ACTIVITÉ IN VITRO DE CEFTAZIDIME- AVIBACTAM ET CEFTOLOZANE- TAZOBACTAM CONTRE DES ISOLATS CLINIQUES D'ENTÉROBACTÉRIES ET DE *PSEUDOMONAS ÆRUGINOSA*: RÉSULTATS DU CENTRE DE TRAUMATOLOGIE ET DES GRANDS BRÛLÉS DE TUNISIE

IN VITRO ACTIVITY OF CEFTAZIDIME- AVIBACTAM AND CEFTOLOZANE-TAZOBACTAM AGAINST CLINICAL ISOLATES OF ENTEROBACTERIACEAE AND PSEUDOMONAS ÆRUGINOSA*: RESULTS FROM A TRAUMA CENTER AND BURN UNIT IN TUNISIA*

Megdiche Z.,[1]✉ Lamloumi M.,[1] Maamar B.,[1] Dhraief S.,[1] Messadi A.A.,[2] Thabet L.[1]

[1] Laboratoire de Biologie Médicale, Centre de Traumatologie et des Grands Brûlés, Université Tunis el Manar, Faculté de Médecine de Tunis, Tunisie

[2] Service de Réanimation de Brûlés dans le Centre de Traumatologie et des Grands Brûlés, Tunis, Tunisie

RÉSUMÉ. La résistance aux antibiotiques est un défi croissant en santé publique, notamment chez les entérobactéries et *Pseudomonas æruginosa.* Dans cette étude, menée dans un CTB en Tunisie, nous avons collecté 307 souches non redondantes d'entérobactéries chez des patients hospitalisés en majorité dans le service de réanimation de brulés (59%) dont les principales espèces identifiées étaient *Klebsiella pneumoniæ* (34,8%). Nous avons évalué l'efficacité de deux antibiotiques, ceftazidime- avibactam (CZA) et ceftolozane- tazobactam (CT). Les résultats ont montré que la résistance globale à CZA était de 11,7%, tandis que celle à CT était de 25,7%. CZA s'est avéré être la deuxième molécule la plus efficace parmi l'ensemble des antibiotiques testés, après la fosfomycine. Parmi les souches résistantes aux céphalosporines de troisième génération, 73,3% étaient sensibles à CZA, et 41,5% à CT. Parmi les soixante-dix-neuf souches CT-R, huit avaient un phénotype BLSE, vingt-deux « céphalosporinase à haut niveau ». Trente-trois étaient porteuses de *blaNDM*, douze étaient porteuses de *blaOXA48*, et quatre étaient porteuses à la fois de *blaNDM* et de *blaOXA48*. Les métallo- carbapénémases *blaNDM* étaient les plus fréquentes. En ce qui concerne *Pseudomonas æruginosa* (n=161), la résistance à CZA était de 42,2%, et celle à CT de 47,8%. Ces antibiotiques se sont classés respectivement en deuxième et troisième place des bêta-lactamines les plus actives après l'aztréonam. Parmi les 71 souches de *P. æruginosa* résistantes à la fois à CZA et aux carbapénèmes, 54,1% étaient productrices de carbapénémase type VIM2. La résistance aux entérobactéries à CZA et CT est relativement élevée dans notre étude. CZA reste cependant une thérapie de sauvetage pour les infections causées par des organismes résistants aux carbapénèmes, et son usage ne doit être envisagé qu'après documentation et en absence d'autres alternatives parmi les β lactamines.

