

LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES AU LIBAN

PROFESSEURE PASCALE SALAMEH (EN HAUT À GAUCHE) PROFESSEUR TITULAIRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, FACULTÉS DE PHARMACIE ET DE MÉDECINE, UNIVERSITÉ LIBANAISE, HADATH, LIBAN ; **DR HALA SACRE** (EN HAUT À DROITE) DIRECTRICE DU CENTRE D'INFORMATION SUR LE MÉDICAMENT À L'ORDRE DES PHARMACIENS DU LIBAN, BEYROUTH, LIBAN ; **DR SOUHEIL HALLIT** (EN BAS À GAUCHE) DIRECTEUR DU DÉPARTEMENT DE LA RECHERCHE, HÔPITAL PSYCHIATRIQUE DE LA CROIX, JAL EDDIB, LIBAN ET **PROFESSEURE ADJOINTE ALINE HAJJ** (EN BAS À DROITE) MAÎTRE DE CONFÉRENCE, PHARMACIENNE CLINICIENNE ET CHERCHEUSE À L'UNIVERSITÉ SAINT-JOSEPH DE BEYROUTH, LIBAN



Le problème de la résistance aux antimicrobiens est d'autant plus important que les facteurs induisant l'émergence et la dissémination des souches multi-résistantes restent de nos jours incontrôlables : usage inapproprié des antibiotiques (utilisation mondiale exagérée, stratégies thérapeutiques incomplètes ou incorrectes, disponibilité des antibiotiques sans prescription, etc.), échec des politiques de contrôle des infections au sein des hôpitaux et utilisation répandue des antibiotiques en agriculture. Ce problème n'est pas exclusif aux pays développés, les pays en voie de développement en souffrent également, si ce n'est de façon plus accentuée, étant donné l'utilisation chaotique des antibiotiques à tous les niveaux et la présence de préparations médicamenteuses sous-optimales ou falsifiées. Les enquêtes réalisées au Liban ont montré des erreurs tant dans la prescription des antibiotiques à l'hôpital que dans la perception du public. Si de nombreuses actions ont été entreprises en termes de surveillance de la résistance et de prévention de la transmission dans les établissements de santé, beaucoup d'actions restent à entreprendre pour un meilleur usage des antibiotiques et renforcer le contrôle infectieux.

Le Liban : État des lieux d'un pays en développement et en transition épidémiologique

Le Liban est un pays en voie de développement. Il est classé comme pays à revenu moyen par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). En 2007, la population résidant au Liban était estimée à 3 759 136 habitants (1) puis à 4 822 000 en 2013 dont 21 % d'âge inférieur à 15 ans et 12 % de plus de 60 ans. Cette augmentation spectaculaire est due à l'affluence des réfugiés syriens suite à la déclaration de la guerre en Syrie en 2012, laquelle affluence a entraîné un important déficit budgétaire, aggravé par le désistement des organisations internationales qui s'étaient engagées à participer au financement. En termes de maladies infectieuses, 7% des décès des enfants de moins de 5 ans sont liés aux infections respiratoires aiguës, 2% à des diarrhées et 4% à un sepsis néonatal (2). Les maladies infectieuses respiratoires y occupent la septième position en termes de mortalité (2,6%). Parallèlement, le Liban a aussi des taux assez élevés de résistance aux antimicrobiens (RAM), problème mondial multifactoriel dont les causes sont fréquemment retrouvées sur le territoire libanais (3,4,5,6,7,8).

Le système de soins au Liban

Le système de soins libanais est en majorité un système privé,

présentant des caractéristiques contradictoires à plusieurs niveaux (1,9) :

- Couverture sociale : malgré la solidarité collective et les assurances privées, 51,7 % de la population n'a pas de couverture sociale.
- Moyens de financement: les soins sont financés par différents moyens (publics, semi-publics et privés); cependant, les ménages constituent le mode de financement majeur (10).
- Secteur public : L'État, représenté par le Ministère de la Santé (MSP), joue un rôle de tiers-payant et ne se limite pas à la réglementation du système de soin.

Indépendamment de leur niveau social, les patients ont accès aux soins publics et privés (11).

