



Société française d'anesthésie et de réanimation

en collaboration avec la

Société de réanimation de langue française

Société de pathologie infectieuse de langue française

Société de microbiologie

Médecine militaire

Société de médecine d'urgence

Société française de pédiatrie

Antibiothérapie probabiliste des états septiques graves

Conférence d'experts

Texte court
2004

EXPERTS

Benoît Veber (Rouen), Claude Martin (Marseille), Philippe Montravers (Amiens), Alain Lepape (Lyon), Rémy Gauzit (Bondy), Jean-Claude Granry (Angers), Laurent DUBE (Angers), Jean-Louis Pourriat (Paris), Jean-Pierre Bedos (Versailles), Jean-Pierre Sollet (Argenteuil), Michel Wolf (Paris), François Caron (Rouen), Olivier Lorthalary (Bobigny), Violaine NOEL (Auxerre), Jean-Luc Mainardi (Paris), Jean-Marie Saïssy (Saint-Mandé), Gilles Potel (Nantes), Emmanuel Grimpel (Paris)

La méthodologie utilisée est celle des conférences d'experts associant une recherche bibliographique puis un travail de synthèse, réalisée par un groupe d'experts, sur un thème ou une question précise. Ce travail est ensuite soumis pour validation à l'ensemble des experts lors de séances plénières. Ce travail de synthèse a été réalisé sur une période de deux ans, de 2001 à 2003.

Les niveaux de preuve sur lesquels se sont appuyés les experts sont présentés dans le tableau suivant.

Tableau I : niveau de preuve en médecine factuelle

| | |
|-------------------|---|
| <i>Niveau I</i> | Etudes aléatoires avec un faible risque de faux positifs (α) et de faux négatifs (β) (puissance élevée : ($\beta = 5$ à 10 %) |
| <i>Niveau II</i> | Risque α élevé, ou faible puissance |
| <i>Niveau III</i> | Etudes non aléatoires. Sujets « contrôlés » contemporains |
| <i>Niveau IV</i> | Etudes non aléatoires. Sujets « contrôlés » non contemporains |
| <i>Niveau V</i> | Etudes de cas. Avis d'experts. |

Antibiothérapie probabiliste des états septiques graves

L'antibiothérapie dite " probabiliste " correspond à une prescription d'antibiotique(s) réalisée avant que ne soient connues la nature et/ou la sensibilité du ou des micro-organismes responsables de l'infection. Elle doit alors correspondre au traitement admis pour être régulièrement efficace dans la situation en cause. Il ne s'agit pas d'une antibiothérapie " à l'aveugle " mais au contraire d'une prescription raisonnée prenant en considération tous les éléments disponibles pour effectuer le meilleur choix possible.

L'hypothèse microbiologique est facilitée par les données épidémiologiques pour les infections communautaires, traitées à l'hôpital du fait de leur gravité. A l'opposé, la grande diversité des pathogènes potentiellement responsables des infections nosocomiales et leur grande variabilité de sensibilité aux antibiotiques, imposent une documentation la plus exhaustive possible de l'agent causal, avant tout traitement d'une infection survenant à l'hôpital. Ainsi, la connaissance de l'épidémiologie de la résistance des bactéries aux antibiotiques et son évolution dans le temps en fonction de la progression ou de l'apparition des mécanismes de résistance, est une étape indispensable pour établir des propositions d'antibiothérapie probabilistes des sepsis sévères

L'examen microscopique à l'état frais et après coloration de routine (Gram, May-Grünwald-Giemsa, Ziehl,...) permet de caractériser la morphologie des bactéries, de diagnostiquer une infection dans un grand nombre de circonstances et donne ainsi rapidement au clinicien des premiers résultats importants pour la prise en charge diagnostique du patient. Cependant, cet examen direct, dont les résultats sont importants pour le choix de l'antibiothérapie initiale, doit toujours être confronté secondairement aux résultats des cultures.

