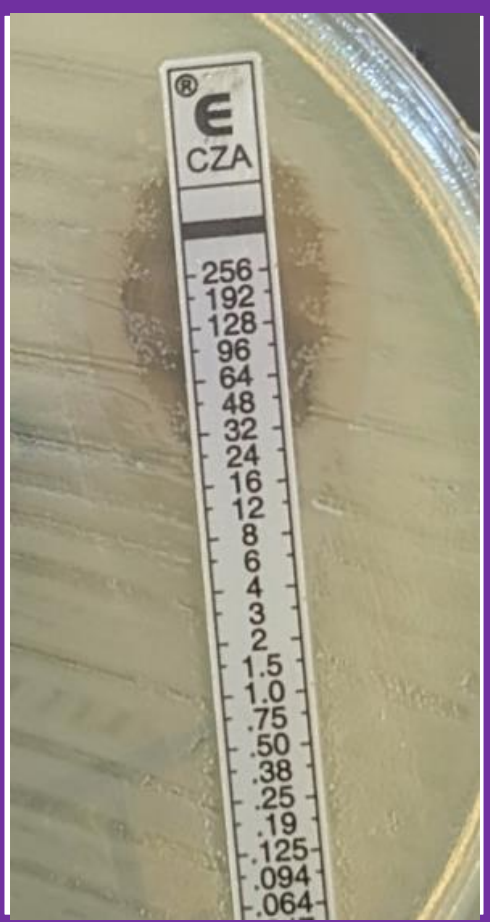


Congrès de la SAI

21-23 Novembre 2025 – Hôtel Mercure

Premières données sur la sensibilité in vitro des BGN multirésistants à ceftazidime-avibactam : espoir ou illusion ?

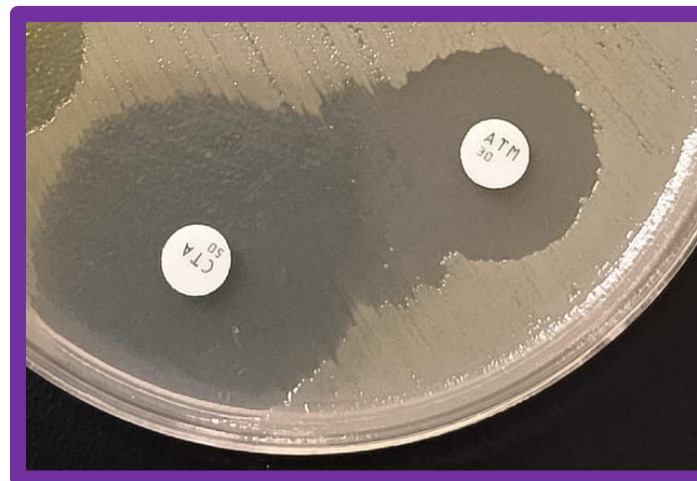


Pr M.A.Bachtarzi

I.Derghal, M.Bennani, N.Kessira, I.Ferdjani, F.Djarloul, H.Ammari

Chef de service – laboratoire central

CHU Béni-Messous



I- Introduction/Rappel

I- Introduction / Rappel

Ceftazidime + avibactam : association β -lactamine + Inhibiteur β -lactamase (I β L) qui sera très prochainement introduite en thérapeutique en Algérie.

Les seules associations disponibles à ce jour en Algérie:

- **Amox + Ac clavulanique** :+++++++++

- **Pip + tazobactam** : +/-

I- Introduction/Rappel

Amoxicilline

+

Ac clavulanique

β -lactamine

Inh β -lactamase.

Pénicilline A

anti-entérobactéries

(pas toutes)

Inhibiteur des β -lactamases de
classe:

- Classe A : BLSE (**CTX-M**)

I- Introduction/Rappel

Ceftazidime

+

avibactam

β -lactamine

Inh β -lactamase.

C3G à spectre large
anti-pyocyanique
(BGN non fermentaires)

Inhibiteur des β -lactamases de
classe:

- **Classe A**: BLSE (**CTX-M**) et
carbapénèmase (**KPC, GES**)

Classe C: AmpC plasmidique et
chromosomique

Classe D: carbapénèmase
(**OXA-48**)

I- Introduction/Rappel

Ceftazidime

+

avibactam

N'est pas un inhibiteur :

- **Classe B** : **M β L** (**NDM**, **VIM** et **IMP**)

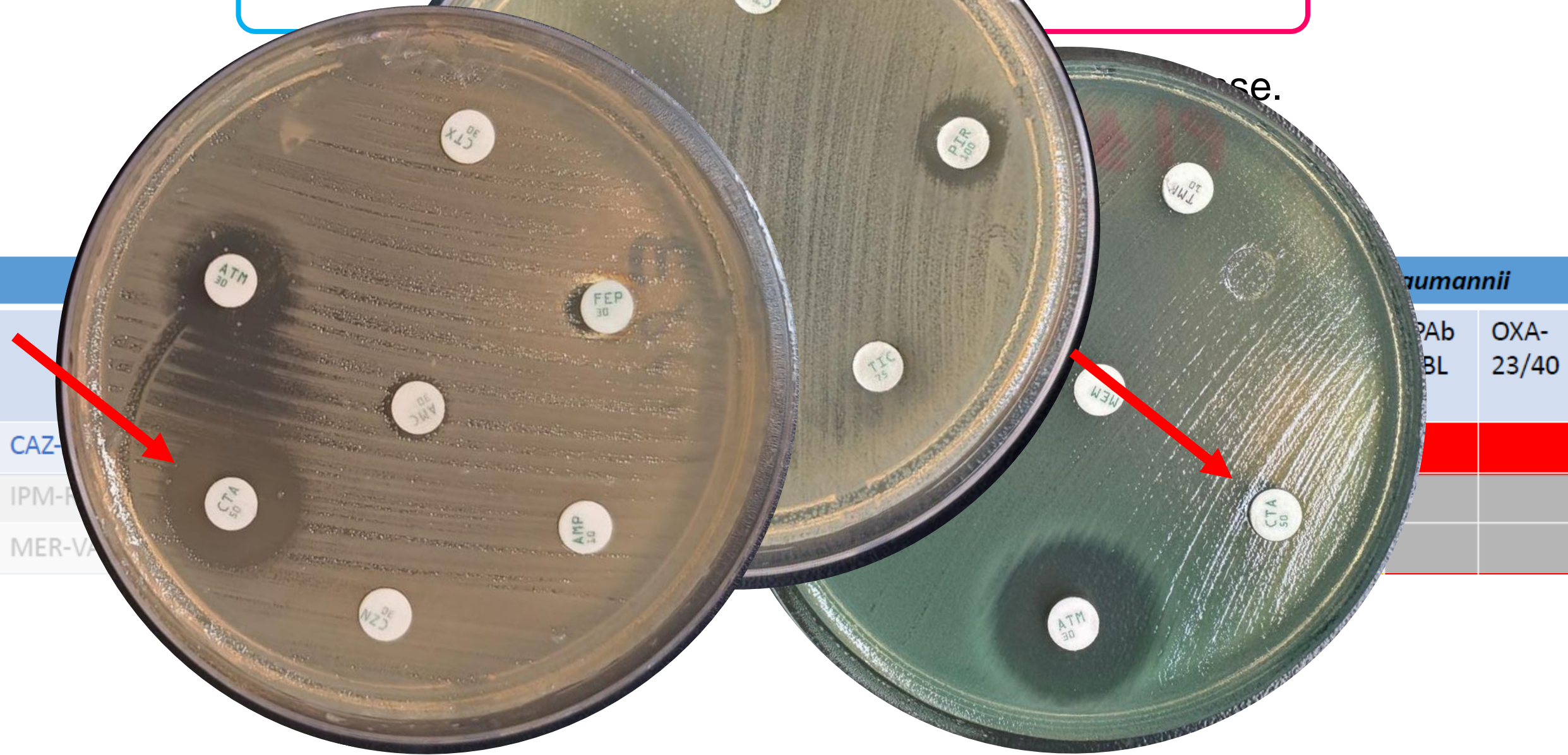
Aucune action sur :

- Les **EPC productrices de M β L** (**NDM**).
- ***Pseudomonas* producteurs de M β L** (**VIM**).
- Aucune action sur ***A.baumannii*** producteurs de carbapénémases (**quel que soit le type**)



Interpretation / Rappel

Ceftazidime / Ceftazidim
Avibactam / Avibactam



<i>baumannii</i>	
PAb	OXA-23/40
BL	
CAZ-	
IPM-	
MER-V	

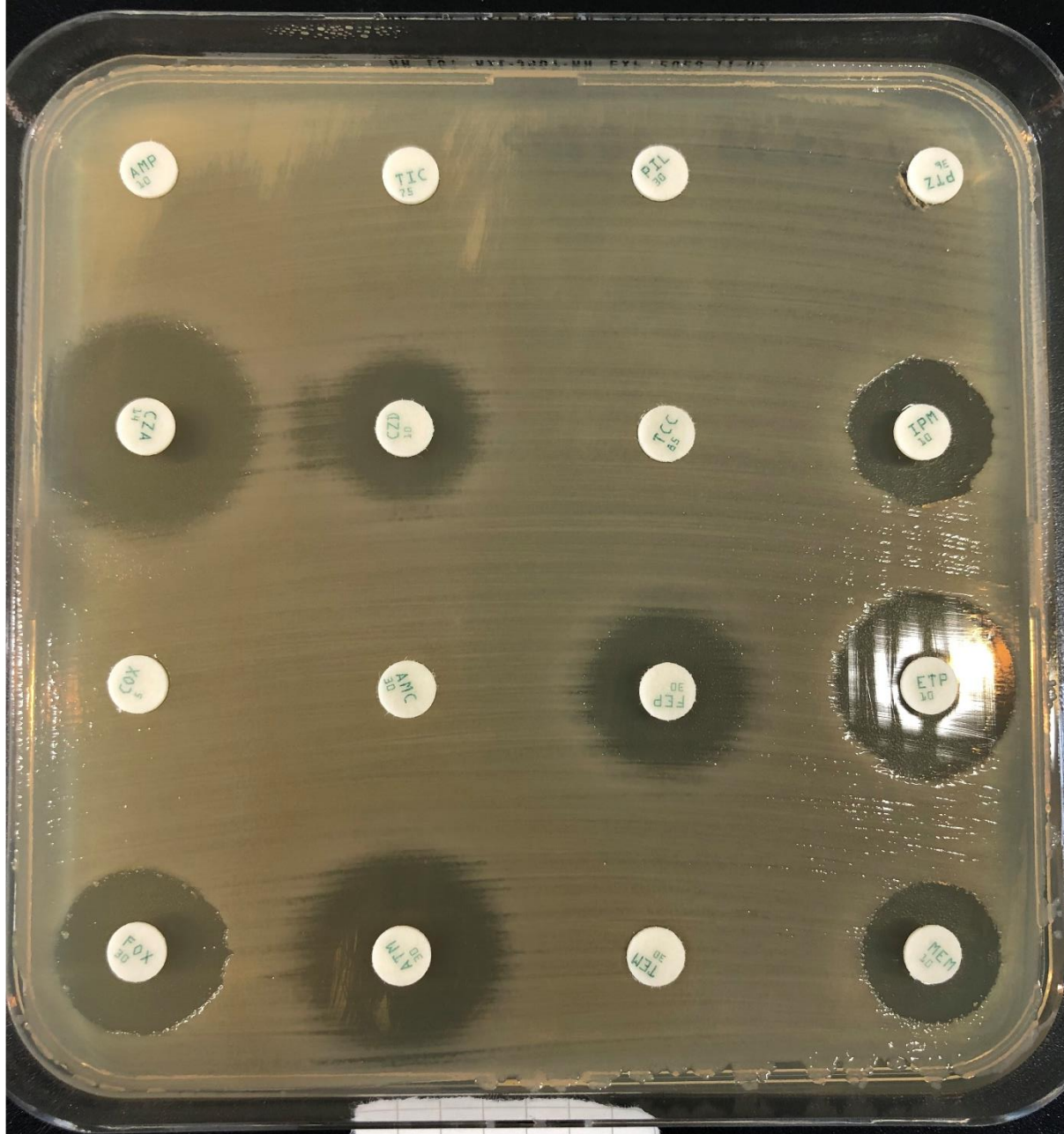
I- Introduction / Rappel

- Indications cliniques: Adulte / Enfants de plus de 3 mois
 - Infections intra-abdominales (associée au métronidazole)*.
 - Infections urinaires y compris **pyélonéphrites***.
 - Infections pulmonaires (y compris **PAVM**)*
 - Bactériémies*