Accès aux médicaments

Les médicaments onéreux sont distribués par le MSP (10). Quant aux autres médicaments, ils sont disponibles dans les officines, réparties sur tout le territoire libanais (12) et constituant un point de vente essentiel des médicaments au Liban. Ils sont également présents dans des centres de soins primaires dirigés par l'État ou par des organisations non gouvernementales (ONG) (13). Les

antibiotiques en constituent une part importante, étant donné leur accessibilité sans prescription médicale ou dans d'autres conditions sous-optimales (14).

La résistance aux antibiotiques et l'abus de consommation en clinique humaine

La RAM est un phénomène biologique naturel qui s'est amplifié à cause d'une utilisation mal contrôlée ou abusive des produits.

Abus de consommation en communauté

La résistance s'installe à cause d'une utilisation abusive des médicaments. Les malades demandent parfois des médicaments dont ils n'ont pas besoin et les services de santé qui ont tendance à sur-prescrire les leur fournissent volontiers. Sans oublier l'agressivité de la commercialisation de la part des industries et des laboratoires pharmaceutiques qui poussent parfois les médecins à prescrire des antibiotiques puissants nouvellement mis sur le marché. Dans de nombreux pays, notamment ceux en voie de développement, les antibiotiques peuvent être achetés sans prescription, tandis que les médicaments contrefaits sont en circulation. De plus, l'abus des antibiotiques devient intégré dans la culture locale, par exemple, des antibiotiques sont employés pour empêcher la diarrhée après avoir mangé des nourritures suspectées souillées ou pour faire une prophylaxie des maladies sexuellement transmises. Sans oublier que les antibiotiques les plus utilisés, peu coûteux et populaires dans les pays en voie de développement, sont à large spectre (15,16).

Une étude transversale réalisée au Liban montre que 33,9 % des parents considèrent que les antibiotiques sont utiles dans le traitement du rhume chez les enfants et 36,2 % croient que ceux-ci accélèrent leur rétablissement. De plus, 37,9 % des répondants pensaient que les antibiotiques traitent les infections virales. Les niveaux scolaires et socio-économiques faibles des parents ont été retenus comme facteurs significativement associés à la mauvaise connaissance et aux mauvais usages. (17). Une autre étude a été réalisée à Beyrouth et en banlieue afin d'évaluer les déterminants de l'automédication avec les antibiotiques dans la population générale auprès d'acheteurs en pharmacies. Parmi 319 participants, 42 % déclarent acheter des antibiotiques sans ordonnance et sur conseil du pharmacien dans 18,8 % des cas. La raison la plus souvent invoquée était le gain de temps (39,7 %). L'automédication était associée à l'amoxicilline et inversement liée aux familles des quinolones, des céphalosporines et autres classes d'antibiotiques (18).

Abus de consommation par mauvaise prescription

À l'hôpital, on estime qu'il y a un usage inadéquat d'antibiotiques dans plus de 50 % des cas. Plus de 40 % des

prescriptions sont administrées pour des maladies virales. L'arrêt des traitements antibiotiques quand les symptômes disparaissent avant que le germe pathogène ne soit éliminé est très fréquent (19,20).

Une étude visant à évaluer la pertinence de la prescription d'antibiotiques par des médecins non spécialisés en maladies infectieuses a montré que le choix de l'antibiotique prescrit était approprié dans 61,5% des cas étudiés, alors que la dose prescrite et la durée du traitement étaient inadéquates dans 52% et 64% des cas, respectivement. Cette étude a conclu à une prévalence élevée de prescriptions inappropriées d'antibiotiques au Liban (21).

Résistance aux antibiotiques dans la production d'animaux de rente

L'abus des antibiotiques dans le domaine vétérinaire et zootechnique a entraîné un problème d'antibiorésistance dans les viandes dans un contexte où l'interaction des populations humaines, animales du secteur agricole et de l'environnement est devenue plus complexe. Bien qu'il y ait un consensus que la production de viande soit étroitement corrélée à l'antibiorésistance, l'évidence épidémiologique, manque en grande partie (22,23,24). Il faudra une surveillance à la ferme, à l'abattoir, à l'hôpital et dans l'environnement, mais aussi par l'usage prudent des antibiotiques.

Malheureusement, au Liban, le système d'importation, de distribution, de vente et de contrôle du médicament vétérinaire est sous le seul contrôle du Ministère de l'Agriculture. Le pharmacien et l'Ordre des Pharmaciens du Liban ne jouent, par conséquent, aucun rôle dans tout le circuit de ces médicaments.