La prescription d'une antibiothérapie probabiliste répond aux règles de bonnes pratiques de toute antibiothérapie. La prise en compte notamment des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des différentes classes d'antibiotiques prescrites est indispensable pour permettre d'obtenir un traitement optimisé. Ainsi l'efficacité temps-dépendante des bêta-lactamines plaide pour leurs administrations répétées, pouvant dans certains cas aboutir à justifier une perfusion continue. A l'opposé, les aminosides, dont l'efficacité est concentration-dépendante, justifient plutôt d'une modalité d'administration permettant l'obtention d'un pic élevé, autorisant un schéma d'administration privilégiant une pleine dose unique quotidienne, dans la majorité des situations.

L'adéquation de l'antibiothérapie probabiliste initiale vis-à-vis du ou des germes responsables de l'infection a démontré son impact sur l'amélioration du pronostic vital des patients en sepsis grave, notamment en cas de bactériémies, de péritonites et de pneumopathies. Dans cette dernière pathologie, la précocité du traitement antibiotique a démontré un impact favorable sur le pronostic.

Ainsi, une fois la décision de traitement prise en fonction de la gravité éventuelle et du type d'infection suspectée, il est nécessaire d'effectuer une synthèse des différents éléments décisionnels constitués par le pari microbiologique en fonction du site infecté, par le terrain et par le caractère nosocomial ou communautaire de l'infection. La connaissance de l'écologie bactérienne de l'unité où l'on travaille, de la flore colonisante du patient et des données fournies par l'examen direct des prélèvements bactériologiques s'intègrent dans cette évaluation. Leur synthèse va permettre la prescription raisonnée de l'antibiothérapie probabiliste.

Spécificité chez l'immunodéprimé

La prise en charge des infections chez l'immunodéprimé a été individualisée, en raison de leur fréquence chez ces patients, de leur lourde mortalité en cas de retard thérapeutique, de la difficulté d'obtenir un diagnostic microbiologique et des données pharmacocinétiques particulières concernant l'antibiothérapie, notamment chez les neutropéniques.

Les indications à une antibiothérapie urgente au cours des différents types de déficits immunitaires, concernent essentiellement les sepsis sévères survenant chez le sujet neutropénique ou splénectomisé. Dans ces deux situations, le pronostic vital peut être mis immédiatement en jeu en cas de retard à la mise en route d'une antibiothérapie probabiliste lors d'un épisode hyperthermique d'étiologie bactérienne.

Au cours des autres types de déficits immunitaires et notamment des déficits de l'immunité cellulaire, les agents infectieux sont multiples et responsables de tableaux cliniques variés. Les causes de fièvre chez ces patients ne sont pas toujours d'origine infectieuse.

Spécificité pédiatrique

L'évolution d'un processus infectieux sévère est souvent plus rapide que chez l'adulte, avec le risque d'apparition souvent précoce d'une insuffisance circulatoire. L'administration urgente d'une antibiothérapie probabiliste est dans ce contexte essentiel. Cette prescription doit tenir compte de la variation des paramètres pharmacocinétiques en fonction de l'âge. Avant 6 mois, le volume de distribution est augmenté et la demi-vie allongée. De 6 à 12 mois, ces valeurs s'abaissent puis de 5 à 6 ans, les caractéristiques sont proches de celles de l'adulte jeune. Les posologies, rapportées au poids sont proportionnellement plus élevées que chez l'adulte. Cependant chez le grand enfant et l'obèse, les posologies utilisées chez l'adulte ne doivent pas être dépassées. Une association d'antibiotiques peut être justifiée dans les sepsis sévères. L'adjonction d'un aminoside est, dans ce contexte, le choix le plus fréquent. Néanmoins, la sensibilité de l'enfant à l'ototoxicité et la néphrotoxicité induites par ces antibiotiques, doit rendre cette prescription prudente et réfléchie. Le risque toxique sur le cartilage de conjugaison, provoqué par les fluoroquinolones, les contre-indique pendant la croissance.

Quelles antibiothérapie probabiliste ?