* Dans leurs indications bactériologiques

I-Introduction / Rappel

- Indications bactériologiques: **majeure**
 - Traitement des infections** à Entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) de **classe A** (KPC) ou de **classe D** (OXA-48) **sensibles à CZA** et pour lesquelles le recours aux autres β -lactamines et aux carbapénèmes n'est pas envisageable
 - ** indications cliniques

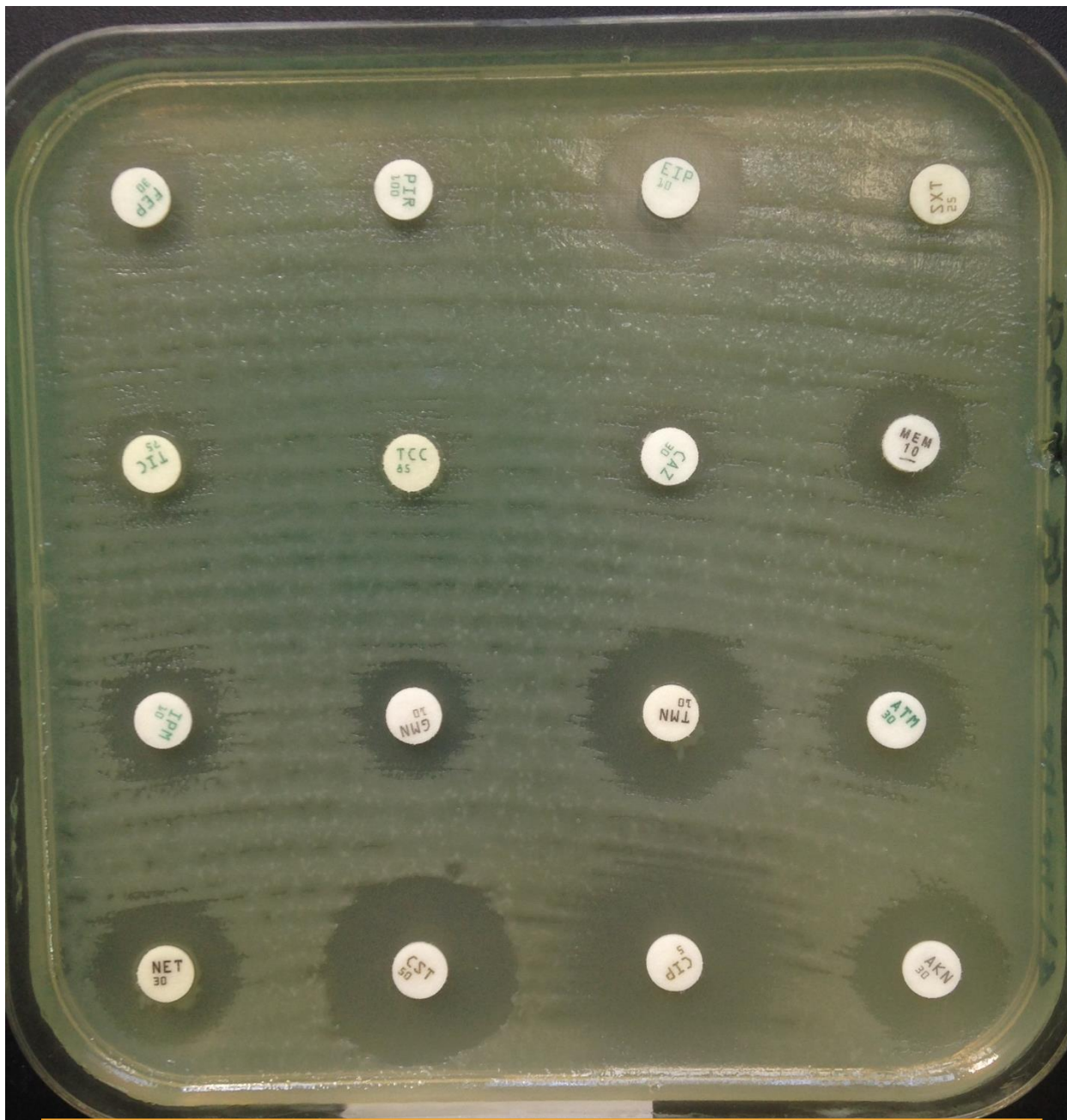


***K.pneumoniae* Oxa-48**

Ampicilline	R
Amox + Ac clavulanique	R
Ticarcilline	R
Piperacilline/ tazobactam	R
Cefazoline	R
Cefotaxime	R
Ceftazidime + avibactam	S
Ertapénème	R
Imipenème	R
Amikacine	R
gentamicine	R
Ciprofloxacine	R
Colistine	S

I- Introduction / Rappel

- Indications bactériologiques: **modérée**
 - Traitement des infections** à *Pseudomonas multirésistants*
(Non MβL).

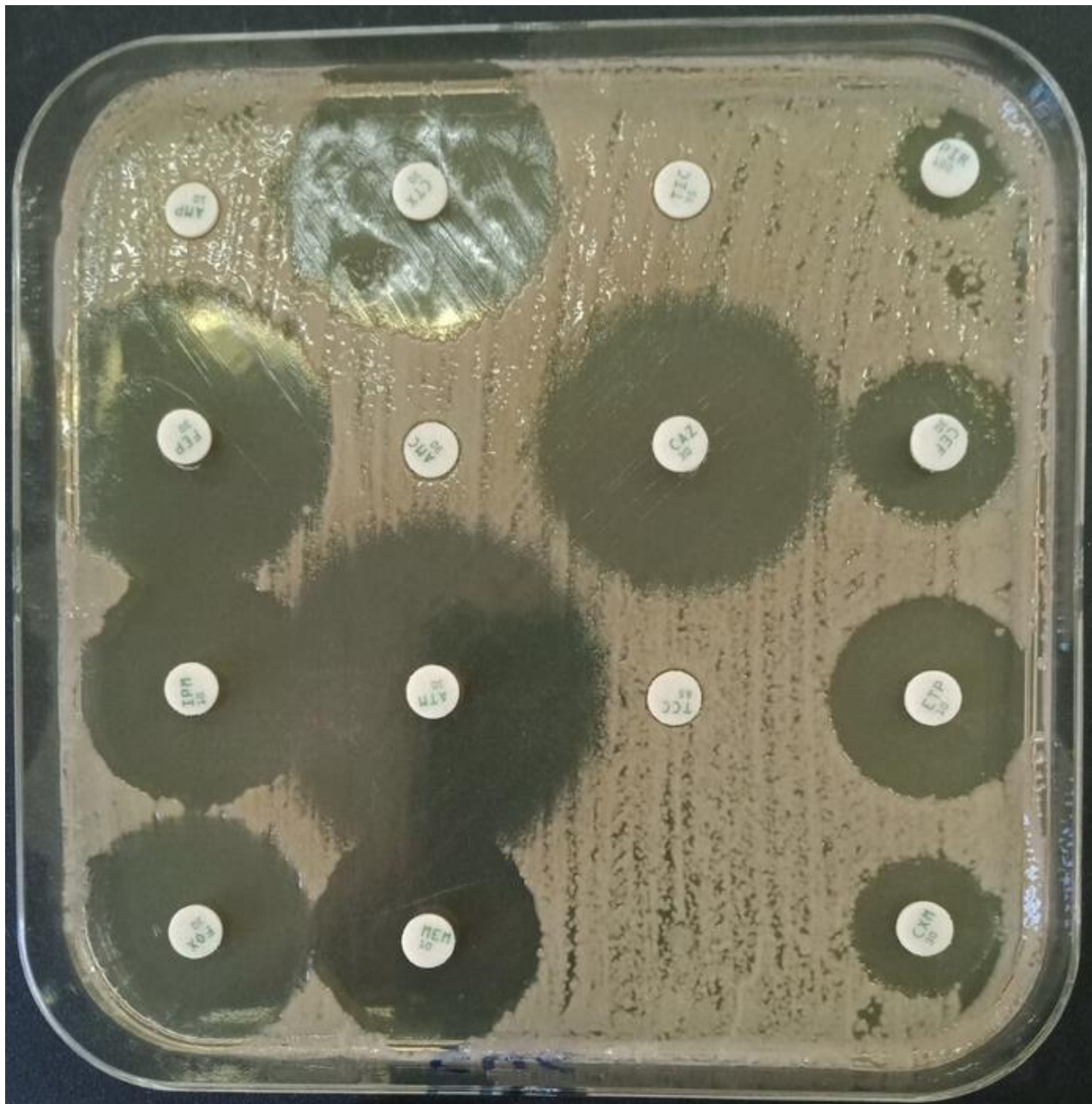


Ticarcilline	R
Tic + Ac clavulanique	R
Piperacilline	R
Piperacilline/ tazobactam	R
Ceftazidime	R
Ceftazidime +avibactam	S
Méropénèm	R
Imipénème	R
Amikacine	R
Tobramycine	R
Gentamicine	R
Ciprofloxacine	R
Colistine	S

P.aeruginosa multirésistant carba neg

I- Introduction / Rappel

- Indications bactériologiques: **modérée**
 - Traitement des infections** à *Pseudomonas multirésistants* (Non MBL).
 - Traitement des infections** à Entérobactéries productrices de carbapénèmases de classe A (KPC) ou de classe D (OXA-48) **sensibles à CZA** avec possibilité de recours aux autres β -lactamines et aux carbapénèmes.

