

# Activité in vitro de l'association ceftazidime-avibactam et aztréonam sur les souches d'entérobactéries potentiellement productrices de carbapénèmases chez le brûlé

## In vitro activity of ceftazidime-avibactam and aztreonam against carbapenemase producing Enterobacteriales strains in burn patient

Chelbi Y<sup>1,2</sup>, Dhraief S<sup>1,2</sup>, Megdiche Z<sup>1,2</sup>, Maamer B<sup>1,2</sup>, Messaadi AA<sup>1,2</sup>, Thabet L<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Laboratoire de biologie médicale, Centre de Traumatologie et des Grands Brûlés, UR22SP03, Ben Arous, Tunisie

<sup>2</sup> Faculté de Médecine de Tunis, Université Tunis El Manar, Tunisie

**Correspondance:**

Chelbi Yasmine

Laboratoire de biologie médicale, Centre de Traumatologie et des Grands Brûlés, UR22SP03, Ben Arous, Tunisie

Email: chelbiyesmine@gmail.com

### RÉSUMÉ

Les infections à entérobactéries productrices de carbapénémase (EPC) constituent un défi thérapeutique majeur notamment chez le brûlé. L'association ceftazidime/avibactam et aztréonam (CZA-AZT) est proposée comme des alternative thérapeutique intéressante particulièrement chez les souches productrices de métallo-bétalactamases. L'objectif de ce travail était d'étudier l'activité in vitro de l'association CZA et AZT sur les EPC chez le brûlé.

Une étude prospective a été menée entre janvier et juin 2024 au laboratoire de biologie médicale du centre de Traumatologie et des Grands brûlés, incluant les souches d'entérobactéries potentiellement productrices de carbapénèmases isolées chez les brûlés. L'étude de la sensibilité aux antibiotiques a été réalisée selon les recommandations du CA-SFM 2023. Le typage moléculaire des carbapénèmases a été réalisé par PCR multiplexe GeneXpert® (kit Xpert® Carba-R). Pour les souches résistantes à l'AZT et au CZA, l'étude de la synergie entre les deux antibiotiques a été effectuée par deux méthodes : ellipsométrie et méthode modifiée de diffusion. Quarante-deux souches d'entérobactéries potentiellement productrices de carbapénèmase ont été colligées. Toutes les souches étaient résistantes à l'ertapénème et à l'imipénème. La résistance au méropénème était de 88%. La fosfomycine conservait une activité sur 46% des souches. Une seule souche de *Klebsiella pneumoniae* était résistante à la colistine. Une résistance associée à l'amikacine et à la ciprofloxacine a été observée dans 88% et 95% des cas respectivement. Une résistance à l'AZT et au CZA à la fois était observée chez 66% des souches. Quarante et une souches étaient porteuses d'au moins un gène de carbapénémase, majoritairement blaNDM (49%), suivi de bla<sub>NDM</sub> et bla<sub>OXA48</sub> (41%). Une résistance à l'AZT et au CZA à la fois était observée chez 27 souches. L'étude de l'activité de CZA-AZT a révélé une synergie pour l'ensemble des souches testées par les deux méthodes.

L'association CZA-AZT représente une molécule clé dans l'arsenal thérapeutique des infections à EPC chez le brûlé en Tunisie, vu leur activité synergique chez les souches productrices de métallo-bétalactamase.

**Mots clés:** Entérobactéries – Carbapénémase – métallo-bétalactamase - Ceftazidime-avibactam – Aztréonam – Synergie

### ABSTRACT

Carbapenemase-producing Enterobacteriales (CPE) infections present a major therapeutic challenge, especially in burn patients. Ceftazidime/avibactam and aztreonam (CZA-AZT) association is proposed as a promising therapeutic alternative, particularly for metallo-beta-lactamases producing. The aim of this study was to evaluate the in vitro activity of CZA and AZT against CPE in burn patients.