Description des initiatives peu efficaces : Comité National au niveau du Ministère de la Santé, CLINs dans quelques établissements privés, accréditation des hôpitaux

Au Liban, il existe un Comité national de lutte contre la résistance aux antibiotiques au niveau du Ministère de la Santé Publique. Ce comité s'active depuis plus d'une décennie à établir un plan d'action national pour lutter contre l'apparition de la RAM. D'autre part, au niveau hospitalier, l'application des standards d'accréditation a permis de créer des Comités de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CLIN) et d'établir des politiques et procédures permettant de sauvegarder les antibiotiques les plus « précieux » dans la majorité des hôpitaux (25).

Infections liées aux soins, mortalité et morbidité au Liban

La Société Libanaise des Maladies Infectieuses a mené une

étude rétrospective pour décrire les profils de susceptibilité des isolats bactériens au Liban. Les données ont été basées sur des registres extraits des laboratoires de 16 hôpitaux libanais entre janvier 2011 et décembre 2013. Les résultats de sensibilité d'un total de 20 684 bactéries à Gram positif et 55 594 à Gram négatif ont été analysés. Le taux de prévalence du *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline était de 27,6 % et celui de l'*Enterococcus spp* à la vancomycine était de 1 %. Le *Streptococcus pneumoniae* présentait des susceptibilités de 46 % à l'oxacilline, 63 % à l'érythromycine et 98 % à la lévofloxacine. Le *Streptococcus pyogenes* présentait une sensibilité de 94 % à l'érythromycine et 95 % à la clindamycine. La sensibilité moyenne à l'ampicilline des isolats de *Haemophilus influenzae*, *Salmonella spp* et *Shigella spp* était respectivement de 79 %, 81,3 % et 62,2 %. Le taux de production de β -lactamase à spectre étendu pour *Escherichia coli* était de 32,3 % et pour *Klebsiella spp* de 29,2 %. L'*Acinetobacter spp* a montré une résistance élevée à la plupart des antimicrobiens, avec une faible résistance à la colistine (17,1 %). La sensibilité de *Pseudomonas spp* à la pipéracilline-tazobactam et à l'imipénème était inférieure à 80 % (79,7 % et 72,8 %, respectivement). Cette étude aide à établir un système de surveillance de la RAM après la mise en œuvre d'une standardisation nationale des méthodes de laboratoire et de saisie des données (25).

L'émergence de souches résistantes aux carbapénèmes a également fait l'objet de nombreuses études libanaises. Ainsi, ces dernières ont montré que la prévalence des souches d'entérobactéries résistantes aux carbapénèmes était estimée à 1,2 % et 1,6 % selon les études (6,26), la majorité de ces souches étant *E. coli* et *K. pneumoniae*. La caractérisation moléculaire de cette résistance a permis d'identifier que les carbapénémases de type OXA-48 étaient les plus fréquemment identifiées (26,27,28,29,30,31).

Stratégies et politique de contrôle de l'antibiorésistance

Les responsabilités sont multiples et débutent dès la production de l'antibiotique (industrie pharmaceutique), son enregistrement, son contrôle, sa distribution (pharmacien) et son usage médical et vétérinaire. Une responsabilisation de tous les partenaires est impérative. Elle doit passer par le respect de la législation et une prise de conscience des enjeux. Les mesures de prévention sont connues et ont déjà montré leur efficacité. Il s'agit de l'association entre une maîtrise de l'antibiothérapie, une bonne gestion du risque de transmission, une surveillance étroite de l'évolution de l'antibiorésistance, tout cela grâce à un savoir et un savoir-faire actifs des experts en matière d'antibiorésistance (éducation, formation et expertise) (32,33,34,35).

Maîtrise de l'antibiothérapie

Outils diagnostics de la résistance

Le laboratoire de microbiologie clinique joue un rôle essentiel dans la gestion en fournissant des données sur la culture et la sensibilité propres au patient afin d'optimiser et d'individualiser la gestion antimicrobienne individuelle (33). De nombreux laboratoires libanais disposent, en plus de leurs techniques traditionnelles de détermination des antibiogrammes, d'outils de biologie moléculaire (essentiellement par Polymerase Chain Reaction ou PCR) qui permettent d'identifier avec précision le type de bactérie en question et la charge microbienne (approche qualitative et quantitative).