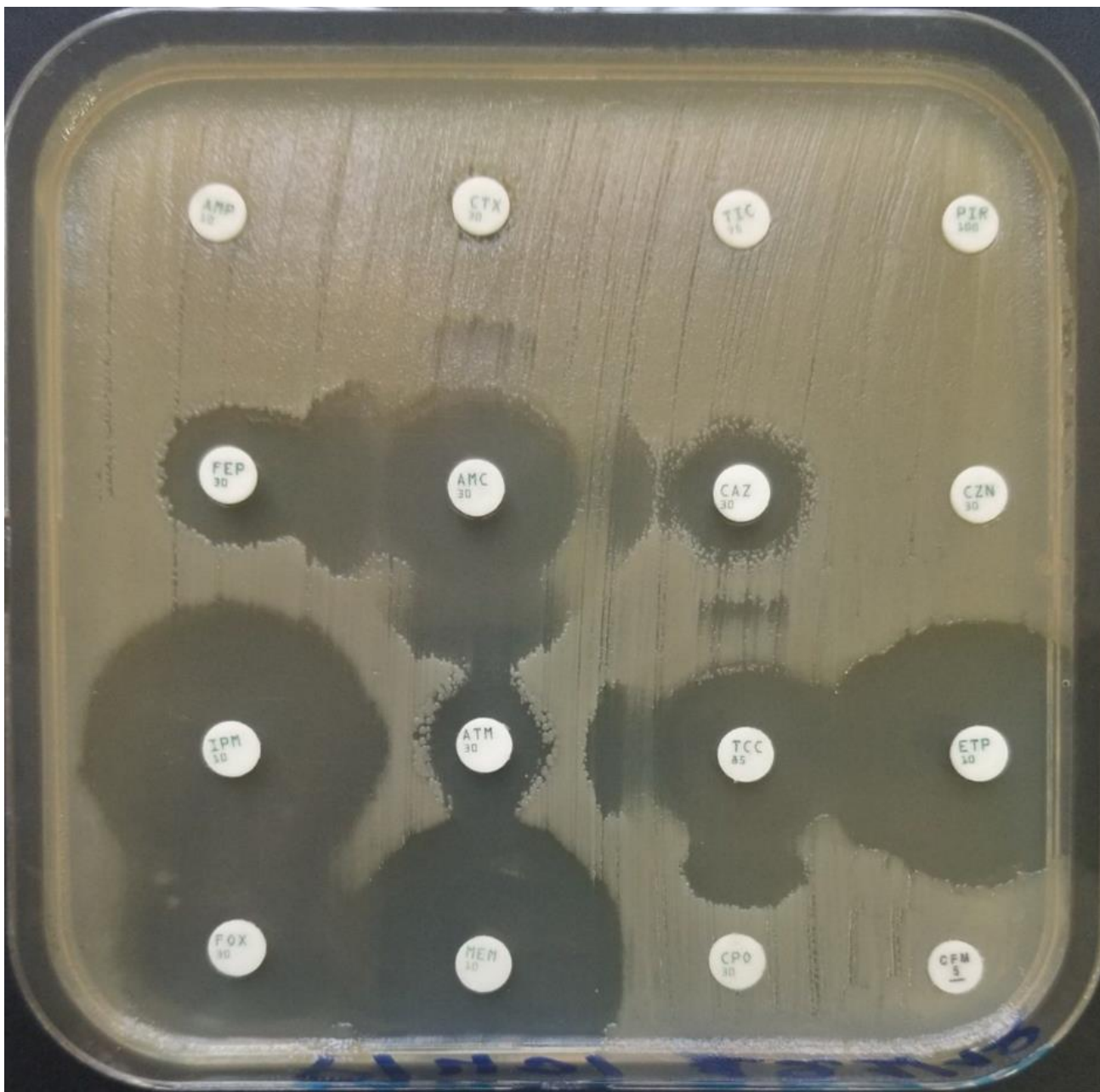


***K.pneumoniae* Oxa-48**

Ampicilline	R
Amox + Ac clavulanique	R
Piperacilline/ tazobactam	R
Cefazoline	R
Cefotaxime	S
Ceftazidime +avibactam	S
Ertapénème	R
Imipenème	R
Amikacine	S
gentamicine	S
Ciprofloxacine	S
Cotrimoxazole	S
Colistine	S

I- Introduction / Rappel

- Indications bactériologiques: **Faible**
 - Traitement des infections** Entérobactéries **productrices de BLSE.**



***K.pneumoniae* BLSE (+)**

Ampicilline	R
Amox + Ac clavulanique	S*
Piperacilline/ tazobactam	S*
Cefazoline	R
Cefotaxime	R
Ceftazidime +avibactam	S
Ertapénème	S
Imipenème	S
Amikacine	S
gentamicine	R
Ciprofloxacine	R
Cotrimoxazole	R
Colistine	S

I- Introduction / Rappel

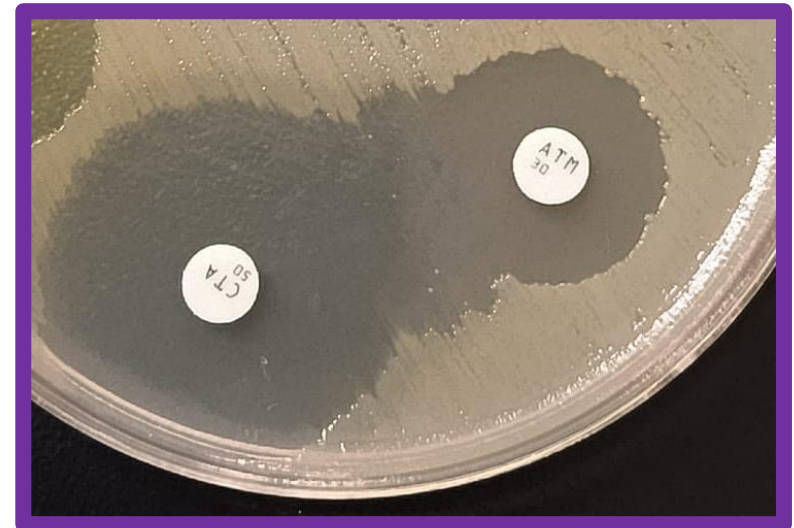
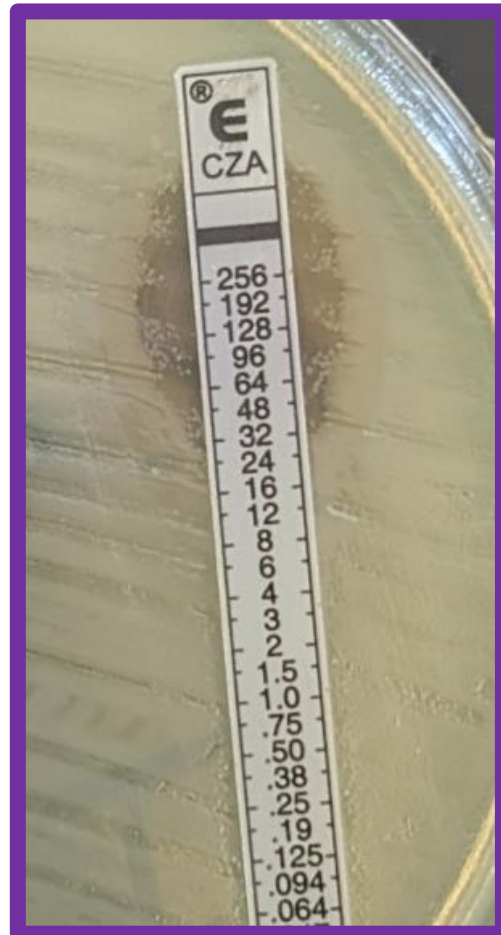
- Prescription de CZA nécessite une documentation bactériologique obligatoire :

1- Identification : pas d'indication sur *A.baumannii*.

2- test de sensibilité aux antibiotiques: Absence d'activité d'autres β lactamines ou autres familles d'ATB.

3- Caractérisation du mécanisme: Pas d'action sur les EPC/ *P.aeruginosa* producteurs de MBL.

Données sur la sensibilité in vitro des BGN multirésistants à ceftazidime-avibactam ?



II- Objectifs

II- Objectifs

- Evaluer le taux d'Entérobactéries et de *Pseudomonas aeruginosa* de sensibilité réduite à CZA obtenu à l'antibiogramme.
- Déterminer le niveau de sensibilité (CMI) de ces souches à CZA.
- Prouver l'existence de souches présentant des mécanismes de résistances acquis préexistants (avant même l'introduction de la molécule)!!

III- Matériels et méthode

III- Matériels et méthode

- Il s'agit d'une étude prospective menée sur des souches cliniques isolées du **1^{er} septembre 2024** au **31 mai 2025** au laboratoire central du CHU Beni-messous.
- Toute souche clinique **d'Entérobactérie** et de ***Pseudomonas aeruginosa*** a été testée à l'antibiogramme pour évaluer sa sensibilité à CZA selon les recommandations du CLSI 2025.

III- Matériels et méthode

Entérobactéries (M100-S35 2025)

Table 2A-1. Enterobacterales (excluding *Salmonella/Shigella*) (Continued)

Antimicrobial Agent	Disk Content	Interpretive Categories and Zone Diameter Breakpoints, nearest whole mm				Interpretive Categories and MIC Breakpoints, µg/mL				Comments
		S	SDD	I	R	S	SDD	I	R	
β-LACTAM COMBINATION AGENTS (Continued)										
Ceftazidime-avibactam	30/20 µg	≥ 21	–	–	≤ 20	≤ 8/4	–	–	≥ 16/4	(11) Confirmatory MIC testing is indicated for isolates with zones of 20–22 mm to avoid reporting false-susceptible or false-resistant results.

P.aeruginosa (M100-S35 2025)

Piperacillin-tazobactam	100/10 µg	≥ 22	18–21	≤ 17	≤ 16/4	32/4	≥ 64/4	(8) Breakpoints for intermediate are only to provide a buffer zone to prevent small uncontrolled technical factors from causing major discrepancies in interpretation.
Ceftazidime-avibactam	30/20 µg	≥ 21	–	≤ 20	≤ 8/4	–	≥ 16/4	
Ceftolozane-tazobactam	30/10 µg	≥ 21	17–20 [^]	≤ 16	≤ 4/4	8/4 [^]	≥ 16/4	
Imipenem-relebactam	10/25 µg	≥ 23	20–22 [^]	≤ 19	≤ 2/4	4/4 [^]	≥ 8/4	
Ticarcillin-clavulanate*	75/10 µg	≥ 24	16–23 [^]	≤ 15	≤ 16/2	32/2–64/2 [^]	≥ 128/2	

Matériels et méthode

- Toute souche présentant un diamètre $\leq 25\text{mm}$ (sensibilité réduite à CZA) a bénéficié:

A- Pour celles de sensibilité diminuée aux carbapénèmes :



Test enzymatique
rapidec carba®

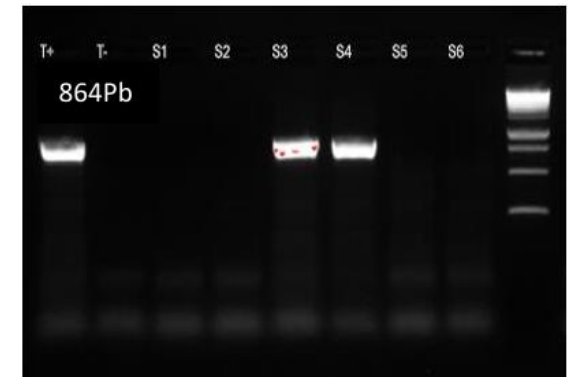
Si test positif



Si test négatif



Caractérisation antigénique ou
moléculaire des carbapénémases

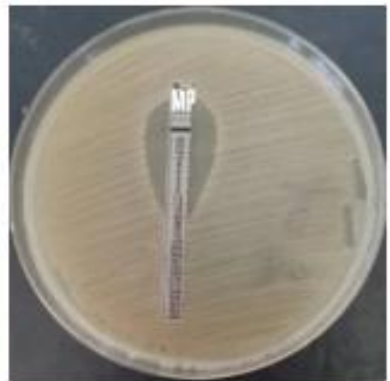


Recherche par PCR point final des
carbapénémases mineurs: *Ges*, *Imi*,
nmca

III- Matériels et méthode

- **Si souche M β L (+):** Résistance affectant systématiquement CZA.