Mots-clés: ceftazidime- avibactam, ceftolozane- tazobactam, entérobactéries, *Pseudomonas æruginosa*

SUMMARY. *Antibiotic resistance is an escalating public health challenge, particularly among Enterobacteriaceae and* Pseudomonas aeruginosa*. In this study conducted at a burn center in Tunisia, we collected 307 non-redundant strains of Enterobacteriaceae from predominantly hospitalized patients, with a majority in the burn intensive care unit (59%), the primary identified species being* Klebsiella pneumoniae *(34.8%). We evaluated the efficacy of two antibiotics, ceftazidime-avibactam (CZA) and ceftolozane-tazobactam (CT). The results revealed that the overall resistance to CZA was 11.7%, while to CT it was 25.7%. CZA proved to be the second most sensitive molecule among all tested antibiotics, following fosfomycin. Among strains resistant to third-generation cephalosporins, 73.3% were sensitive to CZA, and 41.5% to CT. Out of seventy-nine CT-resistant strains, eight were ESBL producers, twenty-two were high-level cephalosporinases, thirty-three carried* blaNDM*, twelve carried* blaOXA48*, and four carried both* blaNDM *and* blaOXA-48*. Indeed,* blaNDM *were the most prevalent carbapenemases. For* Pseudomonas aeruginosa *strains (n=161), resistance to CZA was 42.2%, and to CT it was 47.8%. These antibiotics ranked as the second and third most active beta-lactams after aztreonam. Among the 71 strains of CZA and carbapenem-resistant P. aeruginosa, 54.1% produced VIM2. Resistance to enterobacteriaceae against CZA and CT is relatively high in our study. However, CZA remains a salvage therapy for infections caused by carbapenem-resistant organisms, and its use should be considered only after documentation and in the absence of other alternatives among β-lactams. For* P. aeruginosa*, CZA currently represents the most active β-lactam against CAZ-R strains and the second most active molecule overall, including those producing carbapenemases.*

Keywords: *ceftazidime-avibactam, ceftolozane-tazobactam, enterobacteriaceae,* Pseudomonas aeruginosa

✉ Auteure correspondante : Zouha Megdiche, Laboratoire de Biologie Médicale, Centre de Traumatologie et des Grands Brûlés, Université Tunis el Manar, Faculté de Médecine de Tunis, Tunisie, UR22SP03. Tél.: +216 22406919 ; email: zouha.megdiche@hotmail.fr
Manuscrit : soumis le 20/09/2023, accepté le 02/12/2023

Introduction

La résistance aux antibiotiques chez les bactéries à Gram négatif (BGN), notamment les entérobactéries et les non- fermentants compte parmi les principales causes de morbi- mortalité et représente un problème majeur de santé publique dans le monde.[1] Face à ce type de germes et la menace de pan-résistance, les innovations en matière de nouveaux antibiotiques sont relativement peu nombreuses.[2] CT et CZA sont deux associations de céphalosporine de troisième génération et d'un inhibiteur de bêta-lactamases qui ont récemment été développées pour le traitement d'entérobactéries et de *Pseudomonas æruginosa*.[3] CT combine une nouvelle céphalosporine avec un inhibiteur de β-lactamases déjà utilisé, tandis que CZA combine une céphalosporine déjà connue avec un nouvel inhibiteur (non-β-lactamine) de β lactamases. Le tazobactam (TZB) et l'avibactam (AVI) ciblent tous deux le site actif des sérines β-lactamases. TZB se lie irréversiblement à ce site (avec cependant une petite quantité d'hydrolyse par certaines β lactamases de classe A, comme SHV-1). En revanche, AVI se lie de façon covalente et réversible aux β lactamases. Ce caractère réversible, unique, permet à AVI de subir une recyclisation pour inactiver un autre β lactamase. L'avantage principal d'AVI est sa capacité à inhiber les BLSE, les β-lactamases AmpC et les carbapénémases de classe A. CT est un nouvel antibiotique ayant une puissante activité bactéricide contre des souches multirésistantes de *Pseudomonas æruginosa*.[3] Il a été approuvé en Tunisie le 12 avril 2018 pour le traitement des infections intra- abdominales compliquées (en combinaison avec le métronidazole) et les infections des voies urinaires compliquées, y compris les pyélonéphrites.[2,4] Ceftazidime/avibactam est une autre combinaison de céphalosporine de troisième génération et d'inhibiteur de b lactamase qui a été approuvée par en Tunisie le 1er décembre 2021 pour les adultes et les enfants >3 mois pour traiter les infections intra- abdominales compliquées, les infections compliquées des voies urinaires (y compris les pyélonéphrites), les pneumonies nosocomiales dont les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique et les infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées.[2,4] CZA a le même spectre que la ceftazidime (CAZ), mais l'ajout d'avibactam élargit son activité à de nombreuses souches résistantes, essentiellement des entérobactéries dont E-BLSE (TEM, SHV, CTX-M) et certaines EPC (KPC, OXA-48) et actif sur *Pseudomonas æruginosa* (activité sur AmpC).[4] Bien qu'il y ait eu de nombreux rapports sur l'activité in vitro de CZA et de CT contre les entérobactéries et *P. æruginosa* dans plusieurs pays, aucune étude n'a été menée sur la base des données des patients tunisiens.[5-8] Cette étude vise à évaluer l'activité in vitro de CZA et CT contre les souches cliniques isolés dans le Centre de Traumatologie et des Grands Brûlés (CTGB) de Tunis, afin de déterminer la stratégie de leur utilisation dans notre centre.