A prospective study was conducted between January and June 2024 at the Medical Biology Laboratory of the Trauma and Burn Center, including Enterobacteriales strains potentially producing carbapenemases isolated from burn patients. Antibiotic susceptibility testing was performed according to CA-SFM 2023 guidelines. Molecular typing of carbapenemases was performed by GeneXpert® multiplex PCR (Xpert® Carba-R kit). For strains resistant to both AZT and CZA, synergy testing was carried out using two methods: ellipsometry and a modified diffusion method. Forty-two strains of Enterobacteriales potentially producing carbapenemase were collected. All strains were resistant to ertapenem and imipenem, with 88% resistance to meropenem. Fosfomycin remained active against 46% of the strains. Only one *Klebsiella pneumoniae* strain was resistant to colistin. Resistance to amikacin and ciprofloxacin was observed in 88% and 95% of cases, respectively. Resistance to both AZT and CZA was found in 66% of strains. Forty-one strains harbored at least one carbapenemase gene, predominantly blaNDM (49%), followed by blaNDM and blaOXA48 (41%). Resistance to both AZT and CZA was observed in 27 strains. The CZA-AZT combination exhibited synergy against all tested strains using both methods.

The CZA-AZT combination represents a key therapeutic agent in the treatment of CPE infections in burn patients in Tunisia, given its synergistic activity against metallo-beta-lactamase-producing strains.

**Key words:** Enterobacteria – Carbapenemase – métallo-bétalactamase - Ceftazidime-avibactam – Aztreonam – Synergie



## INTRODUCTION

Les complications infectieuses chez le patient brûlé constituent une cause majeure de morbidité et de mortalité (1). En effet, la rupture de la barrière cutanée favorise le passage des bactéries de l'état de colonisation à l'état d'infection puis vers la circulation systémique. Ces infections peuvent être causées par des bactéries multirésistantes (BMR) conduisant à des difficultés voire à des impasses thérapeutiques. La durée de séjour prolongé chez le brûlé, l'antioxydation préalable, et le recours aux dispositifs invasifs représentent des facteurs de risque de multirésistance aux antibiotiques (2). Parmi les BMR incriminées, les entérobactéries productrices de carbapénèmes (EPC) constituent un défi thérapeutique majeur. Ces carbapénèmes peuvent être de classe A, B ou D selon la classification d'Ambler. Les carbapénèmes de classe A sont des sérine bétalactamases hydrolysant souvent toutes les bétalactamines. Celles de classe B, encore appelées métallo-bétalactamase (MBL), agissent majoritairement sur toutes les bétalactamines et les associations bétalactamines/inhibiteurs de bétalactamases, mais n'ont pas d'action sur l'aztreonam (AZT) (3). Quant aux carbapénèmes de classe D, des sérines protéases, le spectre d'hydrolyse englobe les pénicillines et les carbapénèmes mais pas les céphalosporines de 3ème (C3G) et de 4ème génération (C4G). L'OXA-48 est la carbapénème de classe D la plus fréquemment décrite en Tunisie (4). Peu de molécules d'antibiotiques visant ces EPC ont été développées ces dernières années. Parmi ces molécules, ceftazidime-avibactam (CZA) se présente comme une alternative thérapeutique intéressante, associant une C3G à un nouvel inhibiteur de bétalactamase non bétalactamine. L'avibactam peut inhiber les bétalactamases de classe A, tel que les bétalactamases à spectre étendu (BLSE) et les carbapénèmes de type KPC, les bétalactamases de classe C (AmpC) et certaines de classe D tel que les carbapénèmes de type OXA-48 (5). Cependant, cet inhibiteur n'a pas d'activité sur les MBL. La prédominance des MBL parmi les EPC isolées chez le patient brûlé dans notre centre, pourrait limiter ainsi l'intérêt du CZA seul (6). L'utilisation de l'AZT seul ne peut pas couvrir toutes les souches productrices de MBL étant donné la coproduction fréquente d'autres bétalactamases (BLSE, céphalosporinases de haut niveau) (7). L'association de l'AZT avec CZA semble donc prometteuse dans notre contexte. À notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée à étudier l'activité de l'association CZA avec AZT en Tunisie, particulièrement chez le patient brûlé. Le but de notre travail était d'étudier l'activité synergique in vitro de l'association CZA et AZT afin d'évaluer l'intérêt de leur introduction dans le centre de traumatologie et des grands brûlés (CTGB).