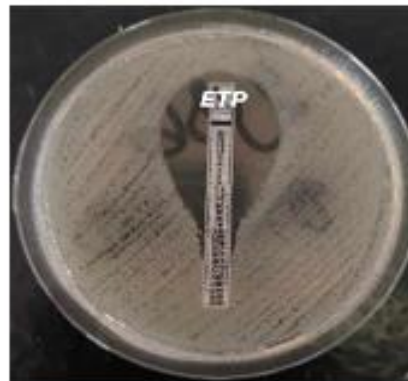
Pas de nécessité de déterminer de CMI CZA



E-TEST MP



E-TEST IP



E-TEST ETP

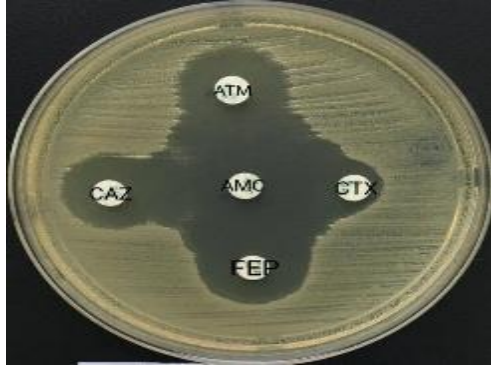
Systématiquement testé pour OXA-48



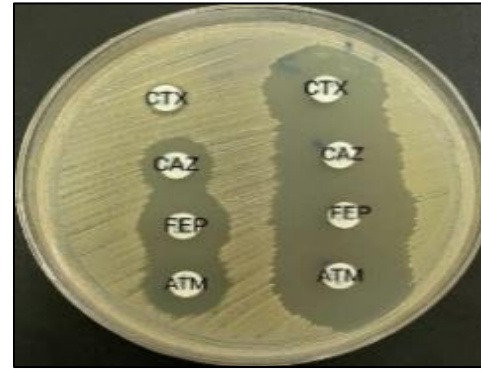
Détermination CMI CZA par E-test®

Matériels et méthode

B- Pour celles de sensibilité diminuée aux C3G/ carbapénèmes S :



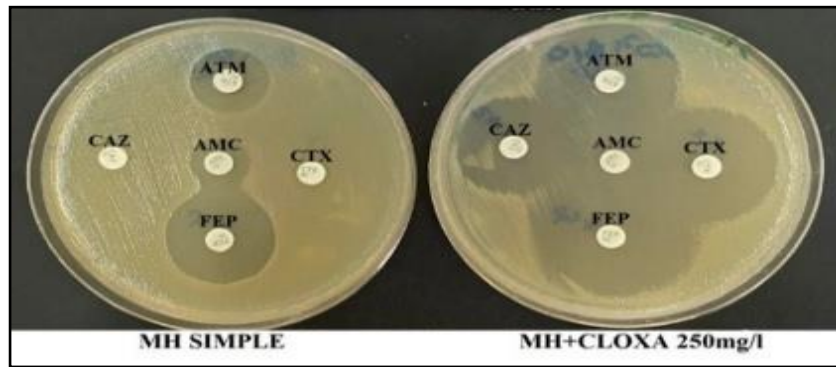
Test de synergie



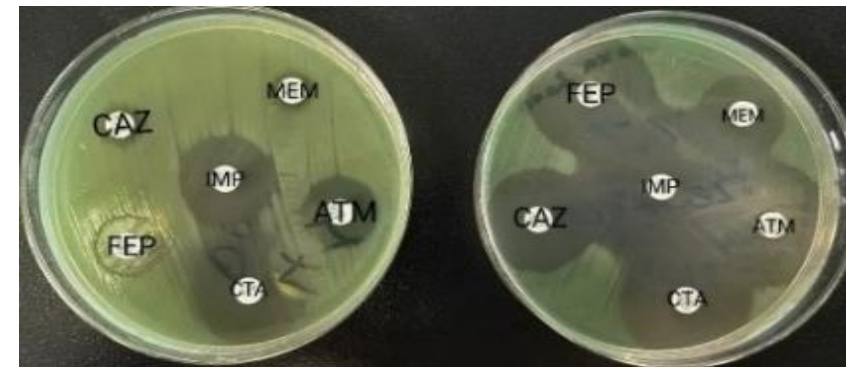
Test du double disque



Test du double disque

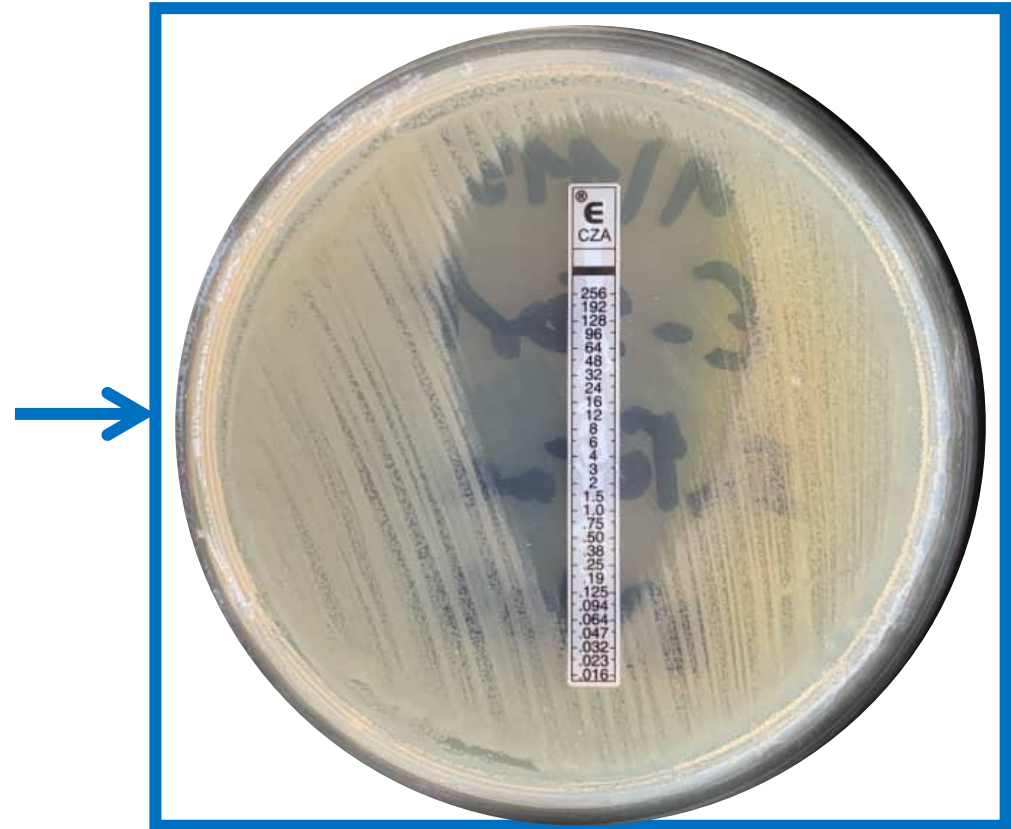


Test d'inhibition sur MH+ cloxacilline



III- Matériels et méthode

- Toute souche présentant un diamètre $\leq 25\text{mm}$ (sensibilité réduite à CZA) a bénéficié:
- Si souche BLSE(+) et/ou céphalosporinase(+) :
détermination obligatoire de CMI Ceftazidime/avibactam (CZA) par E-test® Biomerieux®.



Détermination CMI CZA par E-test®

IV- Résultats

IV- Résultats

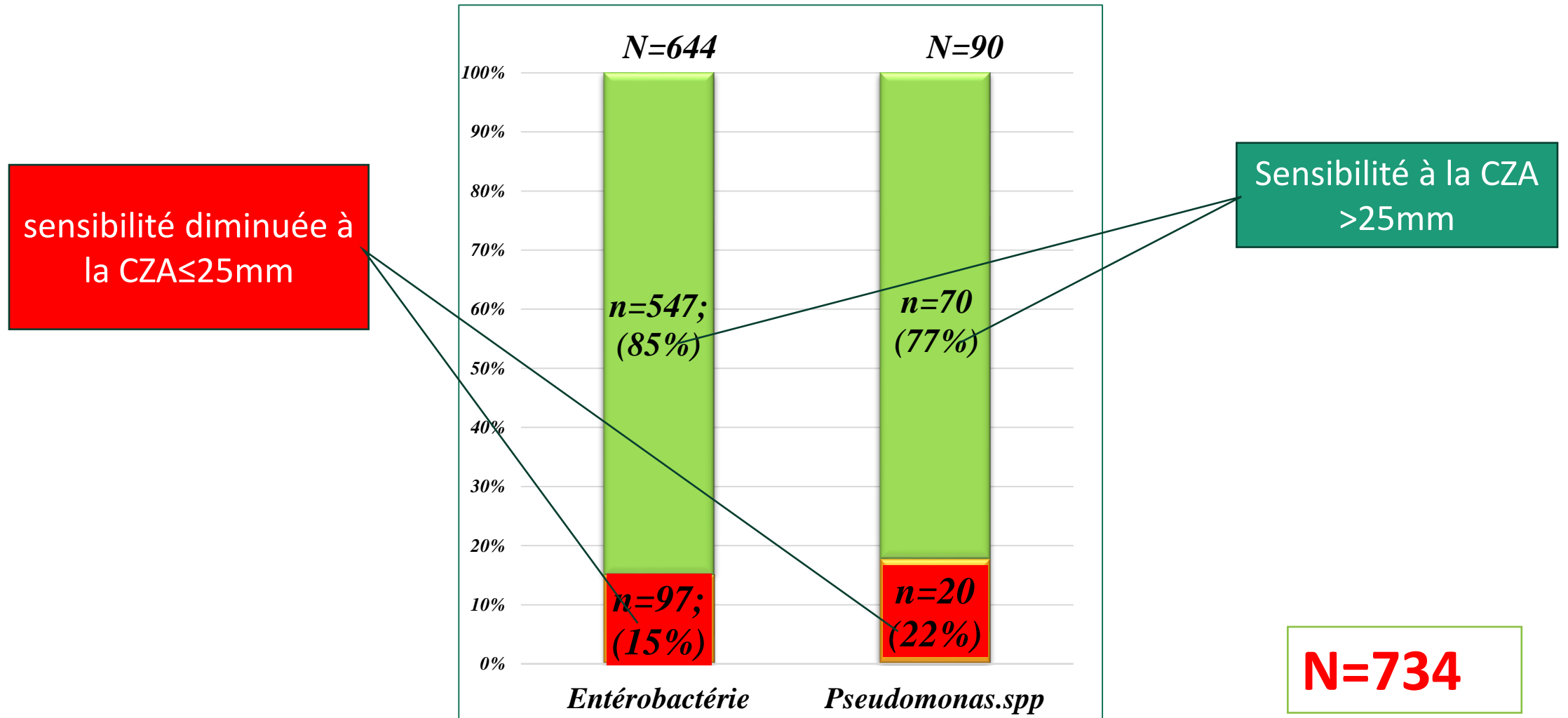


Figure 1: Répartition des souches Entérobactéries et *pseudomonas* spp en fonction de leur sensibilité à CZA