Méthodes

L'étude comprenait toutes les souches bactériennes provenant d'échantillons cliniques pertinents de patients hospitalisés dans le CTGB de Ben Arous. Le CTGB a débuté son activité le 1/7/2008. Il regroupe dans ses 131 lits les spécialités suivantes : réanimation des brûlés (20 lits), réanimation chirurgicale (8 lits), chirurgie orthopédique (62 lits), chirurgie générale (26 lits) et urgences, avec 15 lits d'hospitalisation de court séjour. La majorité des souches ont été isolées chez des patients hospitalisés dans le service de réanimation de brûlés (59%) suivi par le service de réanimation chirurgicale (15%), suivi par le service de chirurgie générale (15,2%), suivi par les services de neurochirurgie (6,9%) et d'orthopédie (4,1%). Les souches ont été isolées à partir d'échantillons de différentes origines : prélèvements cutanées (29,8%), extrémité de cathéter veineux (19%), échantillons intra- abdominaux (16,3%), hémocultures (15,3%), prélèvements respiratoires (11,6%), urines (5,6%) et LCR (2,3%). Les souches bactériennes incluses dans cette étude étaient toutes les entérobactéries isolées de septembre à novembre 2022 et tous les *P. æruginosa* mis en évidence d'août 2021 à février 2022. L'identification bactérienne était faite selon les méthodes conventionnelles et l'étude de la sensibilité aux antibiotiques selon les normes du CA-SFM 2021.[9] Les

CMI de imipénème (IPM), ertapénème (ETP), méropénème (MEM) et tigécycline (TGC) ont été réalisées par bandelette E-test® (bioMérieux). La CMI de la colistine (CST) a été déterminée par dilution en milieu liquide (UMIC, Biocentric), en cas multirésistance. Les mécanismes de résistance ont été identifiés phénotypiquement (pour déterminer la production de β lactamases à spectre élargi -BLSE) et par PCR GeneXpert® (Cepheid) en utilisant le kit Xpert®Carba-R détectant les gènes codant les carbapénémases les plus fréquentes (blaVIM, blaNDM, blaIMP, blaOxa48 et blaKPC).