## MATÉRIAUX ET MÉTHODES

Une étude prospective a été menée entre janvier 2024 et juin 2024 au laboratoire de biologie médicale du CTGB.

Toutes les souches non redondantes d'entérobactéries potentiellement productrices de carbapénème, ont été incluses. La bactérie était classée potentiellement EPC en cas de résistance à au moins un des trois carbapénèmes testés : Ertapénème (ERT), imipénème (IMP) et méropénème (MEM). Uniquement les souches, isolées de prélèvements cliniques, provenant de patients hospitalisés au service de réanimation des brûlés ont été incluses.

Pour chaque souche incluse, l'identification a été réalisée par les méthodes conventionnelles (API® 20e BioMérieux, France) ou automatisées (Vitek® 2, BioMérieux, France). L'étude de la sensibilité aux antibiotiques a été effectuée selon les recommandations du CA-SFM 2023 (8). Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) des carbapénèmes ont été déterminées sur Vitek® 2, par la carte AST-357 pour ERT et IMP et XN-12 pour MEM. La CMI colistine a été déterminée par AST-357 et contrôlée en cas de résistance à la colistine par micro-dilution en milieu liquide (UMIC®, États-Unis). La détection et le typage moléculaire des carbapénèmes ont été réalisés par réaction de polymérisation en chaîne (PCR) multiplexe GeneXpert® (Cepheid) par le kit Xpert® Carba-R, détectant les principaux gènes codant pour les carbapénèmes : blaNDM, blaOXA-48, blaVIM, blaIMP, blaKPC. Pour les souches catégorisées résistantes à l'AZT et au CZA, une étude de la synergie CZA-AZT a été réalisée selon deux méthodes. La première méthode, par ellipsométrie, consistait d'abord à appliquer une bandelette E-test sur une gélose Muller-Hinton (MH) ensemencée par un inoculum de 0,5 McFarland de la souche à étudier (9). La bandelette était retirée après cinq minutes, et une bandelette E-test CZA était appliquée exactement au même endroit. Par la suite, la bandelette AZT était replacée en dessus de celle de CZA. Après une incubation à 37°C pendant 24h, la lecture de la CMI de l'association s'est basée sur la bandelette E-test AZT placée en superposition à celle de CZA selon les concentrations critiques correspondantes. Les CMI de AZT seul et CZA seul ont également été déterminées par E-test. Une synergie CZA-AZT était considérée présente en cas de restauration de la CMI de l'AZT en association avec CZA. La deuxième méthode est une méthode modifiée de diffusion (10). Elle consistait à placer un disque AZT (30 µg) à 15 mm d'une bandelette E-test CZA, parallèlement à la concentration critique de 8 mg/L. Après une incubation de 16 à 18h, l'étude de la synergie CZA-AZT a été effectuée selon une approche qualitative, par la recherche d'une image en D inversé, et quantitative, par restauration du diamètre de l'AZT du côté de la bandelette CZA.

## RÉSULTATS

Au total 42 souches non redondantes d'entérobactéries potentiellement productrices de carbapénème ont été colligées dont 41 confirmées EPC par l'étude moléculaire (98%). Les bactéries les plus incriminées étaient *Klebsiella pneumoniae* (36% ; n=15) et *Proteus mirabilis* (36% ; n=15). Les autres germes incriminés étaient *Providencia*