Usage rationnel des antibiotiques

a - Protocoles et recommandations (33)

Il est clairement établi que le développement multidisciplinaire de directives fondées sur des données probantes, elles-mêmes fondées sur la microbiologie et les données locales et régionales de résistance peut améliorer l'utilisation des antimicrobiens. Ces recommandations devraient être inspirées de celles des grandes sociétés d'infectiologie mondiales et régulièrement mises à jour.

b - Politiques de restriction / rotation / association d'antibiotiques (36,37,38,39).

Certains établissements libanais ont opté pour différentes stratégies de contrôle de l'abus d'utilisation des antibiotiques parmi lesquelles figurent les politiques de restriction, de rotation ou de combinaisons d'antibiotiques. Cependant, en l'absence de plans d'intervention nationaux, chaque hôpital a adopté sa propre stratégie au sein des comités locaux de gestion des infections nosocomiales. Ainsi, certains hôpitaux ont établi des listes restrictives d'antibiotiques ou de classes d'antibiotiques. Ces politiques de restriction concernent des antibiotiques à large spectre (tels que les carbapénèmes), des antibiotiques susceptibles d'induire de rapides émergences de résistance (tels que les fluoroquinolones) ou des antibiotiques à toxicité déjà identifiée (tels que les aminoglycosides). Par ailleurs, la politique de rotation consiste en la proscription d'un antibiotique (ou classe d'antibiotiques) pour une période de temps déterminée en vue d'une réintroduction ultérieure ce qui pourrait entraîner une réduction de la RAM objet de la rotation. Enfin, l'association d'antibiotiques s'avère particulièrement intéressante dans certains contextes cliniques, en particulier dans le traitement empirique des patients immunodéprimés ou à risque de portage de multirésistance.

c - Évaluation des indications par des spécialistes

En plus des autres mesures, certains hôpitaux ont adopté la stratégie d'évaluation des indications et prescriptions par des

spécialistes exigeant une contre-signature d'un infectiologue pour toute dispensation d'un antibiotique à large spectre. Cette mesure a pour but de restreindre la prescription de certains antibiotiques à un infectiologue. De nombreuses études ont montré que l'administration d'une antibiothérapie inadéquate était moins probable chez les patients infectés traités par un infectiologue. De plus, l'intervention d'un infectiologue était associée à une réduction de l'utilisation d'antibiotiques à spectre étendu, un relais plus rapide par la voie orale et, dans le cadre d'un effort multidisciplinaire, à une réduction des infections nosocomiales à germes multirésistants et par conséquent une réduction des coûts de traitement.

Bonne gestion du risque de transmission

Les mesures adéquates de prévention et de contrôle des infections sont essentielles pour réduire au minimum le risque de transmission croisée.

Ainsi, dans une stratégie de maîtrise des infections hospitalières RAM, l'identification des patients porteurs de ces bactéries est essentielle. De nombreux hôpitaux libanais ont adopté la recherche systématique des réservoirs de multi-résistance et ce, grâce à la réalisation systématique d'écouvillonnages rectal et nasal lors de l'admission dans un centre hospitalier en particulier en unité de soins intensifs ou de réanimation médicale. Les patients identifiés comme colonisés par des bactéries RAM feront l'objet de renforcement des mesures d'isolement technique et géographique (avec la mention sur le dossier de « Patient à isoler » et seront même candidats à la chimio-décontamination antibiotique. Cette dernière consiste en une administration locale, au niveau des sites réservoirs, d'antibiotiques faiblement absorbés au niveau systémique, aux patients colonisés et/ou infectés (aminoglycosides notamment la gentamicine, colimycine, érythromycine, etc.). Un renforcement des systèmes de contrôle infectieux en milieu de soin est également nécessaire.

Surveillance de l'antibiorésistance et évaluation de l'impact des politiques de contrôle

En parallèle à l'élaboration de stratégies locales pour la gestion de la RAM, les programmes doivent établir les moyens de contrôle et de suivi des mesures et politiques mises en place. Le système libanais devrait constituer une banque de données de l'évolution des profils de sensibilités en fonction des années ainsi que l'émergence de souches résistantes. Cette banque de données pourra être renforcée par une intégration des données de l'étude épidémiologique moléculaire. En effet, la caractérisation moléculaire de la résistance donne des informations précieuses sur les clones circulant dans un environnement hospitalier ou national particulier et permet surtout d'identifier les homologues entre les clones humains, animaux et environnementaux comme

déjà réalisé par certaines équipes libanaises (4, 40,41,42).

