx>).

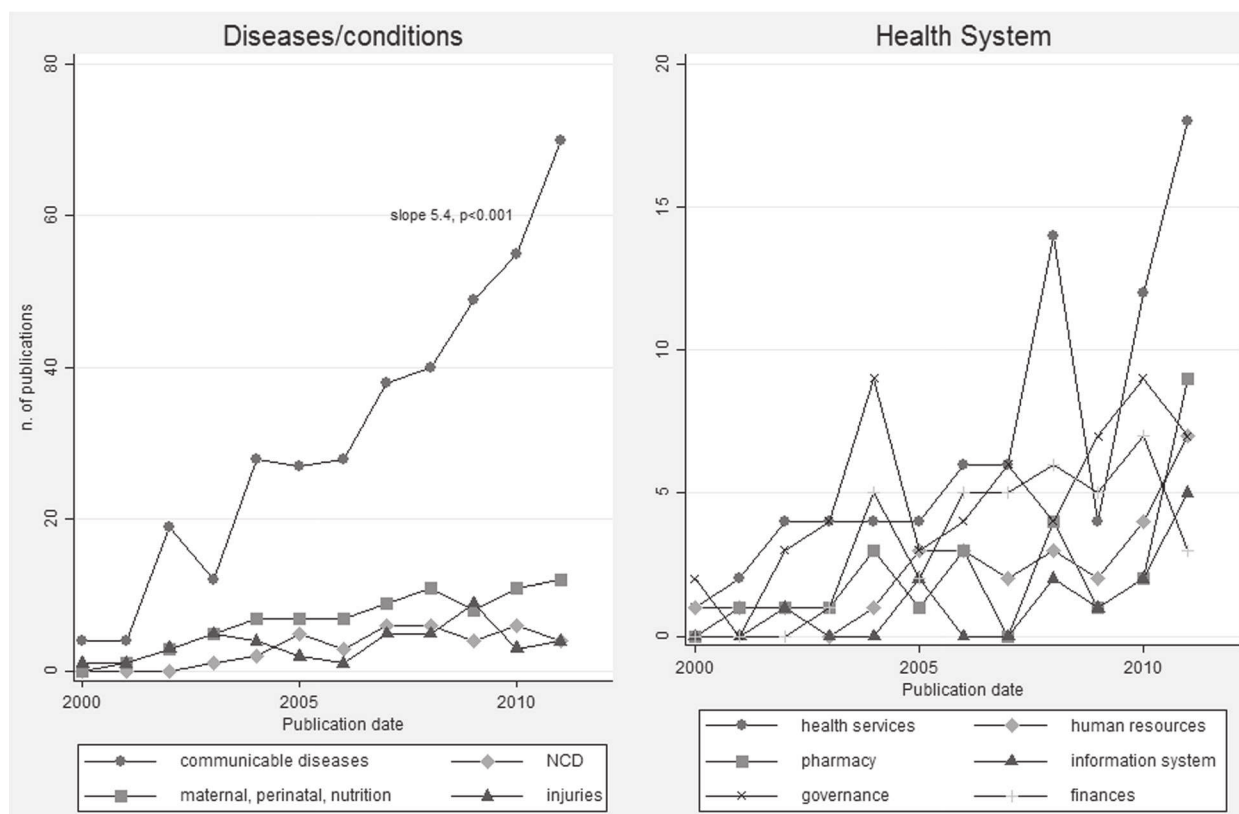


Figure 3 Trends in publications by subtopics, 2000–2011.

Table 2 Study design, data source, and level of evidence of 628 publications on diseases/conditions and health system research in Cambodia, PUBLICAM study, 2000 to 2012

	All <i>n</i> (%)	On diseases/conditions only <i>n</i> (%)	On health system only <i>n</i> (%)	On both <i>n</i> (%)
All	628 (100.0)	440 (100.0)	53 (100.0)	135 (100.0)
Study design				
Descriptive research	426 (67.8)	282 (64.1)	44 (83.0)	100 (74.1)
Implementation research	103 (16.4)	63 (14.3)	9 (17.0)	31 (23.0)
Fundamental research	99 (15.8)	95 (21.6)	0	4 (3.0)
Data source				
Original	490 (78.0)	370 (84.1)	37 (69.8)	83 (61.5)
Derivative	49 (7.8)	23 (5.2)	4 (7.5)	22 (16.3)
Non-original	52 (8.3)	25 (5.7)	9 (17.0)	18 (13.3)
Unknown/non-appropriate ^a	39 (6.2)	22 (5.0)	3 (3.7)	12 (8.9)
Level of evidence				
Systematic reviews and RCT	27 (4.3)	21 (4.8)	1 (1.9)	5 (3.7)
Non-randomized interventions	11 (1.8)	6 (1.4)	1 (1.9)	4 (3.0)
Observational and non-systematic reviews	550 (87.6)	394 (89.6)	47 (88.7)	109 (80.7)
Expert opinions	13 (2.1)	7 (1.6)	2 (3.8)	4 (3.0)
Others ^b	27 (4.3)	12 (2.7)	2 (3.8)	13 (9.6)

^aData source was classified as non-appropriate for articles presenting study protocols.

^bOther types of publications include study protocols and unknown type (when the abstract contained only few words).

respectively, while they were addressed by 24.0% and 15.3% of publications on diseases. This over-representation is also found to a lesser extent for tuberculosis, intestinal nematode infections, arboviroses, tuberculosis, and sexually transmitted diseases (Additional file 2: Table S1).

Recommendations

Out of 529 articles on descriptive or implementation research, 256 (48.4%) included some recommendations in the abstract. Of these, 28.9% ($n = 74$) issued actionable messages, either directed to policy managers or to clinicians; 12.1% ($n = 31$) suggested that more studies were

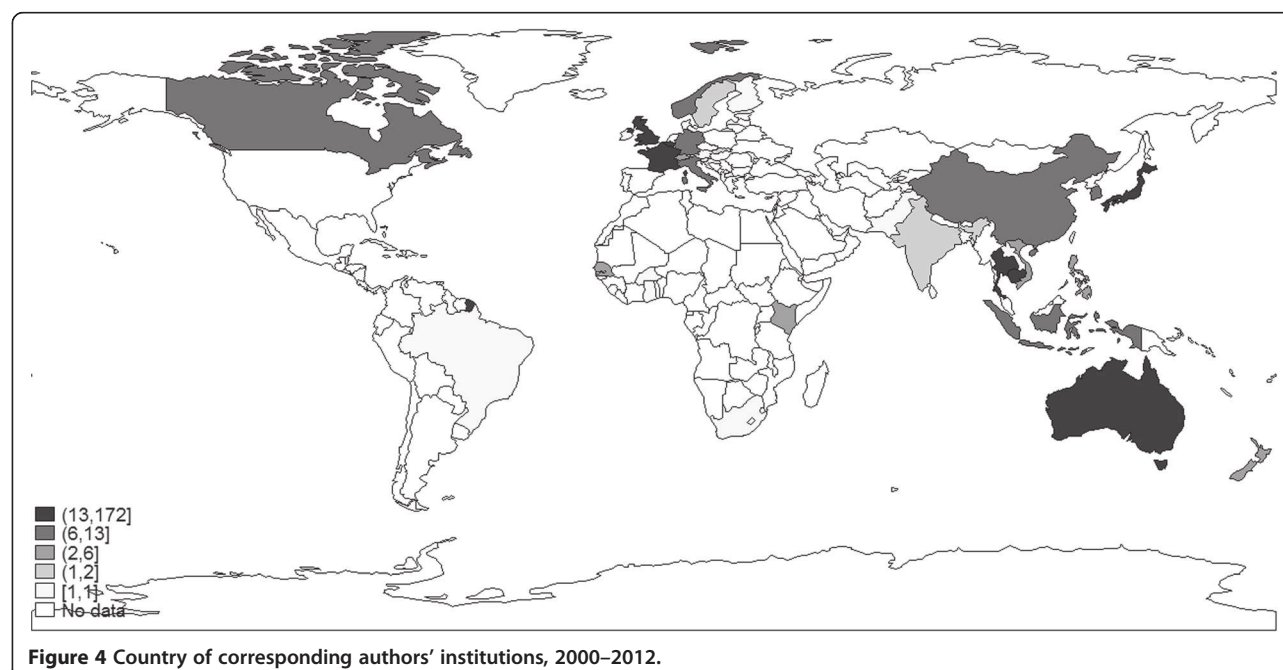


Figure 4 Country of corresponding authors' institutions, 2000–2012.

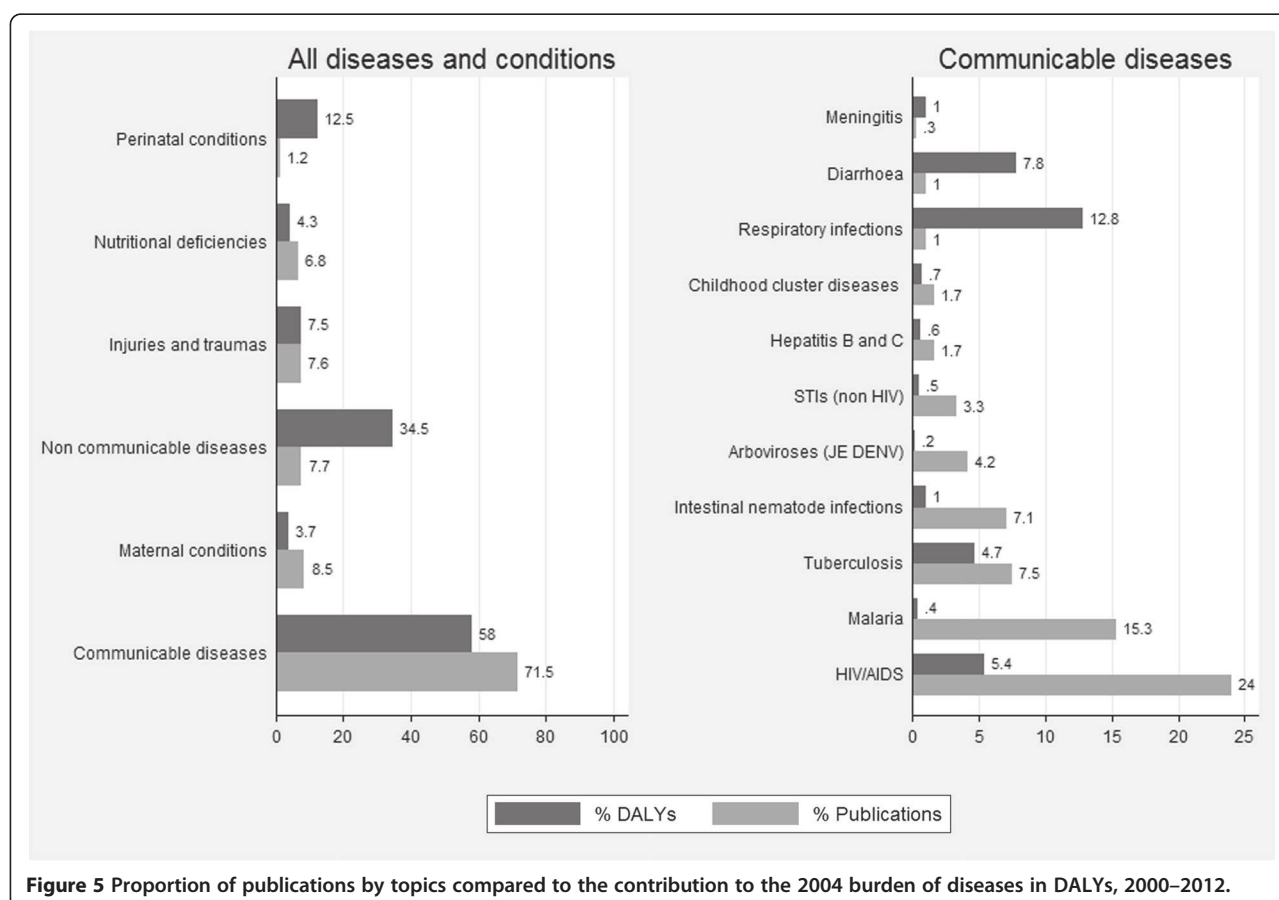


Figure 5 Proportion of publications by topics compared to the contribution to the 2004 burden of diseases in DALYs, 2000–2012.

needed, and 59.0% ($n = 151$) described the possible implications of the results. Examples of actionable messages are listed in Table 3.

An actionable message in the article abstract was significantly more frequent when the topic of the publication

focused on the maternal and reproductive health (OR 3.08, 95% CI 1.55–6.13, $p = 0.001$), the corresponding author's affiliated institution being based in Cambodia (OR 1.78, 95% CI 1.06–2.98, $p = 0.02$), and having the full-text article freely accessible via HINARI, PubMed, or Google

Table 3 Examples of actionable messages found in article abstracts

First author, journal publication year	Topic	"Actionable message"
Perry, J AM Acad Psychoanal Dyn Psychiatry 2007	Injuries	"Clinicians should consider the possibility of trauma-related psychological distress in patients who present with undiagnosable physical complaints."
MICOL, PLoS One 2010	HIV	"In a high endemic area of cryptococcosis and HIV infection, serum CRAG screening and prophylaxis are two cost effective strategies to prevent AIDS associated cryptococcosis in patients with CD4+ count ≤ 100 cells/ μ l, at a short-term horizon, screening being more cost-effective but less effective than prophylaxis"
Ir, Health policy, 2010	Health finance	"While international organisations and donors can take a leading role in innovative interventions in low-income countries, the involvement of government policy makers is necessary for their scaling-up"
COUTURE Sex TRansm Dis 2011	HIV	"Amphetamine use was associated with incident Sexually Transmitted Infections. Venue of sex work and drug prevention should be considered in prevention programs".
LITTRELL, Malar J, 2011	Malaria	[...] interventions to improve case management are urgently required, particularly in the private sector. Evidence-based interventions that target provider and consumer behaviour are needed to support uptake of diagnostic testing and treatment with full-course first-line anti-malarials."
SASAKI, J Pediatr Nurs, 2010	Nutrition	"[...] it is important to educate pregnant mothers, probably through exposure to trained midwives and media, so they may recognize the significance of Exclusive Breast Feeding (EBF) and will develop intention and plan to feed their babies, keeping in mind the benefits it may yield. Paternal involvement in breast-feeding classes may increase their awareness and consequently complement EBF practices. Finally, development of conducive working environments and policies for working mothers should be carefully explored because it could have positive influence in better care and promotion of EBF."

scholar (OR 3.07, 95% CI 1.08–8.70, $p = 0.03$) (Table 4). Only 1 of the 23 articles published in high impact factor journals included an actionable message in their abstract.

Accessibility

Of all 628 publications, 546 (87.0%) were freely accessible from Cambodia using PubMed, HINARI, or Google Scholar. The HINARI portal provided full-text access to 72.0% ($n = 452$) of all articles. Articles available via journal websites accounted for 65.9% ($n = 414$). Full text was available at the PubMed central repository for 55.6% ($n = 349$) of records. Finally, a search on article titles using Google allowed us to access the free full text for 64.8% of all articles ($n = 407$).

Discussion

This assessment of health research outputs from Cambodia showed that local research has been increasingly productive since 2000, particularly in the field of communicable diseases. Only 7% of all articles addressed NCD. This shows that despite being increasingly recognized as a major

burden by Cambodian institutions, NCD remained a subordinate topic of interest for researchers [26,27].

A national survey conducted by the UHS and only published on a WHO website revealed that 82.4% of the Cambodian population presented one to two risk factors for developing NCD [26]. This under-representation of publications on NCD is quite common in LMICs. Indian research, for instance, has shown that in 2002, cardiovascular diseases were addressed by 6.1% of all original publications while contributing to 11.4% of the Indian burden of disease (IBD) [24]. However, the Indian research found that other chronic diseases were well researched [24], which was not the case in Cambodia. This could be suggestive of a lack of interest, prioritization, anticipation, or fund availability for research on this topic in Cambodia. However, it might also reflect the time lag between the buildup of a research project and final publication of the results.

The “HIV/TB/malaria troika” dominated the publications on CD (42% of all articles on diseases/conditions). Research on these diseases was facilitated by extensive

Table 4 Univariate analysis of factors associated with the existence of an actionable and targeted message in the abstract, $n = 529$ articles (articles on fundamental research were excluded) Cambodia 2000 to 2012

	Actionable and targeted message		Comparison		Total
	Yes $n = 73$ (13.8%)	No $n = 456$ (86.2%)	OR (95% CI)	p values	$n = 529$ (100.0%)
Main topic					
Diseases/conditions	43 (12.5)	303 (87.5)	1 (reference)	-	345 (100.0)
Health system	10 (18.9)	43 (81.1)	1.63 (0.76–3.48)	0.20	53 (100.0)
Both	20 (15.3)	111 (84.7)	1.26 (0.71–2.24)	0.42	131 (100.0)
Subtopic					
Communicable diseases	36 (11.4)	281 (88.6)	0.60 (0.36–0.99)	0.048	317 (100.0)
Non-communicable diseases	3 (7.7)	36 (92.3)	0.50 (0.15–1.67)	0.25	39 (100.0)
Maternal and reproductive health	14 (28.6)	35 (71.4)	3.08 (1.55–6.13)	0.001	49 (100.0)
Perinatal conditions	1 (14.3)	6 (85.7)	1.04 (0.12–8.77)	0.97	7 (100.0)
Nutrition	8 (21.0)	30 (78.9)	1.74 (0.76–3.97)	0.18	38 (100.0)
Injuries	5 (11.4)	39 (88.6)	0.78 (0.29–2.06)	0.62	44 (100.0)
Health services delivery	12 (14.3)	72 (85.7)	1.04 (0.53–2.04)	0.88	84 (100.0)
Governance and leadership	12 (19.3)	50 (80.6)	1.59 (0.80–3.16)	0.18	62 (100.0)
Finances and equity	9 (22.5)	31 (77.5)	1.92 (0.87–4.23)	0.10	40 (100.0)
Human resources	3 (9.1)	30 (90.9)	0.60 (0.18–2.04)	0.42	33 (100.0)
Pharmacy and technologies	1 (3.6)	27 (96.4)	0.22 (0.02–1.64)	0.14	28 (100.0)
Information system	3 (18.7)	13 (81.2)	1.46 (0.40–5.25)	0.56	16 (100.0)
Corresponding author's affiliation					
Cambodian	28 (19.2)	118 (80.8)	1.78 (1.06–2.98)	0.02	146 (100.0)
Cambodian public institutions ^a	12 (18.5)	53 (81.5)	0.91 (0.40–2.11)	0.84	65 (100.0)
Full-text freely accessible ^b	69 (15.1)	387 (84.9)	3.07 (1.08–8.70)	0.03	456 (100.0)

^aAll public hospitals (provincial, national) and governmental institutions, such as the National Center for HIV/AIDS, National Center for Parasitology, National Center for Health Promotion, Faculty of dentistry, and Cambodian Centers for Disease Control.

^bVia HINARI portal, PubMed central repository, Open Access journal, or Google.

financial support and assistance from Global Fund international experts. These diseases appeared as over-described when compared to the disease burden. This tendency has also been documented at the regional level [26]. In Cambodia, one of the many rationales for extensive studies on malaria is the risk of regional and global anti-malarial resistance spread.

Other gaps were identified in the scientific literature from Cambodia. As in India, it is possible that perinatal conditions are under-described [24]. Most articles published on this topic reported observational studies. However, the country also needs implementation research exploring the feasibility of implementation and scaling-up effective interventions. Few publications were about the health system itself (8.4%). A recent situation analysis by the National Institute of Public Health concluded that developing health system research (HSR) in Cambodia was challenging, as the National Health Strategic Plans do not provide clear policy framework for HSR. To date, there is no national strategic plan/agenda for HSR and health research in general, and no specific government budget line for HSR. In 2012, the National Ethics Committee for Health Research approved 205 health research projects. Out of a total budget of USD 28 million, only 15% of these projects potentially dealt with HSR. These projects mainly focus on financial and delivery arrangements for health care and population health. There are no projects focused on leadership/governance. Reasons for an absence of research on leadership/governance, which is the most important health system building block, will be further explored in meetings and workshops.

Only less than a third of publications were led by an institution based in Cambodia. If publications from the Pasteur Institute in Cambodia were counted as foreign-led achievements (as the Institute hosts several productive international researchers), the contribution of national scientists would even appear even lower (dropping from 27.5% to 19.4%). This contribution is below the average for a LMIC in the Western Pacific Region (WPR). In WPR, 47.6% of all epidemiological publications were first-authored by someone with an affiliation from a LMIC [26]. It is possible that this situation will improve. Indeed, it has recently become possible to study for a Master's degree in epidemiology and public health in Cambodia, and some professorial positions now require candidates to publish in international journals. Greater engagement with the peer review process brings credibility and capacity-building opportunities [28-30]. However, there are other barriers that need solving. In particular, there should be national funding allocated to research and better career opportunities and research and language

training for local health sciences researchers. International journals could also be more open to publishing research from LMICs [31,32].

More than 85% of all articles were freely accessible in full text from Cambodia. HINARI has improved access to international journals for researchers from LMICs [33]. Efforts have been also made by some journals to increase the accessibility of their content. Since 2000, the number of journals providing open access (OA) through the DOAJ has increased by 18% every year and the number of articles has increased by 30% [34]. OA will become even more widespread thanks to new funding rules which often require that researchers deposit their publications in the PubMed Central repository. OA publishing is also a requirement from several research universities [35]. However, there is still room for improving the quality of access to the best level of information. OA remains expensive for scientists when submitting their work, and there is a need to develop new search tools that can retrieve more specific types of publications (e.g., at selected level of evidence, etc.) according to the needs of health academics, policymakers, and managers.

In 2010, Cambodia was awarded a Millennium Development Goal (MDG) prize for "Excellence in its AIDS response" [36]. Cambodia is also one of the few countries which has seen dramatic improvements in child health in a very short time [37]. Although very little has been published on maternal and child health, Cambodia is one of the 16 countries likely to reach the MDG 5 on maternal health [37]. In many ways, this mismatch highlights the fact that publications are only one of many means of translating research findings into public health practice [38]. International experts exert a strong influence on Cambodian policymaking. Conferences, face-to-face communications, research reports, and policy briefs are other important ways in which research outputs can have an impact [39,40]. They also complement with international agencies' guidelines and non-peer-reviewed sources of information such as reports of national surveys, NGOs, and international agencies or surveillance data [41].

Our findings must be read in light of their limitations. Firstly, the analysis only covered scientific publications in peer-reviewed journals and therefore missed all other types of evidence produced by research projects. We also based the analysis on data collected only from the abstracts. We considered that scientific abstracts are far more likely to be read than any other section of any article. We did not assess whether policy makers read scientific publications. However, if they do, it is very likely that they first read the abstracts [42]. We also considered that although the format of abstract is usually imposed by journals, they always contain the key messages in the article [43].

Secondly, we defined the origin of the research as the country of affiliation of the first author, which does not always reflect the reality of who led the research leading and true authorship.

Thirdly, we referred to the 2004 GBDS to estimate the disease burden in Cambodia [19]. This was the most comprehensive recent and reliable source available. We acknowledge that the burden of disease does not capture the full magnitude of a health problem and that it has changed over the past 10 years. As with large number of publications on malaria in Cambodia, we understand that a particular disease can have such a large global impact that it merits a level of research that exceeds its proportionate burden within the country in question.

Our review included articles published until October 2012 only. An additional search covering the period November 2012–December 2014 (following the same search strategy) identified 179 new articles. However, a brief analysis of the main topic of publication showed that 86% of these new articles cover diseases and health conditions, which is even higher than what we found for 2000–2012. Similarly, the “troika” HIV/TB/malaria still represents 44% of all articles on diseases, and studies on NCD are even rarer for the more recent period (4% of articles on diseases). This may reflect a time lag to publication.

Conclusion

The body of knowledge produced by the research in Cambodia does not fully match the public health priorities. Despite an important increase, Cambodian health research is mostly descriptive and tends to be focused on CD and driven by funding. As such, it remains partial, and there is a lack of implementation research. A governmental coordination body should be given the means to develop a health research agenda that is aligned with public health priorities. In the meantime, gaps could be bridged through workshops and meetings to improve coordination between stakeholders and policymakers. NCDs and interventional studies are areas with particularly strong needs for research. However, as in other LMICs, limited financial and human resources remain significant challenges. Research involving international scientists should be considered as an opportunity to train and cooperate with local researchers.

To increase the chance of knowledge uptake in public health policies, we recommend the following: 1) National health authorities should create an online repository where researchers can upload their research findings (and abstracts in the local language); 2) Academics should emphasize the importance of research in university medical training; 3) Upon submission to a journal, researchers should systematically provide a translation of their abstracts in the language

of the country where the research was conducted (an abstract in Khmer of this article is available upon request to the corresponding author).

Publishing is only a part of the KT process. The bridge between research and public health needs to be paved with more than publications and good intentions. Building this bridge should start from both sides of the gap: it should occur early on in the research and policymaking processes, and it should involve a variety of complementary KT interventions.

Additional files

Additional file 1: Search strategy. This document presents the key words and filters used for each source of articles explored, as well as the number of hits obtained.

Additional file 2: Systematic review PRISMA check list. The PRISMA check list presents the characteristics of this systematic review.

Additional file 3: Comparison of publications on health with the 2004 burden of diseases estimation, Cambodia, 2000 to 2012. This table displays the differential between the number of publications from 2000 to 2012 and the 2004 contribution to the burden of disease for each topic.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

SG, HB, PI, and TF conceived and designed the study. SG, ST, and SS performed the study. SG analyzed the data and wrote the manuscript. HB, RF, AT, TF, and PI gave the iterative comments on the manuscript. All authors participated in its improvement. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

We acknowledge Mr Rithy Try for his participation in the data collection from SCLMago Journal & Country Rank internet portal. This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Author details

¹Epidemiology and Public Health Unit, Institut Pasteur, Phnom Penh, Cambodia. ²School of Public Health, National Institute of Public Health, Phnom Penh, Cambodia. ³Health System Research and Policy Support Unit, National Institute of Public Health, Phnom Penh, Cambodia. ⁴University of Health Sciences of Cambodia, Phnom Penh, Cambodia. ⁵UM2, CPBS, UMR 5236, CNRS-UM1-UM2, 1919 route de Mende, 34293 Montpellier, Cedex 5, France. ⁶Intertryp, UMR 17, IRD-Cirad, Campus International de Baillarguet, 34398 Montpellier, Cedex 5, France. ⁷INSERM, ISPED, Centre INSERM U897-Epidemiologie-Biostatistique, Université de Bordeaux, F-33000 Bordeaux, France. ⁸Agence Nationale de Recherche sur le VIH et Hépatite, ANRS, Phnom Penh, Cambodia.