stuartii (14% ; n=6), Enterobacter aerogenes (5% ; n=2) Enterobacter cloacae (5% ; n=2), Klebsiella oxytoca (2% ; n=1) et Proteus vulgaris (2% ; n=1). Ces bactéries étaient principalement isolées à partir d'hémocultures (55% ; n=23), suivies d'examen cytobactériologique des urines (19% ; n=8), de prélèvements respiratoires (14% ; n=6), de pus (10% ; n=4) et de ponction articulaire (2% ; n=1). Le taux de résistance à l'ERT et à l'IMP des EPC était de 100% avec des CMI supérieures ou égales à 4 et à 8 mg/L respectivement (Tableau 1). La résistance au MEM était de 88% avec des CMI MEM supérieures ou égales à 16 mg/L. Cinq souches étaient catégorisées sensibles à forte posologie (SFP) au MEM (12%) et une souche était sensible.

Une résistance associée à la pipéracilline-tazobactam, à l'amikacine, à la ciprofloxacine et au triméthoprime-sulfaméthoxazole a été observée dans 78%, 88%, 95% et 78% des cas respectivement (Tableau 1). La résistance à l'AZT et au CZA était de 71% et 88% respectivement. Une résistance à l'AZT et au CZA à la fois était observée chez 66% des souches (n=27). La fosfomycine conservait une activité sur 46% des souches. La résistance à la colistine a concerné une seule souche de Klebsiella pneumoniae (2%). Cette souche était totorésistante aux antibiotiques avec une CMI colistine supérieure ou égale à 16 mg/L.

**Tableau 1.** Taux de résistance aux antibiotiques des souches d'entérobactéries productrices de carbapénémase isolées chez le brûlé

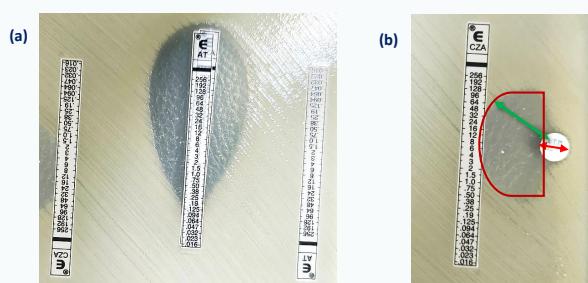
	R(N=)	R(%)
Pipéracilline-tazobactam	32	78%
Cefotaxime	41	100%
Ceftazidime	40	98%
Céfépime	35	85%
Aztréonam	29	71%
Ceftazidime-avibactam	36	88%
Ceftolozane-tazobactam	41	100%
Ertapénème	41	100%
Imipénème	41	100%
Méropénème	36	88%
Amikacine	36	88%
Gentamicine	40	98%
Ciprofloxacine	39	95%
Levofloxacine	40	98%
Triméthoprime-sulfaméthoxazole	32	78%
Fosfomycine*	21	53%
Colistine	1	2%

\* Une souche non testée

La recherche et le typage moléculaire des carbapénémases des souches isolées a montré que 98% (n=41) étaient porteuses d'au moins un gène de carbapénémase. Le gène blaNDM était le gène le plus fréquemment détecté (49% ; n=20), suivi de l'association blaNDM et blaOXA48 (41% ; n=17), de l'association blaNDM et blaVIM (5% ; n=2) et du gène blaOXA-48 (5% ; n=2). Un total de 39

souches (93%) étaient porteuses d'un gène blaNDM dont 92% (n=37) étaient résistantes au CZA.

L'étude de l'activité de l'association CZA-AZT a révélé une synergie entre ces deux molécules pour l'ensemble des souches testées (n=27), et ceci par les deux méthodes (Tableau 2). En effet, la méthode modifiée de diffusion a révélé une restauration du diamètre de l'AZT et une image en D inversé pour l'ensemble des souches (Figure 1). Une restauration des CMI de l'AZT a été observée pour toutes les souches testées par ellipsométrie, passant de CMI entre 8 à 256 mg/L à des CMI entre 0,016 à 1 mg/L (Figure 1).