IV- Résultats

Entérobactérie de sensibilité réduite à CZA à l'antibiogramme

Diamètre ≤ 25 mm

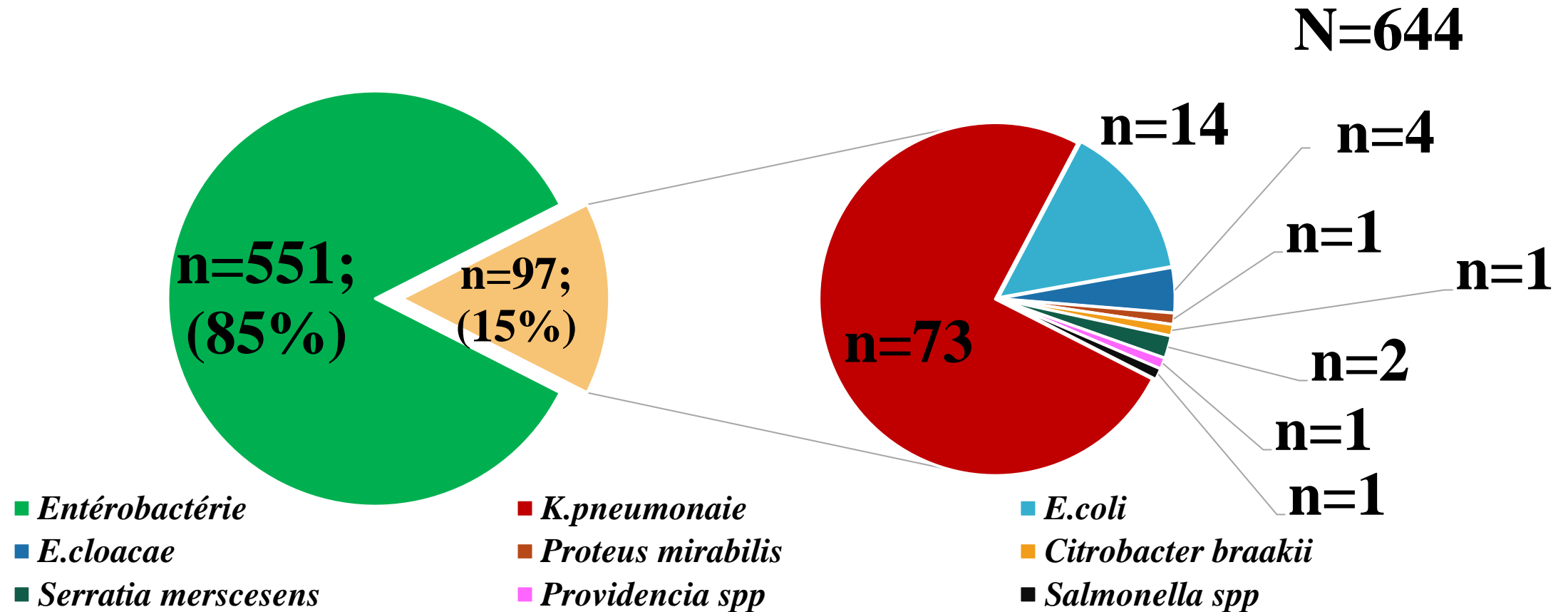


Figure 2: Répartition des Entérobactéries selon leurs profil de sensibilité à CZA

IV-Résultats

Entérobactérie de sensibilité réduite à CZA à l'antibiogramme

Diamètre ≤ 25 mm

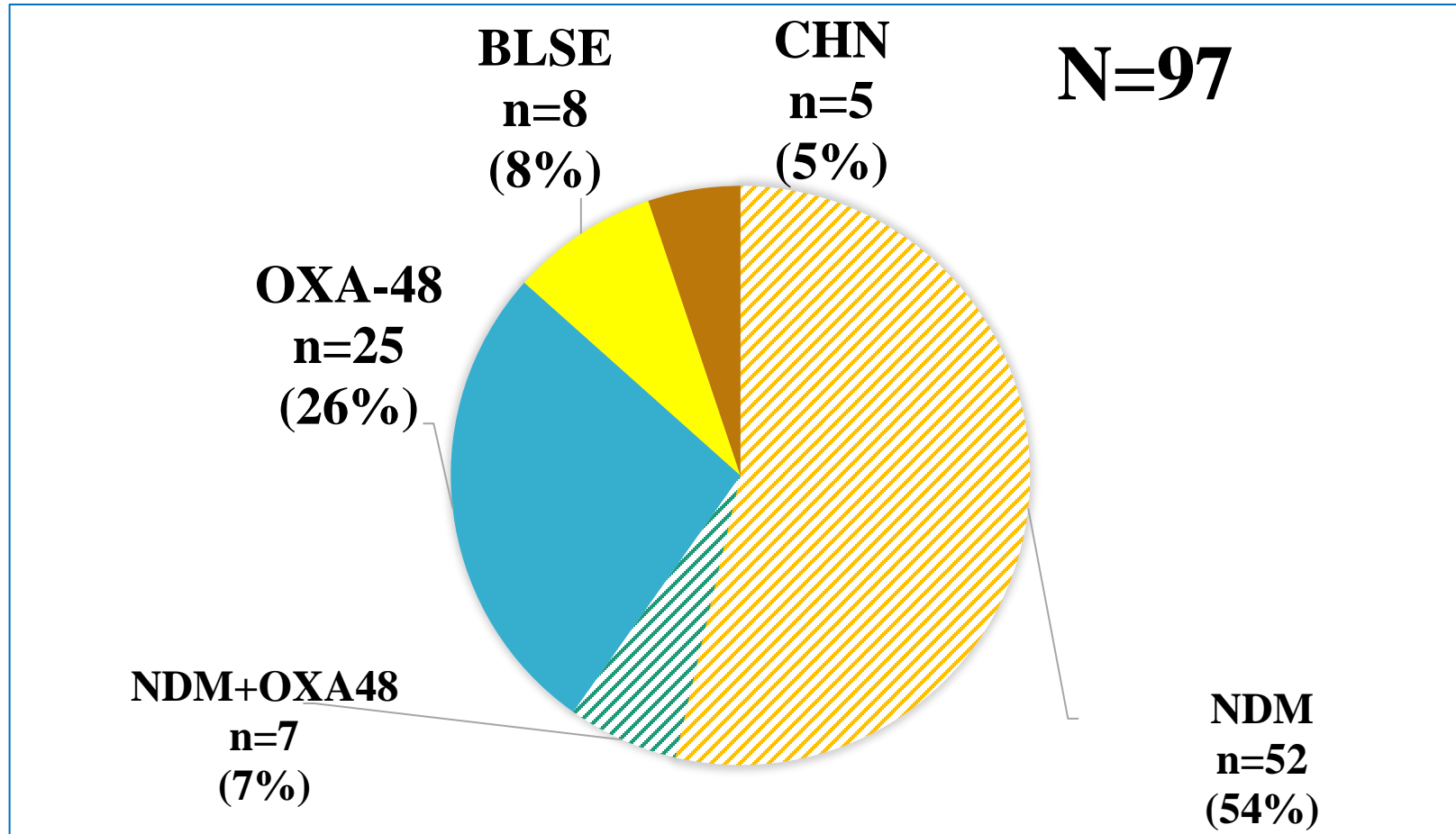


Figure 3: Répartition des souches d'Entérobactéries de sensibilité diminuée selon leurs mécanismes de résistance aux β lactamines

IV- Résultats

Pseudomonas de sensibilité réduite à CZA à l'antibiogramme

Diamètre ≤ 25 mm

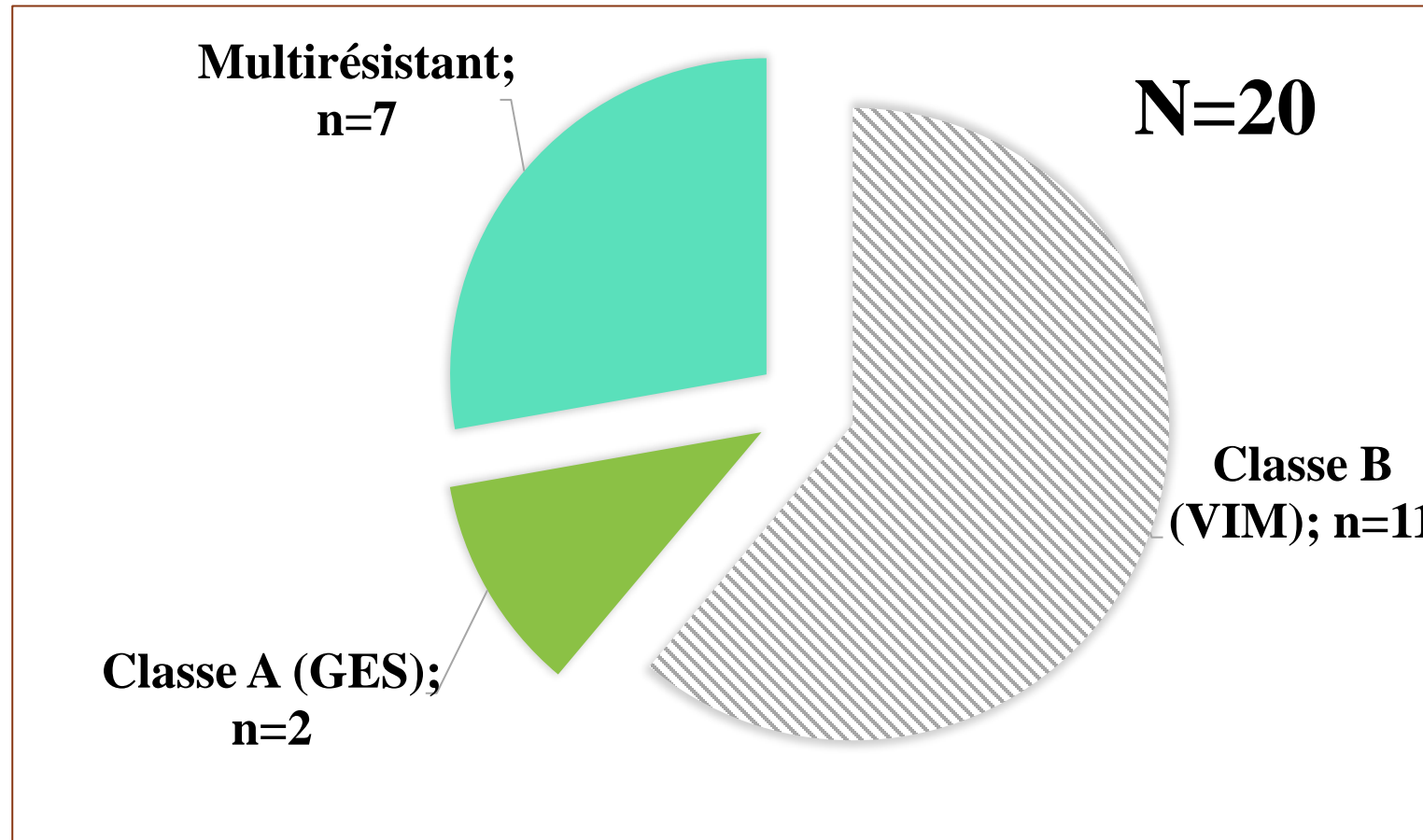


Figure 4: Caractérisation phénotypique et moléculaire des souches de *Pseudomonas* spp à sensibilité diminuée à la CZA