Lors des méningites communautaires

Les signes de gravité d'une méningite bactérienne imposant l'hospitalisation en réanimation sont la présence d'un état de choc (purpura fulminans), de signes de localisation ou de troubles graves de la conscience (Score de Glasgow < 8). En cas de purpura fulminans un traitement par céfotaxime ou ceftriaxone est instauré le plus précocement possible dès la prise en charge, avant même la ponction lombaire. En cas de méningite avec signes de localisation le traitement antibiotique, associant céphalosporine de 3^e génération (C3G) (céfotaxime ou ceftriaxone) et vancomycine, est débuté avant la TDM cérébrale qui précède la ponction lombaire. En cas de méningite comateuse la ponction lombaire est réalisée avant l'antibiothérapie. L'examen direct du liquide céphalorachidien doit être pris en compte pour le choix de l'antibiothérapie probabiliste.

Proposition d'antibiothérapie probabiliste :

- Purpura fulminans = C3G (céfotaxime ou ceftriaxone) iv immédiat
- Méningite avec signes neurologiques de localisation :
 - C3G + vancomycine
 - Puis TDM cérébral et PL
- Importance de l'examen direct du LCR
 - Cg + (pneumo) ⇒ C3G + vancomycine (40 à 60 mg/kg/j)
 - Cg - (méningo) ⇒ C3G ou amoxicilline
 - Bg + (*Listeria*) ⇒ amoxicilline (200mg/kg/j) + gentamicine (3à 5 mg/kg/j)
 - Bg - (*H. influenzae*) ⇒ C3G (céfotaxime 200 à 300mg/kg/j)
- Si examen direct négatif, l'antibiothérapie est fonction de la cellularité et de la biochimie du LCR
 - Liquide trouble (PNN), glycorachie basse ⇒ C3G + vancomycine
 - LCR clair lymphocytaire, glycorachie basse ⇒ amoxicilline + gentamicine + antibiothérapie antituberculeuse
 - LCR lymphocytaire, glycorachie normale ⇒ aciclovir

Lors des méningites nosocomiales et abcès cérébraux postopératoires

Les infections méningées iatrogéniques ou traumatiques sont des pathologies graves dont la fréquence est en constante augmentation. Elles sont en général consécutives à une intervention neurochirurgicale, à un traumatisme touchant le système nerveux central, à la mise en place d'une dérivation du liquide céphalorachidien et plus exceptionnellement à une anesthésie péridurale ou une ponction lombaire. Le diagnostic clinique et biologique est souvent difficile en raison de la faible spécificité des signes évocateurs. La documentation bactériologique par culture du LCR est indispensable dans ce contexte nosocomial. Du point de vue microbiologique, les staphylocoques (dont *Staphylococcus epidermidis*) et les bacilles à Gram négatif (dont les entérobactéries et *P. aeruginosa*) sont le plus souvent rencontrés dans les méningites iatrogènes. Le pneumocoque est en première ligne des méningites post-traumatiques.

Proposition d'antibiothérapie probabiliste :

- Méningites postopératoires :
 - L'examen bactériologique du LCR doit être systématique avant toute antibiothérapie.
 - Céfotaxime + Fosfomycine en première intention. Mais aussi en fonction de la bactérie suspectée : céftazidime, imipénème, fluoroquinolones ou vancomycine.
- Méningites post-traumatiques : amoxicilline.

Lors de pneumopathies communautaires

La conférence de consensus sur les pneumopathies communautaires permet de recommander le schéma thérapeutique suivant :

- Association d'antibiotiques administrées par voie intraveineuse :
 - amoxicilline acide clavulanique (2g/8h) ou céfotaxime (2g/8h) ou céftraxone (2g/j) + érythromycine (1g/8h) ou ofloxacine (200x2) ou lévofloxacine (500x2)
- En cas d'allergie prouvée à la famille des pénicillines et aux C3G : glycopeptide + ofloxacine
- Risque de *P.aeruginosa* (AtbTT fréquente, DDB, corticothérapie au long court) : bêta-lactamine anti-*pseudomonas* + ciprofloxacine (400 mg/8h)