**Figure 1.** Synergie entre aztréonam et ceftazidime-avibactam par méthode d'ellipsométrie (a) et par méthode modifiée de diffusion (b)

## DISCUSSION

Le choix de l'antiothérapie visant les EPC particulièrement de type MBL a longtemps posé un problème thérapeutique (3). L'arsenal thérapeutique visant ces bactéries multirésistantes est peu développé, et était auparavant limité aux anciennes molécules telles que la colistine et la fosfomycine (5). De nouvelles associations de bétalactamines avec des inhibiteurs de bétalactamase ont vu le jour ces dernières années tel que CZA. Cette molécule, ayant eu l'autorisation de mise sur le marché en février 2022 en Tunisie, reste cependant inactive sur les MBL, en constante augmentation depuis des années à l'échelle nationale et internationale (3,11). La croissance des échanges de population au niveau mondiale et le support plasmidique des gènes de MBL associés au portage intestinal des BGN producteurs de MBL, ont facilité la propagation de ces carbapénémases, associées à un taux élevé de mortalité atteignant 30% particulièrement chez les patients de réanimation (3). Une prescription de l'AZT pourrait être envisagée dans ce contexte, en cas de sensibilité à cet antibiotique, mais la coproduction fréquente d'AmpC et/ou de BLSE atteignant un taux de plus de 50% limite son utilisation en monothérapie (3). Ceci justifie l'étude de l'activité de l'association CZA avec AZT, afin de déterminer sa place dans le traitement des infections à entérobactéries potentiellement productrices de carbapénémases particulièrement chez le brûlé.



**Tableau 2.** Étude de l'activité de l'association ceftazidime-avibactam/aztréonam sur les souches d'entérobactéries potentiellement productrices de carbapénémase isolées chez le brûlé et résistantes à ces deux bétalactamines