Conclusion

Au Liban, de nombreuses actions ont été entreprises tant dans la surveillance de la résistance que dans la prévention de la transmission des bactéries résistantes dans les établissements de santé libanais, cependant, beaucoup reste à faire afin de promouvoir un meilleur usage des antibiotiques et de renforcer le contrôle infectieux. Responsabiliser la population en matière de consommation et de gestion des antibiotiques et réduire leur mauvais usage ne pourra pas se produire du jour au lendemain. Il faudra du temps, de la bonne volonté mais surtout l'engagement. En effet, même si les recommandations existent, elles restent souvent insuffisamment appliquées. Dans le cadre d'un plan d'action plus global visant à modifier les pratiques ayant contribué au développement rapide de la RAM, il serait nécessaire d'engager le public ainsi que tout un éventail d'experts et de professionnels (incluant infectiologues, pharmaciens, pharmacologues cliniques, hygiénistes et épidémiologistes hospitaliers). L'application d'un plan national à cet égard résulterait en une réduction de la RAM. ■

Pascale Salameh est titulaire d'un doctorat en pharmacie, d'une maîtrise en santé publique et d'un doctorat en épidémiologie. Elle est experte en direction de la recherche avec une longue expérience dans la conception de la recherche, la collecte de données, la gestion et l'analyse statistique avancée.

Elle est actuellement professeur titulaire d'épidémiologie à l'Université Libanaise et représentante de la qualité. Elle est également présidente du comité scientifique de l'Ordre des Pharmaciens du Liban. Elle est membre du STAG, le Strategic and Technical Advisory Group sur la RAM de l'OMS.

Elle compte à son actif 216 publications dans des revues à comité de lecture et des centaines de présentations orales et d'affiches scientifiques dans les domaines de l'épidémiologie médicale, de la pharmacie clinique et de la santé publique.

Hala Sacre détient un doctorat d'exercice en pharmacie de l'Université Saint-Joseph (USJ) de Beyrouth.

Elle est depuis juin 2000, directrice du Centre d'information sur le médicament à l'Ordre des Pharmaciens du Liban (OPL) et a été responsable de la base de données des médicaments pendant plus de 17 ans.

Elle est membre actif du comité scientifique de l'OPL depuis 1998 et est actuellement membre des sous-comités de recherche, d'académie et de pharmacie communautaire. Elle a été nommée rapporteur du Comité de formation continue, lors de sa mise en place en 2014, par le conseil de l'Ordre. Elle est experte en édition de texte et en technologie de l'information.

Souheil Hallit, Directeur du Département de Recherche à

l'Hopital Psychiatrique de la Croix, Jal Eddib, Liban, est titulaire d'un doctorat en pharmacie, d'une maîtrise en pharmacologie et thérapeutique, d'une maîtrise de recherche en pharmacie clinique et pharmaco-épidémiologie. Il est actuellement doctorant (3ème année) en santé publique et épidémiologie à l'Université Bordeaux Segalen, France. Il est certifié de l'American Board de 2 États (Floride et New Jersey). Chargé d'enseignement et précepteur clinique à l'Université Saint-Esprit de Kaslik (USEK), à l'Université Saint Joseph (USJ) et à l'Université Libanaise. Il a 51 articles publiés, principalement axés sur l'asthme, les maladies allergiques et atopiques chez les enfants, ainsi que l'épidémiologie médicale, la pharmacie clinique et les recherches en santé publique.

Aline Hajj est maître de conférence, pharmacienne clinicienne et chercheuse à l'Université Saint-Joseph de Beyrouth (USJ). Elle a terminé son doctorat en pharmacologie et a obtenu son diplôme des facultés de pharmacie de Paris Descartes et de l'USJ. Nommée lauréate de la Faculté de Pharmacie de Paris Descartes (2009) et finaliste du « Prix d'Excellence Franco-Libanais » (2015), Dr Hajj mène actuellement ses projets de recherche au laboratoire LPCQM travaillant principalement sur la pharmaco-génomique et des projets de pharmacie clinique visant à fournir les meilleurs soins pharmaceutiques aux patients dans un concept de médecine personnalisée.