IV- Résultats



Figure 5: Antibiogramme *Pseudomonas aeruginosa*
GES

Première
description en
Algérie à notre
connaissance

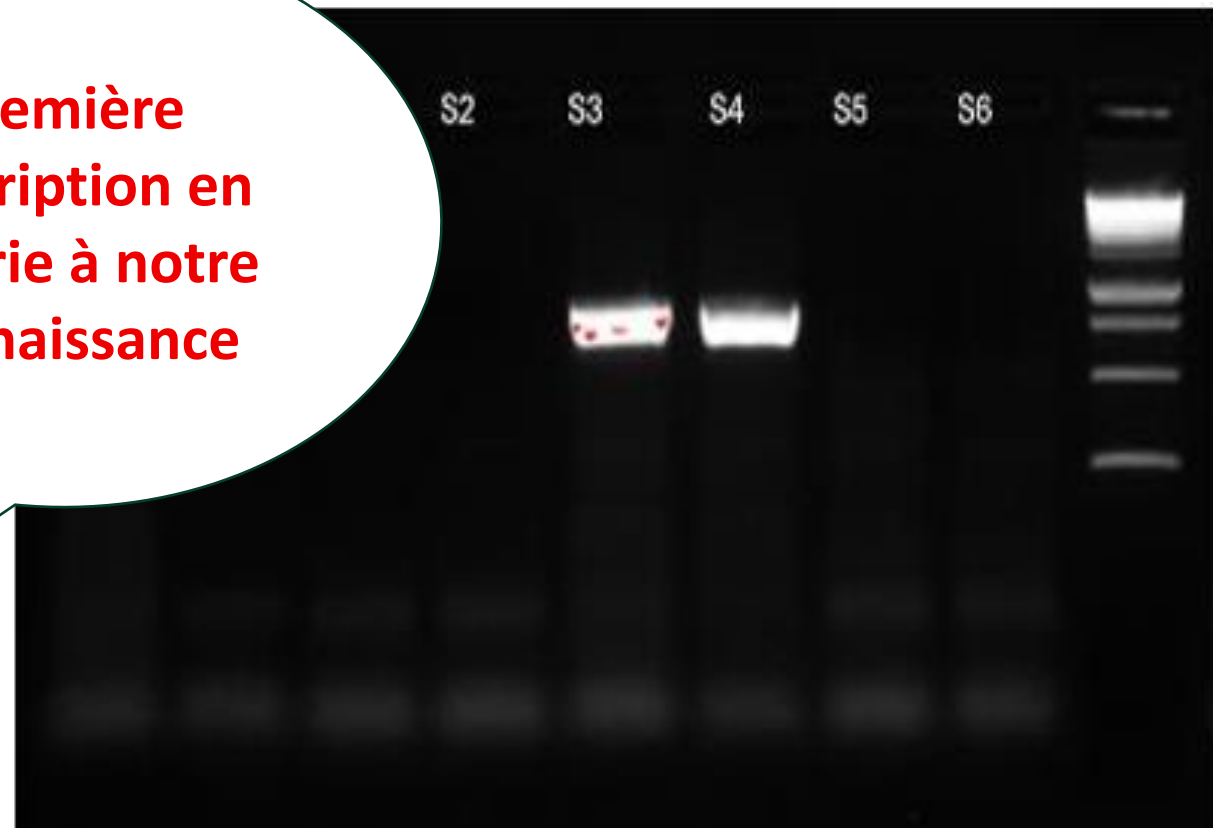


Figure 6: Révélation des produits de PCR du gène *ges*
après migration sur gel d'agarose a 1%

IV- Résultats

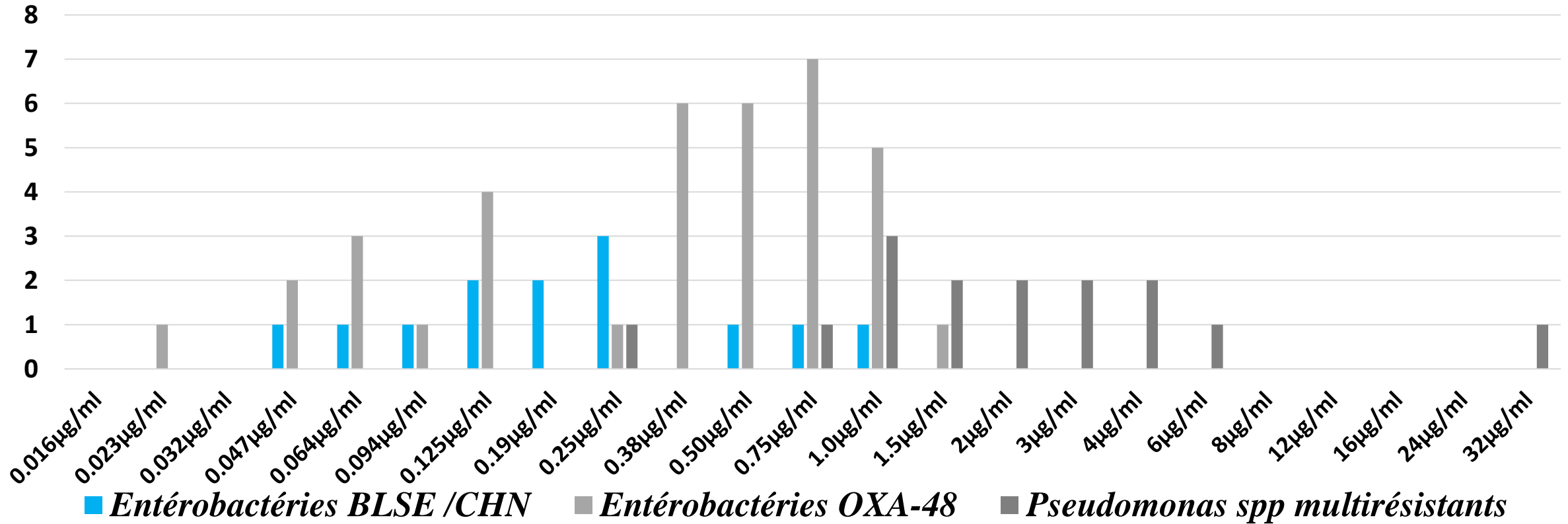
Détermination de la CMI des BGN à sensibilité réduite à CZA

	Recrutement prospective (Sep2024-Mai 2025) (CHU Béni-messous)	Souchothèque (CHU Mustapha)
Entérobactéries BLSE(+)	8	/
Entérobactérie céphalosporinase (+)	5	/
Entérobactérie OXA-48	25	12*
<i>Pseudomonas</i> multirésistants MBL (-)	9	6*

***souches candidates majeures**

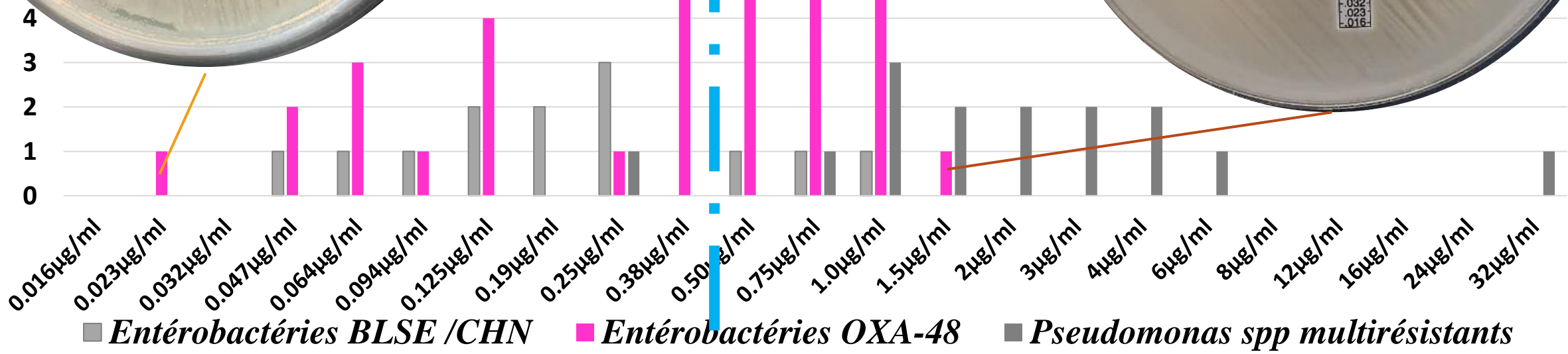
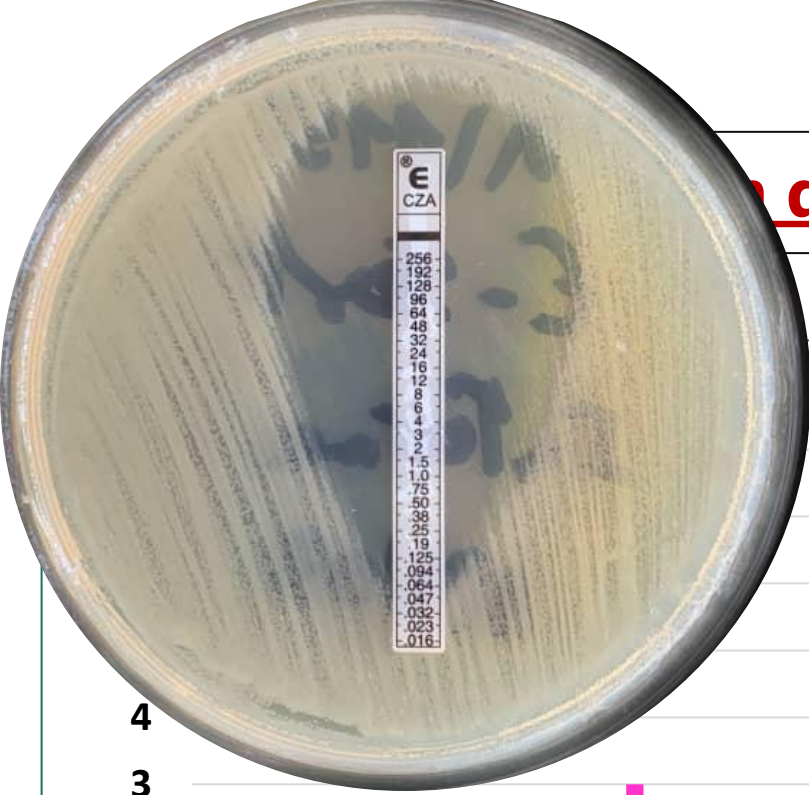
IV- Résultats