REF	Bactérie	Site	CMI_ERT	CMI_IMP	CMI_MER	Gx_carba	Ø AZT (mm)	Ø AZT association D-inversé (mm)	CMI AZT (mg/L)	CMI CZA (mg/L)	CMI AZT association (mg/L)	
1	<i>K.pneumoniae</i>	Respiratoire	>=8	>=16	>=16	<i>bla<sub>NDM</sub></i> + <i>bla<sub>OXA-48</sub></i>	6	30	+	256	256	0,19
2	<i>K.pneumoniae</i>	ECBU	>=8	>=16	>=16	<i>bla<sub>NDM</sub></i> + <i>bla<sub>OXA-48</sub></i>	9	32	+	256	256	0,094
3	<i>K.pneumoniae</i>	HC	>=8	>=16	>=16	<i>bla<sub>NDM</sub></i>	12	26	+	256	256	1
4	<i>P.mirabilis</i>	HC	>=8	8	>=16	<i>bla<sub>NDM</sub></i>	6	26	+	256	256	0,75
5	<i>K.pneumoniae</i>	HC	>=8	>=16	>=16	<i>bla<sub>NDM</sub></i> + <i>bla<sub>OXA-48</sub></i>	11	30	+	256	256	0,064
6	<i>E.aerogenes</i>	HC	>=8	8	>=16	<i>bla<sub>NDM</sub></i> + <i>bla<sub>OXA-48</sub></i>	8	30	+	256	256	0,125
7	<i>E.aerogenes</i>	HC	>=8	>=16	8	<i>bla<sub>NDM</sub></i>	12	26	+	32	256	0,094
8	<i>P.mirabilis</i>	HC	>=8	>=16	>=16	<i>bla<sub>NDM</sub></i>	16	34	+	12	256	0,25
9	<i>K.pneumoniae</i>	HC	>=8	>=16	>=16	<i>bla<sub>NDM</sub></i>	13	30	+	48	256	0,064
10	<i>K.pneumoniae</i>	HC	>=8	>=16	>=16	<i>bla<sub>NDM</sub></i> + <i>bla<sub>OXA-48</sub></i>	10	30	+	96	256	0,032
11	<i>K.oxytoca</i>	Respiratoire	>=8	>=16	>=16	<i>bla<sub>NDM</sub></i> + <i>bla<sub>OXA-48</sub></i>	6	30	+	256	256	0,38
12	<i>P.mirabilis</i>	ECBU	>=8	>=16	>=16	<i>bla<sub>NDM</sub></i>	12	27	+	12	256	0,125
13	<i>K.pneumoniae</i>	HC	>=8	>=16	>=16	<i>bla<sub>NDM</sub></i> + <i>bla<sub>OXA-48</sub></i>	6	30	+	256	256	0,5
14	<i>P.mirabilis</i>	ECBU	>=8	>=16	>=16	<i>bla<sub>NDM</sub></i>	18	34	+	12	256	0,047
15	<i>K.pneumoniae</i>	HC	>=8	>=16	>=16	<i>bla<sub>NDM</sub></i> + <i>bla<sub>OXA-48</sub></i>	10	32	+	18	256	0,064
16	<i>P.mirabilis</i>	HC	>=8	>=16	8	<i>bla<sub>NDM</sub></i> + <i>bla<sub>OXA-48</sub></i>	10	32	+	48	256	0,064
17	<i>P.mirabilis</i>	Pus	>=8	>=16	>=16	<i>bla<sub>NDM</sub></i>	18	34	+	48	256	0,047
18	<i>K.pneumoniae</i>	HC	>=8	>=16	>=16	<i>bla<sub>NDM</sub></i> + <i>bla<sub>OXA-48</sub></i>	14	26	+	128	256	0,023
19	<i>P.mirabilis</i>	Pus	>=8	>=16	8	<i>bla<sub>NDM</sub></i>	10	27	+	32	256	0,032
20	<i>P.vulgaris</i>	Pus	>=8	>=16	8	<i>bla<sub>NDM</sub></i>	12	26	+	48	256	0,047
21	<i>K.pneumoniae</i>	ECBU	>=8	>=16	>=16	<i>bla<sub>NDM</sub></i> + <i>bla<sub>OXA-48</sub></i>	11	26	+	32	256	0,38
22	<i>P.mirabilis</i>	HC	>=8	>=16	>=16	<i>bla<sub>NDM</sub></i> + <i>bla<sub>OXA-48</sub></i>	14	30	+	8	256	0,016
23	<i>K.pneumoniae</i>	HC	>=8	>=16	>=16	<i>bla<sub>NDM</sub></i>	18	32	+	24	256	0,016
24	<i>P.mirabilis</i>	HC	>=8	>=16	>=16	<i>bla<sub>NDM</sub></i>	14	26	+	48	256	0,023
25	<i>K.pneumoniae</i>	ECBU	>=8	>=16	>=16	<i>bla<sub>NDM</sub></i>	16	30	+	24	256	0,016
26	<i>K.pneumoniae</i>	Respiratoire	>=8	>=16	>=16	<i>bla<sub>NDM</sub></i> + <i>bla<sub>VIM</sub></i>	16	32	+	12	256	0,023
27	<i>E.cloacae</i>	HC	>=8	>=16	>=16	<i>bla<sub>NDM</sub></i> + <i>bla<sub>OXA-48</sub></i>	6	26	+	256	256	0,38

ECBU : examen cytobactériologique des urines ; HC : hémoculture ; Ø : diamètre ; CZA : ceftazidime-avibactam ; AZT : aztréonam ; Gx : GeneXpert ; ERT : ertapénème ; IMP : imipénème ; MER : méropénème

Dans notre étude, les Morganellaceae représentaient 52% du total des entérobactéries isolées chez le patient brûlé, suivis par *Klebsiella pneumoniae* (36%). Ceci était concordant avec les résultats des études antérieures réalisées chez le brûlé en Tunisie (11).