Received: 4 September 2014 Accepted: 5 February 2015

Published online: 11 March 2015

References

1. World Health Organization. The Mexico statement on health research: knowledge for better health: strengthening health systems. [Internet]. Geneva (Switzerland): The Organization; 2004. Available: http://www.who.int/rpc/summit/agenda/en/mexico_statement_on_health_research.pdf.
2. World Health Organization. Resolution WHA 58.34. Fift-eighth World Health Assembly [Internet]. Geneva (Switzerland): The Organization; 2005. Available: http://www.who.int/rpc/meetings/58th_WHA_resolution.pdf.
3. World Health Organization. The Bamako Call to Action on Research for Health: Strengthening Research for Health, Development, and Equity

- [Internet]. Geneva (Switzerland): The Organization; 2008. Available: <http://www.who.int/rpc/news/BAMAKOCALLTOACTIONFinalNov24.pdf>.
4. Niessen LW, Grijseels EW, Rutten FF. The evidence-based approach in health policy and health care delivery. *Soc Sci Med* 1982. 2000;51:859–69.
 5. Lavis JN. How can we support the use of systematic reviews in policymaking? *PLoS Med*. 2009;6:e1000141. doi:10.1371/journal.pmed.1000141.
 6. WHO Geneva. Global health risks. Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. 2009; Available: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf.
 7. Rahman M, Fukui T. Biomedical publication–global profile and trend. *Public Health*. 2003;117:274–80. doi:10.1016/S0033-3506(03)00068-4.
 8. Top 20 Countries: Citations in Five-Year Increments - ScienceWatch.com - Thomson Reuters [Internet]. [cited 11 Aug 2014]. Available: <http://archive.sciencewatch.com/dr/cou/2012/12janALLgraphs/>.
 9. Owens B. Mapping biomedical research in the USA. *The Lancet*. 2014;384:11–4. doi:10.1016/S0140-6736(14)61114-4.
 10. Straus SE, Tetroe JM, Graham ID. Knowledge translation is the use of knowledge in health care decision making. *J Clin Epidemiol*. 2011;64:6–10.
 11. Straus SE, Tetroe J, Graham I. Defining knowledge translation. *Can Med Assoc J*. 2009;181:165–8.
 12. Dobbins M, Jack S, Thomas H, Kothari A. Public health decision-makers' informational needs and preferences for receiving research evidence. *Worldviews Evid Based Nurs*. 2007;4:156–63. doi:10.1111/j.1741-6787.2007.00089.x.
 13. Orton L, Lloyd-Williams F, Taylor-Robinson D, O'Flaherty M, Capewell S. The use of research evidence in public health decision making processes: systematic review. *PLoS ONE*. 2011;6:e21704. doi:10.1371/journal.pone.0021704.
 14. WHO | Knowledge book - world_report_on_knowledge_for_better_health2.pdf [Internet]. Available: http://www.who.int/rpc/meetings/en/world_report_on_knowledge_for_better_health2.pdf.
 15. The SURE Collaboration. Supporting the Use of Research Evidence. In: SURE-Guides [Internet]. 2011 [cited 15 Jun 2012]. Available: <http://global.evipnet.org/SURE-Guides/>.
 16. General population census 2008 [Internet]. National Institute of Statistics, Ministry of planning, Cambodia; 2008. Available: <http://www.stat.go.jp/info/meetings/cambodia/pdf/workplan.pdf>.
 17. Dhillon PK, Jeemon P, Arora NK, Mathur P, Maskey M, Sukirna RD, et al. Status of epidemiology in the WHO South-East Asia region: burden of disease, determinants of health and epidemiological research, workforce and training capacity. *Int J Epidemiol*. 2012;41:847–60. doi:10.1093/ije/dys046.
 18. Goyet S, Rammaert B, McCarron M, Khieu V, Fournier I, Kitsutani P, et al. Mortality in Cambodia An 18-Month Prospective Community-based Surveillance of All-age Deaths Using Verbal Autopsies. *Asia Pac J Public Health*. 2013; 1010539513514433. doi:10.1177/1010539513514433.
 19. WHO | The global burden of disease: 2004 update [Internet]. [cited 30 Nov 2012]. Available: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/index.html.
 20. WHO | Monitoring the building blocks of health systems: a handbook of indicators and their measurement strategies. In: WHO [Internet]. [cited 29 Nov 2012]. Available: <http://www.who.int/healthinfo/systems/monitoring/en/index.html>.
 21. Milat A, Bauman A, Redman S, Curac N. Public health research outputs from efficacy to dissemination: a bibliometric analysis. *BMC Public Health*. 2011;11:934. doi:10.1186/1471-2458-11-934.
 22. Scimago Journal & Country Rank [Internet]. [cited 6 May 2014]. Available: <http://www.scimagojr.com/>.
 23. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ*. 2001;323:334–6. doi:10.1136/bmj.323.7308.334.
 24. Dandona L, Sivan YS, Jyothi MN, Bhaskar VSU, Dandona R. The lack of public health research output from India. *BMC Public Health*. 2004;4:55. doi:10.1186/1471-2458-4-55.
 25. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009;6:e1000100. doi:10.1371/journal.pmed.1000100.
 26. Blakely T, Pega F, Nakamura Y, Beaglehole R, Lee L, Tukuitonga CF. Health status and epidemiological capacity and prospects: WHO Western Pacific Region. *Int J Epidemiol*. 2011;40:1109–21. doi:10.1093/ije/dyr014.
 27. Oum S, Prak PR, Khuon EM, Mey V, Aim S, Bounchan Y, et al. Prevalence of non-Communicable Disease Risk Factors in Cambodia, STEPS Survey Country Report [Internet]. Cambodia: University of Health Sciences, Preventive Medicine Department, Ministry of Health; 2010. Available: http://www.who.int/chp/steps/2010_STEPS_Report_Cambodia.pdf.
 28. Banzi R, Moja L, Pistotti V, Facchini A, Liberati A. Conceptual frameworks and empirical approaches used to assess the impact of health research: an overview of reviews. *Health Res Policy Syst*. 2011;9:26. doi:10.1186/1478-4505-9-26.
 29. National Institute of Public Health [Internet]. [cited 14 Aug 2014]. Available: <http://www.niph.org.kh/sph/>.
 30. Master Degrees | International University/International University [Internet]. [cited 14 Aug 2014]. Available: <http://www.iu.edu.kh/academics/master-degrees/>.
 31. Langer A, Díaz-Olavarrieta C, Berdichevsky K, Villar J. Why is research from developing countries underrepresented in international health literature, and what can be done about it? *Bull World Health Organ*. 2004;82:802–3.
 32. Akre O, Barone-Adesi F, Pettersson A, Pearce N, Merletti F, Richiardi L. Differences in citation rates by country of origin for papers published in top-ranked medical journals: do they reflect inequalities in access to publication? *J Epidemiol Community Health*. 2011;65:119–23. doi:10.1136/jech.2009.088690.
 33. Lavis JN, Guindon GE, Cameron D, Boupha B, Dejman M, Osei EJA, et al. Bridging the gaps between research, policy and practice in low- and middle-income countries: a survey of researchers. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 2010;182:E350–61. doi:10.1503/cmaj.081164.
 34. Laakso M, Welling P, Bukvova H, Nyman L, Björk B-C, Hedlund T. The development of Open Access Journal Publishing from 1993 to 2009. *PLoS ONE*. 2011;6:e20961. doi:10.1371/journal.pone.0020961.
 35. Adcock J, Fottrell E. The North–south information highway: case studies of publication access among health researchers in resource-poor countries. *Glob Health Action*. 2008;1. doi:10.3402/gha.v1i0.1865.
 36. Cambodia takes MDG prize for excellence in its AIDS response. In: UNAIDS [Internet]. 20 Sep 2010 [cited 16 Aug 2014]. Available: <http://www.unaids.org/en/resources/presscentre/featurestories/2010/september/20100920fsmgdcambodia-award/>.
 37. WHO | Trends in Maternal Mortality: 1990 to 2013. In: WHO [Internet]. [cited 9 May 2014]. Available: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/monitoring/maternal-mortality-2013/en/>.
 38. Landry R, Amara N, Lamari M. Climbing the ladder of research utilization evidence from social science research. *Sci Commun*. 2001;22:396–422. doi:10.1177/1075547001022004003.
 39. Nedjat S, Nedjat S, Gholami J, Ashoorkhani M, Maleki K, Hejrie SM, et al. How much importance do we give to target audiences in article writing? *Int J Prev Med*. 2010;1:11–8.
 40. Rajabi F. Evidence-informed health policy making: the role of policy brief. *Int J Prev Med*. 2012;3:596–8.
 41. Mirzoev T, Green A, Gerein N, Pearson S, Bird P, Thu BT, et al. Role of evidence in maternal health policy processes in Vietnam, India and China: findings from the HEPVIC project. *Evid Policy J Res Debate Pract*. 2013;9:493–511. doi:10.1332/174426413X669845.
 42. Pitkin RM, Branagan M. Can the accuracy of abstracts be improved by providing specific instructions?: A randomized controlled trial. *JAMA*. 1998;280:267–9. doi:10.1001/jama.280.3.267.
 43. Wong H, Truong D, Mahamed A, Davidian C, Rana Z, Einarson TR. Quality of structured abstracts of original research articles in the British Medical Journal, the Canadian Medical Association Journal and the Journal of the American Medical Association: a 10-year follow-up study. *Curr Med Res Opin*. 2005;21:467–73.

Conclusions

Cette recherche menée en collaboration avec l'institut national de santé publique cambodgien et avec l'université des sciences de la santé a montré que la production scientifique ne couvre qu'en partie les priorités de santé publique du Cambodge. On constate un déficit d'information sur les maladies non transmissibles, sur les études d'implémentation et sur le système de santé.

Nous avons formulé des recommandations à l'attention :

- des autorités sanitaires : créer une bibliothèque en ligne pour archiver toutes les publications sur la recherche au Cambodge, avec des résumés en langue locale
- des universitaires nationaux : enseigner l'utilisation de la recherche à l'université
- des chercheurs : impliquer les chercheurs locaux dans leurs actions de recherche et proposer aux journaux scientifiques et aux autorités de santé un résumé de leurs résultats de recherche en langue locale.

Nous concluons que le pont entre la recherche et la santé publique ne peut être pavé que de publications et de bonnes intentions. La construction de ce pont doit se faire par les deux bouts et débiter dès le début des processus de recherche et d'élaboration des politiques.

Nous avons montré que plus de 85% des articles publiés sur la santé au Cambodge étaient accessibles gratuitement. Pour autant, sont-ils lus et compris ? C'est l'objet des travaux décrits dans la section suivante « POLICYCAM ».

2- POLICYCAM : L'UTILISATION DES PRODUITS DE LA RECHERCHE PAR LES DECIDEURS DE SANTE AU CAMBODGE

Contexte

Fonder la santé publique sur des preuves exige que les décideurs aient accès aux connaissances produites par la recherche, qu'ils les consultent, les comprennent et les intègrent dans leurs politiques de santé. Toutefois, aucune information écrite et structurée n'existe quant à l'appropriation et l'utilisation de l'information scientifique par les législateurs et décideurs au Cambodge. Il n'était donc pas possible de réaliser une recherche bibliométrique sur le sujet. Une opportunité unique s'est cependant présentée au cours de ce travail de thèse au travers d'une invitation à participer à l'élaboration d'un ensemble important de directives sanitaires : La première réglementation nationale cambodgienne et le plan stratégique quinquennal de lutte contre les résistances antimicrobiennes. Nous avons à cette occasion été invités à rejoindre un panel de législateurs chargé d'élaborer ces réglementations sous l'égide du Ministère de la Santé et de l'OMS. Ce panel de vingt représentants de cinq Ministères, agences de soins et ONG s'est réuni à l'occasion de deux ateliers de finalisation des directives.

Objectif

Cette partie de la thèse relevant d'une opportunité unique, l'objectif a immédiatement été de pouvoir profiter de la présence de législateurs et décideurs à l'occasion de ces deux ateliers pour évaluer leur utilisation de l'information scientifique dans leur démarche législative. Un questionnaire précis a donc été élaboré et distribué aux participants, qui ont tous accepté, de répondre afin d'identifier les principales sources d'information des décideurs politiques ayant contribué à la préparation de la première loi nationale de lutte contre l'antibio-résistance.

Publication

Manuscrit en cours de finalisation

POLICYCAM: a short report on the perception and use of research evidence by health policymakers in Cambodia

Sophie Goyet, Hubert Barennes, Roger Frutos, Arnaud Tarantola

Background

Evidence on policymakers' use of research findings is available from several developed countries (1,2). Little is available, however, from the developing country setting (3). A systematic review conducted in 2002 summarized 24 studies on the health policymakers' use of research findings (4). Only one of these studies addressed the perceptions of policymakers from a developing country, Burkina Faso. This review identified three main factors facilitating the use of research evidence: personal contacts between researchers and policymakers; timeliness and relevance of research; and existence of summaries with policy recommendations. Another recent study in Uganda described policymakers' perceptions on what facilitates their use of research evidence for policy development (5). It underlined the need for the emergence of 'enlightened leaders who understand the evidence' and who have comprehensive scientific reading skills.

Nothing has been published on the use of research findings by policymakers in Cambodia, a developing country but one in which extensive research has been conducted on many various health issues. In 2014, we had the opportunity to participate in the elaboration of an important set of health policies: the first National Policy and 5-year Strategic Plan to Combat Antimicrobial resistance (AMR) in the country. We were invited to join the group of policymakers who drafted and finalized these policies, under the authority of the Ministry of Health (MoH) and the World Health Organization (WHO). After a national survey of the AMR situation conducted by WHO consultants, a first draft of the policies was prepared by the WHO consultants. This was later reviewed and finalized during 2 workshops attended by a group of 20

Cambodian stakeholders from five ministries¹, from healthcare providers associations and from NGOs.

To assess the use of research findings by policymakers in Cambodia we conducted a rapid survey of the Cambodian policymakers who participated in this workshop.

Methodology

Eighteen policymakers actively participated to the last day of AMR workshop conducted in May 2014. All of them were asked if they were willing to participate to the survey, except the 3 highest ranking participants. Interviewees had to complete a self-administered standardized questionnaire written in both English and Khmer, the national language (annex 1). They were encouraged to answer in English but answers in Khmer were acceptable. The researcher who conducted the survey was available to provide explanations. Verbal consent was obtained prior to collect the data.

Using Stata Corps software, we undertook a descriptive analysis, reporting frequency and percentages for categorical variables and median and interquartile ranges (IQR) for numerical variables.

Results

Policymakers characteristics

All 15 policymakers approached agreed to complete the questionnaire. The median age of respondents was 42 years (IQR 39 – 46 years) (table 1). Two were female. Seven held a Master degree and three a PhD. Their current job position included research activities in over half of cases (n=8), managerial activities (n=7/15),

¹ The MoH, the Ministry of Agriculture Forestries and Fisheries, the Ministry of Education, the Ministry of Information and the Ministry of Interior

teaching activities (n=5/15) and clinical activities (n=2/15).

Table 1: Experience of policymaking, research and research findings dissemination

	N (%)
Policy-making experience	
Previous experience in policy-making	12 (80.0%)
at national level	8/12
at national and local level	4/12
contribution rate	8 (6-9)
Participated as	
expert	6/12
decision maker	3/12
other	5/12
expert and decision maker	2/12
Research experience	
Previous experience in research	14 (93.3%)
with the Ministry of Health	6 (40.0%)
with an NGO	6 (40.0%)
with a research agency	5 (33.3)
Experience of sharing research findings	
Publication	
in a national journal*	4 (26.7%)
in an international journal	7 (46.7%)
as a report or a summary of research findings	7 (46.7%)
in a website	4 (26.7%)
Presentation to a conference	
a national conference	15 (100.0%)
international conference	14 (93.3%)

* Health messenger or university journal

Previous experience of policymaking, research and publication

Of the 15, twelve have been involved in policymaking in the past as experts (n=6/12), decision makers (n=3/12) or both (n=2/12) (tableau 2). Fourteen said they had previous research experience, with the MoH (n=6/14), an NGO (n=6/2) or a research agency (n=5). Half of them (n=7) have already published an article in a national or an international journal. All of them had already presented some research findings in a national or international conference.

On a scale from 0 to 10, respondents assessed the importance of their previous

contribution to national policymaking at 8 on average (IQR 6-9).

Policymakers' usual sources of information

Policymakers' usual source of information varied (figure 1). Data or reports from a website was the preferred source ("often consulted" by 10/15 respondents). Half of respondents reported the frequent reading of international scientific journals (n=8/15).

All 7 respondents with publication experience reported to often (n=6/7) or sometimes (n=1/7) consult peer-reviewed literature published in international journals. Of the 8 respondents with no

publication experience, 3 declared that they read the international scientific literature. Previous experience of research

(with or without publication) was not associated with the frequent reading of international scientific literature.

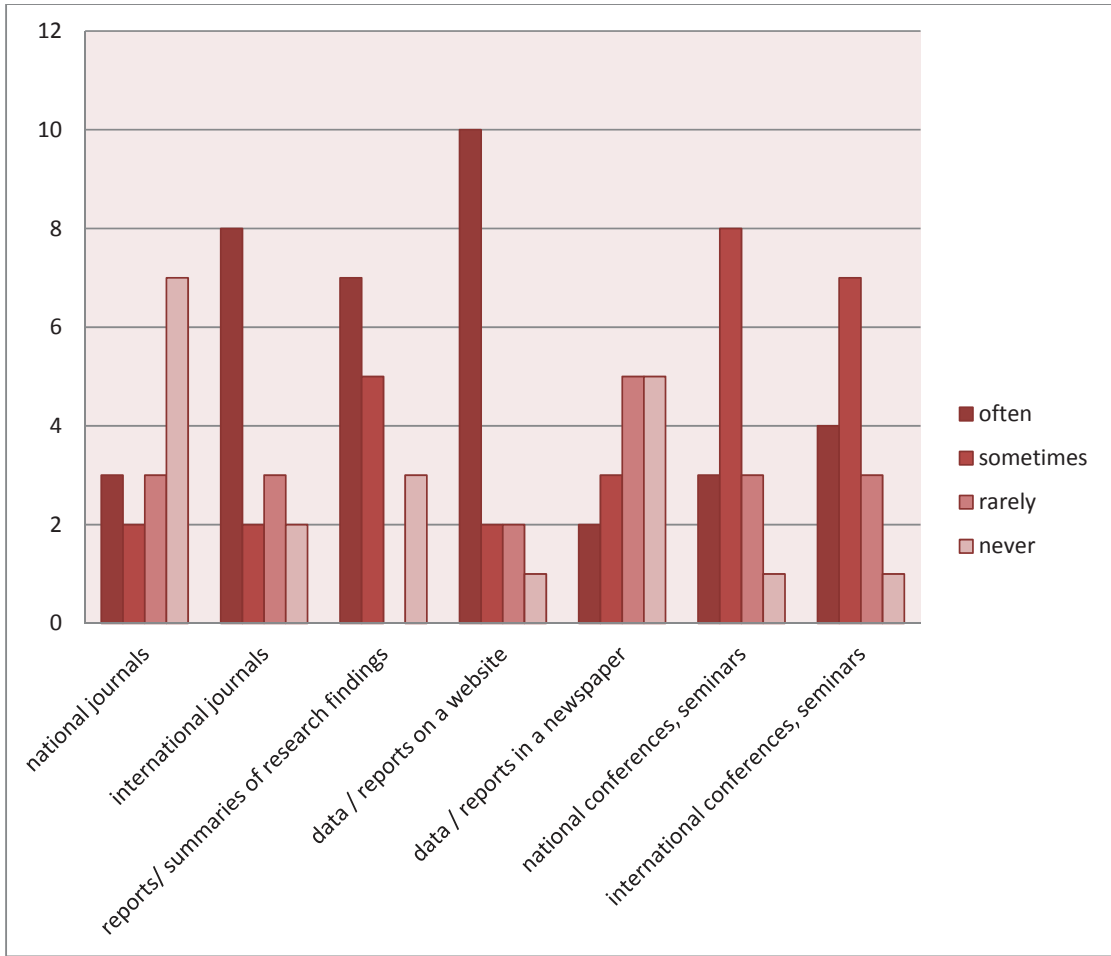


Figure 1: Usual sources of information of 15 policymakers, Cambodia

Policy makers’ recent sources of information

The last time they needed to access information on a disease, a diagnosis or a treatment, 80% (n=12) of policymakers consulted a WHO website, 47% (n=7) Google, 47% (n= 7) Pubmed engine and 40% (n=6) the Health Inter-Network Access to Research Initiative (HINARI) website. Nine respondents reported using other internet sources, including: the US CDC website (n=2), the MoH website (n=1), specific journals (n=1), university websites (n=1) and technical websites based in USA (n=2). Six reported the use of medical textbooks. Finally 12 out of 15 (80.0%) were satisfied and considered they

found answers to their questions. Two respondents were not satisfied and indicated that their access to internet was limited, that there were not enough documents available at the university library or that they had to pay to access online articles.

Policy makers’ perception of a “good quality publication”

Although the questionnaire was printed in both English and Khmer, only two respondents provided relevant answers to the following open question: ‘In 5 words, how would you describe a good and reliable scientific article’ (table 2).

As additional remarks, some policymakers stated that: 1) “Research findings should be more accessible” (n=3). One respondent suggested to “*centralize published data and reports in a summarized way, online*”;

2) “Research findings should be available in local language” (n=2); 3) Research should focus more on ‘real local problems’ and avoid scattered data.

Table 2: Answers to the question: “In 5 words, how would you describe a good and reliable scientific article?” n=15 respondents, Cambodia

Respondent #	Answers (quotations)
1	<i>“publications from EMA HSA TGA WHO”</i>
2	<i>“new update”</i>
3	<i>“not full truth depend on the institutional publication”</i>
4	<i>“for publication is rare on healthy and disease in Cambodia”</i>
5*	<i>“clearly describe on one population study, method of study, analyze results and clear discussion in negative and positive concept”</i>
6	<i>“data would have selection bias, not representative on real local problem scattered data”</i>
7	<i>“not enough (still limited) and no network to find all of documents”</i>
8	<i>“good and reliable data but if it can be in national language is more better to read and easy to understand”</i>
9	<i>“reliable research methods appropriate data collection methods”</i>
10	<i>“researcher publisher/website”</i>
11*	<i>“1- public health importance. 2- well defined methodology. 3- representative data. 4- limitation of research. 5- next steps (recommendations to improve public health practices)”</i>
12	<i>“committee for working TWG team”</i>
13	<i>“very interesting”</i>
14	<i>no answer</i>
15	<i>“difficult to find documents in local language, lack of distribution document system”</i>

Note: answers from respondent #5 and #11 were considered as relevant.

Discussion

This is the first time that health policymakers’ practices of research evidence use are explored in Cambodia. Despite their strong academic education (10/15 with a Master or a higher degree), and their experience in research (14/15 currently or previously involved in research programs), they more frequently consult online websites of varying reliability compared to international scientific publications.

We have not explored the reasons for this choice. We have shown in a previous study (6) that more than 85% of the scientific literature was freely accessible from Cambodia, via HINARI website, the Pubmed Central repository, the Open access journals or Google. However, specific skills as well as time are needed to successfully search and retrieve relevant scientific sources from the internet. Not all policymakers have both the time and capacity to fully understand and integrate research findings presented in scientific papers, especially if findings

need to be recontextualized in a larger corpus of published findings. As in many other countries, successful and bright Cambodian stakeholders are overworked and over-solicited. Furthermore, Cambodian policymakers – however dedicated - master foreign languages to varying degrees. Communication in the local language therefore remains necessary. Education on how to read and understand scientific literature is also very much needed, as shown in Uganda in 2012 (5) and as implemented in industrialized countries.

Our assumption that any knowledge producer is a potential knowledge user was confirmed by our findings, as all 7 respondents with experience of publication reported the reading of scientific papers. A way to increase the use of research evidence is therefore to engage policymakers in authoring scientific publications.

In developed countries, policymakers report that they lack time and skills to retrieve, appraise and understand scientific knowledge disseminated in the form of scientific articles (1). No doubt that policymakers from developing countries face the same types of constraints - compounded by language barriers - and also would find syntheses of evidence helpful. They would prefer to receive summaries of research findings and clear statements on the implications of these results for their practice, as do western policymakers (1). Such summaries exist in the Cochrane Collaboration database of systematic reviews (which always include a summary in plain text for lay readers) (7), in the UpToDate database (8) or in some specialized journals such as the British Medical Journal of clinical evidence. The SUPPORT collaboration group also develops ‘concise summaries of the best evidence available’ on a range of relevant topics in low and middle-income countries, specifically tailored to policymakers’ needs (as well as tools and capacity building trainings) (9). Unfortunately, these tools are not very well

known by policymakers and are available in English only.

Identifying a national focal point (Library of University of Health sciences? National Institute of Public Health ? Ministry of Health?) to identify important articles on a range of public health issues and translate relevant summaries to Khmer before posting them online may help improve the accessibility and application of research findings to policy in countries like Cambodia.

Contributions

SG & HB conceived the survey; SG prepared the data collection tool, collected and analyzed the data; SG wrote the manuscript; RF, HB & AT iteratively commented the manuscript drafts. All co-authors agreed on the final version.

Acknowledgements

We acknowledge Dr Ly Sowath for the translation of the survey questionnaire from English to Khmer. We also acknowledge Dr Sidonn Krang, from the Ministry of Health and Dr Alex Costa for inviting SG to participate in the elaboration of the AMR law, giving us a good opportunity to observe the process. Finally, we thank the policymakers who all agreed to complete our questionnaire.

References

1. Dobbins M, Jack S, Thomas H, Kothari A. Public Health Decision-Makers’ Informational Needs and Preferences for Receiving Research Evidence. *Worldviews Evid Based Nurs*. 2007 Sep;4(3):156–63.
2. Lavis J. Assessing country-level efforts to link research to action. *Bull World Health Organ*. 2006 Aug 1;84(8):620–8.
3. Hyder AA, Bloom G, Leach M, Syed SB, Peters DH. Exploring health systems research and its influence on policy processes in low income countries. *BMC Public Health*. 2007;7:309.
4. Innvaer S, Vist G, Trommald M, Oxman A. Health policy-makers’ perceptions of their use of evidence: a systematic review. *J Health Serv Res Policy*. 2002 Oct;7(4):239–44.

5. Nabyonga Orem J, Kaawa Mafigiri D, Marchal B, Ssengooba F, Macq J, Criel B. Research, evidence and policymaking: the perspectives of policy actors on improving uptake of evidence in health policy development and implementation in Uganda. BMC Public Health. 2012;12(1):109.
6. PUBLICAM - 1329568294141555_article.pdf [Internet]. [cited 2014 Sep 28]. Available from: http://www.implementationscience.com/media/1329568294141555_article.pdf
7. The Cochrane Collaboration | Trusted evidence. Informed decisions. Better health. [Internet]. [cited 2014 Sep 28]. Available from: <http://www.cochrane.org/>
8. Evidence-Based Clinical Decision Support at the Point of Care | UpToDate [Internet]. [cited 2014 Sep 28]. Available from: <http://www.uptodate.com/home>
9. Support home page [Internet]. [cited 2014 Sep 28]. Available from: <http://www.support-collaboration.org/index.htm>

Conclusions

Au Cambodge, il ne suffit donc pas de publier des articles scientifiques lorsque l'on veut que la recherche soit traduite dans les politiques de santé. Malgré leur haut niveau d'éducation, (10 législateurs/décideurs cambodgiens sur 15 avaient un niveau Master ou supérieur) et une expérience réelle en recherche (14 personnes sur 15 sont ou ont été impliqués dans des projets de recherche), les personnes concernées consultent des sites internet à la fiabilité contestable plutôt que des publications scientifiques internationales dans des journaux à comité de lecture.

D'une part la recherche ne peut pas couvrir tous les centres d'intérêt des autorités sanitaires.

D'autre part, les journaux scientifiques mêmes imposent des contraintes de formatage des articles (nombre de mots, de figures etc.) qui laissent peu de marge de manœuvre pour adapter les communications aux cibles non familiarisées avec la recherche, et place aux considérations de mise en œuvre.

La littérature scientifique n'est donc pas, au Cambodge comme ailleurs, un média approprié pour communiquer avec des autorités sanitaires débordées et peu formées au jargon scientifique.

La dernière étape dans ce travail de thèse, présentée dans le chapitre 4, était désormais d'identifier à partir d'études de cas réels les déterminants de succès ou d'échec dans la mise en œuvre d'une démarche d'application des connaissances et d'intégration dans les politiques de santé.

CHAPITRE 4 : MODELISATION DU PROCESSUS D'APPLICATION DES CONNAISSANCES



Janus, Dieu des commencements et des fins, des choix et des portes

COMPRENDRE ET MODELISER LE PROCESSUS D'APPLICATION DES CONNAISSANCES AU TRAVERS D'ETUDE DE CAS REELS AU CAMBODGE

Auteurs : Sophie Goyet¹, Thérèse Libourel², Hubert Barennes¹, Arnaud Tarantola¹, Roger Frutos^{3,4}

1. Epidemiology and Public Health Unit, Institut Pasteur, Phnom Penh, Cambodia
2. Université Montpellier 2, UMR Espace Dev, IRD-UM2-UAG-ULR, Montpellier, France.
3. UM2, CPBS, UMR 5236, CNRS-UM1-UM2, 1919 route de Mende, 34293 Montpellier Cedex 5, France
4. Intertryp, UMR 17, IRD-Cirad, Campus international de Baillarguet, 34398 Montpellier Cedex 5, France

Introduction

L'application des connaissances (« knowledge transfer » ou « Knowledge translation » en anglais) est le processus dynamique et itératif qui permet l'intégration éthique des connaissances produites par la recherche dans les pratiques et politiques de santé, afin d'améliorer la santé des populations et de renforcer les systèmes de santé ¹³.

Ce processus est largement théorisé dans la littérature anglophone, en particulier canadienne ^{20,21,53,146-149}. Mais elle traite principalement de l'AC dans les pratiques de santé ¹⁵⁰⁻¹⁵². Les articles analysant l'AC dans l'élaboration des politiques de santé sont plus rares ⁵⁸. Une revue de la littérature que nous avons effectuée en mai 2012 a permis d'identifier sept articles traitant des barrières ou facteurs favorisant l'influence de l'AC sur les politiques dans les pays à ressources limitées ^{25,61-66}. D'une manière ou d'une autre, ces études concluent toutes sur la nécessité rapprocher chercheurs et décideurs, tout en définissant les rôles de chacun ⁶¹. D'autres ajoutent la nécessité de fournir aux décideurs des preuves rigoureuses en temps opportun ⁶³, de faire intervenir des réseaux de collaboration et des 'courtiers en connaissances' (« knowledge brokers »), qui sont des facilitateurs faisant le lien entre chercheurs et décideurs ^{61,64}, d'avoir un contexte politique favorable et ouvert au changement ⁶¹, d'inclure dans les communications sur la recherche des recommandations claires avec des messages bien formatés pour leurs cibles ⁶¹.

Récemment, une équipe anglaise a proposé une série de critères qui devraient figurer dans tout plan d'AC inclus dans un protocole de recherche, car ils seraient des facteurs facilitant de l'AC⁵⁷. Les auteurs ont testé cette grille sur 25 protocoles de recherche, tous préparés par la même institution, tout en invitant d'autres chercheurs à la valider. Cette grille recommande notamment l'implication des futurs utilisateurs de la recherche, des patients et/ou du public dans la préparation du protocole de recherche, la conduite de la recherche, la dissémination, l'implémentation de la recherche.