Références bibliographiques

1. Organisation mondiale de la Santé. Lebanon: WHO statistical profile. Disponible sur : <http://www.who.int/gho/countries/lbn.pdf?ua=1>
2. Central Administration of Statistics, 2007. Living conditions survey, 2007. Disponible sur : <http://www.cas.gov.lb/index.php/demographic-and-social-en/health-disability-en>
3. Hammoudi D, Ayoub Moubareck C, Aires J, Adaime A, Barakat A, Fayad N, et al. Countrywide spread of OXA-48 carbapenemase in Lebanon: surveillance and genetic characterization of carbapenem-non-susceptible Enterobacteriaceae in 10 hospitals over a one-year period. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2014;29:139-44. doi: 10.1016/j.ijid.2014.07.017. PubMed PMID: 25449248
4. Hammoudi D, Moubareck CA, Hakime N, Houmani M, Barakat A, Najjar Z, et al. Spread of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* co-expressing OXA-23 and GES-11 carbapenemases in Lebanon. *Int J Infect Dis*. 2015;36:56-61. doi: 10.1016/j.ijid.2015.05.015. PubMed PMID: 26004171
5. Hammoudi D, Moubareck CA, Kanso A, Nordmann P, Sarkis DK. Surveillance of carbapenem non-susceptible Gram negative strains and characterization of carbapenemases of classes A, B and D in Lebanese hospital. *The Lebanese medical journal*. 2015;63(2):66-73. PubMed PMID: 26164974
6. Hayajneh WA, Hajj A, Hullel F, Sarkis DK, Irani-Hakimeh N, Kazan L, et al. Susceptibility trends and molecular characterization of Gram-negative bacilli associated with urinary tract and intra-abdominal infections in Jordan and Lebanon: SMART 2011-2013. *Int J Infect Dis*. 2015;35:56-61. doi: 10.1016/j.ijid.2015.04.011. PubMed PMID: 25917963
7. Saleh N, Awada S, Awwad R, Jibai S, Arfoul C, Zaiter L, et al. Evaluation of antibiotic prescription in the Lebanese community: a pilot study. *Infection ecology & epidemiology*. 2015;5:27094. doi: 10.3402/ieev.v5.27094. PubMed PMID: 26112266; PubMed Central PMCID: PMC4481048
8. Cheaito L, Azizi S, Saleh N, Salameh P. Assessment of self-medication in population buying antibiotics in pharmacies: a pilot study from Beirut and its suburbs. *International journal of public health*. 2014;59(2):319-27. doi: 10.1007/s00038-013-0493-y. PubMed PMID: 23942698
9. The Institute of Health Management and Social Protection, World Health Organization & Ministry of Public Health. National Health Statistics Report in Lebanon, 2012. Disponible sur : <https://igsps.usj.edu.lb/docs/recherche/recueil12en.pdf>
10. Saleh S, Ammar W, Natafji N, Mourad Y, Dimassi H, Harb H. Association between payer mix and costs, revenues and profitability: a cross-sectional study of Lebanese hospitals. *Eastern Mediterranean health journal = La revue de sante de la Mediterranee orientale = al-Majallah al-sihhiyah li-sharq al-mutawassit*. 2015;21(6):381-8. PubMed PMID: 26369996
11. Ammar W, Radi A, El-Jardali F. Comments on the article: "Syrian refugees in Lebanon: the search for universal health coverage". *Confl Health*. 2016;10:22. doi: 10.1186/s13031-016-0090-9. PubMed PMID: 27471548; PubMed Central PMCID: PMC4964102
12. Ammar W, Wakim IR, Hajj I. Accreditation of hospitals in Lebanon: a challenging experience. *Eastern Mediterranean health journal = La revue de sante de la Mediterranee orientale = al-Majallah al-sihhiyah li-sharq al-mutawassit*. 2007;13(1):138-49. PubMed PMID: 17546916
13. Harris IM, Phillips B, Boyce E, Griesbach S, Hope C, Sanoski C, et al. Clinical pharmacy should adopt a consistent process of direct patient care. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2014;34(8):e133-e48
14. Farah R, Lahoud N, Salameh P, Saleh N. Antibiotic dispensation by Lebanese pharmacists: a comparison of higher and lower socio-economic levels. *J Infect Public Health*. 2015;8(1):37-46. doi: 10.1016/j.jiph.2014.07.003. PubMed PMID: 25139454