Distribution de CMI à CZA des Entérobactéries BLSE/CHN



IV- Résultats

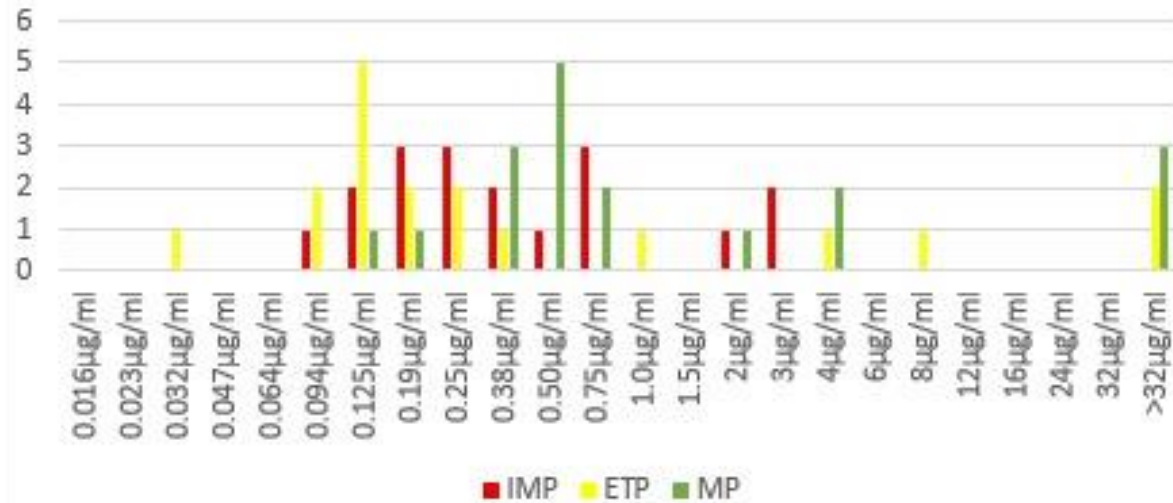
de CMI à CZA des Entérobactéries



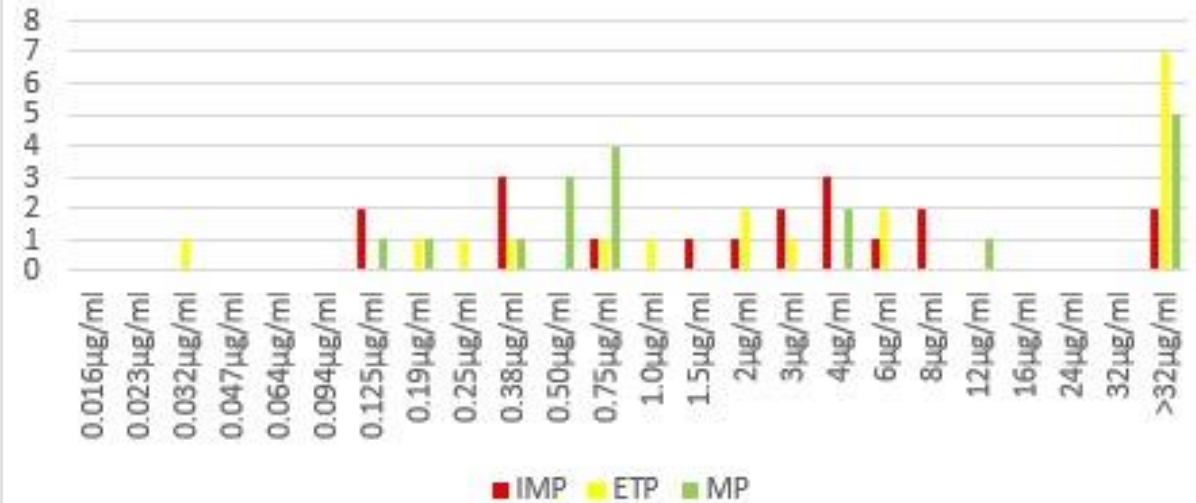
IV- Résultats

Distribution de CMI aux carbapénèmes des EPC selon la CMI CZA

Distribution des CMI des carbapénèmes correspondant aux OXA- 48 selon leur CMI CZA < 0.5ug/ml (N=18)



Distribution des CMI des carbapénèmes correspondant aux OXA- 48 selon leur CMI CZA ≥ 0.5ug/ml (N=18)

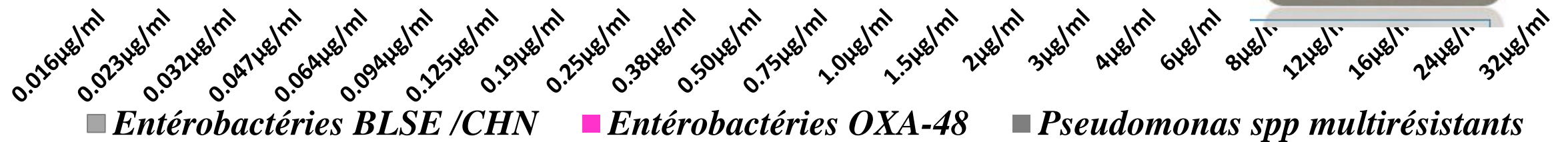


IV- Résultats

Distribution de CMI à CZA des Entérobactéries OXA-48

8
7
6

Il s'agit d'une souche d'*E.coli* **Oxa-48** résistante à la colistine par présence de **mcr-1** (résistance plasmidique).

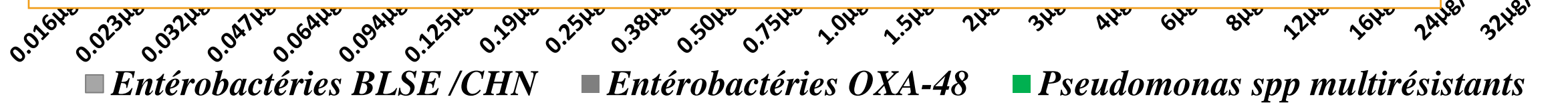
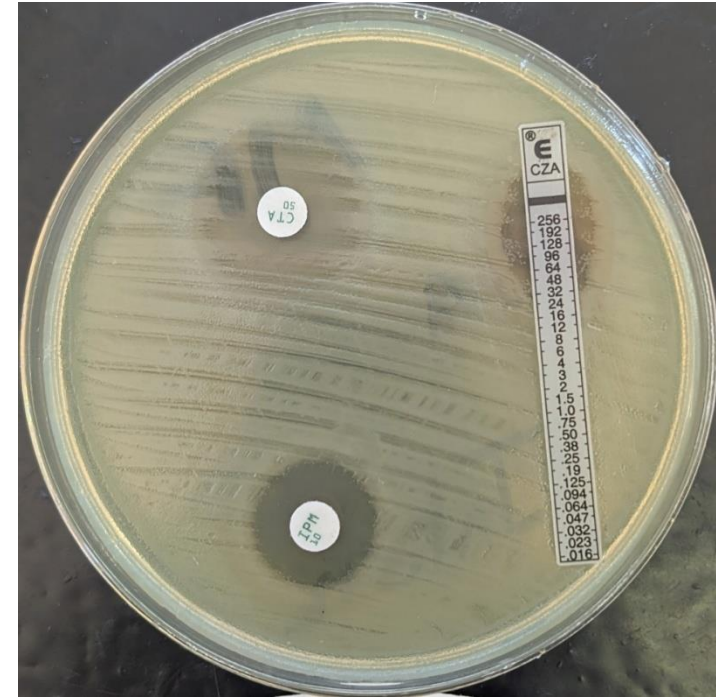


IV- Résultats

Distribution de CMT à CZA des *P. aeruginosa* multirésistants MBI (-)

Il s'agit d'une souche productrice de **GES** qui aurait du être sensible à **CZA** (Carba de classe A).

Souche catégorisée également **CZA (R)** par le système automatisé BD Phoenix[®] (panel Emerge).



V- Discussion

V- Discussion



RESEARCH ARTICLE



Assessment of Ceftazidime-Avibactam 30/20- μ g Disk, Etest versus Broth Microdilution Results When Tested against *Enterobacterales* Clinical Isolates

Renru Han,^{a,c} Xuelin Yang,^{a,b} Yang Yang,^{a,c} Yan Guo,^{a,c} Dandan Yin,^{a,c} Li Ding,^{a,c} Shi Wu,^{a,c} Demei Zhu,^{a,c}
Fupin Hu^{a,c}

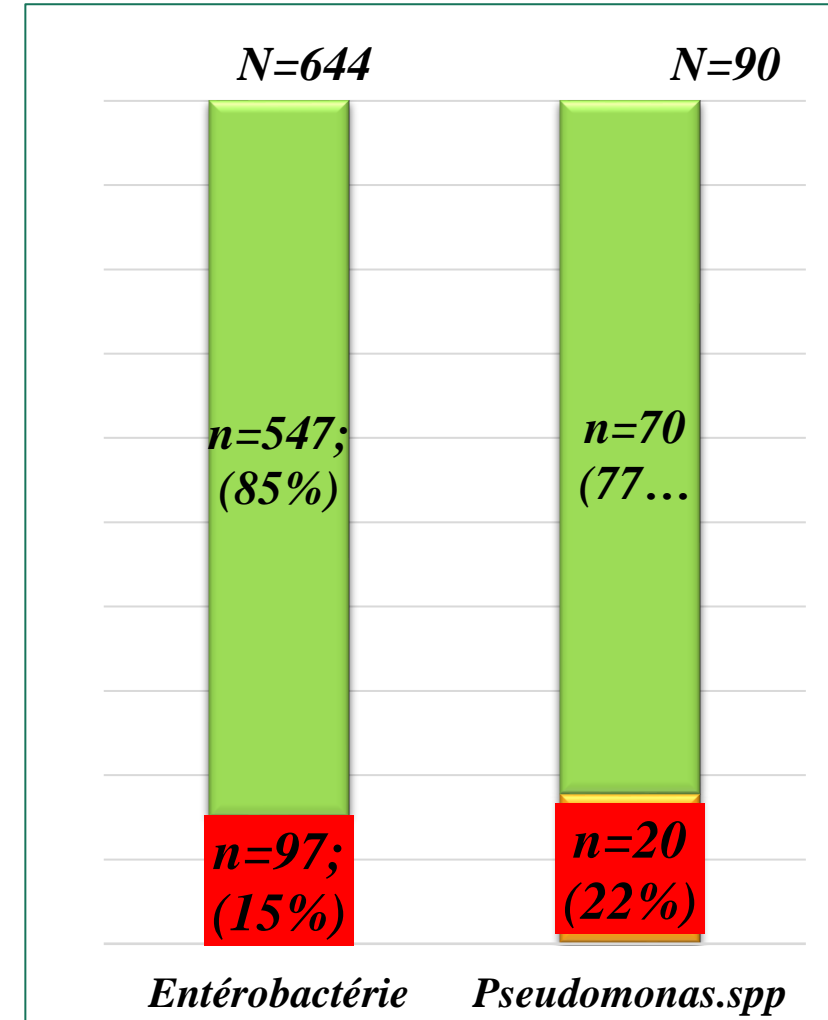
^aInstitute of Antibiotics, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai, China

^bThe Second People's Hospital of Tibet Autonomous Region of China, Tibet, China

^cKey Laboratory of Clinical Pharmacology of Antibiotics, Ministry of Health, Shanghai, China

Renru Han and Xuelin Yang contributed equally to this article. Author order was determined both alphabetically and in order of increasing seniority.