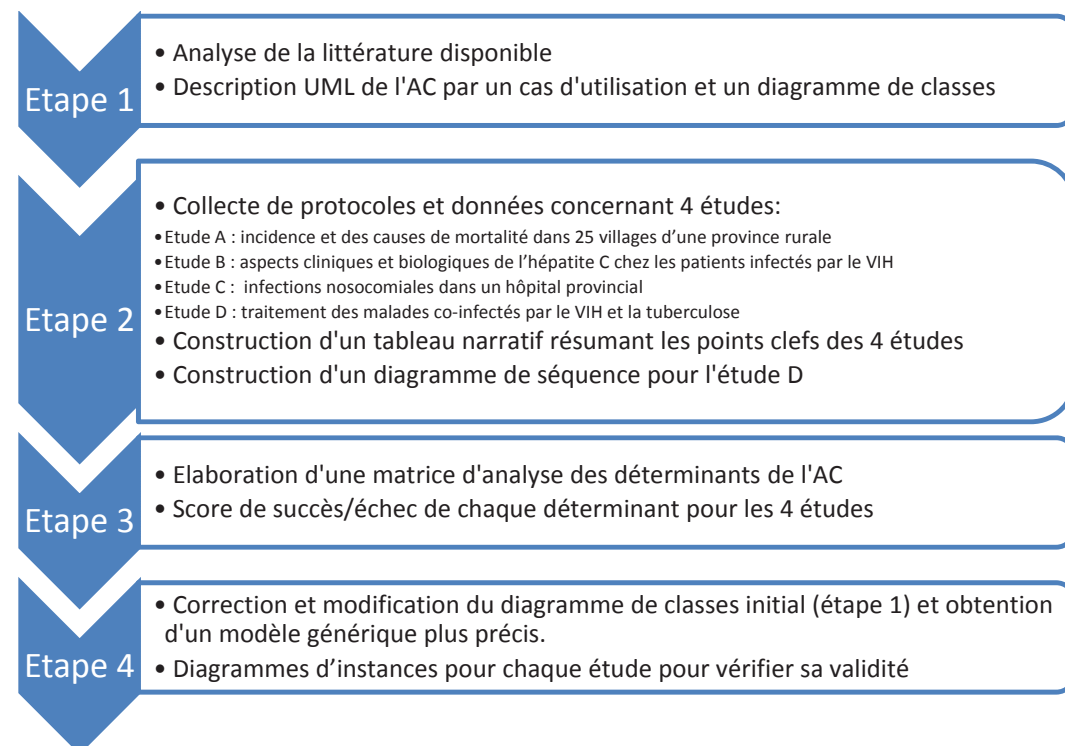
L'étude d'une intervention d'AC au Cambodge^{153,154}, et une recherche sur la production et l'utilisation des produits de la recherche au Cambodge¹⁵⁵ ont permis de lister parmi les barrières d'autres facteurs peu décrits dans la littérature : la désynchronisation possible entre la production de connaissances et la prise de décisions politiques ou la déconsidération de la recherche par les décideurs. Parmi les facteurs favorisant, ont été relevés le rôle pivot d'un acteur avec la double fonction de chercheur et de 'décideur' et le rôle de vecteurs de communication qu'avaient l'OMS et une ONG.

Ce dernier chapitre a pour but d'intégrer ces notions rapportées par la littérature et nos propres recherches et de les confronter avec quatre processus d'AC qui ont été plus ou moins couronnés de succès. Pour cela, nous utilisons le Langage Unifié de Modélisation (UML), qui est un langage de modélisation complexe comprenant un ensemble d'outils qui permettent d'analyser, de modéliser, et de représenter des systèmes^{75,76}. Ces outils s'appuient sur une notation standardisée pour spécifier, construire et documenter des systèmes. UML permet de décliner divers points de vue sur les systèmes analysés : point de vue fonctionnel ; point de vue structurel ; point de vue dynamique ; point de vue architectural et point de vue implémentation⁷⁸. Divers types de diagrammes permettent de représenter ces différents points de vue. L'UML a été utilisé efficacement par de nombreuses équipes de chercheurs en santé ces 15 dernières années, notamment pour l'analyse de systèmes complexes, tels que les travaux sur l'efficacité des essais cliniques^{117,118,119,120,121}. Une revue de littérature que nous avons effectuée en préalable à ce travail a permis d'identifier 57 articles publiés dans des journaux scientifiques rapportant l'utilisation de l'UML pour des recherches en santé entre 1998 et 2013 (cf chapitre 1B de cette thèse).

L'objectif de ce chapitre est de définir un modèle heuristique⁹ pour guider les chercheurs au Cambodge dans la conduite de leurs recherches afin que leurs résultats soient plus facilement intégrables dans les politiques (ou pratiques) de santé.

Méthode

Cette analyse intégrative s'est déroulée en plusieurs étapes (figure 1).



Etape 1 : Dans un premier temps, nous avons analysé la littérature disponible sur l'AC et traduit en deux schémas UML (un cas d'utilisation et un diagramme de classe) les principales étapes du processus d'AC. Un cas d'utilisation décrit les fonctions essentielles d'un système et montre comment il interagit avec ses acteurs (humains ou ressources physiques) pour en réaliser les objectifs⁷⁹. Un diagramme de classe décrit la structure générique d'un système en modelant ses éléments (les classes et les objets), leurs interfaces, et leurs dépendances, c'est-à-dire les relations entre ces éléments.

⁹ Un modèle heuristique est un modèle basé sur l'expérience pour résoudre les problèmes de conception de processus dans des situations complexes.

Etape 2 : Nous avons ensuite collecté divers matériaux concernant 4 recherches qui se sont déroulées au Cambodge depuis 2005, et que nous jugeons caractéristiques et représentatives de différents scénarios de réussite ou d'échec d'AC. Il s'agit de

- Etude A : étude d'incidence et des causes de mortalité dans 25 villages d'une province rurale¹⁵⁶
- Etude B : étude sur les aspects cliniques et biologiques de l'hépatite C chez les patients infectés par le VIH¹⁵⁷
- Etude C : étude sur les infections nosocomiales dans un hôpital provincial¹⁵⁸
- Etude D : étude sur le traitement des malades co-infectés par le VIH et la tuberculose¹⁵⁹

Les protocoles de recherche et les communications sur les résultats de recherche ont systématiquement été collectés. Nous avons également interviewé les coordinateurs des études B et D. Des interviews des coordinateurs des études A et C n'étaient pas nécessaires car nous en connaissions très bien le processus, pour avoir été impliquée dans toutes les étapes de la recherche. A partir de ces matériaux, nous avons identifié les acteurs clefs du processus, reconstitué les principales étapes et recensé les produits de la recherche, de même que les politiques de santé qui ont été revues ou initiées sur la base de ces recherches. Ces éléments ont été représentés graphiquement de manière non conventionnelle, par des schémas de principe (un par étude). Les coordinateurs des études B et D ont validé ces schémas de principe. Le matériel collecté en étape 2 a été rassemblé sous forme d'un tableau narratif (Tableau 1). Nous avons également construit un diagramme de séquences pour l'étude D - étude complexe et faisant intervenir de très nombreux acteurs- afin formaliser les étapes successives du processus d'AC.

Etape 3 : Nous avons ensuite procédé à l'analyse de ce matériel via une matrice, bâtie à partir de tous les déterminants de l'AC identifiés par notre revue de littérature, ceux recommandés par Ruppertsberg⁵⁷, via un article que nous avons précédemment publié¹⁵³ et de travaux complémentaires (soumis pour publication ou en préparation). A chaque déterminant et pour chaque étude A, B, C et D, nous avons déterminé un score, à partir de proxys objectifs. Ces scores sont ensuite additionnés et leur analyse a permis d'isoler ceux considérés comme associés au succès ou à l'échec de l'AC. Les scores et le détail de leurs calculs sont présentés dans cette matrice.

Etape 4 : Nous avons ensuite corrigé et détaillé notre diagramme de classe initial, (construit en étape 1) afin d’obtenir un modèle générique plus précis. La déclinaison de ce modèle en diagrammes d’instances pour chaque étude a permis d’en vérifier la validité.

Résultats

Etape 1 : Premières modélisations UML

L’analyse de la littérature sur l’AC fait ressortir deux acteurs principaux dans le schéma de l’AC idéale qui mène à l’intégration des preuves issues de la recherche dans les politiques de santé. Ces deux (groupes d’) ‘acteurs’ sont les chercheurs et les décideurs politiques. Les chercheurs conduisent la recherche, produisent des données, les transforment en diverses communications et disséminent ces ‘preuves issues de la recherche’ (*evidence* en anglais) en direction de cibles bien identifiées. Les décideurs politiques consultent ces preuves, les examinent à la lumière de leurs autres sources d’information ou autres contraintes. Ils les utilisent et les intègrent ou non dans les politiques qu’ils élaborent. Au cours de toutes ces phases, chercheurs et décideurs échangent sur leurs pratiques et agendas respectifs.

Ces différents éléments constituent le système d’AC, que nous représentons sous la forme d’un cas d’utilisation UML (figure 1).

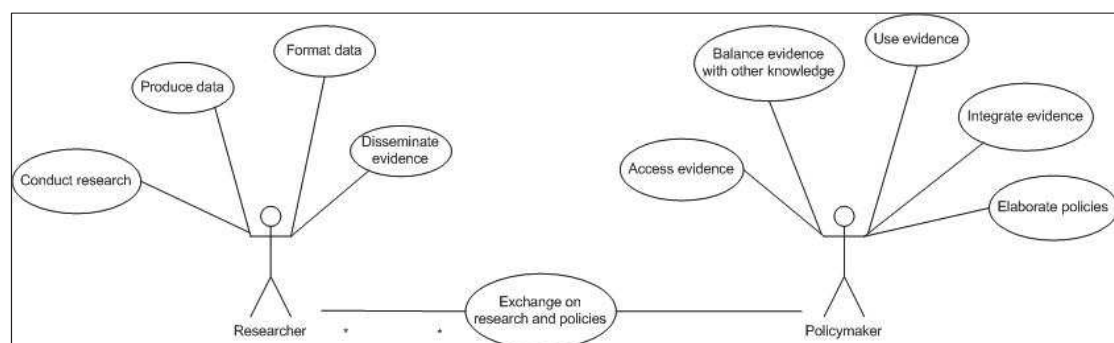


Figure 1 : cas d’utilisation de l’application des connaissances idéale d’après la littérature, UML

Ce système peut également se représenter sous la forme d’un diagramme de classe qui identifie 4 classes : celle des chercheurs, des décideurs, des preuves et des politiques élaborées. Ce diagramme modélise également les relations entre ces classes : le chercheur produit les preuves, qui sont utilisées par les décideurs, qui produisent les politiques. Il ya des échanges entre chercheurs et décideurs. Nous pouvons distinguer les différents types d’utilisation des preuves par les décideurs : l’utilisation *instrumentale* quand les résultats de

recherche influent directement sur le processus de formulation des politiques de santé; l'utilisation *conceptuelle* quand les résultats de la recherche ont contribué à comprendre la question adressée par les chercheurs ; et enfin l'utilisation *symbolique* quand elle est sélective, servant surtout à légitimer ou maintenir des positions prédéterminées^{60,160}.

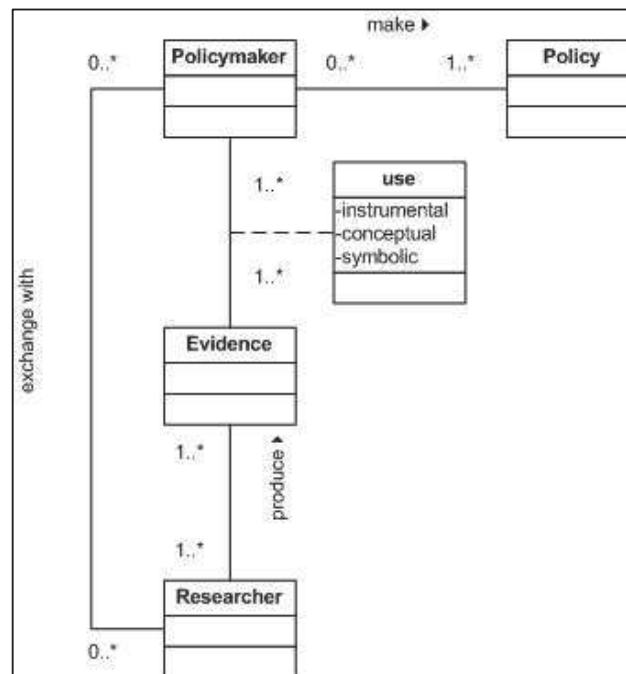


Figure 2 : Diagramme de classe de l'AC, d'après la littérature, UML

Etape 2 : Caractérisation des 4 études intégrées dans cette modélisation

Les quatre études intégrées dans la modélisation présentent des caractéristiques différentes détaillées en annexe 2 et résumées dans le tableau 1.

- **L'étude A** avait pour objectif d'estimer l'incidence et les causes de mortalité dans 25 villages d'une province du Cambodge¹⁵⁶. Elle n'a suscité aucune prise de conscience des décideurs politiques ni aucun changement de politiques. Les résultats de cette étude n'ont jamais été présentés aux autorités sanitaires du pays et ont seulement été publiés dans une revue scientifique d'accès payant.
- **L'étude B** avait, entre autres, pour objectif de décrire les aspects cliniques, biologiques et les facteurs de risque de l'hépatite C chez les personnes HIV positives au Cambodge. Elle a suscité de nombreux échanges avec les autorités sanitaires qui ont entamé une réflexion sur la prise en charge des hépatites dans le pays. Il y a eu

utilisation 'conceptuelle' des preuves apportées par la recherche. Il y a eu une étroite collaboration de toutes les équipes concernées tout au long de la recherche et ensuite lors de la présentation des résultats.

- **L'étude C** avait pour objectif de décrire l'épidémiologie des infections de cicatrice post-césarienne ¹⁵⁸. Cette étude se caractérise par une collaboration exceptionnelle des équipes impliquées dans la recherche et a abouti à l'élaboration d'un plan hospitalier de lutte contre les infections nosocomiales. Il s'agit d'une utilisation à la fois conceptuelle et instrumentale des résultats.
- **Enfin l'étude D** était un essai clinique visant à déterminer le moment optimal d'introduction des ARV chez des patients co-infectés par le VIH et la tuberculose. Ses résultats furent immédiatement repris par les autorités sanitaires avec mise à jour des recommandations nationales de prise en charge de la co-infection VIH-tuberculose, bien que le protocole de recherche ne mentionne aucun plan d'AC.

Le tableau 1 résume les principales caractéristiques de ces recherches en termes de processus d'AC.

Tableau 1 : Caractéristiques des études incluses dans cette recherche

	A- Mortalité (mars 2009 - aout 2010)	B- Hepacam (mars et juin 2009)	C- Infection control (oct. 2010 et fév. 2011)	D- CAMELIA (janv. 2006 – nov. 2009)
Environnement				
1 Identification du problème par les autorités nationales	Peu identifié: mortalité explorée par les enquêtes DHHS mais pour populations ciblées seulement	Peu identifié : Pas de programme national hépatites, pas de référent national	Prioritaire: la recherche sur les infections nosocomiales est clairement listée comme une priorité dans le plan national de contrôle des infections	Bien identifié : HIV et TB sont deux priorités de santé nationale
2 Clarté de la question de recherche	Question de recherche simple : incidence et causes de mortalité	Question de recherche complexe : description clinique et biologique de la co-infection Hepatite C et HIV + de ses facteurs du risque	Question de recherche un peu compliquée : incidence et causes des infections de cicatrice post-césariennes	Question de recherche simple, répondant à préoccupation locale : a quel moment introduire les ARV chez les personnes co-infectées TB-HIV
3 Utilité des résultats attendus	Pas d'utilité immédiate	Pas d'utilité immédiate	Pourront être valorisés par le ministère	D'utilité clinique immédiate
Chercheurs				
4 nbre d'équipes impliquées	6 équipes impliquées	7 équipes impliquées	4 équipes impliquées	11 équipes impliquées
5 princeps	dont 3 équipes ont co-signé l'article princeps.	5 équipes ont co-signé l'article princeps.	toutes ont co-signé l'article princeps.	10 ont co-signés l'article princeps
6 rattachement	0/3 rattachée au Ministère de la santé local	1/5 rattachée au Ministère de la santé local	parmi elles, deux équipes sont aussi des décideurs politiques	1/10 est rattachée u Ministère de la santé local
Décideurs				
7 nbre et appartenance	Non clairement identifiés	Non clairement identifiés.	2 institutions du Ministère	2 institutions du Ministère
Actions				
8 Communication des résultats	une seule publication dans un journal peu facile d'accès	Communications variées, ciblées et adaptées à leur audience.	Communications variées, co-préparées et présentées par chercheurs et décideurs	Communications variées, bien ciblées et adaptées à leur audience
9 Recommandations	sans recommandation claire et rapidement applicable.	avec des recommandations claires et applicables.	avec des recommandations	avec des recommandations claires et applicables

Tableau 1 (suite) : Caractéristiques des études incluses dans cette recherche (continue)

	A- Mortalité (mars 2009 - aout 2010)	B- Hepacam (mars et juin 2009)	C- Infection control (oct. 2010 et fév. 2011)	D- CAMELIA (janv. 2006 – nov. 2009)
Echanges				
10 avec institution nationale : relevance, ancienneté	Echange avec une institution nationale qui n'était pas concernée par le problème étudié.	Echanges anciens et forts entre l'ANRS (investigateur et financeur de l'étude) et le NCHADS	Etude caractérisée par le haut degré de collaboration entre une agence de recherche internationale, l'OMS, le ministère et un hôpital cambodgien	Echanges anciens et forts entre l'ANRS (investigateur et financeur de l'étude) et le NCHADS
11 avec cliniciens	Pas d'équipes locales directement impliquées dans l'étude	Echanges structurels entre l'équipe de cliniciens en charge de l'étude dans les hôpitaux et le Ministère		Echanges structurels entre l'équipe de cliniciens en charge de l'étude dans les hôpitaux et le Ministère
12 Implication autorités locales	Pas d'implication des autorités sanitaires dans le pilotage de l'étude.	Pas d'implication des autorités sanitaires dans le pilotage de l'étude.		Implication des autorités sanitaires dans le pilotage de l'étude.
Plan d'AC				
13 existence	Inexistant dans le protocole	Inexistant dans le protocole	Abordé dans le protocole	Inexistant dans le protocole, mais probablement discuté dans les faits, car le plan de communication en fin de recherche montre une graduation des communications
Utilisation des connaissances	Aucune	Conceptuelle	Conceptuelle & Instrumentale	Instrumentale
Résultats d'AC	Aucun	A permis la prise de conscience du problème des hépatites C au Cambodge (non accès au traitement...)	Oui, élaboration d'un plan hospitalier stratégique de lutte contre les IN.	Oui, immédiat, modification des recommandations nationales

L'analyse des échanges et implications des acteurs montre que :

- Parmi les 5 équipes impliquées dans l'étude A, 4 ont co-signé l'article scientifique présentant les résultats. La seule équipe qui dépendait du Ministère de la santé n'a pas co-signé cet article.
- L'étude B, conduite par 7 équipes, dont une seule était rattachée au Ministère de la santé, a mené les décideurs à initier une réflexion en termes de politiques de santé, d'après les résultats disséminés sous forme de 5 'produits de recherche'. Il y a eu des échanges étroits entre au moins deux agences de recherche et des cliniciens nationaux.
- Deux équipes « chercheuses » impliquées dans l'étude C ont également joué le rôle de décideurs pour l'élaboration d'un plan d'action au niveau provincial. D'autre part, les échanges entre les quatre équipes dans l'ensemble de ce processus étaient intenses et existaient déjà dès avant le début de l'étude.
- Onze équipes ont été impliquées dans le processus d'AC de l'étude D, donc 3 équipes investigatrices, 8 collaboratrices, 9 qui ont participé à l'analyse des données et 2 qui l'ont financée. Une équipe –celle de l'ANRS– joue tous les rôles possibles dans cette recherche, or cette équipe avait noué de longue date des relations très rapprochées avec le NCHADS, institution nationale à la compétence reconnue en charge des programmes VIH, ce qui a certainement facilité le transfert des connaissances.

Pour analyser la dynamique des échanges qui ont eu lieu entre les nombreux acteurs de l'étude D, nous avons construit le diagramme de séquence placé en figure 3.

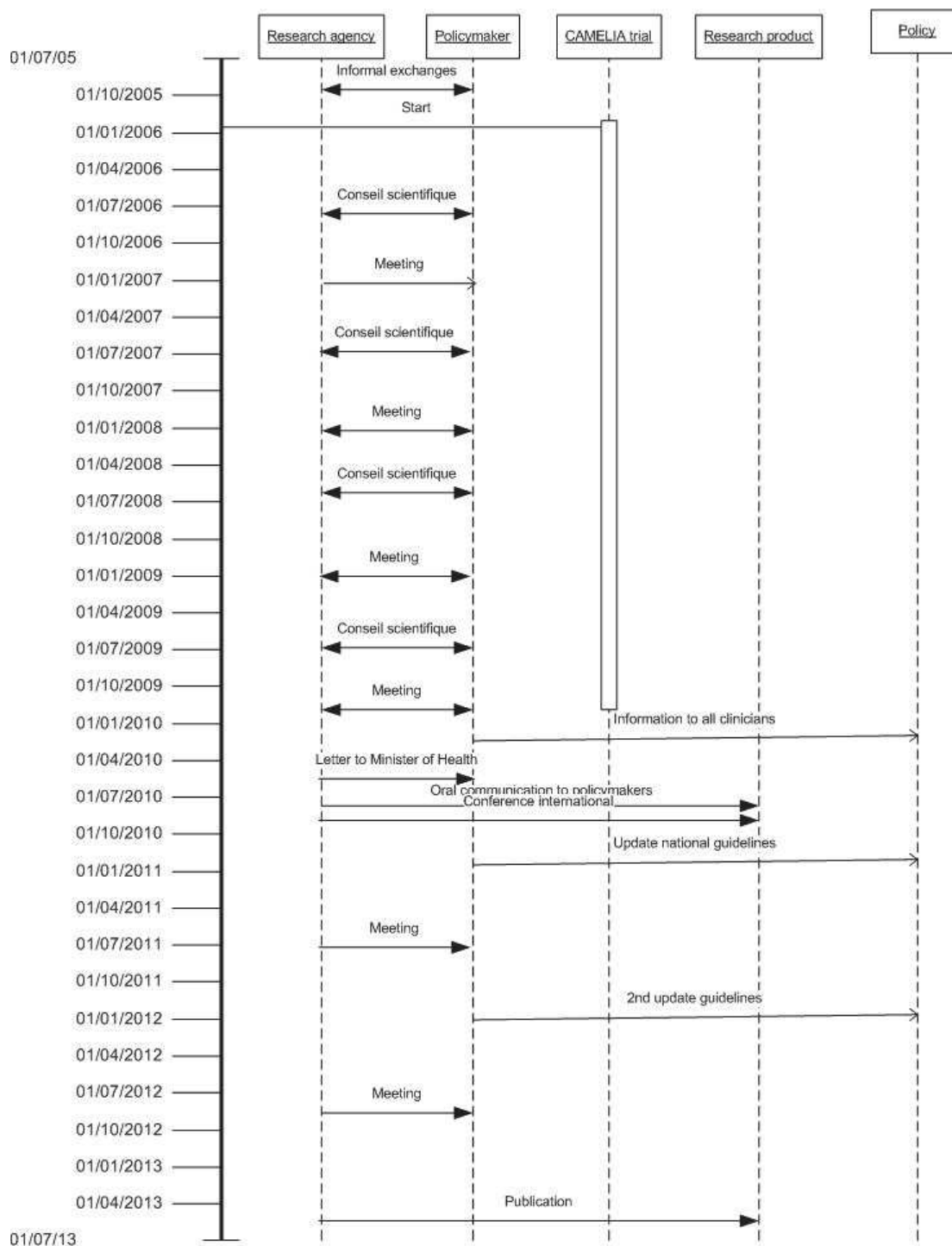


Figure 3 : diagramme d'instance Etude D (CAMELIA) (31)

Note : l'agence de recherche représentée ici est l'ANRS.

Ce diagramme de séquence met en évidence les échanges répétés entre l'ANRS et les décideurs concernés par la co-infection VIH-tuberculose, échanges qui ont débutés avant

l'étude et se sont prolongés ensuite. On comprend aussi que dès que les résultats ont été diffusés, les recommandations thérapeutiques nationales ont été modifiées pour améliorer la prise en charge des patients. Il faut noter cependant qu'entre le début de la conception de l'étude et le changement des recommandations, il s'est passé 4 ans et demi.

Etape 3 :

Nous avons vu en étape 2 que les études A et B n'ont abouti aucune application ou à une application simplement conceptuelle préliminaire. Les études C et D ont aboutit à une mise en œuvre pratique ou à une utilisation conceptuelle avancée aboutissant à des transcriptions en directives.

Le tableau 2 présente la matrice d'analyse des déterminants de l'AC tels qu'évalués à travers de ces 4 études.

Tableau 2 : Matrice d'analyse des déterminants de l'AC

Déterminants			Score par étude				Total
			A	B	C	D	
Déterminants Identifiés dans la littérature							
1	Le contexte politique était favorable et ouvert au changement	Existence de preuves tangibles que les autorités sanitaires s'intéressent au sujet de la recherche. Cf ligne 1 tableau 1 <i>0= aucun document ; 1=document couvrant partiellement la thématique ; 2=document abordant la thématique ; 3= document citant clairement cette recherche comme prioritaire</i>	0	0	3	2	5
2	Il y a eu des rapprochements entre chercheurs et décideurs	Existence d'une collaboration contractuelle et effective <i>0= non ; 1= collaboration contractuelle non effective ; 2= collaboration effective entre certains acteurs ; 3=collaboration effective ou chevauchement des fonctions chercheurs-décideurs</i>	0	1	3	2	6
3	Les résultats de la recherche étaient rigoureux	Publication facile dans un journal avec bon impact facteur <i>0= résultats non publiables ; 1=publication IF<5 ; 2=publication IF<10 ; 3= publication IF > 10</i>	1	2	2	3	8
4	Les résultats de la recherche ont été partagés 'au bon moment'	Non évalué	-	-	-	-	-
5	Des recommandations claires avec des messages bien formatés pour leurs cibles étaient incluses dans les communications	Cf ligne 9 tableau 1 <i>0=aucune recommandation ; 1=quelques recommandations non ciblées ; 2= recommandations ciblées et actionnables</i>	1	1	1	2	5
6	Des réseaux de collaboration, des 'courtiers en connaissances' sont intervenus	Nbre de 'courtiers' intervenus <i>0= aucun ; 1= 1 intermédiaire ; 2= de 1 à 3 intermédiaires ; 3= plus de 3 intermédiaires</i>	0	0	2	1	3
Déterminants recommandés par certains auteurs et financeurs							
7	Un plan d'AC existait dans le protocole	Présence d'un plan d'AC dans le protocole de recherche <i>0=non ; 1=oui</i>	1	0	1	0	2
8	L'objet de la recherche et son importance pour la santé publique sont clairs	Cf lignes 1 et 2 du tableau 1 : clarté de la question de recherche et preuves de l'intérêt des autorités sanitaires pour cette question <i>0=non claire ; 1=peu claire ; 2=claire ; 3= claire et reconnue</i>	1	1	3	3	8

Tableau 2 (suite 1) : Matrice d'analyse des déterminants de l'AC

	Déterminants	Proxy et calcul du score par étude	Score par étude				Total
			A	B	C	D	
9	Les futurs utilisateurs des résultats de la recherche sont clairement identifiés	Cf ligne 7 du tableau 1 <i>0= pas d'utilisateur identifié ; 1= au moins 1 utilisateur identifié ; 2= utilisateur identifié mais non impliqué ; 3= identifié et impliqué</i>	0	0	3	3	6
10	Les bénéfices pour ces utilisateurs sont clairement identifiés	Cf ligne 3 tableau 1 : utilité des résultats attendus <i>0= pas d'utilité immédiate, 1= peu d'utilité ; 2=résultats potentiellement utiles ; 3=résultats attendus par les autorités pour action</i>	0	0	3	3	6
11	Les futurs utilisateurs ont été activement impliqués dans la préparation du protocole de recherche.	Les futurs utilisateurs sont cités dans le protocole <i>0= non ; 1=cités dans le texte du protocole ; 2=listés dans premières pages comme co-investigateurs ; 3= co-écriture du protocole</i>	0	2	3	2	7
12	Les futurs utilisateurs ont été activement impliqués dans la conduite de la recherche	Cf ligne 11 et 12 du tableau 1 : participation des autorités sanitaires et des cliniciens à l'étude <i>0= aucune ; 1= très limitée ; 2=à certains stades seulement ; à toutes les étapes de l'étude</i>	0	2	3	3	8
13	Les futurs utilisateurs ont été activement impliqués dans la dissémination des résultats	Cf lignes 5 et 6 et 8 du tableau 1 : participation des équipes locales à l'écriture de l'article princeps ou la présentation des résultats <i>0=nulle ; 1= très limitée ; 2= limitée ; 3= importante</i>	0	1	3	2	6
14	Les patients ou le public ont été activement impliqués dans la préparation du protocole de recherche.	Les patients ont participé à la rédaction du protocole ou des outils (objectivé dans rapport d'activité ou rapporté par chef de projet) <i>0= non ; 1=test des outils de l'étude ; 2=participation à la conception et au test des outils de l'étude; 3= participation à la conception du projet</i>	0	1	0	1	2
15	Les patients ou le public ont été activement impliqués dans la conduite de la recherche	Participation des patients à la conduite à l'étude (objectivé dans rapports ou rapporté par chef de projet) <i>0= aucune ; 1= très limitée ; 2=à certains stades seulement ; 3=à toutes les étapes de l'étude</i>	0	0	0	1	1

Tableau 2 (suite 2) : Matrice d'analyse des déterminants de l'AC

	Déterminants	Proxy et calcul du score par étude	Score par étude				Total
			A	B	C	D	
16	Les patients ou le public ont été activement impliqués dans la dissémination des résultats	Participation des équipes locales à l'écriture de l'article princeps ou la présentation des résultats <i>0=nulle ; 1= très limitée ; 2= limitée ; 3= importante</i>	0	1	0	1	2
17	Le choix des modes de dissémination a été raisonné	Non évalué	-	-	-	-	-
18	Les stratégies de dissémination et d'implémentation se sont appuyées sur des ressources existantes et seront durables.	Non évalué	-	-	-	-	-
19	Des réseaux étaient clairement identifiés pour le partage des résultats.	Identification des utilisateurs potentiels des résultats de la recherche objectivée dans le protocole, les rapports d'activité ou rapporté par chef de projet <i>0=non ; 1=non précise ; 2=organisme identifié ; 3= organismes et personnes identifiées</i>	0	1	3	3	7
20	Tous les matériels et produits disséminés ont été adaptés et formatés selon les besoins des utilisateurs.	Existence de plusieurs types de communication des résultats avec messages ciblés pour les audiences <i>0=non, 1=très limitée ; 2=limitée ; 3=importante</i>	0	1	1	2	4
21	Il y avait un calendrier des activités d'AC	Existence d'un calendrier dans le protocole d'enquête <i>0=non ; 1=oui</i>	0	0	0	0	0
22	Les chercheurs avaient de l'expérience en matière d'AC	Non évalué	-	-	-	-	-
Déterminants non encore listés, tirés de notre analyse CALIBAN							
23	La recherche était une demande des autorités sanitaires ou les chercheurs avaient mandat pour la mener	Objectivé dans le protocole d'étude, les rapports d'activité ou rapporté par chef de projet <i>0=non ; 1=oui</i>	0	0	1	1	2

Tableau 2 (suite 3) : Matrice d'analyse des déterminants de l'AC

Déterminants	Proxy et calcul du score par étude	Score par étude				Total
		A	B	C	D	
Déterminants non encore listés, tirés de l'analyse UML des 4 études A, B, C, D						
24 Il y avait des échanges entre chercheurs et décideurs dès avant le début de l'étude	Objectivé dans le protocole d'étude, les rapports d'activité ou rapporté par chef de projet 0= non ; 1=peu existants ; 2=existants ; 3= liens forts et prolongés	1	2	2	2	7
25 Les échanges entre chercheurs et décideurs se sont prolongés au delà de la fin de l'étude	Objectivé dans le protocole d'étude, les rapports d'activité ou rapporté par chef de projet 0= non ; 1=peu existants ; 2=existants ; 3= liens forts et prolongés	0	2	1	3	6
26 Parmi les collaborateurs de l'étude il y avait des équipes rattachées au Ministère de la santé	Cf ligne 6 0=non ; 1=rare ; 2=oui mais bas niveau décisionnel ; 3=oui, avec haut niveau décisionnel	0	1	2	3	6
27 Les collaborateurs locaux ont été associés aux publications et communications	Objectivé par liste d'auteurs des communications 0=non ; 1=de façon très limitée ; 2=limitée ; 3=conséquence	0	1	3	2	6
28 Certains collaborateurs étaient à la fois décideurs et chercheurs	Cf ligne 6 0=non ; 1=oui	0	0	1	0	1
29 Les produits de la recherche ont été variés	Nombre et type de communications 0=non ; 1=oui	0	1	1	1	3
30 Les produits de la recherche ont été diffusés d'abord aux plus hautes autorités, puis en ordre descendant d'importance	Objectivé par rapports d'activité ou rapporté par chef de projet 0=non ; 1=oui	0	0	1	1	2
Total		5	21	46	47	120

Le score total maximum par déterminant était 12 (soit 3 points pour chaque étude) ou 1 (pour les déterminants n.7, 22, 23, 28, 29 et 30). Il n'a pas été possible de calculer un score pour les déterminants n.4, 17, 18 et 22). Le score total maximum possible était de 246 pour une étude. Les scores totaux pour les 2 études C et D (46 et 47) sont supérieurs à ceux calculés pour les études A et B (5 et 23, respectivement), ce qui tend à montrer la pertinence des facteurs listés dans la matrice pour le succès de l'AC.