L'étude du profil moléculaire des souches d'entérobactéries potentiellement productrices de carbapénèmes a objectivé une prédominance de *bla<sub>NDM</sub>* (49% ; n=20), suivi de l'association *bla<sub>NDM</sub>* et *bla<sub>OXA-48</sub>* (41% ; n=17). Le gène *bla<sub>OXA-48</sub>* a été détecté chez 5% des souches. Ainsi, 93% des souches d'entérobactéries chez le brûlé étaient productrices d'une MBL de type NDM, taux nettement plus élevé que celui enregistré en 2017 (66,5%) par Maamar et al (11).

Cette recrudescence des MBL chez les entérobactéries isolées chez le brûlé dans notre centre explique les taux de résistance élevés au CZA (88%), mais aussi à la piperacilline-tazobactam (78%), au céfèpime (85%) et aux carbapénèmes (supérieur à 88%)(12). Un taux de résistance élevé à 71% a été observé pour l'AZT dans notre série. D'autres auteurs ont également rapporté une sensibilité à l'AZT seulement dans un tiers des cas et ceci secondairement à la coproduction fréquente d'une BLSE ou d'une céphalosporinase de haut niveau hydrolysant cette molécule (3). Des taux de résistances élevés ont été notés pour les autres familles d'antibiotiques, notamment les aminosides, les fluoroquinolones et le triméthoprime-sulfaméthoxazole. Ces résistances



associées ont été rapportées par plusieurs auteurs et pourraient s'expliquer par un support plasmidique de résistance, commun entre le gène blaNDM et les gènes codant pour la résistance à ces familles d'antibiotiques (13). Les molécules les plus actives demeurent la colistine (98%) et la fosfomycine (47%). Il faut noter que la prédominance des Morganellaceae, naturellement résistante à la colistine, dans notre écologie, limite l'utilisation de cette molécule dans l'antibiothérapie visant ces bactéries multirésistantes. Les effets indésirables de la colistine, notamment sa néphrotoxicité, constitue une limite supplémentaire à sa prescription, d'où son utilisation essentiellement comme traitement de secours (5). Concernant la fosfomycine, les problèmes liés à l'étude de la sensibilité à cet antibiotique d'une part et ses propriétés pharmacodynamiques suggérant une possibilité d'échec en monothérapie d'autre part, empêchent son utilisation comme antibiotique de choix contre ces organismes (5).

L'étude de l'activité in vitro du CZA avec AZT sur les souches d'entérobactéries potentiellement productrices de carbapénèmases a révélé une synergie pour l'ensemble des souches étudiées, résistantes à ces deux antibiotiques (n=27). La méthode de diffusion modifiée et la méthode d'éllipsométrie ont montré une concordance totale des résultats. Ces résultats étaient similaires à ceux de la littérature. En effet, une bonne concordance de 81% entre la méthode du D inversé et la dilution en milieu liquide a été retrouvée par Rawson et al (10). Une étude américaine a également observée une concordance allant de 82% à 84% entre la méthode d'éllipsométrie et la méthode de référence (14).

La restauration de l'activité de l'AZT par l'association à l'avibactam a également été décrite. En effet, nombreuses études in vitro et in vivo ont démontré la place de l'association de l'AZT avec CZA ou avibactam dans le traitement des infections à EPC de type NDM permettant une évolution favorable dans la majorité des cas (3). Dans ce cadre, la société américaine d'infectiologie recommande dans son rapport de 2024, l'utilisation de l'association CZA et AZT comme traitement de choix des infections à entérobactéries productrices de MBL (15). Une introduction de l'AZT est donc cruciale en Tunisie pour diminuer la morbi mortalité lié aux infections à entérobactéries productrices de MBL chez le patient brûlé. Il est à noter que des études ont montré que la présence de CZA n'affecte pas l'activité in vitro de l'association AZT et avibactam (3). Une molécule associant aztreonam-avibactam a dans ce cadre eu l'autorisation de mise sur le marché en Europe en avril 2024. Des études supplémentaires, in vitro et in vivo, seraient intéressantes pour étudier la place de cette molécule dans le traitement des infections à entérobactéries productrices de MBL chez le brûlé.