Résultats

Nous avons collecté 307 souches non redondantes d'entérobactéries, la majorité étant *Klebsiella pneumoniæ* (n=107 ; 34,8%), *Escherichia coli* (n=65 ; 21,1%) et *Enterobacter cloacæ* (n=33 ; 10,7%). Les résistances globales à CZA et CT étaient de 11,7% et 25,7%, respectivement. CZA était la deuxième molécule la plus efficace (88,3% « sensible ») parmi l'ensemble des antibiotiques testés, après la fosfomycine (FOF- 89%). Parmi les 307 entérobactéries, 135 (27,4%) étaient résistantes aux céphalosporines de troisième génération (C3G-R). Parmi ces 135 souches, 99 (73,3%) étaient sensibles à CZA et 56 (41,5%) à CT (*Tableau I*). Parmi les souches d'entérobactéries résistantes aux céphalosporines de troisième génération (C3G-R), 84 souches (62%) étaient sensibles aux carbapénèmes, toutes ces souches étant sensibles à CZA. Parmi les soixante-dix-neuf souches CT-R, huit sécrétaient une BLSE, vingt-deux des céphalosporinases à haut niveau, trente-trois étaient porteuses de *blaNDM*, douze de *blaOXA48*, et quatre à la fois de *blaNDM* et de *blaOXA48*. Ainsi, les métallo- carbapénémases de type blaNDM étaient les carbapénèmases les plus prévalentes. La majorité des trente-six souches résistantes à CZA ont été identifiées à *Klebsiella pneumoniæ* (n=12), *Providencia stuartii* (n=8) et *Proteus mirabilis* (n=6). S'agissant des enzymes sécrétées, trente-deux produisaient une carbapénémase NDM associée à E-BLSE, et les quatre autres produisaient à la fois NDM et OXA-48. Les susceptibilités à d'autres antibiotiques sont présentées dans le *Tableau II*.

Un total de 161 souches successives de *P. æruginosa* ont été étudiées. La résistance à CZA et CT était de 42,2% (68/161) et 47,8% (n= 77/161) des souches respectivement, occupant ainsi la 2ème et la 3ème place des β lactamines les plus actives après l'aztréonam (ATM - *Tableau III*). Parmi l'ensemble des antibiotiques, CZA occupait la quatrième place, après la ciprofloxacine (CIP) qui était la molécule la plus active, suivie de FOF. Quant à CT, il occupait la sixième place après les précédentes molécules et l'amikacine. Parmi les 81 (50%) souches de *P. æruginosa* résistantes à la ceftazidime (CAZ-R), la résistance passait à 85% et 96,6% à CZA et CT respectivement contre 97,5% pour IPM, MEM et ATM. Les 86 souches résistantes aux carbapénèmes avaient une résistance de 71% et 81,4% à CZA et CT respectivement, après ATM qui avait un taux de résistance de 41,9%. Parmi les 71 souches de *P. æruginosa* résistantes à la fois à CZA et aux carbapénèmes, 54,1% étaient productrices de carbapénémase type VIM2.

Discussion

Au cours des dernières années, la propagation rapide de la multirésistance parmi les bacilles à Gram négatif est devenue une menace sérieuse pour la santé mondiale. Il y a très peu d'antibiotiques disponibles pour traiter ces infections, ce qui peut entraîner une impasse thérapeutique.[8] La recherche de nouveaux antibiotiques efficaces est donc essentielle. L'étude in vitro a été menée dans le but d'obtenir des arguments supplémentaires pour renforcer l'arsenal thérapeutique dans notre centre avec CZA et CT, ainsi que d'établir une stratégie d'utilisation en tenant compte de l'épidémiologie locale. CZA et CT sont deux nouvelles combinaisons de médicaments antibactériens, associant une céphalosporine et un inhibiteur de β lactamase. CT est une combinaison de ceftolozane, une céphalosporine de quatrième génération, et de tazobactam, un inhibiteur de β-lactamase. Cette combinaison a une activité antimicrobienne contre les bactéries à Gram négatif, y compris certaines souches résistantes aux carbapénèmes.[6] Avibactam est un puissant inhibiteur (non-β-lactame) de β-lactamases de classe A, de classe C et de certains enzymes de classe D. Il restaure l'ac-

Tableau I - Entérobactéries résistantes à Ceftazidime/Avibactam (CZA-R) et Ceftolozane/Tazobactam (CT-R)

Espèces (n)	CZA-R (n)	CT-R (n)
Klebsiella pneumoniæ (51)	11	40
Escherichia coli (4)	1	3
Enterobacter cloacæ (9)	3	6
Citrobacter koseri (2)	1	1
Klebsiella oxytoca (2)	1	1
Providencia rettgeri (10)	5	5
Providencia stuartii (22)	8	14
Proteus mirabilis (15)	6	9
Total	36	79