Nous identifions 12 déterminants obtenant un score supérieur ou égal à 6 (75% du score le plus élevé obtenu pour un déterminant) et dissociant les actions d'AC conduites avec succès de celles conduites avec échec du point de vue de l'AC. Ce sont les suivants :

1. Il y a eu des rapprochements entre chercheurs et décideurs
2. L'objet de la recherche et son importance pour la santé publique sont clairs
3. Les futurs utilisateurs des résultats de la recherche sont clairement identifiés
4. Les futurs utilisateurs ont été activement impliqués dans la préparation de la recherche
5. Les bénéfices pour ces utilisateurs sont clairement identifiés
6. Les futurs utilisateurs ont été activement impliqués dans la conduite de la recherche
7. Les futurs utilisateurs ont été activement impliqués dans la dissémination des résultats
8. Des réseaux étaient clairement identifiés pour le partage des résultats
9. Il y avait des échanges entre chercheurs et décideurs dès avant le début de l'étude
10. Les échanges entre chercheurs et décideurs se sont prolongés au de la de la fin de l'étude
11. Parmi les collaborateurs de l'étude il y avait des équipes rattachées au Ministère de la santé
12. Les collaborateurs locaux ont été associés aux publications et communications

Un déterminant est pourvu d'une note supérieure ou égale à 6 sans être discriminant du succès de l'AC, c'est celui relatif à la qualité de la recherche auquel a été attribué un score total de 8.

Etape 4 : Deuxième modélisation UML

Suite à ces analyses successives, le modèle générique d'AC défini en étape 1 a été revu, en intégrant un niveau de complexité supérieure, afin de mieux transcrire les scénarios

rencontrés dans la réalité. En effet, nous avons relevé que certaines équipes impliquées dans l'AC jouent uniquement un rôle dans la recherche, tandis que d'autres jouent aussi un rôle dans l'élaboration des politiques de santé.

De plus, l'implication dans la recherche peut se décliner en plusieurs fonctions correspondant aux définitions suivantes : Les **investigateurs** définissent le protocole de recherche et sont responsables de la bonne conduite de l'étude. Les **collaborateurs** ont soit un rôle de coordination administrative, clinique, de laboratoire etc.) ou de collecte des données. D'autres équipes exercent le rôle de **financeurs**. Finalement, nous définissons les '**producteurs**' comme ceux analysant et transformant les données brutes en résultats de recherche (et qui sont donc les signataires des articles princeps de l'étude).

Nous comprenons également que les décideurs se partagent des rôles complémentaires dans les processus d'élaboration des politiques, ceux d'initiation, d'élaboration, de validation ou d'implémentation.

Nous identifions également à quel niveau ont les échanges entre chercheurs et décideurs. Intégrés dans le diagramme de classe construit en étape 1, ces éléments permettent une modélisation plus fine du processus d'AC (figure 4).

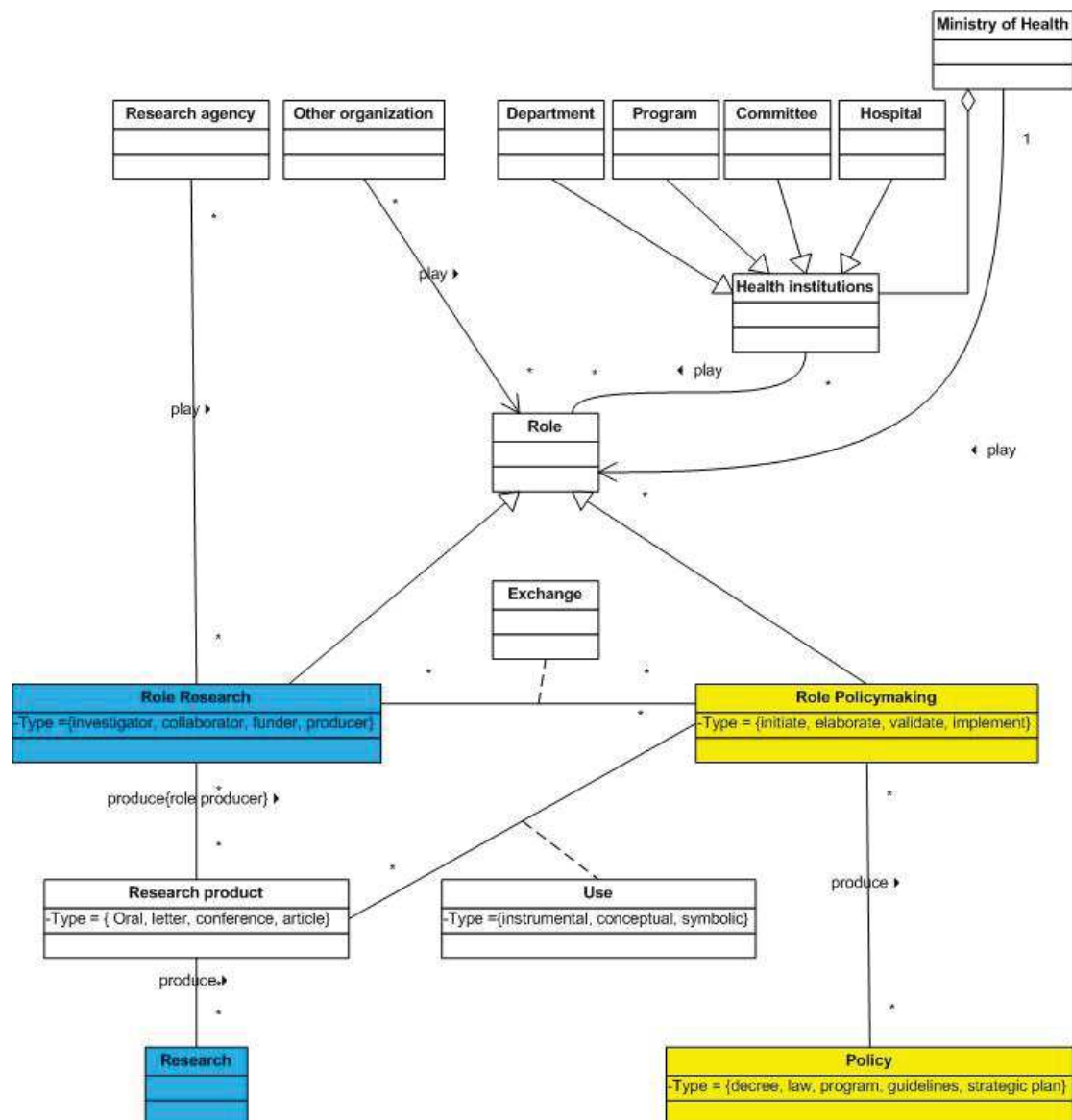


Figure 4 : Diagramme de classe de l'AC, revu après intégration de 4 études

La vérification de l'adéquation de ce modèle a été vérifiée en le déclinant en diagrammes d'instance pour chaque étude, respectivement présentés dans les figures additionnelles 1, 2, 3, et 4.

Discussion

Cette analyse comparée et standardisée de situations concrètes ayant impliqué des Applications de Connaissance au Cambodge apporte un regard nouveau sur la mise en place d'un tel processus et sur les conditions optimales de mise en œuvre, notamment dans les pays en voie de développement. A notre connaissance, si des études ponctuelles ont déjà été réalisées par le passé, il n'existe aucune étude comparative, sur un mode de représentation standardisé, de plusieurs cas concrets et conduits de façon indépendante dans un même pays et donc soumis exactement au mêmes contraintes, législatives, politiques, culturelles et socio-économiques.

Notre première constatation est que les cas d'études considérés dans ce travail ont été développés dans des situations et des contextes socioprofessionnels très différents et présentent des évolutions divergentes. La problématique de l'AC s'est posée indépendamment du fait que le projet ait été initié par un organisme gouvernemental ou non, qu'il soit internationalisé ou non, indépendamment de la nature des recherches engagées ou des problématiques ciblées. Une conclusion issue de ce premier niveau d'analyse comparée est que l'application de connaissance est une dynamique qui a sa dimension propre et qui n'est pas entièrement liée au projet lui-même. Il s'agit d'une composante associée à un projet de recherche qui doit être conçue sur un mode synergique par rapport au projet mais qui n'est pas une conséquence naturelle du projet ou de la thématique abordée par le projet.

L'application des connaissances n'est pas un résultat de la recherche mais un produit de la recherche. Nous déduisons de notre travail que l'AC ne peut et ne doit pas être se concevoir comme un résultat ou un prolongement direct du processus de recherche. Elle doit au contraire se concevoir comme un des nombreux produits valorisables de la recherche. La distinction entre résultat et produit de la recherche est importante car elle conditionne de façon stricte la nature du projet de recherche et en conséquence influence directement le succès de l'AC. Notre analyse montre clairement que presque tous les éléments critiques de succès d'une intervention d'Application des Connaissances relèvent d'une approche « Recherche et Développement » (R&D) telle que pratiquée dans le secteur privé. En effet, 6 des 12 déterminants critiques identifiés ont principalement trait à l'implication ou à l'intérêt

des futurs utilisateurs des résultats de la recherche. Parmi les 6 autres déterminants, 4 ont trait aux rapprochements entre chercheurs et décideurs ou aux réseaux de partage d'information et 2 facteurs sont relatifs aux collaborateurs locaux. Il est intéressant de noter que le critère de qualité de la recherche n'était pas du tout discriminant dans cette analyse : tous les quatre cas d'étude inclus dans l'analyse ont obtenus un bon score pour ce critère, qu'ils aient donné lieu à un transfert de connaissances réussi ou pas : les 4 études étaient de bon niveau scientifique, traduisant la qualité du travail réalisé par les équipes concernées.

Pour qu'une intervention d'AC soit efficacement mise en œuvre, elle doit, comme la R&D non seulement intégrer les besoins et demandes des usagers (les décideurs/législateurs) mais également les impliquer activement dans le développement d'un projet. Il y a nécessité d'assurer une véritable prise en compte de leurs besoins, seul critère d'acceptation des résultats de la recherche et donc de prise en compte pour intégration potentielle dans les politiques de santé.

Ces premières réflexions indiquent que le déterminant majeur du succès d'une intervention d'Application des Connaissances serait l'intégration des critères finaux d'acceptabilité (implication des utilisateurs) dans le processus initial d'élaboration du projet, c'est à dire la mise en place d'un filtre « GO / NO GO » tel qu'il existe dans le processus de R&D. Dans la R&D, si au moins un des critères finaux d'acceptabilité n'est pas présent, le produit ou service final ne sera pas commercialisable ou rentable et son développement est donc un investissement inutile d'où un processus décisionnel aboutissant à l'abandon du projet. Dans le cas de l'Application de Connaissance, le problème ne se pose pas en termes commerciaux mais les besoins et demandes des utilisateurs doivent obligatoirement être considérés dès l'étape initiale, ainsi que leur implication réelle. Dans le cas contraire, le risque d'échec est très élevé et un avis de « NO GO » devrait être émis. Ceci n'est actuellement pas le cas dans l'immense majorité des programmes de recherche, car cela ne correspond pas à leur processus usuel d'élaboration et d'évaluation.

Assurer l'Application de Connaissance revient à redéfinir la typologie des projets de recherche. La problématique d'une mise en place efficace de l'Application des Connaissances abordée dans ce travail se décale vers la conception, l'organisation, la nature et le financement des projets et également vers leur évaluation. L'AC vise à transférer les

résultats de la recherche et à les appliquer au sein de la société civile, dans le cas présent dans la santé publique. Or il apparaît maintenant que certains types de recherche ne sont pas prédisposés à l'AC (figure 5).

Domaine de recherche						
	Recherche fondamentale	Recherche & développement	Recherche opérationnelle	Recherche interventionnelle	Recherche sur le système de santé*	
Usagers des résultats de la recherche	Chercheurs & développeurs	Industries pharmaceutiques	Personnels de santé	Managers de programmes de santé	Décideurs politiques, législateurs	

Figure 5 : Les différents domaines de la recherche et leurs usagers, d'après Remmes et al. 2010¹⁶¹

*Note : Recherche sur le système de santé = « health system research », en anglais

En particulier, le fonctionnement même de la recherche fondamentale est antinomique avec les critères de succès de l'AC. Elle est basée sur le principe de l'excellence et de l'innovation, c'est-à-dire quelque chose de totalement différent de l'application. Elle a vocation à faire progresser les connaissances et les pratiques et non à les transférer. C'est une dynamique autonome dont les critères d'évaluation, le nombre de publications scientifiques et leur facteur d'impact, sont virtuels et basés sur une évolution par rapport à une information antérieure et une démarche expérimentale ou cognitive bien codifiée. Les chercheurs et équipes dans la plupart des instituts de recherche sont évalués sur leur capacité à répondre à ces critères « d'excellence académique » et non sur des critères « d'utilité sociétale ». La carrière, reconnaissance et rémunération des chercheurs en dépendent directement également et il n'y a donc aucune incitation à systématiser cette approche de transfert sociétal, souvent perçu par les chercheurs comme une perte de temps et un frein d'évolution de carrière. Rechercher l'application des connaissances à partir de d'études qui ne sont pas de type opérationnel ou interventionnel, ne peut aboutir dans l'essentiel des cas, sauf à avoir affaire à un collectif de chercheurs sensibilisés à cette application et un collectif de décideurs/législateurs sensibilisés au fonctionnement de la recherche.

Une solution à ce problème d'incompatibilité structurelle entre recherche académique et application des connaissances serait de développer un processus parallèle à celui de la

Recherche et Développement telle que conçue par le secteur privé. Ce dernier ne compte pas sur la recherche académique pour assurer ses innovations et productions. Il attend de la recherche académique le développement de nouvelles idées et de nouveaux concepts. La R&D peut éventuellement mettre à profit ces nouveaux développements mais selon son propre mode de fonctionnement et d'évaluation, basés sur les besoins des clients.

En santé publique et recherche en santé, la recherche dite 'translationnelle' entend couvrir toutes les étapes de la recherche en santé : elle lie les résultats de la recherche fondamentale -qui produit de nouveaux produits et connaissances- et à la recherche interventionnelle qui vise décliner opérationnellement ces innovations, dans un continuum linéaire. Or notre travail tend à montrer que si l'AC se situe bien dans un continuum de la recherche fondamentale en santé, elle n'est pas dans une linéarité, elle se conduit en multiples boucles parallèles tout en se nourrissant de la recherche fondamentale.

Nous pensons donc qu'un moyen de faciliter / optimiser l'AC en santé serait donc de développer un processus relativement similaire à la R&D, puisqu'elle rencontre les mêmes contraintes que celle-ci. Elle devrait prendre en compte les éléments suivants :

- Définir deux types de projets de recherche sur financement public
 - Les projets de recherche à vocation cognitive
 - Les projets de recherche à vocation de transfert de connaissances
- Financer, conduire et évaluer les projets à vocation cognitive sur le mode actuel
- Ouvrir des appels à projets spécifiques pour les projets à vocation de transfert
- Intégrer de façon obligatoire dans les projets à vocation de transfert :
 - Les contacts préalables entre chercheurs et décideurs
 - La définition claire des objectifs et leur importance en santé publique
 - L'identification d'un panel d'utilisateurs/décideurs et son implication obligatoire dans toutes les étapes
 - La mise en place d'un système d'évaluation GO / NO GO basé sur les besoins des futurs utilisateurs des produits de la recherche, défini par un comité de pilotage paritaire, comprenant des décideurs, des chercheurs et des financeurs
 - La valorisation des actions réussies comme équivalentes à des publications internationales à impact significatif (en particulier pour les chercheurs des instituts nationaux)

- Le portage de ces actions d'AC par les Ministères auprès des instances internationales

Il s'agit dans le cadre de ce travail de simples conclusions et suggestions mais les résultats de l'analyse comparée conduite ici montrent clairement que de telles actions, simples, seraient de nature à apporter une solution car elles abordent le problème majeur qui est l'inadéquation entre la dynamique de recherche académique et les contraintes de l'Application de Connaissance, particulièrement dans les pays en développement.

CONCLUSION

Ce travail de thèse avait pour but de répondre à la question suivante : « Quels sont les facteurs déterminants du succès ou de l'échec de l'application des connaissances (AC) entre recherche et politiques de santé au Cambodge ? ».

Notre travail a comporté une revue la littérature, l'expérimentation et l'analyse d'une intervention d'AC, l'exploration de certains aspects complémentaires comme la disponibilité de la recherche contextualisée au Cambodge. Nous avons aussi construit et testé un modèle du processus d'AC basé sur l'expérience, qui nous a permis finalement de lister les étapes-clés d'un processus d'AC réussi au Cambodge.

Notre revue de littérature a montré que l'AC n'est pas un concept nouveau, même s'il demeure peu maîtrisé et peu répandu, même dans les pays en développement. Les principes définis en premier lieu sur la base de modèles théoriques peuvent se résumer en quelques règles : pour maximiser les chances de réussite de l'AC, il faut impliquer les utilisateurs potentiels des résultats de la recherche - donc également les décideurs politiques - dans toutes les étapes de la recherche. Des échanges répétés doivent naître entre chercheurs et décideurs afin que les incompréhensions s'estompent et que chacun comprenne les objectifs, les modes d'action, et les contraintes de l'autre. L'AC doit être planifiée plus en amont de la recherche, et inclure notamment l'identification des cibles et des éléments facilitateurs, ainsi que l'ajustement de la communication sur la recherche à ses cibles. A terme, l'AC doit accompagner toutes les étapes du cycle de la recherche appliquée qui conduit à l'élaboration des politiques.

Ce travail de thèse illustre qu'une fois déclinés sur le plan opérationnel, ces principes se heurtent à de nombreuses barrières, notamment dans les pays en voie de développement. L'AC est un processus complexe, qui dépend de multiples facteurs successifs. Il fait se rencontrer des personnes aux parcours très différents. Leur engagement, leur sensibilité, leur expérience, leur motivation intrinsèque et leur capacité à se confronter aux autres sont déterminants pour la réussite de l'AC. Or, peu de chercheurs et de décideurs sont formés ou même sensibilisés à l'AC. Ceci peut s'expliquer par le fait qu'il n'existe pas de recette universelle à appliquer, l'AC étant essentiellement dépendante du contexte dans lequel elle est requise. Elle est mise en place de façon itérative, en cycles. Une situation d'échec peut

n'être que transitoire et signifier un temps de maturation nécessaire à une appropriation par les autorités et/ou un changement de l'environnement politique.

Une première difficulté identifiée par ce travail de thèse est un problème sémantique. L'AC enjoint les chercheurs et les décideurs à se rapprocher, à collaborer, et à échanger... Or, notre analyse montre que de multiples corps de métiers, d'institutions, d'équipes interviennent dans la recherche et l'élaboration des politiques, avec des fonctions différentes qui parfois se cumulent. Il n'est donc pas aisé d'identifier clairement qui sont les 'chercheurs' et qui sont les 'décideurs'. Les plans d'AC devraient commencer par définir clairement les acteurs et les cibles des actions prévues. Par exemple lorsque l'on parle d'un 'décideur' vise-t-on la personne qui signe les décrets ou les préfaces des guides thérapeutiques, ou la multitude d'"experts" (qui sont parfois des chercheurs) impliqués dans la rédaction de ces politiques ?

Notre travail a permis d'identifier des barrières à l'AC peu décrites dans la littérature et particulièrement prégnants dans les PED, notamment la désynchronisation possible entre la production des connaissances et la prise de décisions politiques ou la méconnaissance de la recherche par les décideurs.

Mais notre recherche a aussi montré qu'un certain nombre de barrières à l'AC au Cambodge sont les mêmes que celles rencontrées en dans les pays développés : ceux qui élaborent les politiques n'ont ni le temps, ni les capacités de chercher, lire, comprendre et retenir la littérature scientifique. Nous avons conclu qu'au Cambodge comme ailleurs, ces décideurs ont besoin d'une information simple, claire, accessible, présentant les implications positives en termes de santé publique, des avancées de la recherche.

Nous avons également souligné que le rapprochement entre chercheurs et institutions nationales ou provinciales de santé était un atout majeur, dès lors qu'est mise en place une collaboration mutuelle et respectueuse et non pas l'utilisation d'une institution par une autre comme faire-valoir. Lorsqu'une collaboration régulière n'est pas possible, les chercheurs peuvent profiter de toutes les occasions possibles pour rencontrer les autorités

sanitaires en charge du problème de santé qu'ils étudient pour les tenir au courant des avancées de la recherche et développer des relations de partenariat.

Toutes les recommandations édictées par les spécialistes de l'AC (principalement canadiens) ne peuvent s'appliquer à un pays comme le Cambodge. En particulier, il est actuellement difficile d'impliquer la société civile ou les associations de patients à d'autres étapes de la recherche que celle de l'élaboration des outils qui les concerne directement (la notice d'information présentant la recherche et le formulaire de consentement), en raison notamment d'un déficit en formation. Les universités s'organisent également pour pallier leurs carences en matière de recherche.

Nous avons pu confirmer qu'il n'est pas indispensable d'inclure un véritable plan d'AC dans un protocole de recherche appliquée pour que l'impact des résultats puisse être constaté. En revanche, une réflexion doit être menée tôt dans le déroulement de la recherche pour identifier les résultats attendus et leurs implications potentielles pour les autorités de santé. Il paraît également indispensable également de construire un plan de communication des résultats, en distinguant le type de communication choisi, leurs cibles et le calendrier de ces communications. Dans le cas de l'essai clinique CAMELIA, qui fut exemplaire en termes de réussite d'AC, les résultats de la recherche ont été communiqués via différents supports associés à un ciblage très précis : d'abord le Ministre, puis les institutions nationales, les collaborateurs, les associations de patients, puis la communauté scientifique internationale.

A l'issue du travail sur la production et l'utilisation de la recherche au Cambodge, deux institutions cambodgiennes, l'université des sciences de la santé et l'institut national de santé publique, se sont jointes à nous pour formuler des recommandations à l'attention des autorités cambodgiennes. Une institution cambodgienne doit être désignée pour développer un agenda de recherche national ; Il serait utile de créer une bibliothèque en ligne des articles écrits sur la recherche au Cambodge. Les autorités de santé devraient inviter les chercheurs à joindre un résumé en langue Khmère à leurs articles scientifiques, pour susciter l'intérêt des cliniciens et autorités sanitaires Cambodgiens. Enfin, les enseignements sur l'importance de la recherche doivent être renforcés tout au long du cursus universitaire.

De leur côté, les chercheurs doivent intégrer le fait que publier ne représente qu'une étape du transfert des connaissances scientifiques. Le système d'avancement des chercheurs, qui sont notés avant tout en fonction du nombre et de la qualité de leurs publications scientifiques (et de leur capacité à lever des fonds) doit évoluer pour prendre en compte l'application des connaissances. Les chercheurs soucieux de transférer leurs résultats dans les politiques de santé doivent prendre le temps de comprendre les processus d'élaboration de ces politiques. Ils doivent s'ouvrir et prendre en compte ces processus politiques et financiers complexes, non linéaires qui impliquent de multiples facteurs locaux et internationaux. L'élaboration des politiques de santé demande de la discrétion et de la négociation, la gestion d'agendas politiques parfois contradictoires avec des mandats personnels. Les politiques s'élaborent dans des jeux d'alliances et de pouvoirs, et ont encore souvent pour principale contrainte dans un pays comme le Cambodge, les enjeux financiers à court termes de leurs politiques.

Au cours de ce travail de thèse, nous avons constaté une évolution de la réflexion et du discours des chercheurs vers plus d'AC, dès que cela est justifié par le thème abordé et l'état de l'avancée de la recherche. Cette évolution est la bienvenue, tant le renforcement des politiques publiques au Cambodge est une nécessité. Le temps des initiatives privées non coordonnées et sans lendemain est désormais révolu. Il importe de renforcer et structurer les interventions d'AC et de les intégrer systématiquement dans les processus d'élaboration de recherche dans les pays en voie de développement.

PERSPECTIVES ET EXTENSION DU PROJET DE THESE

Ce travail de recherche a donné lieu à des extensions dans des domaines différents et a permis à la doctorante d'intégrer d'autres instances, tant ce travail correspond à une véritable demande.

La doctorante a rejoint le réseau '**Knowledge Translation Network Africa**' en tant qu'expert francophone en AC (<http://ktnetafrica.net/team>). Ce réseau a pour mission de faciliter l'application des connaissances issues de la recherche sur les systèmes de santé et les politiques et pratiques de santé, dans la zone africaine sub-saharienne. Ses objectifs sont d'héberger une plate-forme commune pour l'AC dans les huit coalitions financées par l'Organisation néerlandaise pour la recherche scientifique (NWO) ; de renforcer les capacités d'AC de ces huit coalitions financées par NWO et d'autres groupes d'acteurs de l'AC ; de soutenir les activités d'AC en fournissant un soutien technique ainsi que financier ; d'évaluer l'impact de l'AC sur le réseau afin d'identifier et d'en documenter les bonnes pratiques. Les missions de l'auteure de la thèse sont d'écrire des billets de blog, de faire le lien entre les experts anglophones et les communautés francophones africaines, et de conduire des missions d'expertise en AC sur des programmes de santé maternelle et infantile.

La doctorante a également été invitée à participer au **projet ECOMORE en tant qu'expert en AC**, en avril et en juillet 2014. Ce projet, en place dans 4 pays d'Asie, a pour objectifs de comprendre les changements écologiques anthropiques responsables de l'émergence de maladies infectieuses, et d'évaluer les risques pour la santé des communautés locales via l'amélioration des systèmes de surveillance et de renforcement de la coopération nationale et régionale. En avril 2014, fut organisé un atelier d'application des connaissances avec la participation de 8 hôpitaux Cambodgiens impliqués dans la surveillance de la dengue dans le cadre du projet ECOMORE. Une présentation sur les principes et atouts de l'AC a été présentée à cette occasion. En juillet 2014, une mission de 2 jours au Vietnam auprès de l'équipe Vietnamiennne du projet ECOMORE a permis de présenter les principes et stratégies de l'AC, l'importance de définir un plan d'AC afin de maximiser les chances de transfert.



Légende de: « 01 August 2014. During the first day, Mrs S.Goyet explained KT principles and the way to influence policy change. She emphasized that the design of the action plan to set up the Knowledge Translation Platform is based on organizing a multi-directional flow of information, a dynamic set of approaches connecting research and policy processes focusing on building trust and dialogue among researchers, policy-makers and other research users. During the second day, the group drafted an action-plan after setting the objectives and identifying the expected outcomes in relation with ECOMORE project. This resulted in listing activities, defining key messages and planning a research communication strategy (<http://www.ecomore.org/news.html>)”

FIGURE 16: ATELIER D'AC AU VIETNAM DANS LE CADRE DU PROJET ECOMORE

La société privée ‘VOUTE SAS Intelligence in Life’ (www.voute-sas.fr) a manifesté un intérêt pour notre travail. Ce groupe se présente comme des experts en développement clinique des produits de santé, qui assurent la mise en œuvre et le contrôle du déroulement des essais thérapeutiques. Ils sont également concepteurs de systèmes d'information pour la recherche et développement en santé, et dans ce cadre, sont intéressés par le travail de modélisation effectué dans cette thèse.