Lors de pneumopathies nosocomiales

Une antibiothérapie précoce adéquate diminue la mortalité des pneumonies acquises sous ventilation mécanique. Le début du traitement antibiotique probabiliste doit se faire rapidement, des prélèvements bactériologiques fiables ayant été réalisés pour adaptation antibiotique ultérieure indispensable. Les schémas antibiotiques doivent intégrer l'écologie microbienne locale, le profil de sensibilité des principales bactéries nosocomiales d'un service de réanimation, le type de recrutement de patients propres à chaque service de réanimation, la notion d'épidémie à une bactérie particulière avec un profil de sensibilité spécifique et la notion de colonisation ou d'infection antérieure du patient à des bactéries multirésistantes (BMR) ou non. La connaissance de la durée d'hospitalisation antérieure, de la durée de ventilation mécanique avant la pneumonie nosocomiale, des antibiothérapies antérieures avant la réanimation doit être pris en compte.

Devant une pneumonie nosocomiale tardive sévère, l'antibiothérapie probabiliste doit être à « large spectre » pour ne pas faire « d'impasses microbiologiques », tout en tenant compte de la présence ou non de facteurs de risque de BMR pour orienter le choix des antibiotiques.

Ainsi, deux situations peuvent être schématisées :

1/ Pneumopathie précoce acquise sous ventilation mécanique < 7 jours de ventilation, sans antibiothérapie, ni hospitalisation dans un service à risque : le traitement repose alors sur une bêta-lactamine sans activité anti-*Pseudomonas aeruginosa* en monothérapie.

2/ Pneumopathie tardive acquise sous ventilation mécanique ≥ 7 jours de ventilation mécanique ou pneumopathie précoce mais avec antibiothérapie ou hospitalisation antérieure dans un service à risque : Le traitement comporte un bêtalactamine à activité anti-*P.aeruginosa* associé à un aminoside ou à la ciprofloxacine selon les risques d'effets secondaires. La vancomycine ne sera associée que s'il existe des facteurs de risque d'isolement de SDMR. Les résultats de la culture avec antibiogrammes de prélèvements fiables permettront une « désescalade thérapeutique » secondaire indispensable.

Proposition d'antibiothérapie pour les pneumopathies nosocomiales acquises sous ventilation artificielle (PAV) :

- PAV précoce < 7 jours, sans antibiothérapie préalable : céfotaxime ou céftriaxone ou amoxicilline-acide clavulanique ;
- PAV tardive > 7 jours, ou PAV précoce mais avec antibiothérapie préalable ou hospitalisation antérieure dans un service à risque
 - ⇒ bêtalactamine anti-*P.aeruginosa* + amikacine ou ciprofloxacine ;
 - ⇒ en association avec la vancomycine si facteurs de risque de SDMR ;
- Prise en compte de *legionella* si facteurs de risque et/ou antigènes urinaires positifs ;
- Retour à l'antibiothérapie la plus simple efficace, dès que possible. Cette stratégie nécessite des :
 - ⇒ des prélèvements fiables et réalisés avant tout traitement
 - ⇒ la réalisation d'un antibiogramme quand la culture est positive

Lors des infections urinaires communautaires et nosocomiales

Les infections urinaires (IU) parenchymateuses (pyélonéphrites et prostatites) peuvent être responsables d'un syndrome septique grave, dans lequel les signes urinaires sont très rarement au premier plan. Le diagnostic repose sur l'ECBU, les hémocultures (15 à 20 % sont positives) et l'imagerie (échographie et tomodensitométrie). Les entérobactéries (*E. coli* +++) sont de très loin les bactéries le plus souvent isolées dans les urines. Les cocci à Gram positif sont retrouvés essentiellement après 50 ans et dans les IU nosocomiales. Le caractère nosocomial et/ou les traitements antibiotiques antérieurs augmentent le risque de survenue d'une bactérie résistante notamment : *Pseudomonas* sp, *Enterobacter* sp, *Serratia* sp, *Citrobacter* sp, cocci à Gram positif et *Candida* sp.