Tableau II - Activités in vitro de CZA et CT, et profil de sensibilité à d'autres agents antibactériens des 135 isolats d'entérobactéries résistants aux céphalosporines de troisième génération

		RESISTANCE (N=)	%
ENTEROBACTERIES (N= 307)	**CT**	79/307	25,7%
	CZA	36/307	11,7%
	CAZ	135/307	44%
	FEP	93/307	30,3%
	IPM	99/307	32,2%
	MEM	39/307	12,7%
	ATM	70/307	22,8%
	CIP	121/307	39,4%
	AMK	62/307	20,2%
	FOF	34/307	11%
C3G-R ET CARBA-S (N= 84 ; 27,4%)	**CT**	28/84	33,3%
	CZA	0/84	0%
	CAZ	84/84	100%
	FEP	40/84	47,6%
	IPM	0/84	0%
	ATM	40/84	47,6%
	CIP	53/84	63,1%
	AMK	26/84	31%
	FOF	11/84	13,1%
CARBA-R (N= 51 ; 16,6%)	**CT**	49	96%
	CZA	36/51	70,6%
	CAZ	51/51	100%
	FEP	51/51	100%
	IPM	45/51	88,2%
	MEM	24/51	47,1%
	ATM	27/51	52,9%
	CIP	43/51	84,3%
	AMK	26/51	51%
	FOF	11/51	21,6%
	CST	4/51	7,8%

Tableau III - Activités in vitro de la Ceftazidime/Avibactam et de la Ceftolozane/Tazobactam et profil de sensibilité à d'autres agents antibactériens pour les 81 isolats de *Pseudomonas æruginosa* résistants à la ceftazidime et/ou aux carbapénèmes.

	RESISTANCE (N=)	POURCENTAGE
TOUTES SOUCHES		
CZA	68/161	42,2%
C/T	77/161	47,8%
CAZ	80/161	49,7%
MEM	86/161	53,4%
IPM	86/161	53,4%
ATM	49/161	30,4%
CIP	57/161	35,4%
AMK	75/161	46,6%
FOF	60/161	37,3%
CAZ-R		
CZA	68/80	85%
C/T	77/80	96,6%
MEM	78/80	97,5%
IPM	78/80	97,5%
ATM	49/80	61,25%
CIP	45/80	56,2%
AMK	69/80	86,2%
FOF	55/80	68,8%
IPM-R ET/OU MEM-R		
CZA	61/86	71%
C/T	70/86	81,4%
CAZ	71/86	82,6%
ATM	36/86	41,9%
CIP	53/86	61,6%
AMK	47/86	54,6%
FOF	53/86	61,6%
CAZ-R + IMP-R ET/OU MER-R		
CZA	61/71	86%
C/T	70/71	98,6%
ATM	39/71	55%
CIP	40/71	56,3%
AMK	63/71	88,7%
FOF	52/71	73,2%

tivité de CAZ contre la plupart des entérobactéries y résistant, y compris par BLSE dont CTX-M et KPC.[10,11] CZA présente des résultats prometteurs en tant que thérapie de sauvetage pour les infections causées par des organismes résistants aux carbapénèmes.[12] Dans notre étude actuelle, les entérobactéries étaient sensibles à CZA dans 82,3% des cas et la présence d'un gène *mbl* était associée à une résistance in vitro à la CZA. D'autres mécanismes de résistance aux carbapénèmes qui épargnent la CZA, tels que la production de GES, KPC, OXA-48 ou la production d'une enzyme (BLSE ou AmpC) combinée à une perméabilité réduite à d'autres antibiotiques.[13-16] La résistance intrinsèque (bas niveau) à IPM chez les Proteae n'a pas non plus affecté la sensibilité à CZA.[17] La prédominance de la métallo- carbapénémase NDM dans notre écologie pourrait limiter l'intérêt de cette association sur nos souches