Finalement cette thèse a permis l'accueil de deux étudiants cambodgiens de l'école nationale de santé publique, en Master d'Epidémiologie pour l'un et Master de santé publique pour l'autre. Ils participent à l'étude PUBLICAM, présentée en chapitre 3.1, de l'élaboration des outils de collecte de données, à la gestion des données et à l'interprétation des résultats. Ce type d'action visant au renforcement des capacités et à l'échange entre des institutions relève de l'application des connaissances et nous espérons avoir ainsi directement contribué à petite échelle à l'AC au Cambodge à travers ces deux étudiants.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Plume A, van Wiejen D. Publish or perish? The rise of the fractional author. *Res. Trends* 2014. Available at: <http://www.researchtrends.com/issue-38-september-2014/publish-or-perish-the-rise-of-the-fractional-author/>. Accessed September 16, 2014.
2. Knowledge Translation in Health Care: Moving from Evidence to Practice. Available at: <http://wiley-vch.e-bookshelf.de/products/reading-epub/product-id/600550/title/Knowledge%2BTranslation%2Bin%2BHealth%2BCare.html>. Accessed November 14, 2013.
3. Cyranoski D, Gilbert N, Ledford H, Nayar A, Yahia M. Education: The PhD factory. *Nat. News* 2011;472(7343):276-279. doi:10.1038/472276a.
4. World Health Organization. The Mexico statement on health research: knowledge for better health: strengthening health systems. 2004. Available at: http://www.who.int/rpc/summit/agenda/en/mexico_statement_on_health_research.pdf. Accessed August 9, 2014.
5. Decullier E, Huot L, Chapuis FR. Fate of protocols submitted to a French national funding scheme: a cohort study. *PloS One* 2014;9(6):e99561. doi:10.1371/journal.pone.0099561.
6. Choi BCK, Gupta A, Ward B. Good thinking: six ways to bridge the gap between scientists and policy makers. *J. Epidemiol. Community Health* 2009;63(3):179-180. doi:10.1136/jech.2008.082636.
7. Lomas J. The in-between world of knowledge brokering. *BMJ* 2007;334(7585):129-132. doi:10.1136/bmj.39038.593380.AE.
8. Tetroe JM, Graham ID, Foy R, Robinson N, Eccles MP, Wensing M, Durieux P, Légaré F, Nielson CP, Adily A, others. Health research funding agencies' support and promotion of knowledge translation: an international study. *Milbank Q.* 2008;86(1):125-155.
9. Cordero C, Delino R, Jeyaseelan L, Lansang MA, Lozano JM, Kumar S, Moreno S, Pietersen M, Quirino J, Thamlikitkul V, Welch VA, Tetroe J, Ter Kuile A, Graham ID, Grimshaw J, Neufeld V, Wells G, Tugwell P. Funding agencies in low- and middle-income countries: support for knowledge translation. *Bull. World Health Organ.* 2008;86(7):524-534.
10. Zachariah R, Ford N, Maher D, Bissell K, Van den Bergh R, van den Boogaard W, Reid T, Castro KG, Draguez B, von Schreeb J, Chakaya J, Atun R, Lienhardt C, Enarson DA, Harries AD. Is operational research delivering the goods? The journey to success in low-income countries. *Lancet Infect. Dis.* 2012;12(5):415-421. doi:10.1016/S1473-3099(11)70309-7.
11. Haines A, Kuruvilla S, Borchert M. Bridging the implementation gap between knowledge and action for health. *Bull. World Health Organ.* 2004;82(10):724-732.
12. 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.
13. Canadian Institutes of Health Research - CIHR. 2003. Available at: <http://www.cihr-irsc.gc.ca/e/193.html>. Accessed May 24, 2012.

14. Bennett G, Jessani N. *The Knowledge Translation Toolkit : Bridging the Know-Do Gap : A Resource for Researchers*. New Delhi, India; Thousand Oaks, Calif.; Ottawa, ON: Sage Publications ; International Development Research Centre; 2011.
15. WHO | Country Cooperation Strategy.May 2011.pdf. Available at: http://www.who.int/countryfocus/cooperation_strategy/ccsbrief_khm_en.pdf. Accessed September 7, 2014.
16. Vong S, Guillard B, Borand L, Rammaert B, Goyet S, Te V, Lorn Try P, Hem S, Rith S, Ly S, Cavailler P, Mayaud C, Buchy P. Acute lower respiratory infections in ≥ 5 year -old hospitalized patients in Cambodia, a low-income tropical country: clinical characteristics and pathogenic etiology. *BMC Infect. Dis.* 2013;13:97. doi:10.1186/1471-2334-13-97.
17. Guerrier G, Goyet S, Chheng ET, Rammaert B, Borand L, Te V, Try PL, Sareth R, Cavailler P, Mayaud C, Guillard B, Vong S, Buchy P, Tarantola A. Acute viral lower respiratory tract infections in Cambodian children: clinical and epidemiologic characteristics. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2013;32(1):e8-13. doi:10.1097/INF.0b013e31826fd40d.
18. Graham PJ, Dickinson HD. Knowledge-system theory in society: Charting the growth of knowledge-system models over a decade, 1994–2003. *J. Am. Soc. Inf. Sci. Technol.* 2007;58(14):2372–2381.
19. Graham ID, Logan J, Harrison MB, Straus SE, Tetroe J, Caswell W, Robinson N. Lost in knowledge translation: time for a map? *J. Contin. Educ. Health Prof.* 2006;26(1):13-24. doi:10.1002/chp.47.
20. Grimshaw JM, Eccles MP, Lavis JN, Hill SJ, Squires JE. Knowledge translation of research findings. *Implement. Sci.* 2012;7:50. doi:10.1186/1748-5908-7-50.
21. Lavis JN. Research, public policymaking, and knowledge-translation processes: Canadian efforts to build bridges. *J. Contin. Educ. Health Prof.* 2006;26(1):37–45.
22. McKibbon KA, Lokker C, Wilczynski NL, Ciliska D, Dobbins M, Davis DA, Haynes RB, Straus SE, others. A cross-sectional study of the number and frequency of terms used to refer to knowledge translation in a body of health literature in 2006: a Tower of Babel? *Implement. Sci.* 2010;5(1):16.
23. Straus SE, Tetroe J, Graham I. Defining knowledge translation. *Can. Med. Assoc. J.* 2009;181(3-4):165–168.
24. Greenhalgh T, Wieringa S. Is it time to drop the “knowledge translation” metaphor? A critical literature review. *J. R. Soc. Med.* 2011;104(12):501-509. doi:10.1258/jrsm.2011.110285.
25. Lavis JN, Guindon GE, Cameron D, Bouphe B, Dejman M, Osei EJA, Sadana R. Bridging the gaps between research, policy and practice in low- and middle-income countries: a survey of researchers. *CMAJ Can. Med. Assoc. J. J. Assoc. Medicale Can.* 2010;182(9):E350-361. doi:10.1503/cmaj.081164.
26. Utrobicic A, Chaudhry N, Ghaffar A, Marusic A. Bridging knowledge translation gap in health in developing countries: visibility, impact and publishing standards in journals from the Eastern Mediterranean. *BMC Med. Res. Methodol.* 2012;12(1):66. doi:10.1186/1471-2288-12-66.
27. Hanney SR, Gonzalez-Block MA, Buxton MJ, Kogan M. The utilisation of health research in policy-making: concepts, examples and methods of assessment. *Health Res. Policy Syst. BioMed Cent.* 2003;1(1):2.

28. Hedges JR. The Knowledge Translation Paradigm: Historical, Philosophical, and Practice Perspectives. *Acad. Emerg. Med.* 2007;14(11):924–927. doi:10.1111/j.1553-2712.2007.tb02366.x.
29. Carter KC. *Childbed Fever: A Scientific Biography of Ignaz Semmelweis*. Revised edition. New Brunswick, N.J: Transaction Publishers; 2005.
30. Hanninen O, Farago M, Monos E. The prophet of bacteriology: Ignac Semmelweis (1818-1865). 1983. Available at: <http://web.archive.org/web/20080404214853/http://www.general-anaesthesia.com/semmelweis.htm>. Accessed September 7, 2014.
31. Semmelweis I. Open Letter to all professors of obstetrics (1862). 1862. Available at: <http://www.literature.at/viewer.alo?viewmode=overview&objid=13184&page=>. Accessed September 7, 2014.
32. Dobrow MJ, Goel V, Upshur REG. Evidence-based health policy: context and utilisation. *Soc. Sci. Med.* 1982 2004;58(1):207-217.
33. Macintyre S, Petticrew M. Good intentions and received wisdom are not enough. *J. Epidemiol. Community Health* 2000;54(11):802-803. doi:10.1136/jech.54.11.802.
34. World Health Organization. Resolution WHA 58.34. Fiftt-eighth World Health Assembly. 2005. Available at: http://www.who.int/rpc/meetings/58th_WHA_resolution.pdf. Accessed August 9, 2014.
35. World Health Organization. The Bamako call to action on research for health: Strengthening research for health, development, and equity. 2008. Available at: <http://www.who.int/rpc/news/BAMAKOCALLTOACTIONFinalNov24.pdf>. Accessed August 9, 2014.
36. McKibbin KA, Lokker C, Keepanasseril A, Colquhoun H, Haynes RB, Wilczynski NL. WhatIsKT wiki: a case study of a platform for knowledge translation terms and definitions — descriptive analysis. *Implement. Sci.* 2013;8(1):13. doi:10.1186/1748-5908-8-13.
37. Mirzoev T, Green A, Gerein N, Pearson S, Bird P, Thu BT, Ramani K, Qian X, Yang X, Mukhopadhyay M, Soors W, Be W. Role of evidence in maternal health policy processes in Vietnam, India and China: findings from the HEPVIC project. *Evid. Policy J. Res. Debate Pract.* 2013;9(4):493-511. doi:10.1332/174426413X669845.
38. Lavis JN. How Can We Support the Use of Systematic Reviews in Policymaking? *PLoS Med* 2009;6(11):e1000141. doi:10.1371/journal.pmed.1000141.
39. Kothari AR, Bickford JJ, Edwards N, Dobbins MJ, Meyer M. Uncovering tacit knowledge: a pilot study to broaden the concept of knowledge in knowledge translation. *BMC Health Serv. Res.* 2011;11:198. doi:10.1186/1472-6963-11-198.
40. Kothari A, Rudman D, Dobbins M, Rouse M, Sibbald S, Edwards N. The use of tacit and explicit knowledge in public health: a qualitative study. *Implement. Sci.* 2012;7(1):20. doi:10.1186/1748-5908-7-20.
41. Prax J-Y. *Le Guide du knowledge management*. Paris: Dunod; 2000.
42. La gestion des connaissances au service de l'organisation. Available at: <http://ovaisman.online.fr/dossiers/Dossier-KM-internet.pdf>. Accessed February 28, 2014.

43. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ* 2001;323(7308):334-336. doi:10.1136/bmj.323.7308.334.
44. Application. *Larousse Dict. Fr.* Available at: <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/application/4707?q=application#4686>. Accessed August 21, 2014.
45. Davies H, Nutley S, Walter I. Why “knowledge transfer” is misconceived for applied social research. *J. Health Serv. Res. Policy* 2008;13(3):188-190. doi:10.1258/jhsrp.2008.008055.
46. Greenhalgh T, Wieringa S. Is it time to drop the “knowledge translation” metaphor? A critical literature review. *J. R. Soc. Med.* 2011;104(12):501-509. doi:10.1258/jrsm.2011.110285.
47. Mitton C, Adair CE, McKenzie E, Patten SB, Waye Perry B. Knowledge transfer and exchange: review and synthesis of the literature. *Milbank Q.* 2007;85(4):729-768. doi:10.1111/j.1468-0009.2007.00506.x.
48. Gagnon ML. Moving knowledge to action through dissemination and exchange. *J. Clin. Epidemiol.* 2011;64(1):25-31.
49. Kingston J. Choosing a Knowledge Dissemination Approach. *Knowl. Process Manag.* 2012;19(3):160-170. doi:10.1002/kpm.1391.
50. Support home page. Available at: <http://www.support-collaboration.org/index.htm>. Accessed September 28, 2014.
51. Lawrence R. Research dissemination: actively bringing the research and policy worlds together. *Evid. Policy J. Res. Debate Pract.* 2006;2(3):373-384. doi:10.1332/174426406778023694.
52. Michaels S, Goucher NP, McCarthy D. Considering Knowledge Uptake within a Cycle of Transforming Data, Information, and Knowledge. *Rev. Policy Res.* 2006;23(1):267-279. doi:10.1111/j.1541-1338.2006.00197.x.
53. Estabrooks CA, Squires JE, Strandberg E, Nilsson-Kajermo K, Scott SD, Profetto-McGrath J, Harley D, Wallin L. Towards better measures of research utilization: a collaborative study in Canada and Sweden. *J. Adv. Nurs.* 2011;67(8):1705-1718. doi:10.1111/j.1365-2648.2011.05610.x.
54. Barwick M. Knowledge translation planning tool | Registry of Methods and Tools | National Collaborating Centre for Methods and Tools. *Natl. Collab. Cent. Methods Tools* 2012. Available at: <http://www.nccmt.ca/registry/view/eng/131.html>. Accessed September 10, 2014.
55. Ward V, House A, Hamer S. Knowledge brokering: the missing link in the evidence to action chain? *Evid. Policy J. Res. Debate Pract.* 2009;5(3):267-279. doi:10.1332/174426409X463811.
56. Kasonde JM, Campbell S. Creating a Knowledge Translation Platform: nine lessons from the Zambia Forum for Health Research. *Health Res. Policy Syst.* 2012;10(1):31. doi:10.1186/1478-4505-10-31.
57. Ruppertsberg AI, Ward V, Ridout A, Foy R. The development and application of audit criteria for assessing knowledge exchange plans in health research grant applications. *Implement. Sci. IS* 2014;9(1):93. doi:10.1186/s13012-014-0093-0.

58. Gilson L, Raphaely N. The terrain of health policy analysis in low and middle income countries: a review of published literature 1994-2007. *Health Policy Plan.* 2008;23(5):294-307. doi:10.1093/heapol/czn019.
59. Orton L, Lloyd-Williams F, Taylor-Robinson D, O'Flaherty M, Capewell S. The Use of Research Evidence in Public Health Decision Making Processes: Systematic Review. *PLoS ONE* 2011;6(7):e21704. doi:10.1371/journal.pone.0021704.
60. Innvaer S, Vist G, Trommald M, Oxman A. Health policy-makers' perceptions of their use of evidence: a systematic review. *J. Health Serv. Res. Policy* 2002;7(4):239-244. doi:10.1258/135581902320432778.
61. Nabyonga Orem J, Kaawa Mafigiri D, Marchal B, Ssengooba F, Macq J, Criel B. Research, evidence and policymaking: the perspectives of policy actors on improving uptake of evidence in health policy development and implementation in Uganda. *BMC Public Health* 2012;12(1):109. doi:10.1186/1471-2458-12-109.
62. Gholami J, Ahghari S, Motevalian A, Yousefinejad V, Moradi G, Keshtkar A, Alami A, Mazloomzadeh S, Vakili MM, Chaman R, Salehi B, Fazelzadeh O, Majdzadeh R. Knowledge translation in Iranian universities: need for serious interventions. *Health Res. Policy Syst.* 2013;11(1):43. doi:10.1186/1478-4505-11-43.
63. Harpham T. From research evidence to policy: mental health care in Viet Nam. *Bull. World Health Organ.* 2006;84(8):664-668. doi:10.2471/BLT.05.027789.
64. Woelk G, Daniels K, Cliff J, Lewin S, Sevene E, Fernandes B, Mariano A, Matinhure S, Oxman AD, Lavis JN, Lundborg CS. Translating research into policy: lessons learned from eclampsia treatment and malaria control in three southern African countries. *Health Res. Policy Syst. BioMed Cent.* 2009;7:31. doi:10.1186/1478-4505-7-31.
65. Bergström A, Peterson S, Namusoko S, Waiswa P, Wallin L. Knowledge translation in Uganda: a qualitative study of Ugandan midwives' and managers' perceived relevance of the sub-elements of the context cornerstone in the PARIHS framework. *Implement. Sci. IS* 2012;7:117. doi:10.1186/1748-5908-7-117.
66. Koon AD, Rao KD, Tran NT, Ghaffar A. Embedding health policy and systems research into decision-making processes in low- and middle-income countries. *Health Res. Policy Syst.* 2013;11(1):30. doi:10.1186/1478-4505-11-30.
67. Campbell. Knowledge Translation Curriculum. 2012. Available at: <http://www.ccghr.ca/wp-content/uploads/2013/04/Module-1-KT-Curriculum.pdf>. Accessed July 31, 2014.
68. Hyder AA, Bloom G, Leach M, Syed SB, Peters DH. Exploring health systems research and its influence on policy processes in low income countries. *BMC Public Health* 2007;7:309. doi:10.1186/1471-2458-7-309.
69. What is complex system? definition and meaning. Available at: <http://www.businessdictionary.com/definition/complex-system.html>. Accessed August 28, 2014.
70. Sterman JD. Learning from Evidence in a Complex World. *Am. J. Public Health* 2006;96(3):505-514. doi:10.2105/AJPH.2005.066043.
71. What is systems approach? definition and meaning. Available at: <http://www.businessdictionary.com/definition/systems-approach.html>. Accessed August 28, 2014.

72. John Snow - a historical giant in epidemiology. *UCLA Dep. Epidemiol. Sch. Public Health*. Available at: <http://www.webcitation.org/6Sr0jDxN9>. Accessed September 25, 2014.
73. Golden B. A Unified Formalism for Complex Systems Architecture. 2013. Available at: <http://www.lix.polytechnique.fr/~golden/research/phd.pdf>. Accessed August 16, 2014.
74. Gérard P. MERISE Modélisation de Systèmes d'Information. 2004. Available at: <http://lipn.univ-paris13.fr/~gerard/images/user/cours/merise-slides.pdf>. Accessed August 16, 2016.
75. Jacobson I. *Object-Oriented Software Engineering: A Use Case Driven Approach*. Pearson Education; 1992.
76. Booch G. *Object-Oriented Analysis and Design with Applications (2Nd Ed.)*. Redwood City, CA, USA: Benjamin-Cummings Publishing Co., Inc.; 1994.
77. Object-Oriented Analysis in the Real World. Available at: <http://www.methodsandtools.com/archive/archive.php?id=77>. Accessed October 5, 2014.
78. Ming WS. Firm-based investigation into business project failure and developing business project management domain model using UML. Available at: http://hal.inria.fr/docs/00/55/66/09/PDF/AppendixB_Final.pdf. Accessed August 28, 2014.
79. Kimmel P. *UML Demystified*. 1 edition. Emeryville, Calif: McGraw-Hill Osborne Media; 2005.
80. Aviad E. Design Codes: UML. *Des. Codes*. Available at: <http://aviadezra.blogspot.com/search/label/UML>. Accessed August 29, 2014.
81. Phillips J, Chilukuri R, Fragoso G, Warzel D, Covitz PA. The caCORE Software Development Kit: streamlining construction of interoperable biomedical information services. *BMC Med. Inform. Decis. Mak.* 2006;6:2. doi:10.1186/1472-6947-6-2.
82. Lopez DM, Blobel BGME. Semantic interoperability between clinical and public health information systems for improving public health services. *Stud. Health Technol. Inform.* 2007;127:256-267.
83. Fridsma DB, Evans J, Hastak S, Mead CN. The BRIDG project: a technical report. *J. Am. Med. Inform. Assoc. JAMIA* 2008;15(2):130-137. doi:10.1197/jamia.M2556.
84. Mohanty SK, Mistry AT, Amin W, Parwani AV, Pople AK, Schmandt L, Winters SB, Milliken E, Kim P, Whelan NB, Farhat G, Melamed J, Taioli E, Dhir R, Pass HI, Becich MJ. The development and deployment of Common Data Elements for tissue banks for translational research in cancer - an emerging standard based approach for the Mesothelioma Virtual Tissue Bank. *BMC Cancer* 2008;8:91. doi:10.1186/1471-2407-8-91.
85. Amin W, Parwani AV, Schmandt L, Mohanty SK, Farhat G, Pople AK, Winters SB, Whelan NB, Schneider AM, Milnes JT, Valdivieso FA, Feldman M, Pass HI, Dhir R, Melamed J, Becich MJ. National Mesothelioma Virtual Bank: a standard based biospecimen and clinical data resource to enhance translational research. *BMC Cancer* 2008;8:236. doi:10.1186/1471-2407-8-236.
86. Shiki N, Ohno Y, Fujii A, Murata T, Matsumura Y. Unified Modeling Language (UML) for hospital-based cancer registration processes. *Asian Pac. J. Cancer Prev. APJCP* 2008;9(4):789-796.

87. Carlson D, Farkash A, Timm JTE. A model-driven approach for biomedical data integration. *Stud. Health Technol. Inform.* 2010;160(Pt 2):1164-1168.
88. Kersting M, Hauswaldt J, Lingner H. [Modeling the requirements on routine data of general practitioners from the health-care researcher's point of view with the help of unified modeling language (UML)]. *Gesundheitswesen Bundesverb. Ärzte Öffentl. Gesundheitsdienstes Ger.* 2012;74(8-9):e68-75. doi:10.1055/s-0032-1314824.
89. Ruggieri AP, Elkin PL, Solbrig H, Chute CG. Expression of a domain ontology model in unified modeling language for the World Health Organization International classification of impairment, disability, and handicap, version 2. *Proc. AMIA Annu. Symp. AMIA Symp.* 2001:573-577.
90. Helleman J, Goossen WTF. Modeling nursing care in health level 7 reference information model. *Comput. Inform. Nurs. CIN* 2003;21(1):37-45.
91. Anagnostaki A, Pavlopoulos S, Koutsouris D. XML and the VITAL standard: the document-oriented approach for open telemedicine applications. *Stud. Health Technol. Inform.* 2001;84(Pt 1):77-81.
92. Boye N, Veirum NE. Ontology-based, medical domain-specific, use-case driven EMRs for use in clinical quality assurance and passive decision support. *Stud. Health Technol. Inform.* 2000;70:36-38.
93. Boussadi A, Bousquet C, Sabatier B, Colombet I, Degoulet P. Specification of business rules for the development of hospital alarm system: application to the pharmaceutical validation. *Stud. Health Technol. Inform.* 2008;136:145-150.
94. Liaw S-T, Deveny E, Morrison I, Lewis B. Clinical, information and business process modeling to promote development of safe and flexible software. *Health Informatics J.* 2006;12(3):199-211. doi:10.1177/1460458206066772.
95. Domínguez E, Pérez B, Zapata M. Towards a Traceable Clinical Guidelines Application: A Model-driven Approach. *Methods Inf. Med.* 2009;49(6):571-580. doi:10.3414/ME09-01-0038.
96. D'Acerno A, Esposito M, De Pietro G. An extensible six-step methodology to automatically generate fuzzy DSSs for diagnostic applications. *BMC Bioinformatics* 2013;14(Suppl 1):S4. doi:10.1186/1471-2105-14-S1-S4.
97. Garde S, Knaup P, Herold R. Qumquad: a UML-based approach for remodeling of legacy systems in health care. *Int. J. Med. Inf.* 2003;70(2-3):183-194.
98. Blobel B, Roger-France F. A systematic approach for analysis and design of secure health information systems. *Int. J. Med. Inf.* 2001;62(1):51-78.
99. Calvillo J, Román I, Roa LM. Empowering citizens with access control mechanisms to their personal health resources. *Int. J. Med. Inf.* 2013;82(1):58-72. doi:10.1016/j.ijmedinf.2012.02.006.
100. Weber R, Knaup P, Knietitg R, Haux R, Merzweiler A, Mludek V, Schilling FH, Wiedemann T. Object-oriented business process analysis of the cooperative soft tissue sarcoma trial of the german society for paediatric oncology and haematology (GPOH). *Stud. Health Technol. Inform.* 2001;84(Pt 1):58-62.
101. Cillessen FHJM, de Vries Robbé PF. Modeling problem-oriented clinical notes. *Methods Inf. Med.* 2012;51(6):507-515. doi:10.3414/ME11-01-0064.

102. Bonacina S, Marceglia S, Bertoldi M, Pinciroli F. Modelling, designing, and implementing a family-based health record prototype. *Comput. Biol. Med.* 2010;40(6):580-590. doi:10.1016/j.compbiomed.2010.04.002.
103. LeBozec C, Jaulent MC, Zapletal E, Degoulet P. Unified modeling language and design of a case-based retrieval system in medical imaging. *Proc. AMIA Annu. Symp. AMIA Symp.* 1998:887-891.
104. Barbasiewicz A, Liu L, Lang BF, Burger G. Building a genome database using an object-oriented approach. *In Silico Biol.* 2002;2(3):213-217.
105. Escarfullet K, Moore C, Tucker S, Wei J. An object-oriented mobile health system with usability features. *Int. J. Electron. Healthc.* 2012;7(1):53-67. doi:10.1504/IJEH.2012.048669.
106. Stav E, Walderhaug S, Mikalsen M, Hanke S, Benc I. Development and evaluation of SOA-based AAL services in real-life environments: A case study and lessons learned. *Int. J. Med. Inf.* 2011. doi:10.1016/j.ijmedinf.2011.03.007.
107. Blobel B. Application of the component paradigm for analysis and design of advanced health system architectures. *Int. J. Med. Inf.* 2000;60(3):281-301.
108. Bornberg-Bauer E, Paton NW. Conceptual data modelling for bioinformatics. *Brief. Bioinform.* 2002;3(2):166-180.
109. Lyalin D, Williams W. Modeling cancer registration processes with an enhanced activity diagram. *Methods Inf. Med.* 2005;44(1):11-13. doi:10.1267/METH05010011.
110. Saboor S, Ammenwerth E, Wurz M, Chimiak-Opoka J. MedFlow - Improving Modelling and Assessment of Clinical Processes. *Stud. Health Technol. Inform.* 2005;116:521-526.
111. Shiki N, Ohno Y, Fujii A, Murata T, Matsumura Y. Time Process Study with UML: A New Method for Process Analysis. *Methods Inf. Med.* 2009;48(6):582-588. doi:10.3414/ME9246.
112. Cook JF, Rozenblit JW, Chacko AK, Martinez R, Timboe HL. Meta-manager: a requirements analysis. *J. Digit. Imaging* 1999;12(2 Suppl 1):186-188.
113. Taubner C, Mathiak B, Kupfer A, Fleischer N, Eckstein S. Modelling and Simulation of the TLR4 Pathway with Coloured Petri Nets. In: *28th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2006. EMBS '06.*; 2006:2009-2012. doi:10.1109/IEMBS.2006.259902.
114. Martin M, Champion R, Kinsman L, Masman K. Mapping patient flow in a regional Australian emergency department: a model driven approach. *Int. Emerg. Nurs.* 2011;19(2):75-85. doi:10.1016/j.ienj.2010.03.003.
115. De Lusignan S, Cashman J, Poh N, Michalakidis G, Mason A, Desombre T, Krause P. Conducting requirements analyses for research using routinely collected health data: a model driven approach. *Stud. Health Technol. Inform.* 2012;180:1105-1107.
116. Hatzistavrou D, Ponirou P, Charalampidou M, Diomidous M. Health and Safety Modelling processes at work for the support of the Epidemiological Surveillance. *Stud. Health Technol. Inform.* 2013;190:255-257.
117. Hederman L, Smutek D, Wade V, Knape T. Representing clinical guidelines in UML: a comparative study. *Stud. Health Technol. Inform.* 2002;90:471-477.

