

Purpura Fulminans traitement curatif et prévention

Hors traitement symptomatique du choc

Sébastien Oger

DESC de réanimation médicale

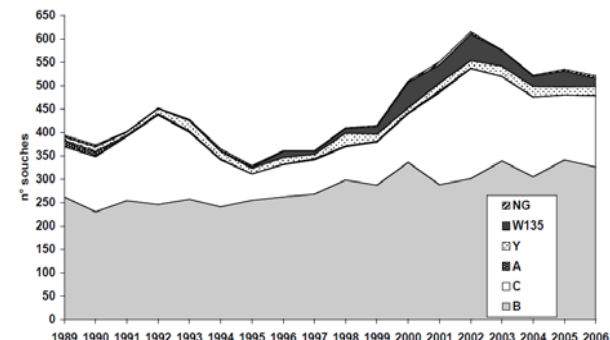
16/09/2009



Rappels et épidémiologie

- Purpura Fulminans : choc septique + CIVD + purpura extensif
- étiologies :
 - Bactériennes : **Méningocoque (70%)**, pneumocoque et haemophilus (splénectomisés, drépanocytaires), strepto A
 - Post-virales : à 7-10j d'une varicelle (Ig anti PC)
 - Déficit congénital en protéine C ou S (2 à 12 h de la naissance)
- Touche essentiellement des enfants
- 20 à 25% de mortalité, les 2/3 dans les 18 premières heures.
- 5 à 20% subiront des greffes de peau ou des amputations
- Incidence en légère augmentation (0,9 à 1/100000)

Levin M, J pediatri, 1995



Physiopathologie : celle du choc septique

- Interaction entre l'endotoxine bactérienne et la réponse immunitaire de l'hôte.
- Activation de la coagulation, des plaquettes et des leucocytes
- Production
 - De cytokine pro et anti-inflammatoires
 - De métabolite de l'a. arachidonique
 - De métabolites de l'oxygène
 - De NO...
- Particularité : importance de la CIVD
 - Lésions hémorragiques : consommation de facteurs de coagulation
 - Thromboses artérielles : déficit acquis en inhibiteur de la coagulation et inhibition de la fibrinolyse

Diagnostic clinique



- Facile : purpura + hypotension + fièvre...
 - 411 purpuras fébriles, 8 infections bactériennes, 5 infections méningococciques
Mandl KD, J Pediatr 1997
- Défi : reconnaître l'infection avant le purpura extensif (présent 5 à 14h après le début des signes)
Thompson, Lancet, 2006
- Diagnostic difficile :
 - Enfants
 - Rechercher des signe «toxique» :
 - Teint gris, pâleur
 - Refus alimentaire
 - Modification du cri
 - Irritabilité, léthargie, changement de comportement.
- Aspect du purpura : ecchymose extensive, ne s'effaçant pas à la vitropression.
- Hyperthermie > 40°C, signes de choc.



DGS septembre 2006

« En dehors du milieu hospitalier, tout malade présentant des signes infectieux avec à l'examen clinique, pratiqué chez un sujet totalement dénudé, la présence d'un *purpura* ne s'effaçant pas à la vitropression et comportant au moins un élément nécrotique ou ecchymotique de diamètre supérieur ou égal à trois millimètres, doit immédiatement recevoir une première dose d'un traitement antibiotique approprié aux infections à méningocoques, administrée si possible par voie intraveineuse, sinon par voie intramusculaire, et quel que soit son état hémodynamique. Le malade doit être transféré d'urgence à l'hôpital en privilégiant les établissements dotés d'un service de réanimation adapté à l'âge du malade. L'intervention d'une équipe médicalisée expérimentée (Smur) est justifiée sous réserve que son délai d'intervention soit inférieur à 20 minutes. Dans les autres cas, le transport sera effectué par le moyen le plus rapide, le médecin ayant au préalable alerté les urgences de l'hôpital de l'arrivée d'un cas suspect de *purpura fulminans*, afin que son accueil puisse être préparé ».

Traitement préhospitalier

- La première dose d'antibiotique :
 - Ceftriaxone 50 à 100mg/kg
 - Cefotaxime 50mg/kg
 - Ou à défaut : Amoxicilline 25 à 50mg/kg
- Hospitalisation en urgence
- Survie meilleure chez les enfants ayant reçu une antibiothérapie avant l'hospitalisation : **3,3% VS 9% de DC soit OR 0,36**

Cartwright, Early management of meningococcal disease. Infect Dis Clin North Am 1999.