Le traitement des IU avec atteinte parenchymateuse nécessite une bonne pénétration tissulaire et une élimination urinaire sous forme active. Au regard de l'évolution de la résistance d'*E. Coli* et de l'arsenal thérapeutique, le choix de l'antibiothérapie des pyélonéphrites communautaires repose sur les fluoroquinolones (ofloxacine ou ciprofloxacine) et sur les C3G (céfotaxime ou ceftriaxone). Une bithérapie est nécessaire dans les formes graves avec retentissement hémodynamique. Pendant la grossesse, les fluoroquinolones sont contre-indiquées et l'association amoxicilline/gentamicine au netilmicine peut être une alternative, surtout si un entérocoque est suspecté (importance de l'examen direct de l'ECBU).

En cas d'infection nosocomiale, et en particulier dans les suites d'une intervention urologique, le choix d'une antibiothérapie doit être discuté au cas par cas en fonction de l'existence d'une éventuelle colonisation, de l'écologie du service et du résultat de l'examen direct de l'ECBU.

Dans le cadre des IU chez l'homme, une localisation prostatique doit toujours être recherchée. Le traitement repose sur les molécules à forte diffusion prostatique (fluoroquinolones ou cotrimoxazole).

Proposition d'antibiothérapie :

- IU communautaires
 - Fluoroquinolones ou C3G (céfotaxime ou ceftriaxone)
 - Bithérapie dans les formes graves avec hypotension

- C3G + fluoroquinolones ou aminoside (netilmicine ou gentamicine)
- Fluoroquinolones + aminoside en cas d'allergie aux bêtalactamines
- Pendant la grossesse : les fluoroquinolones sont contre-indiquées; amoxicilline-acide clavulanique + aminoside (surtout si entérocoque)
- IU nosocomiales
 - Discussion au cas par cas en fonction de :
 - la colonisation du patient, de l'écologie du service et de l'examen direct de l'ECBU
 - Chez l'homme, des antibiotiques à forte diffusion prostatique doivent être proposés, en cas d'infection du tissu prostatique : fluoroquinolones ou cotrimoxazole

Lors des infections intra-abdominales communautaires et nosocomiales (péritonites, angiocholites, angiocholites post-CPRE, infection du liquide d'ascite, pancréatite)

Différents schémas d'antibiothérapie sont possibles en fonction du caractère communautaire ou nosocomiale de l'infection. Le traitement médical sera toujours associé au traitement chirurgical quand il est réalisable :

- Péritonites communautaires:
 - Amoxicilline-acide clavulanique (2g x 3/j) + aminoside (gentamicine ou netilmicine 5 mg/kg)
 - Ticarcilline-acide clavulanique (5g x 3/j) + aminoside
 - Céfotaxime ou ceftriaxone + imidazolé
 - Entérocoque : rôle pathogène reconnu. Pas de consensus pour le traitement
- Péritonites nosocomiales et postopératoires :
 - Pipéracilline-tazobactam (4,5g x 4/j) + amikacine (20 mg/kg x 1 /j)
 - Imipénème (1g x 3/j) + amikacine (20mg/kg)
 - ± vancomycine (15 mg/kg) si SAMR ou entérocoque résistant à l'amoxicilline
 - ± fluconazole (800 mg/j)
- Péritonites primaires du cirrhotique
 - Amoxicilline-acide clavulanique (1,2g / 6h) ou céfotaxime (2g / 8h) ou ceftriaxone (2g/j)

Lors de pancréatites

La stratégie de prise en charge a été proposée par le conférence de consensus de 2001.