d'Entérobactéries Productrices de Carbapénémases (EPC).[18] ATM démontre une efficacité potentielle contre les Métallo-Bêta-Lactamases (MBL), des enzymes capables d'hydrolyser toutes les autres β lactamines.[19] Cependant dans notre étude, en raison de la coproduction fréquente de β lactamases de classe A ou de déterminants de type AmpC au sein de MBL, ATM ne reste active que dans la moitié des cas. Plusieurs études ont effectivement démontré que l'association CZA- ATM a un effet synergique.[20-22] Cette approche combinatoire est particulièrement utile pour tirer parti de l'inclusion d'AVI dans la combinaison, protégeant ainsi ATM de l'inhibition.[19] Une combinaison fixe ATM- AVI est actuellement en cours de développement pour le traitement d'infections graves causées par des bactéries à Gram négatif productrices de MBL.[19] La combinaison de CZA- ATM a également été considérée comme le traitement préférentiel des entérobactéries productrices de MBL dans un récent document d'orientation de l'IDSA.[23] Néanmoins, CZA reste une alternative précieuse aux carbapénèmes sur les souches C3G-R. En outre, nous observons que 57,8% des isolats de *P. æruginosa* de notre série étaient sensibles à CZA et que la résistance s'expliquait dans près de la moitié des cas par MBL. La résistance à CZA et CT constatée sur nos souches de *P. æruginosa*, quel que soit leur profil de résistance aux β lactamines, est relativement élevée comparée aux données de la littérature.[10] Plusieurs études ont démonstrés un résultat similaire. Même dans les pays où la sensibilité à CZA est relativement faible, les pourcentages de sensibilité à CZA restaient plus élevés que ceux observées pour tous les autres agents.[6] Dans la littérature, CZA n'était pas actif contre les *P. æruginosa* sécréteurs de MBL et, par conséquent, une activité réduite a été observée dans les pays où les isolats MBL positifs étaient plus fréquents. En outre, les 28 isolats de *P. æruginosa* CZA-R de notre série qui ne possédaient pas de MBL, peuvent contenir des β - lactamases non incluses dans l'algorithme de test, des mutations de l'AmpC qui rendent cette enzyme moins sensible à l'avibactam ou d'autres mécanismes de résistance.[24-28] Cette résistance pourrait s'expliquer aussi par la combinaison de plusieurs mécanismes, dont la surexpression de la pompe à efflux MexAB-OprM, conférant une résistance à l'avibactam chez *P. æruginosa*.[29] Nous avons également constaté que 15% des isolats non sensibles à la ceftazidime étaient sensibles à la CZA, ainsi que 29% des isolats non sensibles au méropénème. CZA dépassait les susceptibilités à tous les autres agents testés, sauf l'aztréonam. Cependant, le recours à d'autres associations comme l'imipénème- relebactam ou méropénème- vaborbactam, ou encore la combinaison de CZA à FOF ou à CST, ainsi que le céfidérocol, sont proposées comme des possibilités prometteuses contre ce type de germe.[29]

Conclusion

La résistance des entérobactéries à CZA et CT est relativement élevée dans notre étude. CZA reste cependant une thérapie de sauvetage pour les infections causées par des organismes résistants aux carbapénèmes, et leur usage ne doit être envisagé qu'après documentation et en absence d'autres alternatives. D'autres études sont nécessaires pour trouver d'autres alternatives d'associations. ATM pourrait être une possibilité, surtout en association avec CZA ou à l'avibactam. Pour *P. æruginosa*, CZA représente actuellement la β lactamine la plus active contre les souches CAZ-R, et la deuxième molécule la plus active sur toutes les souches ainsi que celles productrices de carbapénèmases.