118. Speedie SM, Taweel A, Sim I, Arvanitis TN, Delaney B, Peterson KA. The Primary Care Research Object Model (PCROM): a computable information model for practice-based primary care research. *J. Am. Med. Inform. Assoc. JAMIA* 2008;15(5):661-670. doi:10.1197/jamia.M2745.
119. Carvalho ECA de, Jayanti MK, Batilana AP, Kozan AMO, Rodrigues MJ, Shah J, Loures MR, Patil S, Payne P, Pietrobon R. Standardizing Clinical Trials Workflow Representation in UML for International Site Comparison. Malaga G, ed. *PLoS ONE* 2010;5(11):e13893. doi:10.1371/journal.pone.0013893.
120. Araujo de Carvalho EC, Batilana AP, Claudino W, Lima Reis LF, Schmerling RA, Shah J, Pietrobon R. Workflow in Clinical Trial Sites & Its Association with Near Miss Events for Data Quality: Ethnographic, Workflow & Systems Simulation. Diemert DJ, ed. *PLoS ONE* 2012;7(6):e39671. doi:10.1371/journal.pone.0039671.
121. Zerhouni E. The NIH Roadmap. *Science* 2003;302(5642):63-72. doi:10.1126/science.1091867.
122. Knape T, Hederman L, Wade VP, Gargan M, Harris C, Rahman Y. A UML approach to process modelling of clinical practice guidelines for enactment. *Stud. Health Technol. Inform.* 2003;95:635-640.
123. Goossen W. Development of a provisional d... [J Am Med Inform Assoc. 2004 May-Jun] - PubMed - NCBI. Available at: <http://hinari-gw.who.int/whalecomwww.ncbi.nlm.nih.gov/whalecom0/pubmed/?term=Development+of+a+provisional+domain+model+for+the+nursing+process+for+use+within+the+health+level+7+reference+information+model.+Journal+of+the+American+Medical+Informatics+Association%3A+JAMIA%2C+11%2C+186-194>. Accessed May 25, 2013.
124. Roux-Rouquié M, Caritey N, Gaubert L, Rosenthal-Sabroux C. Using the Unified Modelling Language (UML) to guide the systemic description of biological processes and systems. *Biosystems* 2004;75(1-3):3-14. doi:10.1016/j.biosystems.2004.03.009.
125. Marcilly R, Leroy N, Luyckx M, Pelayo S, Riccioli C, Beuscart-Zéphir M-C. Medication related computerized decision support system (CDSS): make it a clinicians' partner! *Stud. Health Technol. Inform.* 2011;166:84-94.
126. Lenz R, Kuhn KA. Towards a continuous evolution and adaptation of information systems in healthcare. *Int. J. Med. Inf.* 2004;73(1):75-89. doi:10.1016/j.ijmedinf.2003.09.003.
127. Borlawsky T, LaFountain J, Petty L, Saltz JH, Payne PRO. Leveraging an existing data warehouse to annotate workflow models for operations research and optimization. *AMIA Annu. Symp. Proc. AMIA Symp. AMIA Symp.* 2008:885.
128. Shiki N, Ohno Y, Fujii A, Murata T, Matsumura Y. Time Process Study with UML. *Methods Inf. Med.* 2009;48(6):582-588. doi:10.3414/ME9246.
129. Bellini P, Boncinelli S, Grossi F, Mangini M, Nesi P, Sequi L. Mobile emergency, an emergency support system for hospitals in mobile devices: pilot study. *JMIR Res. Protoc.* 2013;2(1):e19. doi:10.2196/resprot.2293.
130. Achimugu P, Soriyan A, Oluwagbemi O, Ajayi A. Record Linkage system in a complex relational database - MINPHIS example. *Stud. Health Technol. Inform.* 2010;160(Pt 2):1127-1130.
131. 2010 Perez authoring and verification.pdf.

132. Lopez DM, Blobel BGME. Enhanced semantic interpretability by healthcare standards profiling. *Stud. Health Technol. Inform.* 2008;136:735-740.
133. 2009 Lopez enhanced.pdf.
134. Khatri A, Rine DC, Khatri S. Software reuse reference model approach in developing an automated medical information system (AMIS) for improving health care practice. *Headache* 2003;43(7):790-793.
135. Kumarapeli P, de Lusignan S, Koczan P, Jones B, Sheeler I. The feasibility of using UML to compare the impact of different brands of computer system on the clinical consultation. *Inform. Prim. Care* 2007;15(4):245-253.
136. Spyrou S, Bamidis PD, Maglaveras N, Pangalos G, Pappas C. A methodology for reliability analysis in health networks. *IEEE Trans. Inf. Technol. Biomed. Publ. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2008;12(3):377-386.
137. Kumarapeli P, De Lusignan S, Ellis T, Jones B. Using Unified Modelling Language (UML) as a process-modelling technique for clinical-research process improvement. *Med. Inform. Internet Med.* 2007;32(1):51-64. doi:10.1080/14639230601097705.
138. De Lusignan S, Kumarapeli P, Debar S, Kushniruk AW, Pearce C. Using an open source observational tool to measure the influence of the doctor's consulting style and the computer system on the outcomes of the clinical consultation. *Stud. Health Technol. Inform.* 2009;150:1017-1021.
139. De Lusignan S, Krause P, Michalakidis G, Vicente MT, Thompson S, McGilchrist M, Sullivan F, van Royen P, Agreus L, Desombre T, Taweel A, Delaney B. Business Process Modelling is an Essential Part of a Requirements Analysis. Contribution of EFMI Primary Care Working Group. *Yearb. Med. Inform.* 2012;7(1):34-43.
140. Arnott A, Vong S, Mardy S, Chu S, Naughtin M, Sovann L, Buecher C, Beauté J, Rith S, Borand L, Asgari N, Frutos R, Guillard B, Touch S, Deubel V, Buchy P. A study of the genetic variability of human respiratory syncytial virus (HRSV) in Cambodia reveals the existence of a new HRSV group B genotype. *J. Clin. Microbiol.* 2011;49(10):3504-3513. doi:10.1128/JCM.01131-11.
141. Arnott A, Vong S, Sek M, Naughtin M, Beauté J, Rith S, Guillard B, Deubel V, Buchy P. Genetic variability of human metapneumovirus amongst an all ages population in Cambodia between 2007 and 2009. *Infect. Genet. Evol.* 2011. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567134811000190>. Accessed December 9, 2012.
142. Arnott A, Vong S, Rith S, Naughtin M, Ly S, Guillard B, Deubel V, Buchy P. Human bocavirus amongst an all-ages population hospitalised with acute lower respiratory infections in Cambodia. *Influenza Other Respir. Viruses* 2012. Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1750-2659.2012.00369.x/full>. Accessed December 9, 2012.
143. Rammaert B, Goyet S, Beauté J, Hem S, Te V, Try PL, Mayaud C, Borand L, Buchy P, Guillard B, Vong S. Klebsiella pneumoniae related community-acquired acute lower respiratory infections in Cambodia: clinical characteristics and treatment. *BMC Infect. Dis.* 2012;12:3. doi:10.1186/1471-2334-12-3.

144. Rammaert B, Beauté J, Borand L, Hem S, Buchy P, Goyet S, Overtom R, Angebault C, Te V, Try PL, Mayaud C, Vong S, Guillard B. Pulmonary melioidosis in Cambodia: a prospective study. *BMC Infect. Dis.* 2011;11:126. doi:10.1186/1471-2334-11-126.
145. Buecher C, Mardy S, Wang W, Duong V, Vong S, Naughtin M, Vabret A, Freymuth F, Deubel V, Buchy P. Use of a multiplex PCR/RT-PCR approach to assess the viral causes of influenza-like illnesses in Cambodia during three consecutive dry seasons. *J. Med. Virol.* 2010;82(10):1762–1772.
146. Armstrong R, Waters E, Roberts H, Oliver S, Popay J. The role and theoretical evolution of knowledge translation and exchange in public health. *J. Public Health* 2006;28(4):384–389.
147. Brehaut JC, Eva KW. Building theories of knowledge translation interventions: Use the entire menu of constructs. *Implement. Sci.* 2012;7(1):114. doi:10.1186/1748-5908-7-114.
148. Curran JA, Grimshaw JM, Hayden JA, Campbell B. Knowledge translation research: the science of moving research into policy and practice. *J. Contin. Educ. Health Prof.* 2011;31(3):174-180. doi:10.1002/chp.20124.
149. Newton MS, Estabrooks CA, Norton P, Birdsell JM, Adewale AJ, Thornley R, others. Health researchers in Alberta: an exploratory comparison of defining characteristics and knowledge translation activities. *Implement. Sci.* 2007;2(1):1.
150. Armstrong R, Waters E, Crockett B, Keleher H. The nature of evidence resources and knowledge translation for health promotion practitioners. *Health Promot. Int.* 2007;22(3):254–260.
151. Kitson AL, Rycroft-Malone J, Harvey G, McCormack B, Seers K, Titchen A. Evaluating the successful implementation of evidence into practice using the PARIHS framework: theoretical and practical challenges. *Implement. Sci.* 2008;3(1):1. doi:10.1186/1748-5908-3-1.
152. Straus SE, Tetroe JM, Graham ID. Knowledge translation is the use of knowledge in health care decision making. *J. Clin. Epidemiol.* 2011;64(1):6–10.
153. Goyet S, Barennes H, Libourel T, van Griensven J, Frutos R, Tarantola A. Knowledge translation: a case study on pneumonia research and clinical guidelines in a low- income country. *Implement. Sci.* 2014;9:82. doi:10.1186/1748-5908-9-82.
154. Goyet S, Vlieghe E, Kumar V, Newell S, Moore CE, Bousfield R, Leang HC, Chuop S, Thong P, Rammaert B, Hem S, van Griensven J, Rachmat A, Fassier T, Lim K, Tarantola A. Etiologies and Resistance Profiles of Bacterial Community-Acquired Pneumonia in Cambodian and Neighboring Countries' Health Care Settings: A Systematic Review (1995 to 2012). Manganelli R, ed. *PLoS ONE* 2014;9(3):e89637. doi:10.1371/journal.pone.0089637.
155. Goyet S, Touch S, Sovannchorvin S, Ir P, Fassier T, Frutos R, Tarantola A, Barennes H. Do publications help bridging the gap between research and public health in Cambodia, a low income country in transition. *Submitt. Implement. Sci.* Sept 2014.
156. Goyet S, Rammaert B, McCarron M, Khieu V, Fournier I, Kitsutani P, Ly S, Mounts A, Letson WG, Buchy P, Vong S. Mortality in Cambodia: An 18-Month Prospective Community-based Surveillance of All-age Deaths Using Verbal Autopsies. *Asia-Pac. J. Public Health Asia-Pac. Acad. Consort. Public Health* 2013. doi:10.1177/1010539513514433.
157. Goyet S, Lerolle N, Fournier-Nicolle I, Ken S, Nouhin J, Sowath L, Barennes H, Hak C, Ung C, Viretto G, Delfraissy J-F, Khuon P, Segéral O. Risk Factors for Hepatitis C Transmission in

HIV Patients, Hepacam Study, ANRS 12267 Cambodia. *AIDS Behav.* 2013;1-10.
doi:10.1007/s10461-013-0486-0.

158. Srun S, Sinath Y, Seng AT, Chea M, Borin M, Nhem S, Daniel A, Chea N, Asgari N, Rachline A, Reed Z, Hoff R, Cavailler P, Goyet S. Surveillance of post-caesarean surgical site infections in a hospital with limited resources, Cambodia. *J. Infect. Dev. Ctries.* 2013;7(8):579-585.
 159. Blanc F-X, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekacewicz C, Nerrienet E, Madec Y, Marcy O, Chan S, Prak N, Kim C, Lak KK, Hak C, Dim B, Sin CI, Sun S, Guillard B, Sar B, Vong S, Fernandez M, Fox L, Delfraissy J-F, Goldfeld AE. Earlier versus Later Start of Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Adults with Tuberculosis. *N. Engl. J. Med.* 2011;365(16):1471-1481. doi:10.1056/NEJMoa1013911.
 160. Straus SE, Tetroe J, Graham ID, Zwarenstein M, Bhattacharyya O, Shepperd S. Monitoring use of knowledge and evaluating outcomes. *CMAJ Can. Med. Assoc. J. J. Assoc. Medicale Can.* 2010;182(2):E94-98. doi:10.1503/cmaj.081335.
 161. Remme JHF, Adam T, Becerra-Posada F, D'Arcangues C, Devlin M, Gardner C, Ghaffar A, Hombach J, Kengeya JFK, Mbewu A, Mbizvo MT, Mirza Z, Pang T, Ridley RG, Zicker F, Terry RF. Defining Research to Improve Health Systems. *PLoS Med* 2010;7(11):e1001000. doi:10.1371/journal.pmed.1001000.
-

Publications non incluses dans cette thèse

- **Spatial epidemiology and climatic predictors of paediatric dengue infections captured via sentinel site surveillance, Phnom Penh Cambodia 2011–2012.** Lover AA, Buchy P, Rachline A, Moniboth D, Huy R, Meng CY, Leo YS, Yuvatha K, Sophal U, Chantha N, Y B, Duong V, Goyet S, Brett JL, Tarantola A, Cavailler P. BMC Public Health 2014;14(1):658. doi:10.1186/1471-2458-14-658.
- **Précarisation à l’embauche des sages-femmes nouvelles diplômées : mythe ou réalité ?** Hubner J, Demeester A, Lafouge A, Goyet S. Doss. Maïeutique 2014;1(1):3-10.
- **Regulation and the food industry.** Barennnes H, Aaron P, Goyet S, Srour L.. The Lancet 2013;381(9881):1901-1902. doi:10.1016/S0140-6736(13)61156-3.
- **Under-recognition and reporting of dengue in Cambodia: a capture-recapture analysis of the National Dengue Surveillance System.** Vong S, Goyet S, Ly S, Ngan C, Huy R, Duong V, Wichmann O, Letson GW, Margolis HS, Buchy P. Epidemiol. Infect. 2011;1-9. doi:10.1017/S0950268811001191.

ANNEXE 1 : ETAT DE L'ART UML

TABLEAU 7: UTILISATION DE L'UML POUR DEVELOPPER DES PROGRAMMES DE SANTE

	Auteurs, date, reference	Type	Extraits
1	Blobel, 2000 ⁹⁸	Interopérabilité entre SI	“developed supporting analysis, design, implementation and harmonisation of such complex systems.”
2	Anagnostaki, 2001 ⁹¹	Interopérabilité entre SI	“This paper describes an effort to create a common, document-oriented architecture for the interchange of medical data in healthcare telemedicine applications.”
3	Ruggieri, 2001 ⁸⁹	Interopérabilité entre SI	“The International Classification of Impairment, Disability, and Handicap Version 2(ICIDH-2), an anticipated addition to the World Health Organization suite of terminologies, has been put forth as a means for standardized representation of generic health and/or functional status data.”
4	Helleman, 2003 ⁹⁰	Interopérabilité entre SI	“The purpose of this modeling work was to allow the integration of nursing information in electronic patient records and to ensure the interoperability and exchange of nursing information”
5	Phillips, 2006 ⁸¹	Interopérabilité entre SI	“The National Cancer Institute (NCI) developed the cancer common ontologic representation environment (caCORE) to provide the infrastructure necessary to achieve interoperability across the systems it develops or sponsors”.
6	Lopez, 2007 ⁸²	Interopérabilité entre SI	“the paper proposes a business and information architecture for the specification of a future-proof national integrated system, concretely the requirements for semantic integration between public health surveillance and clinical information systems. The architecture is a semantically interoperable approach because it describes business process, rules and information semantics based on national policy documents and expressed in a standard language such as the Unified Modeling Language UML”
7	Fridma, 2008 ⁸³	Interopérabilité entre SI	“Use of the BRIDG model by the NCI has supported the rapid development of semantic interoperability across applications within the caBIG program”
8	Mohanty, 2008 ⁸⁴	Interopérabilité entre SI	“Common Data Elements were developed using controlled vocabulary, ontology and semantic modeling methodology”
9	Amin, 2008 ⁸⁵	Interopérabilité entre SI	“The National Mesothelioma Virtual Bank architecture is based on three major components: (a) common data elements (based on College of American Pathologists protocol and National North American Association of Central Cancer Registries standards), (b) clinical and epidemiologic data annotation, and (c) data query tools. These tools work interoperably to standardize the entire process of annotation.”
10	Shiki, 2008 ⁸⁶	Interopérabilité entre SI	« In addition, management techniques and registration procedures differ depending on each medical facility.”
11	Carlson,	Interopérabilité	« A core challenge in biomedical data integration is to

	2010 ⁸⁷	entre SI	enable semantic interoperability between its various stakeholders as well as other interested parties"
12	Stav, 2011 ¹⁰⁶	Interopérabilité entre SI	"This paper provides the complete view of the experiences gained in the MPOWER project with respect to using model-driven development (MDD) techniques for Service Oriented Architecture (SOA) system development in the Ambient Assisted Living (AAL) domain."
13	Kersting, 2012 ⁸⁸	Interopérabilité entre SI	"Using different tools 3 UML diagrams were created to represent some individual aspects of a scientific use file (SUF): A use case diagram as well as an activity and a class diagram. In the use case diagram we attempted to represent the general use cases of an SUF based on general practitioners routine data. Secondly a class diagram was constructed to visualize the contents and structure of a SUF. Thirdly an activity diagram was developed to graphically represent the concept of a general practitioner's episode of care"
14	Boye, 2000 ⁹²	Aide à décision diagnostique	"Ontology-based, medical domain-specific, use-case driven EMRs for use in clinical quality assurance and passive decision support"
15	Garde, 2004 ⁹⁷	Aide à décision thérapeutique	"The objective of our research was to work out a meta-model of chemotherapy planning based on the Unified Modeling Language (UML). The meta-model is used for the development of an application system which serves as a knowledge-acquisition tool for chemotherapy protocols in pediatric oncology as well as for providing protocol-based care."
16	Liaw, 2006 ⁹⁴	Aide à décision diagnostique	"Using a factorial vignette survey and modeling methodology, we developed clinical and information models - incorporating evidence base, key concepts, relevant terms, decision-making and workflow needed to practice safely and effectively - to guide the development of an integrated rule-based knowledge module to support prescribing decisions in asthma"
17	Boussadi, 2008 ⁹³	Aide à décision diagnostique	"This methodology was applied to the design and implementation of a clinical alarm system for pharmaceutical validation at the European Hospital Georges Pompidou"
18	Dominguez, 2010 ⁹⁵	Aide à décision diagnostique	"The goal of this research is to provide an overall framework to enable model-based development of clinical guideline-based decision support systems (GBDSSs)". "The automatically generated GBDSSs are aimed at providing guided support to the physician during the application of guidelines and automatically storing guideline application data for traceability purposes"
19	dAcierno, 2013 ⁹⁶	Aide à décision diagnostique	" many computerized Diagnostic Decision Support Systems (in the following, DDSSs) have been developed to aid the physician in interpreting clinical data and thus to improve the quality of the whole process [...].we [...] proposed a general methodology to automatically build DDSSs on the top of fuzzy knowledge extracted from data.
20	Weber, 2001 ¹⁰⁰	Information de santé	".. provide methods and tools to support the centres of these trials in developing trial specific modules for the

			computer-based DOcumentation System for Paediatric Oncology (DOSPO). For this we carried out an object-oriented business process analysis for the Cooperative Soft Tissue Sarcoma Trial at the Olgahospital Stuttgart for Child and Adolescent Medicine”
21	Cillessen, 2012 ¹⁰¹	Information de santé	“to develop a model as a starting-point for developing a problem-oriented clinical notes application as a generic component of an Electronic Health Record”
22	Calvillo 2013 ⁹⁹	Information de santé	“ This infrastructure is a building block of a wider scenario, the Person-Oriented Virtual Organization (POVO), aiming at integrating all the resources related to each citizen's health-related data. The POVO covers the wide range and heterogeneity of available healthcare resources (e.g., information sources, monitoring devices, or software simulation tools) and grants each SoC the access control to them”
23	LeBozec, 1998 ¹⁰³	Base d’images	“We describe herein our approach to the design of IDEM--Images and Diagnosis from Examples in Medicine--a medical image case-based retrieval system for pathologists”
24	Barbasiewicz 2002 ¹⁰⁴	Base données population	“We describe our approach to increase automation of the database population process, thereby reducing manual intervention”
25	Escarfullet, 2012 ¹⁰⁵	e-santé	“This paper aims at developing a m-health system to improve usability from a user's perspective. Specifically, it first developed a m-health model by logically linking characteristics of the m-health system together based on information flows.”
26	Garde, 2003 ⁹⁷	Système juridique	“We developed a systematic method for remodeling legacy systems in health care called Qumquad.

TABLEAU 8: UTILISATION DE L'UML POUR REPRESENTER DES ACTIONS DE SANTE

#	Auteurs, date, reference	Type	Extraits
1	Blobel, 2000 ¹⁰⁷	Processus de soin	"... not only programs and technologies could be modelled, but also business processes, organisational frameworks or security issues as done successfully within the framework of several European projects."
2	Blobel, 2001 ⁹⁸	Processus de soin	"Analysing and systematising real health care scenarios, only six and nine use case types could be found in the health and the security-related view, respective"
3	Bornbeg Bauer, 2002 ¹⁰⁸	Processus de soin	"This paper describes the basics of the most widely used conceptual modelling notations, the ER (entity-relationship) model and the class diagrams of the UML (unified modelling language), and illustrates their use through several examples from bioinformatics."
4	Lyalin, 2005 ¹⁰⁹	Processus de soins	« The authors aim to improve descriptions of processes in cancer registration, as well as in other public health domains, through the enhancements of an activity diagram notation within the standard semantics of UML"
5	Saboor, 2005 ¹¹⁰	Processus de soin	"The aim of this paper is to develop and test a process modelling method which explicitly includes all details of clinical processes necessary for a systematic and even semiautomatic quality assessment."
6	Shiki, 2009 ¹¹¹	Processus de soins	"... a hospital-based cancer registry (HCR) of a university hospital to clarify the work procedure and the time required, and investigated TPS's availability [...] fist displayed using UML"
7	Cook, 1999 ¹¹²	Flux de travail	"A new workflow management system must be developed. This workflow management system will allow us to efficiently resolve these issues including quality of care, availability, severe capitation, and quality of the workforce."
8	Taubner, 2006 ¹¹³	Flux	"The result is a model of the pathway which can be used in simulations, derived solely from basic chemical reactions in the database."
9	Shiki 2008 ⁸⁶	Flux de travail	« We were able to define the workflow for each department using activity diagrams."
10	Martin, 2011 ¹¹⁴	Flux de patients	« Unified Modelling Language (UML) models of the patient journey in a regional Australian emergency department (ED) were used to develop an accurate, complete representation of ED processes and drive the collection of comprehensive quantitative and qualitative service delivery and patient treatment data as an evidence base for hospital service planning. The focus was to identify bottle-necks that contribute to over-crowding."
11	de Lusignan, 2012 ¹¹⁵	Flux de travail	"The first components of the modeling process are indexing and create a rich picture of the research study"
12	Hatzistavrou, 2013 ¹¹⁶	Flux de travail	"The aim of this research gives with a simple and comprehensible everything that is related with workers health and it also facilitate the developers computer work to create more advanced systems targeted in health informatics in the near future"
13	Hederman	Essai clinique	"The paper presents a guideline in GLIF and as UML

	2002 ¹¹⁷		activity diagrams, and then presents a mapping of GLIF primitives to UML”
14	Speedie, 2008 ¹¹⁸	Essai clinique	« ...constructed an information model to drive development of systems supporting trial design, execution, and analysis. We anticipate that this model will contribute to a deeper understanding of all the dimensions of clinical research and that it will be integrated with other clinical research modeling efforts, such as the Biomedical Research Integrated Domain Group (BRIDG) model, to complement and expand on current domain models.”
15	Knape, 2003 ¹²²	Guidelines cliniques	“This paper analyses the use of UML process modelling techniques for guideline representation and proposes the automated generation of executable guidelines using XML.”
16	Goossens, 2004 ¹²³	Architecture d’information	“.. to map patient information [...] Detailed Clinical Models can be positioned in health information architectures, where they serve at the most detailed granular level”
17	Roux Ruquié, 2004 ¹²⁴	Système biologique	“In the present paper, we examine the usefulness of the Unified Modelling Language (UML) to describe and specify biological systems and processes.”
18	Marcilly, 2011 ¹²⁵	Human errors	« ... which enables a structured description of the work system and provides an appropriate classification of human errors potentially leading to ADEs. We then propose a Unified Modelling Language (UML) model supporting the characterization by the CDSS of the drug monitoring and clinical context of patients at risk of ADE”

TABLEAU 9: UTILISATION DE L'UML POUR AMELIORER DES PROGRAMMES DE SANTE

	Auteurs, date, reference	Type	Extraits
1	Lenz, 2004 ¹²⁶	Efficiency	To address the problem of alignment of health information systems to healthcare processes,
2	Borlawsky, 2008 ¹²⁷	Efficiency	"to improve the efficiency of perioperative care teams at The Ohio State University Medical Center (OSUMC)"
3	Shiki, 2009 ¹²⁸	Efficiency	"a hospital-based cancer registry (HCR) of a university hospital to clarify the work procedure and the time required, and investigated TPS's availability."
4	Bellini, 2013 ¹²⁹	Efficiency	"The objective of this paper was to find a solution that addresses the aspects of communicating among medical personnel, formalizing the modalities and protocols and the information to guide the medical personnel during emergency conditions"
5	Achimugu, 2010 ¹³⁰	Quality	"This paper proposes a fast and efficient method for duplicates detection within the healthcare domain"
6	Perez, 2010 ¹³¹	Quality	"The framework is part of a larger research project aimed at improving the representation, quality and application of clinical guidelines in daily clinical practice" "The verification process of a guideline is based on (1) model checking techniques to verify guidelines against semantic errors and inconsistencies in their definition, (2) combined with Model Driven Development (MDD) techniques, which enable us to automatically process manually created guideline specifications and temporal-logic statements to be checked and verified regarding these specifications, making the verification process faster and cost-effective."
7	Lopez, 2009 ¹³²	Compatibility	"The objective of this paper is to provide a method and necessary tooling for reusing healthcare standards"
8	Lyalin, 2005 ¹⁰⁹	Description of process	"The authors aim to improve descriptions of processes in cancer registration, as well as in other public health domains, through the enhancements of an activity diagram notation within the standard semantics of UML"

TABLEAU 10: UTILISATION DE L'UML POUR EVALUER DES PROJETS DE SANTE

	Auteurs, date, reference	Type	Extraits
1	Khatri, 2003 ¹³⁴	Faisabilité	"To evaluate patient acceptance of an automated medical information system specific to headache"
2	Kumarapeli, 2007 ¹³⁵	Faisabilité	"To assess the feasibility of using UML to compare the impact of different brands of computer system on the clinical consultation." "UML sequence diagrams are useful in identifying common tasks in the clinical consultation, and for contrasting the impact of the different brands of computer system on the clinical consultation"
3	Spyrou, 2008 ¹³⁶	Fiabilité	".. predicting system reliability in the early stage of designing RHN system"
4	Kumarapeli, 2007 ¹³⁷	Efficience	"We used UML to appraise the PCDQ process to see if the efficiency and predictability of the process could be improved"
5	de Lusignan, 2009 ¹³⁸	Impact	"To use Activity Log File Aggregation to film and analyze a simulated clinical consultation (...) to make video based observation and analysis of the computer mediated consultation"
6	de Lusignan, 2012 ¹³⁹	Barrières	"To perform a requirements analysis of the barriers to conducting research linking of primary care, genetic and cancer data"

ANNEXE 2 : RESUME DES RESULTATS DE L'INTERVENTION
CALIBAN EN LANGUE KHMERE



សេចក្តីសង្ខេបរួម ទំរង់ជាភាសាខ្មែរ

**តើបាក់តេរីប្រភេទអ្វីដែលជាមូលហេតុបង្កអោយមានជំងឺរលាកសួតដែលឆ្លងនៅក្នុងសហមគ្គី
នៅក្នុងប្រទេសកម្ពុជា?
តើមានព័ត៌មានអ្វីខ្លះនៃភាពស៊ាំរបស់មេរោគដែលជួបញឹកញាប់ជាងគេដែលបង្កជំងឺរលាកសួតឆ្លង
នៅក្នុងសហមគ្គី នៅប្រទេសកម្ពុជា?**

ជំងឺរលាកសួតដែលឆ្លងនៅក្នុងសហមគ្គី
និងជំងឺរលាកផ្លូវដង្ហើមខាងក្រោមធ្ងន់ធ្ងរគឺជាមូលហេតុទីមួយនៃការស្លាប់របស់មនុស្សចាស់និង
កុមារនៅក្នុងប្រទេសដែលមានប្រាក់ចំណូលទាប។ នៅឆ្នាំ២០១១ ក្រសួង
សុខាភិបាលនៃប្រទេសកម្ពុជាបានរៀបរៀងការត្រួតពិនិត្យ
និងកែតម្រូវឡើងវិញជាលើកដំបូងនៃមគ្គុទ្ទេសក៍ថ្នាក់ជាតិនៃការព្យាបាល ដែលមានស្រាប់
ដែលក្នុងនោះរួមមានទាំងការព្យាបាលនៃជំងឺរលាកសួត។

សូមអរគុណថវិកាជំនួយឥតសំណងរបស់ភ្នាក់ងារបារាំងសំរាប់ការអភិវឌ្ឍន៍
តាមរយៈវិទ្យាស្ថានប៉ាស្ទ័រ ដែលជាបណ្តាញនៃភាគីពាក់ព័ន្ធជាតិ
និងអន្តរជាតិនៅប្រទេសកម្ពុជាដែលត្រូវបានបង្កើតនៅឆ្នាំ២០១២
ដើម្បីផ្តល់ព័ត៌មានពិតជាក់ស្តែងអំពីជំងឺរលាកសួតដែលឆ្លងនៅក្នុងសហមគ្គី
បង្កឡើងដោយបាក់តេរីនៅប្រទេសកម្ពុជា និងកំរិតភាពស៊ាំនៃមេរោគនឹងថ្នាំផ្សេងៗ
ដោយពឹងផ្អែកទៅលើទាំងទិន្នន័យដែលត្រូវបានបោះពុម្ពផ្សាយ
និងទិន្នន័យដែលមិនត្រូវបានបោះពុម្ពផ្សាយ។

ទិន្នន័យអេពីដេមីសាស្ត្របង្ហាញក្នុងសេចក្តីសង្ខេបនេះទាក់ទងនឹងមេរោគបង្កអោយមានជំងឺ
និងព័ត៌មានអំពីភាពស៊ាំរបស់មេរោគជាមួយនឹងថ្នាំផ្សេងៗ។ ព័ត៌មានទាំងនេះផ្តល់នូវភស្តុតាង
ជាក់ស្តែងសំរាប់មគ្គុទ្ទេសក៍នៃការព្យាបាល។

*របៀបដាក់របាយការណ៍នេះជាឯកសារយោង: CALIBAN. Community-Acquired Lung Infections
Bacteria and Antibiotics Network. Executive Summary. Phnom Penh, Cambodia. October 2012;*