- Il n'y a pas d'indication à proposer une antibioprofylaxie (cf. consensus).
- L'antibiothérapie est débutée après ponctions sous TDM ou prélèvements per opératoire, réalisés devant la survenue d'un état septique.
- La faible diffusion des antibiotiques dans la nécrose pancréatique impose de tenir compte de données pharmacocinétiques, quand elle sont disponibles, pour guider le choix de l'antibiothérapie.
- En l'absence d'antibiothérapie préalable, le choix se porte sur l'imipénème ou les fluoroquinolones ou l'association céfotaxime et métronidazole.
- En cas d'antibiothérapie préalable, d'hospitalisation prolongée, de manœuvres endoscopiques ou de nécrosectomie antérieure, le choix se porte sur l'association imipénème, vancomycine et fluconazole.
- L'antibiothérapie sera adaptée secondairement à l'antibiogramme des bactéries retrouvées dans les prélèvements peropératoires ou par ponction percutanée.

Lors des angiocholites aiguës

Différents schéma d'antibiothérapie probabiliste sont possibles en fonction du caractère communautaire ou nosocomial de l'infection.

- Angiocholite aiguë communautaire :
 - Amoxicilline-acide clavulanique + gentamicine ou nétilmicine
 - Ticarcilline-acide clavulanique
 - Pipéracilline + métronidazole
 - Céfoxitime
 - Céfoxitime ou ceftriaxone + métronidazole
 - Si signes de gravité association de gentamicine ou nétilmicine

- Angiocholite nosocomiale ou post CPRE :

Cette situation représente un facteur de risque identifié d'infection à entérocoque

 - Pipéracilline-tazobactam + amikacine
 - Imipénème + amikacine
 - Ceftazidime + métronidazole + amikacine

Lors des infections cutanées et des tissus mous, gangrène et cellulite

La conférence de consensus française de janvier 2000 sur l'érysipèle et les fasciites nécrosantes permet de guider la stratégie de prise en charge de ces infections. Elle a proposé une classification des infections graves des parties molles. Les formes nécrosantes (dermo-hypodermes bactériennes nécrosantes ou DHBN et les fasciites nécrosantes ou FN) diffèrent essentiellement par la profondeur de l'atteinte alors qu'elles ont en commun de compromettre le pronostic fonctionnel et vital. Le groupe des DHBN – FN sont de véritables urgences médico-chirurgicales. Dans 40 à 80 % des cas, toutes localisations confondues, c'est une flore mixte qui est retrouvée : anaérobies, entérobactéries, streptocoques, entérocoques et *Staphylococcus aureus*. *Streptococcus pyogenes* est retrouvé dans près de la moitié des prélèvements et dans 50 % des hémocultures prélevées chez des patients en choc septique. Le traitement antibiotique n'est qu'un adjuvant du traitement chirurgical qui repose sur des excisions larges.

Le choix de l'antibiothérapie probabiliste (dont la diffusion tissulaire est très médiocre dans ces conditions) repose sur la localisation, la classification clinico-biologique et sur les données de l'examen direct :

- atteinte des membres et de la région cervico-faciale : amoxicilline-acide clavulanique + gentamicine ou nétilmicine ;
- gangrène périnéale communautaire : céfoxitime/ceftriaxone + métronidazole ou amoxicilline-acide clavulanique, associé avec de la gentamicine ou de la nétilmicine ;
- gangrène postopératoire : pipéracilline-tazobactam ou imipénème associé à de l'amikacine.

L'oxygénothérapie hyperbare n'a pas montré, de façon méthodologiquement satisfaisante, son efficacité. Le retard au diagnostic et un attentisme chirurgical sous traitement antibiotique explique une partie des évolutions défavorables. Les DHBN – FN restent avant tout des urgences chirurgicales.

Synthèse de la stratégie de prise en charge :

- L'antibiothérapie est un adjuvant au traitement chirurgical qui est urgent
- Antibiothérapie :
 - membres et région cervico-faciale: amoxicilline-acide clavulanique (2g x 3 /j) + gentamicine ou nétilmicine (5 mg/kg/j)
 - gangrène périnéale communautaire: C3G + métronidazole ou amoxicilline-acide clavulanique + gentamicine ou nétilmicine
 - gangrène postopératoire: pipéracilline-tazobactam (16g/j) ou imipénème (1g x 3 /j) + amikacine (20 mg/kg/j)