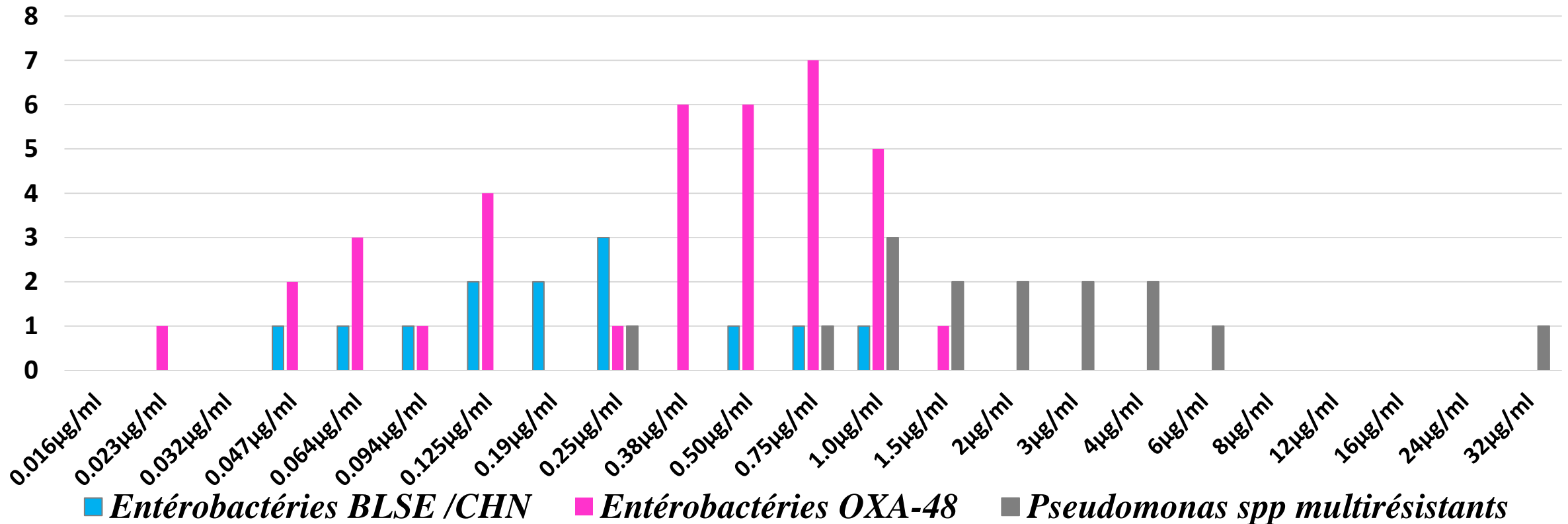
« **Toute réduction de sensibilité de CZA doit faire évoquer une MBL jusqu'à preuve du contraire** ».



Han R, Yang X, Yang Y, Guo Y, Yin D, Ding L, Wu S, Zhu D, Hu F, 2022. Assessment of Ceftazidime-Avibactam 30/20- μ g Disk, Etest versus Broth Microdilution Results When Tested against *Enterobacterales* Clinical Isolates. Microbiol Spectr 10:e01092-21.

V- Discussion

- Les souches restantes d'Entérobactéries, bien que « **non résistantes** » ont montré des niveaux de CMI **très variables** comparés aux résultats de l'antibiogramme mais qui demeurent





Performance Evaluation of the Gradient Diffusion Strip Method and Disk Diffusion Method for Ceftazidime–Avibactam Against *Enterobacterales* and *Pseudomonas aeruginosa*: A Dual-Center Study

Jingjia Zhang^{1†}, Gang Li^{2†}, Ge Zhang¹, Wei Kang¹, Simeng Duan¹, Tong Wang¹, Jin Li¹, Zhiru Huangfu¹, Qiwen Yang¹, Yingchun Xu¹, Wei Jia^{2*} and Hongli Sun^{1*}

OPEN ACCESS

Edited by:

Natalia V. Kirienko,
Rice University, United States

Reviewed by:

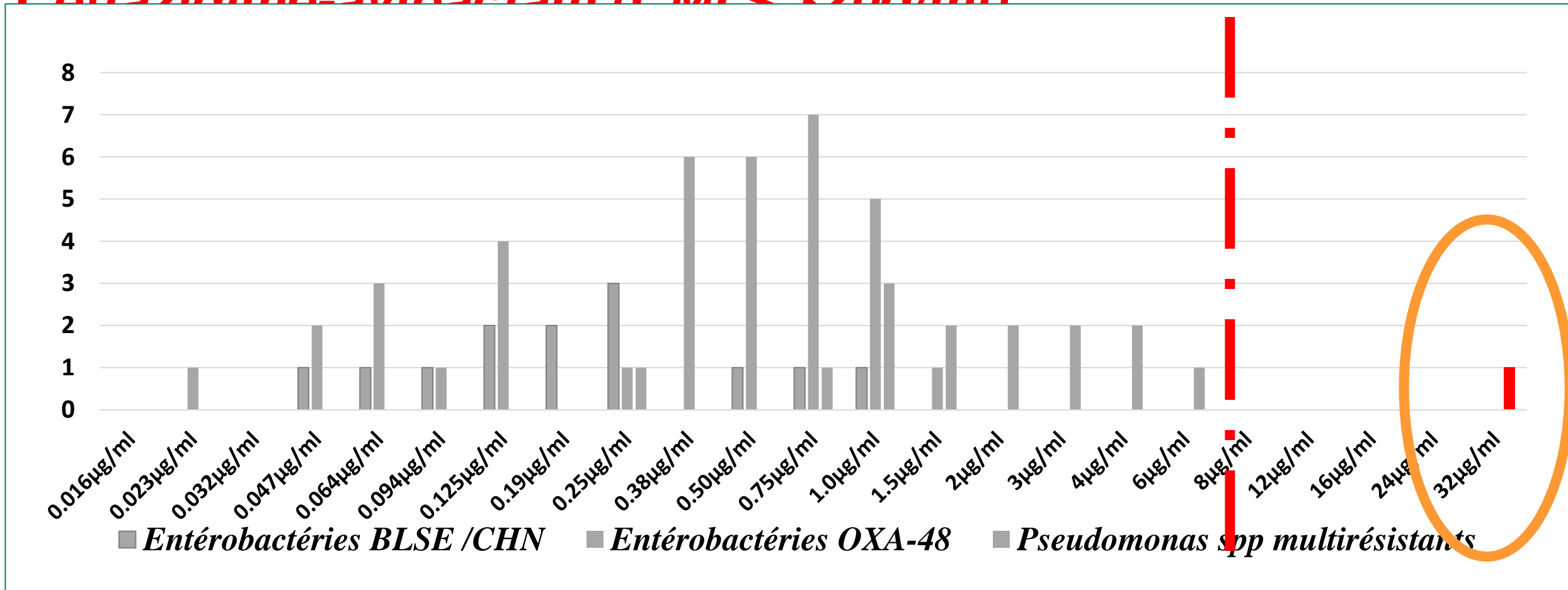
¹ Department of Clinical Laboratory, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, China, ² Medical Experimental Center, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan, China

«Recommandations de déterminer la CMI CZA par le CLSI et certains auteurs pour ces souches borderline (20-22mm) car risque de fausse sensibilité /fausse résistance obtenu à l'antibiogramme ».

Zhang J, Li G, Zhang G, Kang W, Duan S, Wang T, Li J, Huangfu Z, Yang Q, Xu Y, Jia W and Sun H (2021) Performance Evaluation of the Gradient Diffusion Strip Method and Disk Diffusion Method for Ceftazidime–Avibactam Against *Enterobacterales* and *Pseudomonas aeruginosa*: A Dual-Center Study. *Front. Microbiol.* 12:710526.

V- Discussion

- Détection d'une souche de *P.aeruginosa* productrice de carbapénémase de classe A (GES) comme **résistante à Coftazidimo-avibactam (CMI > 32µg/ml)**



V- Discussion





antibiotics



Article

Genomic Analysis of Ceftazidime/Avibactam-Resistant GES-Producing Sequence Type 235 *Pseudomonas aeruginosa* Isolates

Raúl Recio ^{1,*}, Jennifer Villa ¹, Sara González-Bodí ¹, Patricia Brañas ¹, María Ángeles Orellana ¹, Mikel Mancheño-Losa ^{2,3}, Jaime Lora-Tamayo ^{2,3}, Fernando Chaves ¹ and Esther Viedma ¹

¹ Department of Clinical Microbiology, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (imas12), Hospital Universitario 12 de Octubre, 28041 Madrid, Spain; jennifer.villa@salud.madrid.org (J.V.); gonbodsar@gmail.com (S.G.-B.); patriciamaria.branas@salud.madrid.org (P.B.); mariaangeles.orellana@salud.madrid.org (M.Á.O.); fchavessan@gmail.com (F.C.); ester.viedma@salud.madrid.org (E.V.)

² Department of Internal Medicine, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (imas12), Hospital Universitario 12 de Octubre, 28041 Madrid, Spain; mikel.mancheno@salud.madrid.org (M.M.-L.); jaime.lora-tamayo@salud.madrid.org (J.L.-T.)

³ Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), Instituto de Salud Carlos III, 28029 Madrid, Spain

* Correspondence: raul.recio@salud.madrid.org

GES-20 décrit récemment en Espagne chez *P.aeruginosa* appartenant au clone **ST235**.

Recio R, Villa J, González-Bodí S, Brañas P, Orellana MÁ, Mancheño-Losa M, Lora-Tamayo J, Chaves F, Viedma E. Genomic Analysis of Ceftazidime/Avibactam-Resistant GES-Producing Sequence Type 235 *Pseudomonas aeruginosa* Isolates. *Antibiotics* (Basel). 2022 Jun 28;11(7):871.

VI- Conclusion:
Take home messages

Take home message

- Ce travail préliminaire démontre :

1- L'existence de mécanismes conférant une résistance acquise à CZA chez certaines souches (variant GES /*P.aeruginosa*): **risque de diffusion aux Entérobactéries !!**

2- La nécessité d'une documentation bactériologique obligatoire jusqu'au mécanisme impliquée: **action que sur les EPC carba D(OXA-48) / carba A pas sur les MBLs (NDM/VIM)**

3- Pression de sélection sur de BMR encore plus résistantes si le recours à cette molécule n'est pas encadrée: **Risque d'augmentation de la prévalence des EPC NDM**

Justifiant son classement AWaRe par l'OMS: molécule reserve !!

Espoir ou illusion ?

L'espoir qu'offre cette molécule pourrait dans un avenir très proche (si mésusage) ne devenir qu'illusion!!

Merci pour votre attention !!