15. Huttner A, Harbarth S, Carlet J, Cosgrove S, Goossens H, Holmes A, et al. Antimicrobial resistance: a global view from the 2013 World Healthcare-Associated Infections Forum. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2013;2:31. doi: 10.1186/2047-2994-2-31. PubMed PMID: 24237856; PubMed Central PMCID: PMC4131211
16. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 2: management strategies and new agents. *P T*. 2015;40(5):344-52. PubMed PMID: 25987823; PubMed Central PMCID: PMC4422635
17. Khoury G, Ramia E, Salameh P. Misconceptions and Malpractices toward Antibiotic Use in Childhood Upper Respiratory Tract Infections among a Cohort of Lebanese Parents. *Evaluation & the Health Professions*. 2016:1-19
18. Cheaito L, Azizi S, Saleh N, Salameh P. Assessment of self-medication in population buying antibiotics in pharmacies: a pilot study from Beirut and its suburbs. *International journal of public health*. 2014;59(2):319-27
19. Lopez-Vazquez P, Vazquez-Lago JM, Figueiras A. Misprescription of antibiotics in primary care: a critical systematic review of its determinants. *J Eval Clin Pract*. 2012;18(2):473-84. doi: 10.1111/j.1365-2753.2010.01610.x. PubMed PMID: 21210896
20. McKay R, Mah A, Law MR, McGrail K, Patrick DM. Systematic Review of Factors Associated with Antibiotic Prescribing for Respiratory Tract Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(7):4106-18. doi: 10.1128/AAC.00209-16. PubMed PMID: 27139474; PubMed Central PMCID: PMC4914667
21. Saleh N, Awada S, Rana Awwad SJ, Arfoul C, Zaiter L, Dib W, et al. Evaluation of antibiotic prescription in the Lebanese community : a pilot study. *Infection ecology & epidemiology*. 2015;5
22. Founou LL, Founou RC, Essack SY. Antibiotic Resistance in the Food Chain: A Developing Country-Perspective. *Front Microbiol*. 2016;7:1881. doi: 10.3389/fmicb.2016.01881. PubMed PMID: 27933044; PubMed Central PMCID: PMC45120092
23. Landers TF, Cohen B, Wittum TE, Larson EL. A review of antibiotic use in food animals: perspective, policy, and potential. *Public Health Rep*. 2012;127(1):4-22. PubMed PMID: 22298919; PubMed Central PMCID: PMC3234384
24. Hu Y, Yang X, Lu N, Zhu B. The abundance of antibiotic resistance genes in human guts has correlation to the consumption of antibiotics in animal. *Gut Microbes*. 2014;5(2):245-9. doi: 10.4161/gmic.27916. PubMed PMID: 24637798; PubMed Central PMCID: PMC4063852
25. Chamoun K, Farah M, Araj G, Daoud Z, Moghnieh R, Salameh P, et al. Surveillance of antimicrobial resistance in Lebanese hospitals: retrospective nationwide compiled data. *Int J Infect Dis*. 2016;46:64-70. doi: 10.1016/j.ijid.2016.03.010. PubMed PMID: 26996458
26. Hammoudi D, Moubareck CA, Aires J, Adaime A, Barakat A, Fayad N, et al. Countrywide spread of OXA-48 carbapenemase in Lebanon: surveillance and genetic characterization of carbapenem-non-susceptible Enterobacteriaceae in 10 hospitals over a one-year period. *Int J Infect Dis*. 2014;29C:139-44. Epub 2014/12/03. doi: S1201-9712(14)01602-6 [pii] 10.1016/j.ijid.2014.07.017. PubMed PMID: 25449248
27. Baroud M, Dandache I, Araj GF, Wakim R, Kanj S, Kanafani Z, et al. Underlying mechanisms of carbapenem resistance in extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* isolates at a tertiary care centre in Lebanon: role of OXA-48 and NDM-1 carbapenemases. *Int J Antimicrob Agents*. 2013;41(1):75-9. Epub 2012/11/13. doi: S0924-8579(12)00347-0 [pii] 10.1016/j.ijantimicag.2012.08.010. PubMed PMID: 23142087
28. Daoud Z, Hobeika E, Choucair A, Rohban R. Isolation of the first metallo-beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* in Lebanon. *Rev Esp Quimioter*. 2008;21(2):123-6. Epub 2008/05/30. doi: 20081380215 [pii]. PubMed PMID: 18509771
29. El-Herte RI, Araj GF, Matar GM, Baroud M, Kanafani ZA, Kanj SS. Detection of