BIBLIOGRAPHIE

1 Alatoom A, Elsayed H, Lawlor K et coll: Comparison of antimicrobial activity between ceftolozane–tazobactam and ceftazidime–avibactam against multidrug-resistant isolates of Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, and Pseudomonas aeruginosa. Int J Infect Dis, 62: 39-43, 2017. doi: 10.1016/j.ijid.2017.06.007

2 Liscio J, Mahoney M, Hirsch E: Ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam: two novel beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combination agents for the treatment of resistant Gram-negative bacterial infections. Int J Antimicrob Agents, 46: 266-71, 2015. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.05.003

3 Bush K: A resurgence of b-lactamase inhibitor combinations effective against multidrug-resistant Gram negative pathogens. Int

J Antimicrob Agents, 46: 483-93, 2015. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.08.011

4 Goodlet K, Nicolau D, Nailor M: Ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam for the treatment of complicated intra-abdominal infections. Ther Clin Risk Manag, 12: 1811-26, 2016. doi: 10.2147/TCRM.S120811

5 Karlowsky J, Kazmierczak K, Bouchillon S et coll: In vitro activity of ceftazidime-avibactam against clinical isolates of Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa collected in Asia-Pacific countries: results from the INFORM global surveillance program, 2012 to 2015. Antimicrob Agents Chemother, 62: e02569-17, 2018. doi: 10.1128/AAC.02569-17

6 Kazmierczak K, de Jonge B, Stone G et coll: In vitro activity of ceftazidime/avibactam against isolates of Pseudomonas aeruginosa collected in European countries: INFORM global surveillance 2012-15. J Antimicrob Chemother, 73: 2777-81, 2018. doi: 10.1093/jac/dky267

7 Nichols W, de Jonge B, Kazmierczak K et coll: In vitro susceptibility of global surveillance isolates of Pseudomonas aeruginosa to ceftazidime-avibactam (INFORM 2012 to 2014). Antimicrob Agents Chemother, 60: 4743-49, 2016. doi: 10.1128/AAC.00220-16

8 Tato M, García-Castillo M, Bofarull AM et coll: In vitro activity of ceftolozane/tazobactam against clinical isolates of Pseudomonas aeruginosa and Enterobacteriaceae recovered in Spanish medical centres: results of the CENIT study. Int J Antimicrob Agents, 46: 502-10, 2015. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.07.004

9 Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie, recommandations 2021. Disponible sur: http://www.sante-tunisie.rns.tn/images/eucastcasfm2021.pdf

10 Viala B, Zaidi FZ, Bastide M et coll: Assessment of the in vitro activities of ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam in a collection of beta-lactam-resistant enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa clinical isolates at Montpellier University Hospital, France. Microb Drug Resist, 25: 1325-9, 2019. doi: 10.1089/mdr.2018.0439

11 Testa R, Cantón R, Giani T et coll: In vitro activity of ceftazidime, ceftaroline and aztreonam alone and in combination with avibactam against European Gram-negative and Gram-positive clinical isolates. Int J Antimicrob Agents, 45: 641-6, 2015. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2014.12.033

12 Temkin E, Torre-Cisneros J, Beovic B et coll: Ceftazidime-avibactam as salvage therapy for infections caused by carbapenem-resistant organisms. Antimicrob Agents Chemother, 61: e01964-16, 2017. doi: 10.1128/AAC.01964-16

13 Li H, Estabrook M, Jacoby G et coll: In vitro susceptibility of characterized β-lactamase-producing strains tested with avibactam combinations. Antimicrob Agents Chemother, 59: 1789-93, 2015. doi: 10.1128/AAC.04191-14

14 Papp-Wallace K, Bajaksouzian S, Abdelhamed A et coll: Activities of ceftazidime, ceftaroline, and aztreonam alone and combined with avibactam against isogenic Escherichia coli strains expressing selected single β-lactamases. Diagn Microbiol Infect Dis, 82: 65-9, 2015. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2015.02.003

15 Castanheira M, Mills J, Costello S et coll: Ceftazidime-avibactam activity tested against Enterobacteriaceae isolates from U.S. hospitals (2011 to 2013) and characterization of β-lactamase-producing strains. Antimicrob Agents Chemother, 59: 3509-17, 2015. doi: 10.1128/AAC.00163-15

16 Livermore D, Mushtaq S, Warner M et coll: Activities of NXL104 combinations with ceftazidime and aztreonam against carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Antimicrob Agents Chemother, 55: 390-4, 2011. doi: 10.1128/AAC.00756-10

17 Clinical & Laboratory Standards Institute: CLSI Guidelines. CLSI M100-S26 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 26th Edition.