Notre étude a souligné l'intérêt de l'association de l'AZT au CZA vu leur activité synergique in vitro sur les souches d'entérobactéries productrices de MBL, en nette recrudescence dans notre centre. Ceci démontre la place de cette association comme alternative thérapeutique de

choix dans le traitement de ces infections graves chez le patient brûlé. L'introduction de cette association s'avère donc nécessaire en Tunisie, particulièrement pour le brûlé. Son utilisation doit cependant être rationnelle, et réservée aux traitement des infections à EPC pour éviter l'émergence de résistance.

## RÉFÉRENCES

1. Ladhani HA, Yowler CJ, Claridge JA. Burn wound colonization, infection, and sepsis. *Surg Infect (Larchmt)*. 2021;22(1):44-8.
2. Lachiewicz AM, Hauck CG, Weber DJ et al. Bacterial infections after burn injuries: impact of multidrug resistance. *Clin Infect Dis*. 2017;65(12):2130-6.
3. Mauri C, Maraolo AE, Di Bella S et al. 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)*. 2021;10(8):1012.
4. Dziri O, Dziri R, Ali El Salabi A et al. Carbapenemase producing Gram-negative bacteria in Tunisia: history of thirteen years of challenge. *Infect Drug Resist*. 2020;13:4177-91.
5. Tan X, Kim HS, Baugh K et al. Therapeutic options for metallo-β-lactamase-producing Enterobacteriales. *Infect Drug Resist*. 2021;14:125-42.
6. Maamar B, Abdelmalek R, Messadi AA et al. Étude épidémioclinique des infections à entérobactéries productrices de carbapénémases chez les brûlés. *Ann Burns Fire Disasters*. 2019;32(1):10-6.
7. Marshall S, Hujer AM, Rojas LJ et al. Can ceftazidime-avibactam and aztreonam overcome β-Lactam resistance conferred by metallo-β-lactamases in Enterobacteriaceae? *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(4):e02243-16.
8. Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie, recommandations 2023. Disponible sur: <https://www.sfm-microbiologie.org/boutique/comite-de-lantibiogramme-de-la-sfm-casfm/> [Consulté le 24 juin 2024]
9. Davido B, Fellous L, Lawrence C et al. 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*. 2017;61(9):e01008-17.
10. Rawson TM, Brzeska-Trafny I, Maxfield R et al. A practical laboratory method to determine ceftazidime-avibactam-aztreonam synergy in patients with New Delhi metallo-beta-lactamase (NDM)-producing Enterobacteriales infection. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2022;29:558-62.
11. Maamar B, Messadi AA, Thabet L. Profil moléculaire et résistance aux antibiotiques des souches d'entérobactéries productrices de carbapénèmases chez le brûlé. *Ann Burns Fire Disasters*. 2019;32(3):203-9.
12. Zhang B, Zhu Z, Jia W et al. In vitro activity of aztreonam-avibactam against metallo-β-lactamase-producing Enterobacteriaceae-A multicenter study in China. *Int J Infect Dis*. 2020;97:11-8.
13. Bose P, Rangnekar A, Desikan P. NDM-beta-lactamase-1: Where do we stand? *Indian J Med Res*. 2022;155(2):243-52.
14. Khan A, Erickson SG, Pettaway C et al. Evaluation of susceptibility testing methods for aztreonam and ceftazidime-avibactam combination therapy on extensively drug-resistant Gram-negative organisms. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65(11):e0084621.
15. IDSA. IDSA 2024 guidance on the treatment of antimicrobial resistant Gram-negative infections. 2024.



## The NEW BD BACTEC™ FX40

Highest-quality Blood Culture results made available to all labs



Helping all people  
live healthy lives

### Enhance clinical outcomes by implementing a standardized and quality controlled Blood Culture System

- Proven superior fluorescent sensor technology
- Continuous monitoring of microbial growth
- Simple workflow
- User friendly touch screen
- Compact bench top modules that grows with lab testing volume needs, with 40 vials increments