Références bibliographiques

- carbapenem-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* producing NDM-1 in Lebanon. *J Infect Dev Ctries*. 2012;6(5):457-61. Epub 2012/05/23. PubMed PMID: 22610714
30. Matar GM, Dandache I, Carrer A, Khairallah MT, Nordmann P, Sabra A, et al. Spread of OXA-48-mediated resistance to carbapenems in Lebanese *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* that produce extended spectrum beta-lactamase. *Ann Trop Med Parasitol*. 2010;104(3):271-4. Epub 2010/05/29. doi: 10.1179/136485910X12647085215651. PubMed PMID: 20507701
31. Zarrilli R, Vitale D, Di Popolo A, Bagattini M, Daoud Z, Khan AU, et al. A plasmid-borne blaOXA-58 gene confers imipenem resistance to *Acinetobacter baumannii* isolates from a Lebanese hospital. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(11):4115-20. Epub 2008/08/30. doi: AAC.00366-08 [pii]
32. Karam G, Chastre J, Wilcox MH, Vincent JL. Antibiotic strategies in the era of multidrug resistance. *Crit Care*. 2016;20(1):136. doi: 10.1186/s13054-016-1320-7. PubMed PMID: 27329228; PubMed Central PMCID: PMC4916531
33. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Jr., Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis*. 2007;44(2):159-77. doi: 10.1086/510393. PubMed PMID: 17173212
34. Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould IM, Holmes A, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *The Cochrane Library*. 2013
35. Allison MG, Heil EL, Hayes BD. Appropriate Antibiotic Therapy. *Emerg Med Clin North Am*. 2017;35(1):25-42. doi: 10.1016/j.emc.2016.08.003. PubMed PMID: 27908336
36. Abel zur Wiesch P, Kouyos R, Abel S, Viechtbauer W, Bonhoeffer S. Cycling empirical antibiotic therapy in hospitals: meta-analysis and models. *PLoS Pathog*. 2014;10(6):e1004225. doi: 10.1371/journal.ppat.1004225. PubMed PMID: 24968123; PubMed Central PMCID: PMC4072793
37. Beardmore RE, Pena-Miller R, Gori F, Iredell J. Antibiotic Cycling and Antibiotic Mixing: which one best mitigates antibiotic resistance? *Mol Biol Evol*. 2017. doi: 10.1093/molbev/msw292. PubMed PMID: 28096304
38. Cobos-Trigueros N, Sole M, Castro P, Torres JL, Rinaudo M, De Lazzari E, et al. Evaluation of a Mixing versus a Cycling Strategy of Antibiotic Use in Critically-Ill Medical Patients: Impact on Acquisition of Resistant Microorganisms and Clinical Outcomes. *PLoS One*. 2016;11(3):e0150274. doi: 10.1371/journal.pone.0150274. PubMed PMID: 26982807; PubMed Central PMCID: PMC4794237
39. van Duijn PJ, Bonten MJ. Antibiotic rotation strategies to reduce antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria in European intensive care units: study protocol for a cluster-randomized crossover controlled trial. *Trials*. 2014;15:277. doi: 10.1186/1745-6215-15-277. PubMed PMID: 25011604; PubMed Central PMCID: PMC4227018
40. Al Atrouni A, Hamze M, Jisr T, Lemarie C, Eveillard M, Joly-Guillou ML, et al. Wide spread of OXA-23-producing carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* belonging to clonal complex II in different hospitals in Lebanon. *Int J Infect Dis*. 2016;52:29-36. doi: 10.1016/j.ijid.2016.09.017. PubMed PMID: 27663910
41. Hijazi SM, Fawzi MA, Ali FM, Abd El Galil KH. Multidrug-resistant ESBL-producing Enterobacteriaceae and associated risk factors in community infants in Lebanon. *J Infect Dev Ctries*. 2016;10(9):947-55. doi: 10.3855/jidc.7593. PubMed PMID: 27694727
42. Hammoudi D, Moubareck CA, Kanso A, Nordmann P, Sarkis DK. Surveillance of Carbapenem non-susceptible Gram Negative Strains and Characterization of Carbapenemases of Classes A, B and D in a Lebanese Hospital. *J Med Liban*. 2015;63(2):66-73. PubMed PMID: 26164974