Lors des endocardites

Le choix d'une antibiothérapie probabiliste pertinent est un élément essentiel de la prise en charge des endocardites infectieuses (EI) et des infections sur prothèse vasculaire (IPV). Les situations imposant une antibiothérapie en extrême urgence correspondent aux rares formes d'EI subaiguës avec sepsis grave ou insuffisance cardiaque, aux EI aiguës et aux cas d'IPV avec menace de rupture ou sepsis grave. Si les EI sur valve native sont majoritairement acquises en ville, les EI sur valves prothétiques et les IPV sont fréquemment dues à des germes hospitaliers, le risque étant d'autant plus élevé que l'infection se révèle précocement après l'intervention. Le schéma antibiotique optimal devant les EI aiguës doit être à spectre très large englobant les germes délabrant les plus fréquemment rencontrés. Dans les IPV et quelle que soit la localisation de la prothèse, il faut prendre en compte les staphylocoques résistants à la méticilline et les bacilles à Gram négatif aérobies nosocomiaux. Pour les prothèses de localisation intra-abdominale, le spectre doit être élargi aux germes anaérobies intestinaux. La documentation de l'infection implique une réévaluation de ces schémas, dès que possible.

Propositions d'antibiothérapie probabiliste devant une endocardite :

- Valve native
 - Suspicion de staphylocoque communautaire : Cloxacilline (2g /4h) + gentamicine (1,5 mg/kg/12h) ou nétilmicine (3 mg/kg/12h)
 - Sans élément d'orientation : amoxicilline-acide clavulanique (2g/4h) + gentamicine (1,5 mg/kg/12h) ou nétilmicine (3 mg/kg/12h)
 - Si allergie vrai aux pénicillines : vancomycine (15 mg/kg/12h) + gentamicine (1,5 mg/kg/12h) ou nétilmicine (3 mg/kg/12h)
- Valve prothétique quelle que soit l'ancienneté de la chirurgie:
 - Cas général : vancomycine (15 mg/kg/12h) + rifampicine 600mg/12h + gentamicine (1,5 mg/kg/12h) ou nétilmicine (3 mg/kg/12h)
 - Si échec ou contexte particulier : vancomycine (15 mg/kg/12h) + ceftazidime 2g/8h + gentamicine (1,5 mg/kg/12h) ou nétilmicine (3 mg/kg/12h)

Lors d'infection sur cathéter

Il s'agit quasiment toujours d'une infection nosocomiale exposant à un risque élevée d'infection par une bactérie multirésistante. La stratégie thérapeutique doit comporter les étapes suivantes :

- L'ablation du cathéter est l'étape la plus importante du traitement. Elle permet une culture quantitative du cathéter et la réalisation d'hémocultures après l'ablation de celui-ci.
- L'antibiothérapie probabiliste est débutée devant :
 - un état septique grave et/ou une immunodépression
 - la présence d'une prothèses vasculaires ou articulaires ou d'un pace-maker
- L'antibiothérapie doit être anti stapylococcique et anti BGN.
- Un sepsis sur cathéter périphérique impose la discussion d'une ligature-excision de la veine en cause notamment s'ils existent des signes locaux importants, une thrombophlébite ou sepsis sévère associé à des hémocultures toujours positives sous traitement adapté.

Les schémas suivants peuvent être proposés :

- vancomycine (15 mg/kg x 2) + céfépime (2g x 2) + gentamicine
- vancomycine (15 mg/kg x 2) + ceftazidime + amikacine
- vancomycine + imipénème + amikacine
- si facteurs de risque d'infection à levures : discussion de l'amphotéricine B
- adaptation à l'antibiogramme est impérative lors du retour de la culture du cathéter et des hémocultures

Lors d'un sepsis sans porte d'entrée suspectée

Le choix de l'antibiothérapie probabiliste tient compte du caractère communautaire ou nosocomial de la situation justifiant le traitement :

- Infection communautaire : C3G (céfotaxime ou ceftriaxone) + gentamicine ou nétilmicine + métronidazole
- Infection nosocomiale (y compris les patients en institution ou hospitalisés dans les 30 jours précédents) :
 - Imipénème ou ceftazidime ou céfépime + amikacine + vancomycine ± métronidazole (inutile si imipénème).