18 Maamar B, Abdelmalek R, Messadi AA et coll: Étude épidémioclinique des infections à entérobactéries productrices de carbapénémases chez les brûlés. Ann Burns Fire Disasters, 32(1): 10-6, 2019.

19 Mauri C, Maraolo AE, di Bella S et coll: The revival of aztreonam in combination with avibactam against metallo-β-lactamase-producing Gram-negatives: a systematic review of in vitro studies and clinical cases. Antibiotics (Basel), 10: 1012, 2021. doi: 10.3390/antibiotics10081012

20 Davido B, Fellous L, Lawrence C et coll: Ceftazidime-avibactam and aztreonam, an interesting strategy to overcome β-lactam resistance conferred by metallo-β lactamases in enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa. Antimicrob Agents Chemother, 61: e01008-17, 2017. doi: 10.1128/AAC.01008-17

21 Marshall S, Hujer A, Rojas L et coll: Can ceftazidime-avibactam and aztreonam overcome β-lactam resistance conferred by metallo-β-lactamases in enterobacteriaceae? Antimicrob Agents Chemother, 61: e02243-16, 2017. doi: 10.1128/AAC.02243-16

22 Taha R, Kader O, Shawky S et coll: Ceftazidime-Avibactam plus aztreonam synergistic combination tested against carbapenem-resistant Enterobacterales characterized phenotypically and genotypically: a glimmer of hope. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 22: 21, 2023. doi: 10.1186/s12941-023-00573-3

23 Tamma P, Aitken S, Bonomo R: Infectious Diseases Society of America guidance on the treatment of extended-spectrum β-lactamase producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and Pseudomonas aeruginosa with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. aeruginosa). Clin Infect Dis, 72(7): 1109-16, 2022. doi: 10.1093/cid/ciac268

24 Mushtaq S, Warner M, Livermore D: In vitro activity of ceftazidime+NXL104 against Pseudomonas aeruginosa and other non-fermenters. J Antimicrob Chemother, 65: 2376-81, 2010. doi: 10.1093/jac/dkq306

25 Torrens G, Cabot G, Ocampo-Sosa A et coll: Activity of ceftazidime-avibactam against clinical and isogenic laboratory Pseudomonas aeruginosa isolates expressing combinations of most relevant β - lactam resistance mechanisms. Antimicrob Agents Chemother, 60: 6407-10, 2016. doi: 10.1128/AAC.01282-16

26 Lahiri S, Alm R: Identification of novel VEB β-lactamase enzymes and their impact on avibactam inhibition. Antimicrob Agents Chemother, 60: 3183-6, 2016. doi: 10.1128/AAC.00047-16

27 Winkler M, Papp-Wallace K, Bonomo R: Activity of ceftazidime/avibactam against isogenic strains of Escherichia coli containing KPC and SHV β-lactamases with single amino acid substitutions in the Ω-loop. J Antimicrob Chemother, 70: 2279-86, 2015. doi: 10.1093/jac/dkv094

28 Buehrle D, Shields R, Chen L et coll: Evaluation of the in vitro activity of ceftazidime-avibactam and ceftolozane-tazobactam against meropenem resistant Pseudomonas aeruginosa isolates. Antimicrob Agents Chemother, 60: 3227-31, 2016. doi: 10.1128/AAC.02969-15

29 Wang Y, Wang J, Wang R et coll: Resistance to ceftazidime-avibactam and underlying mechanisms. J Glob Antimicrob Resist, 22: 18-27, 2020. doi: 10.1016/j.jgar.2019.12.009