សារសំខាន់ៗ

- មេរោគដែលត្រូវបានរកឃើញជាទូទៅនៅលើអ្នកជំងឺរលាកសួតដែលឆ្លងនៅក្នុងសហមគ្គី ក្នុងប្រទេសកម្ពុជាមិនខុសគ្នាខ្លាំងពីមេរោគដែលមាននៅប្រទេសជិតខាង រឺនៅប្រទេសលោកខាងលិចនោះទេ។ មេរោគដែលជួបប្រទះញឹកញាប់ជាងគេរួមមាន *S. pneumoniae* និង *H. influenzae* ។ បាក់តេរីក្រាមអវិជ្ជមាន (Gram negative) ដូចជា *K. pneumoniae* និង *B. pseudomallei* ក៏ត្រូវបានរកឃើញផងដែរ ជាពិសេសក្នុងករណីធ្ងន់ធ្ងរ។
- ទិន្នន័យដែលអាចរកបានអំពី *S. pneumoniae* បានបង្ហាញថាក្រុមមេរោគប្រភេទនេះនៅត្រូវជាមួយនឹងថ្នាំ amoxicillin ប៉ុន្តែការសិក្សាជាច្រើននៅប្រទេសកម្ពុជា ថៃ និង វៀតណាមដែលត្រូវបានដាក់បញ្ចូលនៅក្នុងការសិក្សានិងពិនិត្យឡើងវិញនេះ បានបង្ហាញថាមេរោគប្រភេទនេះ (ប្រមាណ ៧៥%) មានកំរិតភាពស៊ាំខ្ពស់ជាមួយនឹងថ្នាំ cotrimoxazole ។
- ក្រុមមេរោគ *H. influenzae* និង *B. pseudomallei* ដែលរកឃើញនៅមន្ទីរពេទ្យជាច្រើននៅត្រូវជាមួយនឹងថ្នាំ amoxicillin-clavulanic acid ។ ប៉ុន្តែទំរង់ធ្ងន់ធ្ងរនៃជំងឺរលាកសួតដោយមេរោគ *B. pseudomallei* ទាមទារនូវការព្យាបាលដោយថ្នាំផ្សេងទៀត (សូមមើលនៅក្នុងមគ្គុទ្ទេសក៍នៃ ការព្យាបាលថ្នាក់ជាតិដែលទើបតែត្រូវបានកែតម្រូវចុងក្រោយ)។
- ការស៊ាំនៃមេរោគ *K. pneumoniae* នឹងថ្នាំ amoxicillin-clavulanic acid និងcephalosporins ជំនាន់ទី៣ ត្រូវបានរាយការណ៍នៅក្នុងប្រទេសកម្ពុជា និងប្រទេសជិតខាង។
- ប្រភេទមេរោគដែលមិនប្រទះឃើញជាប្រក្រតី (atypical pathogens) អាចបង្កអោយមានជំងឺរលាកសួតដែល ឆ្លងនៅក្នុងសហមគ្គីធ្ងន់ធ្ងរ។ មេរោគទាំងនេះត្រូវបានរកឃើញនៅក្នុងប្រទេសថៃ និងវៀតណាម (ជាពិសេសករណីកើតលើកុមារ)។ នៅប្រទេសកម្ពុជាវិញ ពិតមានពីចំនួនករណីជំងឺរលាកសួតបង្កឡើងដោយមេរោគដែលមិនប្រទះឃើញជាប្រក្រតី (atypical pathogens) មានតិចតួចណាស់។

សេចក្តីសង្ខេបនេះ សំអាងលើ:

ការសិក្សានិង ត្រួតពិនិត្យឡើងវិញដែលមាន លក្ខណៈជាប្រព័ន្ធនៃសេចក្តីរំលឹក ទ្រឹស្តីនៅក្នុងប្រទេស កម្ពុជា និងប្រទេសជិតខាង

• ការសិក្សានិង ត្រួតពិនិត្យឡើងវិញនៃទិន្នន័យដែលអាចរកបានពីប្រទេសកម្ពុជា

សង្ខេបលទ្ធផល: បាក់តេរីដែលជាមូលហេតុបង្កជំងឺរលាកសួតនៅប្រទេសកម្ពុជា (លើកលែងមេរោគរូបេង)

ដូចគ្នានឹងនៅប្រទេសថៃ និងវៀតណាមដែរ បាក់តេរី *streptococcus pneumoniae* និង *haemophilus influenzae* គឺជាមេរោគដែលរកឃើញញឹកញាប់ជាងគេនៅលើអ្នកជំងឺរលាកសួតដែលឆ្លងនៅក្នុងសហមគ្គីនិងមិនបង្កដោយមេរោគរូបេងនៅចន្លោះឆ្នាំ ២០០៧ និង ២០១១។

នៅមណ្ឌលសុខភាព (កំរិត ១) បាក់តេរីប្រភេទ *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa* និង *K. pneumoniae* គឺជាមេរោគដែលត្រូវបានរកឃើញញឹកញាប់ជាងគេ (ទាំងលើមនុស្សចាស់ និងកុមារ)។

នៅមន្ទីរពេទ្យថ្នាក់ស្រុក/ខេត្ត (កំរិត ២) ជំងឺរលាកសួតនៅលើអ្នកជំងឺអាយុ ៥ឆ្នាំ និងច្រើនជាងនេះ គឺសុទ្ធសឹងតែបណ្តាលមកពីបាក់តេរីប្រភេទ *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *B. pseudomallei* និង *S. pneumoniae*។ យើងនៅខ្វះទិន្នន័យអំពីប្រភេទបាក់តេរីដែលបង្កជំងឺរលាកសួតដែលឆ្លងនៅក្នុងសហមគ្គីនលើកុមារ។

នៅមន្ទីរពេទ្យបង្អែក ឬថ្នាក់ជាតិ (កំរិត ២និង៣) ករណីធ្ងន់ធ្ងរនៃជំងឺរលាកសួតបណ្តាលមកពីបាក់តេរី គឺសុទ្ធសឹងតែទាក់ទងនឹងបាក់តេរីប្រភេទ *E. coli* និង *B. pseudomallei* ។ ប៉ុន្តែបាក់តេរីដែលត្រូវបានរកឃើញញឹកញាប់ជាងគេនៅលើកុមារវិញរួមមាន *S. pneumoniae*, *S. aureus* និង *H. influenzae*។

សង្ខេបលទ្ធផល៖ ភាពស៊ាំរបស់មេរោគនឹងថ្នាំផ្សេងៗដែលជួបប្រទះញឹកញាប់ជាងគេនៅលើ ជំងឺរលាកសួតដែលឆ្លងនៅសហមគ្គីនៅក្នុង ប្រទេសកម្ពុជា និងប្រទេសជិតខាង

- ភាពស៊ាំនឹងថ្នាំ *penicillin G* នៃបាក់តេរី *S. pneumoniae* ត្រូវបានរាយការណ៍នៅក្នុងការសិក្សានៅប្រទេសថៃ និងវៀតណាម (ពី ១៧% ទៅ ៣៥% ក្នុងចំណោម ២៦៩ ក្រុមបាក់តេរីដែលត្រូវបានសិក្សាតាំងពីឆ្នាំ២០០២)។ ភាពស៊ាំនេះត្រូវបានពិពណ៌នាថាមានកំរិតទាបជាងនេះនៅប្រទេសកម្ពុជា (១៩% ក្នុងចំណោម ២៦ ក្រុមបាក់តេរីនៅកន្លែងសិក្សាមួយ ៤%ក្នុងចំណោម ៨៤ ក្រុមបាក់តេរីនៅកន្លែងសិក្សាមួយផ្សេងទៀត)។ កំរិតនៃភាពស៊ាំខ្លាំងនឹងថ្នាំ *cotrimoxazole* ត្រូវបានរាយការណ៍នៅក្នុងគ្រប់ការសិក្សានៅប្រទេសកម្ពុជា (៦៥% ក្នុងចំណោម ១២៥ ក្រុមបាក់តេរី)។

ភាពស៊ាំនេះជាការប្រមូលផ្តុំពីព្រោះថ្នាំនេះនៅតែជាថ្នាំដូរមុខគេនៅកន្លែងថែទាំសុខភាពជាច្រើនសំរាប់ការព្យាបាលជំងឺរលាកសួតដែលឆ្លងនៅក្នុងសហមគ្គី នៅប្រទេសកម្ពុជា។ ចំនួនករណីនៃភាពស៊ាំនឹងថ្នាំ *erythromycin* ក៏មានកំរិតខ្ពស់ផងដែរ ដែលស្ថិតនៅចន្លោះពី ៣២% ទៅ ៤៤% នៅគ្រប់កន្លែងថែទាំសុខភាពនៅប្រទេសកម្ពុជា និងលើសពី ៥០%នៅក្នុងប្រទេសថៃ និងវៀតណាម។ ប៉ុន្តែបាក់តេរី *S. pneumoniae* មានភាពស៊ាំតិចតួចនឹងថ្នាំ *amoxicillin* នៅក្នុងមន្ទីរពេទ្យកំរិតទី២មួយនៅប្រទេសកម្ពុជា ដែលអាចបង្ហាញបានថាថ្នាំ *amoxicillin* ក្នុងកំរិតខ្ពស់នៅតែអាចជាជម្រើសទី១សំរាប់ការព្យាបាលជំងឺរលាកសួតដែលឆ្លងនៅក្នុងសហមគ្គី ។
- ក្រុមបាក់តេរី *H. influenzae* មានកំរិតភាពស៊ាំខ្លាំងនឹងថ្នាំ *cotrimoxazole* នៅក្នុងមន្ទីរពេទ្យថ្នាក់ស្រុក/ខេត្តនៅក្នុងប្រទេសកម្ពុជា ដូចអ្វីដែលបានពិពណ៌នានៅប្រទេសថៃដែរ។ ក្រុមបាក់តេរី *H. influenzae* ឆ្លើយតបជាមួយនឹងថ្នាំ *amoxicillin-clavulanic acid* ៩៨% ទៅ ១០០%។ នៅប្រទេសកម្ពុជានិងប្រទេសជិតខាង ករណីជំងឺរលាកសួតធ្ងន់ធ្ងរដោយបាក់តេរី *H. influenzae* ឆ្លើយតបល្អនឹងក្រុមថ្នាំ *cephalosporins* ជំនាន់ទី៣។
- បាក់តេរីក្រុម *K. pneumoniae* ជាធម្មតាមានភាពស៊ាំនឹងថ្នាំ *ampicillin* និង *amoxicillin* ពេលត្រូវបានប្រើតែឯង។ ក្រុមបាក់តេរី *K. pneumoniae* នៅកម្ពុជាឆ្លើយតបល្អនឹងថ្នាំ *amoxicillin-clavulanic acid* ពី ៣៣% ទៅ ៧៨% ជាមួយនឹងបញ្ហានៃភាពស៊ាំនឹងថ្នាំដែលទើបតែមានឡើងដោយសារតែការផលិតនូវ *ESBL*។

ភាពស្មុំនៃបាក់តេរី *K. pneumoniae* នឹងថ្នាំ *cephalosporines* មានកំរិតខ្ពស់ដូចនៅក្នុងប្រទេសថៃ និងវៀតណាម។ ថ្នាំ *Amikacin* មានភាពសកម្មល្អនៅក្នុងការសិក្សាទាំង៤ ដែលសិក្សាអំពីការឆ្លើយតបរបស់ថ្នាំនឹងមេរោគ។ ថ្នាំ *Carbapenems* គឺជាជម្រើសមួយផងដែរសំរាប់ព្យាបាលករណីធ្ងន់ធ្ងរ។

- បាក់តេរីក្រុម *B. pseudomallei* ជាធម្មតាមានភាពស្មុំនឹងក្រុមថ្នាំ *amino-glycosides* ។ នៅប្រទេសកម្ពុជា ថ្នាំ *amoxicillin-clavulanic acid* មានការឆ្លើយតបល្អជាមួយនឹងមេរោគ *B. pseudomallei* (មិនមានការធ្វើតែស្តសាកល្បងនេះនៅប្រទេសថៃ និងវៀតណាមទេ)។ *B. pseudomallei* នៅតែត្រូវជាមួយនឹងថ្នាំ *ceftazidime* ១០០% (ត្រូវការជាចាំបាច់លើករណីធ្ងន់ធ្ងរ) នៅគ្រប់ទីកន្លែង ហើយវាក៏មានការឆ្លើយតបល្អជាមួយនឹងថ្នាំប្រភេទ *cotrimoxazole* និង *chloramphenicol* ផងដែរ។

ភាពស្មុំរបស់មេរោគជាមួយនឹងថ្នាំផ្សះបណ្តាលអោយមានការកើនឡើងខ្ពស់នៃមរណភាព ការលេចឡើងជាជំងឺ និងថ្លៃថែទាំសុខភាពសំរាប់បុគ្គលម្នាក់ៗ និងប្រជាជនទាំងអស់។ ដោយសារតែការលេចឡើងនៃភាពស្មុំរបស់មេរោគជាមួយនឹងថ្នាំ និងការប្រើប្រាស់ថ្នាំផ្សះមុនពេលចូលសំរាកព្យាបាលនៅមន្ទីរពេទ្យបង្អែក ការចេញវេជ្ជបញ្ជាអោយប្រើប្រាស់ថ្នាំផ្សះ គួរតែត្រូវបានកែសំរួលអោយបានត្រឹមត្រូវទៅតាមការវិវត្តន៍នៃសភាពជំងឺរបស់អ្នកជំងឺ និងលទ្ធផលនៃការឆ្លើយតបរបស់ថ្នាំជាមួយនឹងមេរោគ (antibiograms) នៅពេលណាដែលការបណ្តុះមេរោគអាចធ្វើទៅបាន។

ANNEXE 3 : ABSTRACT DE L'ETUDE PUBLICAM EN LANGUE
KHMERE

ខ្លឹមសារសង្ខេប

វត្ថុបំណង

ដើម្បីពិពណ៌នាទាំងបរិមាណ និងគុណភាពនៃផលិតផល វិទ្យាសាស្ត្រដែលបានមកពីការស្រាវជ្រាវនៅក្នុងប្រទេសកម្ពុជា និង វាយតម្លៃថាតើការស្រាវជ្រាវទាំងនេះផ្តល់ជាគោលគំនិតសមស្របកម្រិតណាដើម្បីជាមគ្គុទ្ទេសក៍សម្រាប់អ្នកធ្វើគោលនយោបាយ និងអ្នកគ្រប់គ្រងវិស័យសុខាភិបាល។

វិធីសាស្ត្រ

ការពិនិត្យឡើងវិញជាលក្ខណៈប្រព័ន្ធទៅលើអត្ថបទវិទ្យាសាស្ត្រ ដែលត្រូវបានបោះពុម្ពផ្សាយស្តីពីការស្រាវជ្រាវជីវវេជ្ជសាស្ត្រក្នុងប្រទេសកម្ពុជា ដោយប្រើប្រាស់ Medline ដែលជា Directory of Open Access និងទិន្នន័យវត្ថុវិទ្យាសាស្ត្របារាំង។ ខ្លឹមសារសង្ខេបរបស់អត្ថបទបោះពុម្ពផ្សាយទាំងអស់ត្រូវបានវិភាគតាមបែប Regression ទៅលើបំរែបំរួលនៃចំនួនអត្ថបទទាំងនោះទៅតាមពេលវេលា និងកត្តាពាក់ព័ន្ធជាមួយសារនានាដែលអាចប្រែក្លាយទៅជាសកម្មភាពបាន។

លទ្ធផល

ចាប់ពីខែ មករា ឆ្នាំ២០០០ ដល់ខែ តុលា ឆ្នាំ២០១២ មានអត្ថបទចំនួន ៦២៨ អត្ថបទត្រូវបានបោះពុម្ពផ្សាយនៅក្នុងទិន្នន័យវត្ថុចំនួន ២៣៧ ដោយមានការកើនឡើងទៅតាមពេលវេលា (ចាប់ពី ០,៦/ប្រជាជនមួយលាននាក់ ទៅដល់ ៥,៩/ប្រជាជនមួយលាននាក់។ មេគុណជម្រាល r : ៧,៦, ៩៥% CI: ៦,៥-៨,៧, $p<0,009$)។ ការបោះពុម្ពផ្សាយស្តីពីជំងឺ/បញ្ហាសុខភាពនានា ភាគច្រើនលើសលុបផ្ដោតលើបញ្ហាជំងឺឆ្លង ($n=៤១០$ ឬ ៦៥,៣%)។ ចំណែកជំងឺមិនឆ្លង គឺមិនមានការផ្ដោតការយកចិត្តទុកដាក់គ្រប់គ្រាន់នោះទេ (ដែលមានតែ ៧,៧% នៃការបោះពុម្ពផ្សាយទាំងអស់ បើធៀបនឹង ៣៤,៥% នៃការ

បោះពុម្ពផ្សាយស្តីពីបន្ទុកនៃជំងឺ)។ ក្នុងចំណោមអត្ថបទទាំងអស់ មានអត្ថបទ ៦៧,៨% រាយការណ៍អំពីការសិក្សាបែបពិពណ៌នា ៧៨% មានទិន្នន័យដើម និង ៤,៣% ជាការសិក្សាដែលមានភស្តុតាងវិទ្យាសាស្ត្រកម្រិតខ្ពស់។ ២៧,៤% នៃការសិក្សាទាំងនោះត្រូវបានធ្វើឡើងដោយស្ថាប័នដែលមានមូលដ្ឋាននៅក្នុងប្រទេសកម្ពុជា។ ៤៦,៨% នៃអត្ថបទមានឥទ្ធិពលលើសកម្មភាពនៅក្នុងទន្លេបុរេវត្តិដែលអត្ថបទនោះត្រូវបានបោះពុម្ព។ កត្តាពាក់ព័ន្ធនឹងសារដែលអាចយកទៅអនុវត្តជាសកម្មភាពបាននៅក្នុងខ្លឹមសារសង្ខេបអត្ថបទ (n=៧៣ ឬ ២៦,៦%) គឺផ្ដោតលើ សុខភាពមាតា (OR ៣,០៨, ៩៥% CI ១,៥៥-៦,១៣, p=0,០០១)។ ស្ថាប័នចម្បងរបស់អ្នកនិពន្ធលេខរៀងទី១គឺស្ថាប័នកម្ពុជា (OR ១,៧៨, ៩៥% CI ១,០៦-២,៩៨, p=0,០២) ហើយមានអត្ថបទទាំងមូលដែលអាចរកបានដោយឥតគិតថ្លៃ (OR ៣,០៧, ៩៥% CI ១,០៨-៨,៧, p=0,០៣)។ ក្នុងចំណោមអត្ថបទទាំងអស់ ៨៧% (n=៥៤៦) មានអត្ថបទទាំងមូលអាចរកបាន (អាចទាញយកចេញពីប្រព័ន្ធអ៊ីនធឺណិត)ដោយសេរីក្នុងប្រទេសកម្ពុជា។

ការពិនិត្យ

ការបោះពុម្ពផ្សាយបែបវិទ្យាសាស្ត្រ មិនឆ្លើយតបទាំងស្រុងទៅនឹងអាទិភាពនានានៃបញ្ហាសុខភាពសាធារណៈនៅកម្ពុជាឡើយ។ នៅមានគម្លាតនៅឡើយលើការសិក្សាផ្នែក ជំងឺមិនឆ្លង ការស្រាវជ្រាវអនុវត្ត (Implementation research) និងការស្រាវជ្រាវលើប្រព័ន្ធសុខាភិបាល។ របៀបវារៈនៃការស្រាវជ្រាវថ្នាក់ជាតិមួយ នឹងអាចជួយអោយការស្រាវជ្រាវមានការឆ្លើយតបទៅនឹងអាទិភាពសុខាភិបាល។ យើងខ្ញុំសូមផ្តល់អនុសាសន៍ដូចតទៅ៖ ១) អ្នកស្រាវជ្រាវត្រូវមានការចូលរួមពីអ្នកស្រាវជ្រាវក្នុងស្រុក និងជានិច្ចកាល ត្រូវផ្តល់ខ្លឹមសារសង្ខេបអត្ថបទស្តីពីរបកគំហើញពីការស្រាវជ្រាវរបស់ខ្លួនជាភាសាជាតិទៅអោយទន្លេបុរេវត្តិសំរាប់បោះពុម្ព និងអាជ្ញាធរសុខាភិបាលនានាដែលពាក់ព័ន្ធ។ ២) វិស័យសិក្សាធិការជាតិត្រូវបង្រៀនអំពី

របៀបប្រើប្រាស់ការស្រាវជ្រាវនៅតាមមហាវិទ្យាល័យ 3) អាជ្ញាធរសុខាភិបាលជាតិត្រូវ
បង្កើតទីប្រមូលផ្តុំពីរបកគំហើញនៃការស្រាវជ្រាវនៅលើប្រព័ន្ធអ៊ីនធឺណេត ដោយត្រូវមាន
ខ្លឹមសារសង្ខេបអត្ថបទជាភាសាជាតិ។ យើងខ្ញុំសូមសន្និដ្ឋានថា ការកសាងស្ថានភាពភ្ជាប់រវាង
ការស្រាវជ្រាវ និងសុខភាពសាធារណៈ ទាមទារឲ្យមានយុទ្ធសាស្ត្រទូលំទូលាយមួយ
ជំនួសឲ្យការបោះពុម្ពផ្សាយតែមួយមុខ។

ANNEXE 4: QUESTIONNAIRE POLICYCAM

Perception and use of research findings in Cambodia

ការដឹង និង ការប្រើប្រាស់លទ្ធផលការសិក្សាស្រាវជ្រាវនានា ក្នុងប្រទេសកម្ពុជា

A PhD student in Cambodia is conducting research on how to optimize the use of research findings to improve public health. As a part of her research, she would like to invite you to complete this questionnaire. The objective is to describe the perception and use of research findings by Cambodian clinicians and health program managers. This questionnaire is anonymous...

និស្សិតថ្នាក់បណ្ឌិតម្នាក់ ក្នុងប្រទេសកម្ពុជា កំពុងរៀបចំធ្វើការសិក្សាស្រាវជ្រាវ អំពីការធ្វើយ៉ាងណាអោយមានការប្រើប្រាស់លទ្ធផលនៃការសិក្សាស្រាវជ្រាវនានាអោយបានកាន់តែប្រសើរ ដើម្បីលើកកម្ពស់សុខភាពសាធារណៈ។ ជាផ្នែកមួយនៃការស្រាវជ្រាវរបស់គាត់ គាត់មានបំណងសុំអោយអ្នកបំពេញកំរងសំណួរដូចខាងក្រោមនេះ។ គោលបំណងគឺពិពណ៌នាលើ ការដឹង និង ការប្រើប្រាស់ លទ្ធផលនៃការស្រាវជ្រាវនានា របស់វេជ្ជបណ្ឌិត និង អ្នកគ្រប់គ្រងគម្រោងសុខាភិបាល កម្ពុជា។ ក្នុងកំរងសំណួរនេះ មិនមានបញ្ចេញឈ្មោះអ្នកទេ។

1. Few information about yourself: Please indicate

សូមជួយបំពេញព័ត៌មានផ្ទាល់ខ្លួនខ្លះៗ

- Your age អាយុរបស់អ្នក :
- Your gender ភេទរបស់អ្នក : ☐ Female ស្រី ☐ Male ប្រុស
- Your place of work កន្លែងធ្វើការ : ☐ Phnom Penh ភ្នំពេញ ☐ Other Provinces ខេត្តនានា
- Are you a medical doctor អ្នកជាវេជ្ជបណ្ឌិត ? ☐ Yes ☐ No
 - If no: what is your profession បើមិនមែន សូមបញ្ជាក់មុខរបរ ? _____
- What is your highest university degree?
តើសញ្ញាបត្រមហាវិទ្យាល័យខ្ពស់បំផុតរបស់អ្នកជាអ្វី?
- What is your current professional practice? (several answers may apply)
តើបច្ចុប្បន្ន អ្នកប្រកបអាជីពអ្វី?(ចម្លើយអាចមានច្រើន)
 - ☐ Clinical practice ជាវេជ្ជបណ្ឌិតព្យាបាល
 - ☐ Teaching practice ជាសាស្ត្រាចារ្យ
 - ☐ Research practice ជាអ្នកស្រាវជ្រាវ
 - ☐ Managerial practice ជាអ្នកគ្រប់គ្រងគម្រោង
 - ☐ Other: please describe ផ្សេងទៀត : _____

2. Have you ever participated in making, updating or evaluating clinical guidelines, clinical protocols, health policies etc?

តើអ្នកធ្លាប់បានចូលរួមការបង្កើត ធ្វើបច្ចុប្បន្នភាព រឺ វាយតម្លៃ លើឯកសារណែនាំវេជ្ជសាស្ត្រ
ឯកសារពិធីសារវេជ្ជសាស្ត្រ គោលនយោបាយសុខាភិបាល នានា ដែររឺទេ? ☐ Yes ☐ No

- If yes ជាបើធ្លាប់ : ☐ at local level នៅថ្នាក់មូលដ្ឋាន? ☐ at national level នៅថ្នាក់ជាតិ?
- If yes, how would you estimate the importance of your contribution, on a grade of 1 to 100?
សូមធ្វើការប៉ាន់ស្មានលើការចូលរួមចំណែករបស់អ្នក តាមកំរិតតាងពី មានសារៈសំខាន់តិច (១) ទៅច្រើន (១០០)

1 -----100

Less important Very important

In what capacity? អ្នកបានចូលរួមក្នុងសមត្ថភាពណា?

- ☐ Expert ជាអ្នកជំនាញ ☐ Policymaker ជាអ្នកធ្វើគោលនយោបាយ
- ☐ Other stakeholder (supporting organization) ជាដៃគូទ្រទ្រង់គំរោងការងារ

3. Have you ever participated in a research project?

តើអ្នកធ្លាប់បានចូលរួមធ្វើគំរោងសិក្សាស្រាវជ្រាវ ដែររឺទេ? ☐ Yes ☐ No

- If yes, with whom? (Several possible answers, please check boxes if applicable)
បើធ្លាប់ បានធ្វើជាមួយក្រុមស្រាវជ្រាវណាខ្លះ (ចំណើយអាចមានច្រើន)

	Cambodian កម្ពុជា	International organizations present in Cambodia អន្តរជាតិក្នុងប្រទេស	International organizations outside Cambodia អន្តរជាតិក្រៅប្រទេស
NGO អង្គការក្រៅរដ្ឋាភិបាល	☐	☐	☐
Research Institute វិទ្យាស្ថានស្រាវជ្រាវ	☐	☐	☐
MoH department (CDC, CNM, NCHADS...) នាយកដ្ឋានរបស់ក្រសួងសុខាភិបាល	☐	☐	☐
Other ផ្សេងទៀត	☐	☐	☐

4. Have you ever published or co-published an article? ជាតើអ្នកធ្លាប់បានចូលរួមជាអ្នកនិពន្ធ រឺ សហអ្នកនិពន្ធ បោះពុម្ពផ្សាយអត្ថបទលទ្ធផលសិក្សាស្រាវជ្រាវ ដែររឺទេ? ☐ Yes ☐ No

- If yes, where? (several answers may apply) បើធ្លាប់ នៅក្នុងអ្វីខ្លះ?
☐ In national journals such as Health Messenger, university journals...
ទស្សនាវដ្តីជាតិ ដូចជាក្នុង Health Messenger រឺ ទស្សនាវដ្តីរបស់មហាវិទ្យាល័យ
☐ In international journals ទស្សនាវដ្តីអន្តរជាតិ
☐ Reports / summaries of research project របាយការណ៍ រឺ សង្ខេបគំរោងស្រាវជ្រាវ
☐ Data / reports on a website ទិន្នន័យ រឺ របាយការណ៍លើទំព័រអ៊ីនធើណែត
☐ Data / reports in a newspaper ទិន្នន័យ រឺ របាយការណ៍លើទំព័រការសែត

5. Have you ever presented data at national conference or seminar? ☐ Yes ☐ No

តើអ្នកធ្លាប់ធ្វើបទបង្ហាញក្នុងសន្និសីទ រឺ សិក្ខាសាលា ជាតិ ដែររឺទេ?

6. Have you ever presented data at international conference or seminar? ☐ Yes ☐ No

តើអ្នកធ្លាប់ធ្វើបទបង្ហាញក្នុងសន្និសីទ រឺ សិក្ខាសាលា អន្តរជាតិ ដែររឺទេ?

7. Where do look for information when you need information on a disease, on a health problem, on diagnosis or treatment: (several answers possible) តើអ្នកស្វែងរកព័ត៌មានអំពី ជំងឺ បញ្ហាផ្នែកសុខាភិបាល ការធ្វើរោគវិនិច្ឆ័យ រឺ ការព្យាបាល ដែលអ្នកត្រូវការនៅឯណា? (ចំលើយអាចមានច្រើន)

	never មិនដែលសោះ	rarely ដោយកម្រ	sometimes ម្តងម្កាល	often ញឹកញាប់
in national journals ទស្សនាវត្តិជាតិ				
in international journals ទស្សនាវត្តិអន្តរជាតិ				
Reports / summaries of research project របាយការណ៍ រឺ សង្ខេបគំរោងស្រាវជ្រាវ				
Data / reports on a website ទិន្នន័យ រឺ របាយការណ៍លើទំព័រអ៊ិនធើណែត				
Data / reports in a newspaper ទិន្នន័យ រឺ របាយការណ៍លើទំព័រការសែត				
In national conference, seminar ក្នុងសន្និសីទ រឺ សិក្ខាសាលាថ្នាក់ជាតិ				
In international conference, seminar ក្នុងសន្និសីទ រឺ សិក្ខាសាលាអន្តរជាតិ				

6. Last time you needed information on a disease, a treatment, what did you need?

លើកចុងក្រោយដែលអ្នកត្រូវការព័ត៌មានអំពីជំងឺ ការព្យាបាល តើអ្នកត្រូវការទិន្នន័យអ្វីខ្លះ?

• Where/how did you look? តើអ្នកប្រមូលព័ត៌មានយ៉ាងដូចម្តេច? នៅឯណាខ្លះ?