Réévaluation impérative de l'antibiothérapie initiale probabiliste

L'objectif est de limiter l'utilisation des antibiotiques aux seules situations qui la justifient et donc de faire un choix raisonné de l'antibiothérapie, permettant d'obtenir une efficacité optimale, tout en induisant un impact sur l'écologie hospitalière et sur la flore barrière des patients le plus faible possible. Ainsi, la nécessaire discussion du bien fondé d'une association et le retour lorsqu'il est possible, à une molécule plus simple et/ou de spectre plus étroit, s'intègre dans les recommandations pour le bon usage des antibiotiques à l'hôpital. Il est sûrement plus délétère de laisser de façon prolongée une antibiothérapie empirique que de débiter de façon raisonnée et documentée une antibiothérapie probabiliste même à spectre large, puis de la simplifier secondairement, après l'avoir réévaluer. La nécessaire maîtrise de l'accroissement des résistances bactériennes impose cette stratégie de réévaluation du schéma antibiotique, afin d'adapter au mieux le traitement en terme de spectre, à la bactérie responsable de l'infection.

Cette réévaluation doit intervenir entre le deuxième et le troisième jour, date à laquelle l'identification des bactéries responsables et leur profil de sensibilité est disponible le plus souvent, à condition d'avoir effectué initialement les prélèvements bactériologiques adéquats. Il faut parfois savoir décider d'un arrêt de l'antibiothérapie probabiliste quand l'ensemble des données microbiologiques est négatif et orienter la recherche diagnostique vers une étiologie non infectieuse. Une deuxième réévaluation doit être effectuée vers le 10^e jour pour apprécier l'efficacité du traitement entrepris et pour juger de la nécessité éventuelle de le poursuivre. Dans cette alternative, une réévaluation régulière est justifiée.

De plus, le coût du traitement, même s'il ne représente pas un critère prépondérant, doit être intégré dans la discussion, de façon à orienter le choix vers un moindre coût, à efficacité équivalente.

Principaux antibiotiques prescrits lors d'une antibiothérapie probabiliste

(posologies de la première injection et mode d'administration)

| Familles | Antibiotiques (DCI) | Posologie de la première injection | Mode d'administration |
|--------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-----------------------|
| Bêtalactamines | amoxicilline | 2g | ivl |
| | amoxicilline + acide clavulanique | 2g | ivl |
| | oxacilline | 1g | ivl |
| | ticarcilline | 5g | ivl |
| | pipéracilline | 4g | ivl |
| | Pipéracilline + tazobactam | 4g | ivl |
| C3G | céfotaxime | 2g | ivl |
| | céftriaxone | 2g | ivl |
| | ceftazidime | 2g | ivl |
| | céfépime | 2g | ivl |
| Carbapenem | imipénème | 1g | ivl |
| Aminosides | gentamicine | 5mg/kg | perf. 30 min |
| | nétilmicine | 5mg/kg | perf. 30min |
| | amikacine | 20mg/kg | perf. 30min |
| | tobramycine | 5mg/kg | perf. 30min |
| Glycopeptides | vancomycine | 15 mg/kg | perf. 1 heure |
| Divers anti-staph. | rifampicine | 10 mg/kg | perf.-po |
| | fosfomycine | 4g | perf. |
| Fluoroquinolones | ofloxacine | 400mg | ivl - po |
| | ciprofloxacine | 400 mg ou 800 mg * | ivl ou po |
| | lévofloxacine | 500mg | ivl |
| Macrolides | érythromycine | 1g | ivl |
| | spiramycine | 3 MU | ivl |
| | métronidazole | 500mg | Perfusion de 30 min |

Posologie proposée uniquement chez l'adulte, dans la majorité des situations de sepsis grave.

* Si suspicion de *P.aeruginosa*