- ☐ Asked to a colleague អ្នកសួរទៅសហការីរបស់អ្នក
- ☐ Looked in internet អ្នកស្វែងរកនៅលើទំព័រអ៊ិនធើណែត
 - ☐ Google
 - ☐ Google scholar
 - ☐ Pubmed
 - ☐ Hinari
 - ☐ WHO website លើទំព័រអ៊ិនធើណែតអង្គការសុខភាពពិភពលោក
 - ☐ Other (where) ផ្សេងទៀត _____
- ☐ Looked in medical text books អ្នកស្វែងរកក្នុងសៀវភៅមេរៀនវេជ្ជសាស្ត្រ
- ☐ Looked in your notes from university អ្នករកក្នុងកំណត់ត្រារបស់អ្នកនៅមហាវិទ្យាល័យ

- Did you find what you needed? តើអ្នករកបានអ្វីដែលអ្នកត្រូវការ ដែររឺទេ? ☐ Yes ☐ No
- If no, why? (please explain) បើអ្នករកមិនបាន តើហេតុអ្វី? (សូមពន្យល់បញ្ជាក់)

7. Perception on publication quality: In 5 words, how would you describe a good and reliable scientific article (open question) ចំណាប់អារម្មណ៍លើគុណភាពនៃឯកសារបោះពុម្ពផ្សាយ សូមរៀបរាប់

Additional remarks កំណត់សំគាល់បន្ថែម :

We are grateful for your time and your willingness to share your experience.

យើងខ្ញុំសូមអរគុណចំពោះការចំណាយពេលវេលា និង ទឹកចិត្តរបស់របស់អ្នក ក្នុងការចែករំលែកបទពិសោធន៍របស់អ្នក។

If you need more information about this rapid survey, please contact S.Goyet 092 897 104.

ANNEXE 5 : CARACTERISTIQUES DES 4 ETUDES INCLUSES DANS LA MODELISATION – CHAPITRE 4

A- Etude Mortalité : un exemple d'échec d'Application des connaissances produites par la recherche

L'étude et ses résultats : Cette étude s'est déroulée entre mars 2009 et août 2010 et avait pour objectif d'estimer les taux et les causes de mortalité dans 25 villages d'une province du Cambodge¹⁵⁶.

Plan d'AC : Le protocole d'étude mentionne que « *les rapports finaux de l'étude seront disséminés parmi les collaborateurs de l'étude et vers les décideurs politiques du gouvernement* » et que « *les données de l'étude seront préparées pour des présentations à des réunions nationales et internationales, le cas échéant* ».

Contexte : Les taux et les causes de mortalité n'étaient que partiellement décrits grâce à des enquêtes nationales répétées au Cambodge.

Acteurs du système d'AC : Le protocole de recherche identifiait l'Institut Pasteur du Cambodge comme investigateur de l'étude. Le protocole désignait également des 'collaborateurs', appartenant aux institutions suivantes : le Programme national de contrôle de la dengue (NDCP), trois agences de recherche (Pediatric Dengue Vaccine Initiative (PDVI) et International Vaccine Institute (IVI), le Center for Disease Control and prevention(CDC) et le département provincial de la santé de la province à eu lieu l'étude. Seules trois agences ont co-signés l'article scientifique issu de cette étude.

Actions d'AC mises en place

- **Communications :** Les résultats de l'étude n'ont été diffusés que via une publication dans un journal d'accès payant (sauf via la plateforme HINARI). Ils apportaient des informations nouvelles sur la situation de santé au Cambodge (transition épidémiologique).
- **Echanges :** Enfin, l'IPC avait des relations privilégiées avec l'institution nationale NCDP, mais cette agence n'a pas le mandat de s'occuper des questions de mortalité.

Résultats d'AC : Ces communications et échanges n'ont pas suffi à provoquer de prise de conscience ni de changements de politiques.

B- Etude Hepacam : un exemple d'utilisation conceptuelle des preuves produites par la recherche

L'étude et ses résultats : L'étude 'Hepacam/ANRS 12267' s'est déroulée entre mars et juin 2009 et avait, entre autres, pour objectif de décrire les aspects cliniques, biologiques et les facteurs de risque de l'hépatite C chez les personnes HIV positives au Cambodge.

Plan d'AC : Le protocole d'étude ne fait pas mention de plan d'application des connaissances. On lit seulement : « *Ces données préliminaires pourraient servir de base à une ou plusieurs études de plus large échelle évaluant notamment la faisabilité et l'efficacité des traitements des hépatites chroniques et notamment celui de l'hépatite C dont le coût reste très élevé* ».

Contexte : Le problème de santé étudié était méconnu et sous documenté. Il n'y avait pas d'instance nationale en charge de ce problème. Les hépatites sont pourtant très prévalentes au Cambodge, notamment dans la population âgée.

Acteurs du processus d'AC : Le protocole de recherche identifie les deux investigateurs principaux qui sont affiliés à Esther, une organisation gouvernementale et à un service hospitalier de l'hôpital Calmette. Les co-investigateurs dépendent d'autres services de l'hôpital Calmette, de l'institut Pasteur du Cambodge (IPC), d'un hôpital français (Bicêtre), et de l'ANRS. Le protocole distingue aussi les collaborateurs de l'étude (IPC, Hôpital Bicêtre et un autre hôpital français). Les associations de patients ont participé à l'élaboration du formulaire de consentement et de la notice d'information aux patients. La recherche fut financée par une deux ONGs rattachées à Esther et par l'ANRS. Les cliniciens de l'hôpital Calmette service hospitalier et l'ANRS ont régulièrement tenu informé le Ministère de la santé de l'avancée de la recherche mais aucune institution nationale définie ne fut partenaire de la recherche.

Actions d'AC mises en place

- **Communications :** Cinq communications au moins ont permis la diffusion des résultats de la recherche : (1) Lors de deux journées scientifiques au Cambodge, en 2011 et 2012, organisée par Esther, et qui a touché un public de cliniciens et d'autorités sanitaires cambodgiennes ; (2) A travers deux publications dans des journaux scientifiques internationaux (accessibles gratuitement via la base HINARI) en 2012 et en avril 2013 ; (3) Lors d'une conférence régionale organisée par l'ANRS et Esther, au Vietnam, en octobre 2013
- **Echanges :** Enfin, les chercheurs avaient des relations étroites et anciennes avec les interlocuteurs au Ministère : relations de travail sur la thématique VIH.

Résultats d'AC : Ces communications ont suscité de nombreux échanges avec les autorités sanitaires sur la nécessité de mieux estimer l'ampleur du problème des hépatites au Cambodge, et d'entamer la préparation d'un programme national de prise en charge des hépatites à partir de 2013. Il s'agit d'une utilisation 'conceptuelle' des preuves apportées par la recherche.

C- Etude IN : un exemple d'utilisation conceptuelle des connaissances produites par la recherche

L'étude et ses résultats : L'étude 'Infections nosocomiales' (IN) s'est déroulée entre octobre 2010 et février 2011 et avait pour objectif de décrire l'épidémiologie des infections de cicatrice post-césarienne.

Le protocole de l'étude place la recherche dans le cadre des recommandations du Ministère de la santé, mentionne des discussions préparatoires avec le Ministère et l'OMS et identifie

les retombées positives attendues en fin d'étude, comme par exemple : « *fournir un indicateur qui servirait de proxy pour d'autres interventions recommandées dans les politiques et les lignes directrices nationales* ».

Plan d'AC : Le protocole d'étude ne donne pas de plan d'AC mais explicite les rôles du Ministère de la santé et de l'OMS et les rend en partie responsable du « *reporting régulier prévu pour les partenaires* ».

Contexte : La prévention des infections nosocomiales étaient récemment devenues une priorité nationale avant que l'étude soit proposée. Le Ministère venait d'édicter son premier plan stratégique national de contrôle des infections en 2009.

Acteurs du processus d'AC : Le protocole d'étude fut rédigé par l'agence de recherche REDI et amendé par l'OMS, puis approuvé par un département du Ministère de la santé. Ces trois équipes ont ensuite collaboré sans relation d'autorité de l'une sur l'autre. Une équipe hospitalière était impliquée pour la collecte des données. Le financement était assuré par l'agence de recherche et l'OMS. Toutes les équipes concernées ont co-signé les publications issues de l'étude. Deux équipes sont donc à la fois chercheurs et décideurs.

Actions d'AC

- **Communications :** Les résultats de l'étude ont été diffusés via : (1) une présentation au Ministère de la santé, où furent également invités l'équipe hospitalière partenaire, l'agence REDI et l'OMS ; (2) une communication lors d'une conférence régionale, co-présentée par REDI et le Ministère ; (3) un article publié dans une revue en accès gratuit, incluant des recommandations applicables.
- **Echanges :** Des relations de travail étaient bien établies entre REDI et le Ministère avant le début de l'étude. Il y a eu une étroite collaboration de toutes les équipes concernées tout au long de la recherche et ensuite lors de la présentation des résultats.

Résultats d'AC : Ces communications et échanges ont permis la prise de conscience du problème des infections nosocomiales et ont débouché sur l'élaboration d'un plan hospitalier de lutte contre ces infections. Il s'agit d'une utilisation avant tout conceptuelle des résultats. Cet hôpital où a eu lieu l'étude a également été promu par le ministère comme « Centre d'excellence », pour son implication dans cette lutte.

D- Essai clinique CAMELIA: un exemple d'utilisation instrumentale des preuves produites par la recherche

L'étude et ses résultats : L'essai clinique CAMELIA (*Cambodian Early versus Late Introduction of Antiretrovirals*) (ANRS 1295/ CIPRA KH001) mis en œuvre entre Janvier 2006 et Novembre 2009 visait à déterminer le moment optimal d'introduction des ARV chez des patients co-infectés par le VIH et la tuberculose.

Plan d'AC : Le protocole d'étude ne fait pas mention de plan d'application des connaissances, ni d'aucun retour d'informations aux autorités sanitaires.

Contexte : La prévalence des infections par le VIH et la tuberculose étaient hautes, au Cambodge, au moment de l'étude ainsi que leurs taux de létalité associés. Le traitement par ARV était à l'origine de complications dues à des interactions médicamenteuses. L'essai

tentait de répondre à une question clinique simple avec des implications immédiates à l'échelle du patient.

Acteurs du processus d'AC : Le protocole de l'essai clinique distingue des investigateurs principaux, des investigateurs cliniques, des coordinateurs (beaucoup), des financeurs, et ne mentionne pas les associations de patients qui pourtant ont participé. Les investigateurs principaux étaient affiliés à 2 institutions : l'Agence Nationale de la Recherche sur le SIDA et les hépatites virales française (ANRS) et une ONG, le Cambodian Health Committee (CHC).

Les coordinations générale, clinique, méthodologique, laboratoire, administrative du projet CIPRA furent assurées par diverses institutions. Cinq hôpitaux cambodgiens furent désignés comme les « investigateurs cliniques ». Les associations de patients ont contribué à l'élaboration du formulaire de consentement et de la notice d'information aux patients.

Le financement de l'étude a été assuré par l'Agence Nationale de la Recherche sur le SIDA et les hépatites virales française (ANRS), et le National Institute of Allergy and Infectious diseases (NIAID) américain. Deux institutions sont aussi citées comme co-auteurs de l'article princeps de l'étude (INSERM, unité 1012, et Institut Pasteur de Paris, sans que leurs rôles soient explicités dans le protocole de l'étude. Deux institutions nationales rattachées au Ministère de la santé étaient concernées par les résultats de l'essai clinique : le CENAT et le NCHADS. Le NCHADS a proposé les changements de politique de santé, le Ministère les a validés

Actions d'AC mises en place

- **Communications :** les résultats de l'étude ont d'abord été communiqués au Ministre de la santé par une lettre signée par les deux financeurs de l'étude. Puis une communication orale aux autorités sanitaires en charge (CENAT, NCHADS, Ministre) été faite pendant une réunion avec tous les investigateurs et coordinateurs de l'étude. Puis les patients ont été informés. Les résultats de l'étude ont ensuite été diffusés lors d'une conférence internationale à Vienne en Autriche où étaient invités les représentants du CENAT et du NCHADS. Enfin, ils ont été publiés dans une revue prestigieuse, co-signés par les 10 équipes qui ont participé.
- **Echanges :** En parallèle, il existait des relations de travail depuis longtemps entre l'ANRS et ces autorités sanitaires. Et celles-ci ont participé de droit aux comités de pilotage de l'étude.

Résultats d'AC : La traduction des résultats en termes de santé publique a pourtant été immédiate avec l'intégration du démarrage précoce des anti-rétroviraux (ARV) dans les recommandations cambodgiennes dès le printemps 2010. Cette recherche a également servi de base pour modifier une partie des recommandations internationales de l'OMS en 2012.

ANNEXE 6 : FIGURES SUPPLEMENTAIRES CHAPITRE 4

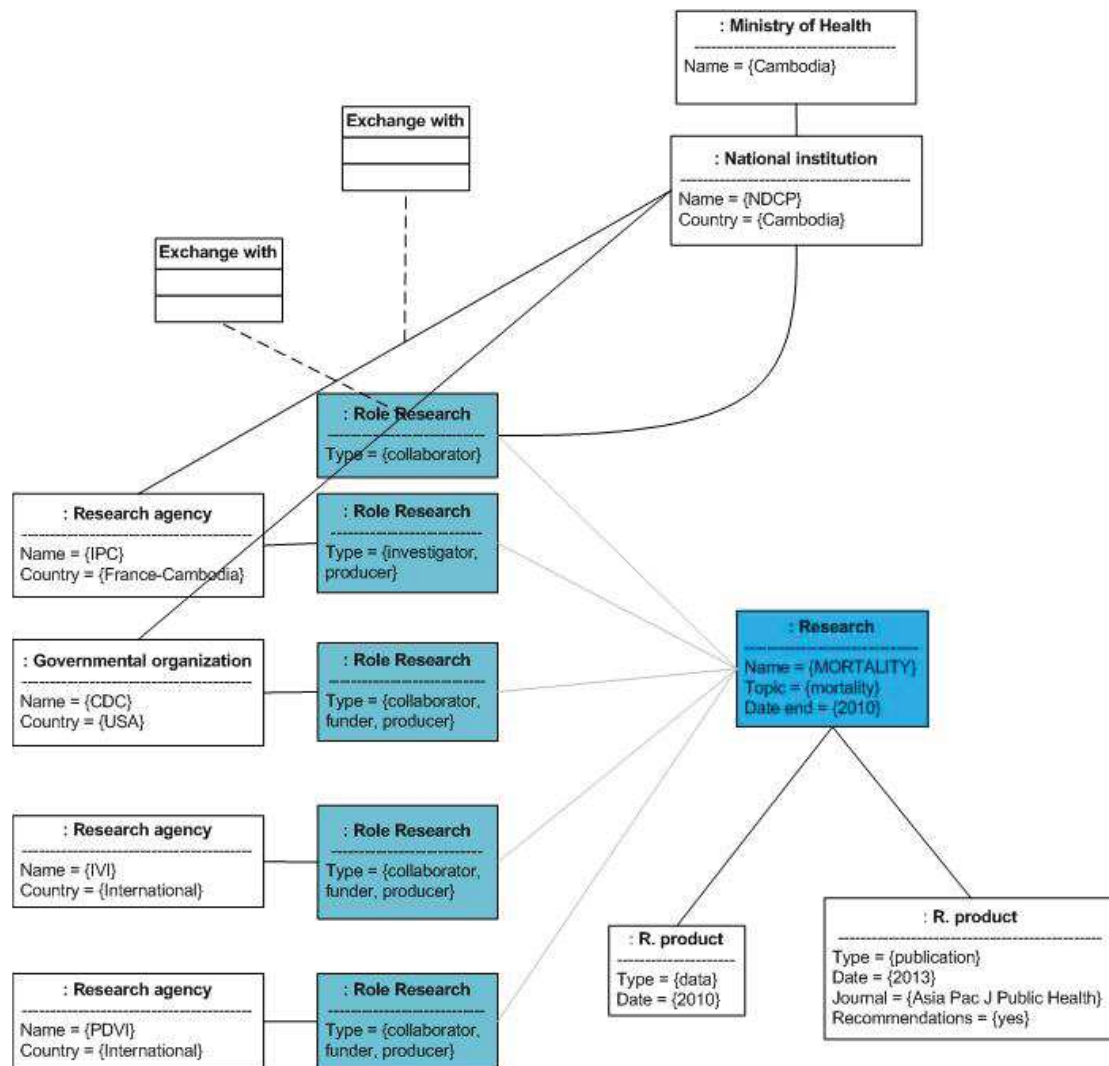


FIGURE 17: DIAGRAMME D'INSTANCE ETUDE A (MORTALITE) (UML)

Notes : IPC = Institut Pasteur du Cambodge. CDC = Center for Diseases Control. IVI = International Vaccine

Institute. PDVI: Pediatric Dengue Vaccine. NDCP = National Dengue Control Program. Aucune politique de santé

n'a été affectée par les résultats de la recherche qui n'ont été partagé que sous la forme d'un article

scientifique paru dans une revue d'accès payant et co -signé par 4 des 5 impliquées dans la recherche. Une

seule équipe impliquée dans la recherche dépendait du Ministère de la santé.

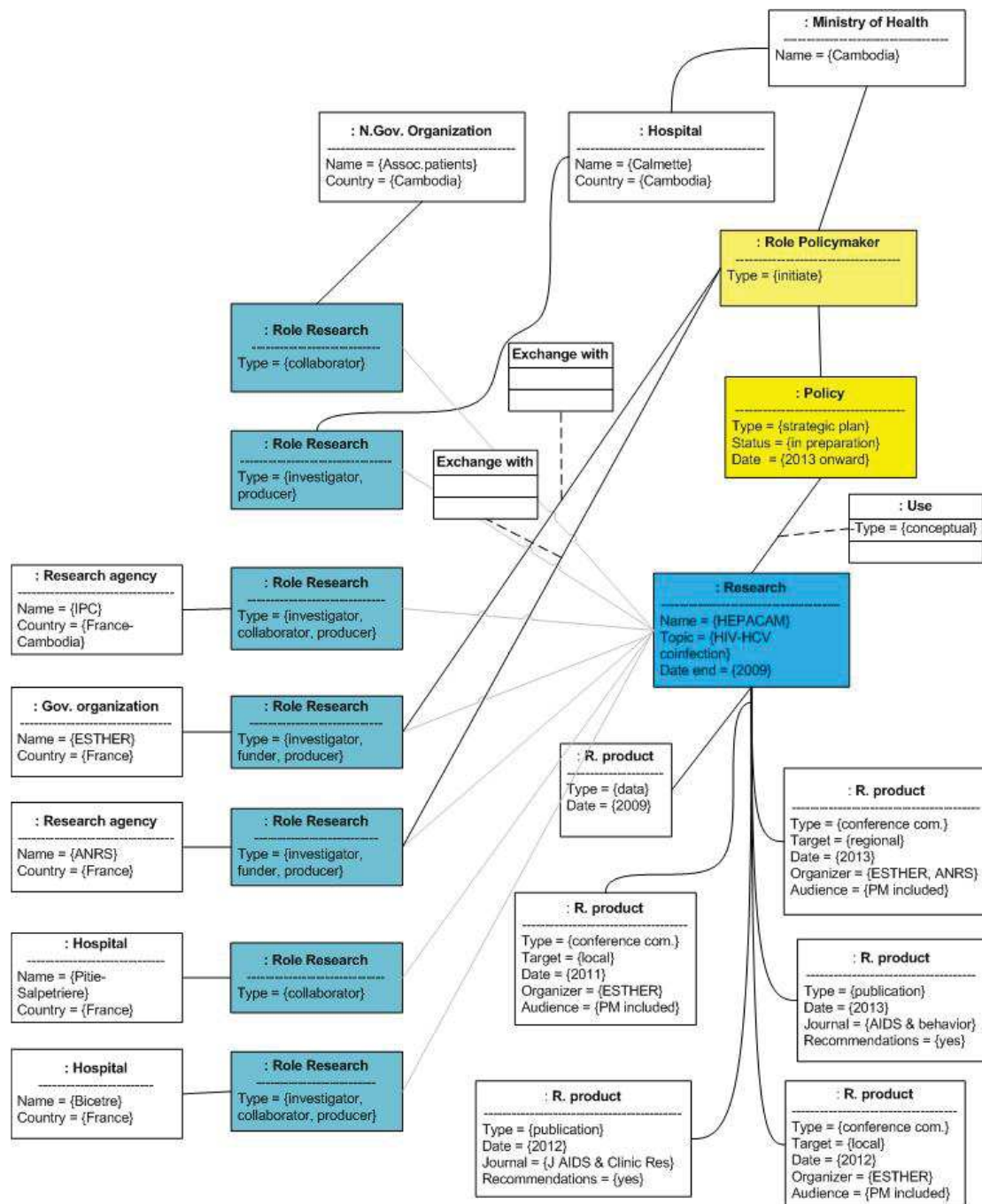


FIGURE 18: DIAGRAMME D'INSTANCE ETUDE B (HEPACAM) (UML)

Notes : IPC = Institut Pasteur du Cambodge. ANRS = Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les hépatites.

Sept équipes ont participé à cette étude B, dont une était rattachée au Ministère de la santé. Il y a eu des échanges étroits entre au moins deux agences de recherche et les décideurs qui ont initié une réflexion politique d'après les résultats disséminés sous forme de 5 'produits de recherche'.

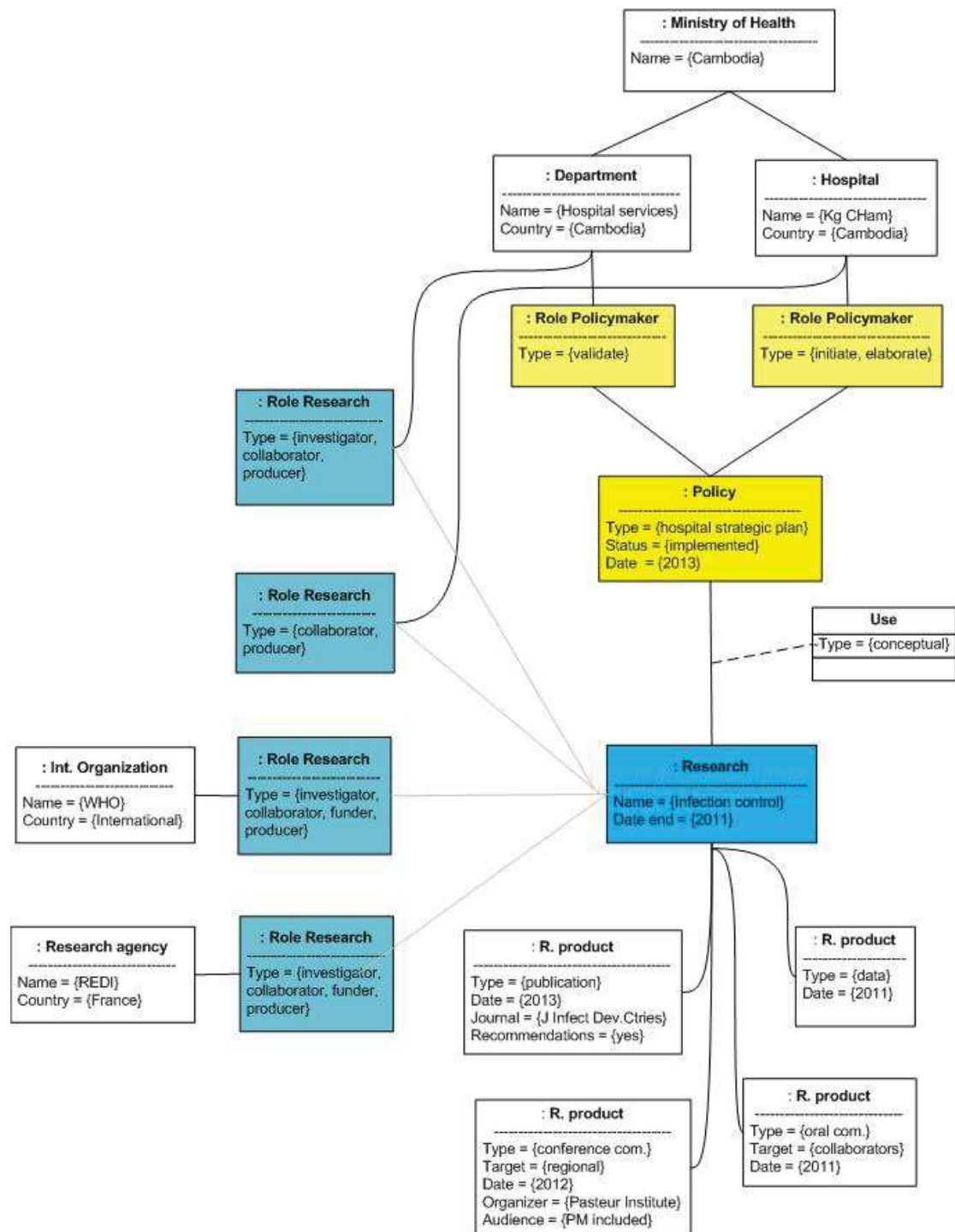


FIGURE 19: DIAGRAMME D'INSTANCE ETUDE C (INFECTIONS NOSOCOMIALES) UML

Notes : WHO = World Health Organization. REDI = Regional Emerging Diseases Intervention. Pour faciliter la lecture de ce diagramme, nous n'avons pas représenté les nombreux échanges entre toutes les équipes. Cette figure met en évidence la particularité de cette étude, qui était que deux équipes impliquées dans la recherche ont également joué le rôle de décideurs pour l'élaboration d'un plan d'action au niveau provincial. D'autre part,

les échanges entre les quatre équipes dans l'ensemble de ce processus étaient intenses et existaient déjà dès avant le début de l'étude.

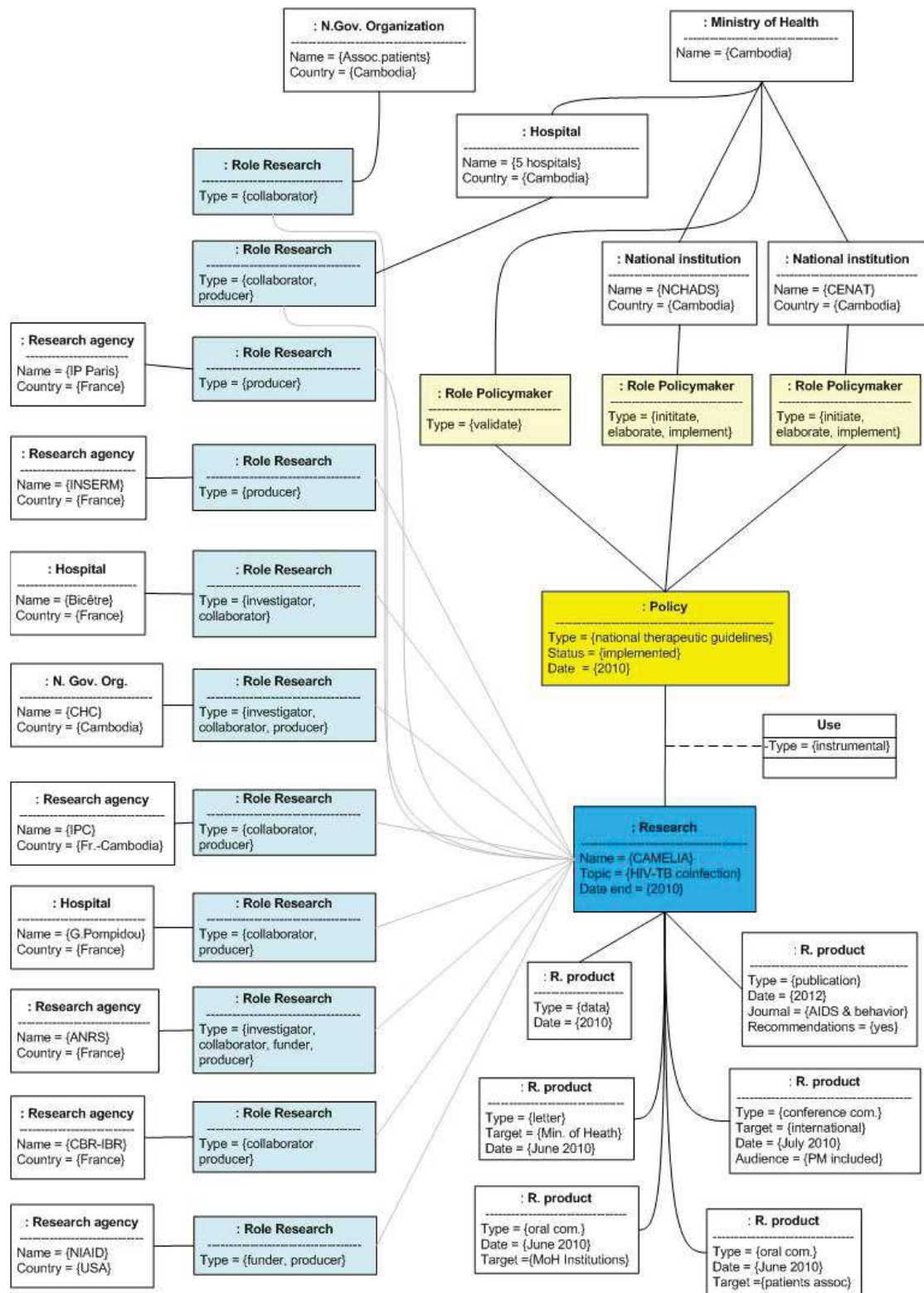


FIGURE 20: DIAGRAMME D'INSTANCE ETUDE D (CAMELIA) (UML)

Note : Ce diagramme montre que de nombreux acteurs sont intervenus dans ce processus (figure 7). De même que pour l'étude C, nous avons choisi de ne pas représenter graphiquement les échanges entre les acteurs.