Sorensen, Outcome of pre-hospital antibiotic treatment of meningococcal disease. J Clin Epidemiol 1998.

Barquet. Meningococcal disease in a large urban population (Barcelona, 1987-1992) : predictors of dismal prognosis. Barcelona Meningococcal Disease Surveillance Group. Arch Intern Med 1999.

Wang, Antibiotic treatment of children with unsuspected meningococcal disease. Arch Pediatr Adolesc Med 2000

Diagnostic biologique

- Syndrome inflammatoire : GB, CRP, PCT...
- CIVD : TP, facteurs de coagulation, plaquettes, D-dimères, fibrinogène.

Conf consensus, SRLF, 2002

Paramètre (unité)	Majeur	Mineur
Numération plaquettaire (G/L)	≤ 50	$50 < - \leq 100$
Taux de prothrombine (%)	< 50	$50 \leq - < 65$
Concentration en fibrinogène (g/L)	—	≤ 1

- Prélèvements bactériologiques :

- LCR : pas de PL si CIVD ou choc!
- Hémocultures : diminution de la positivité de 50 à 5% par l'antibio précoce
Cartwright, Early management of meningococcal disease. Infect Dis Clin North Am 1999.
- Recherche d'antigène soluble (A, C, Y, W135)
- Grattage, aspiration, ou biopsie de lésion purpurique.
- PCR de l'ADN méningococcique dans le sang, le LCR ou la biopsie de lésion purpurique
- Prélèvement de gorge chez le nourrisson ou l'enfant.

Facteurs de gravité

- Age < 1 an
- Rapidité de l'évolution
- Absence de syndrome méningé
- Gravité du choc
- 27 scores spécifiques ne font pas mieux que le PRISM

Review purpura fulminans, réanimation, 2002

Traitement initial

- Urgence absolue!!!

- Délai moyen de perfusion des antibiotiques :

- Chez les survivants : 12h

- Chez les décédés : 18h

Nadel, J Accid Emerg Med 1998

- Traitement étiologique : antibiothérapie

- C3G :

- céfotaxime : 200mg/kg/j

- ceftriaxone : 75mg/kg/j

Conf de consensus méningites, réanimation, 2008

Tableau 4. Profils d'antibiosensibilité des souches d'infections invasives étudiées en 2006

Antibiotique	Sensibilité*	Séro groupe					
		A	B	C	W135	Y	autres
Amoxicilline	S	1	255	108	4	16	4
	I	0	73	44	15	3	2
	R	0	0	0	0	0	0
Chloramphénicol	S	1	326	152	19	19	6
	I	0	0	0	0	0	0
	R	0	0	0	0	0	0
Céfotaxime	S	1	326	152	19	19	6
	I	0	0	0	0	0	0
	R	0	0	0	0	0	0
Pénicilline G	S	1	242	100	4	13	4
	I	0	84	52	15	5	2
	R	0	0	0	0	0	0
Ciprofloxacine	S	1	326	152	16	19	6
	I	0	0	0	1	0	0
	R	0	0	0	2	0	0
Rifampicine	S	1	326	152	19	19	6
	I	0	0	0	0	0	0
	R	0	1	0	0	0	0
Spiramycine	S	1	306	152	19	16	6
	I	0	20	0	0	0	0
	R	0	0	0	0	0	0

*S= sensible, I= intermédiaire, R= résistant

Traitement symptomatique du choc

- Corticothérapie :
 - recommandations basées sur les travaux d'Annane : HSHC 100mg/m²/j
- Sédation, intubation, ventilation,
- Remplissage vasculaire
- Monitoring et optimisation hémodynamique selon les critères du *Surviving Sepsis Campaign*
- Transfusion de produits sanguins : CGR, PFC, Plaquettes
- Correction des troubles métaboliques : **hypoglycémies**, hypocalcémies, acidose métabolique, hypokaliémie, hypomagnésémie et hypophosphorémie,
- Secondairement , amputation et greffes de peau...

TTT non conventionnels : cibler l'hémostase et l'inflammation

- Protéine C
- Protéine C activée (Drotrecogine alpha, XIGRIS)
- ATIII (Acrotine)
- TFPI
- rtPA
- Héparine
- Hirudine

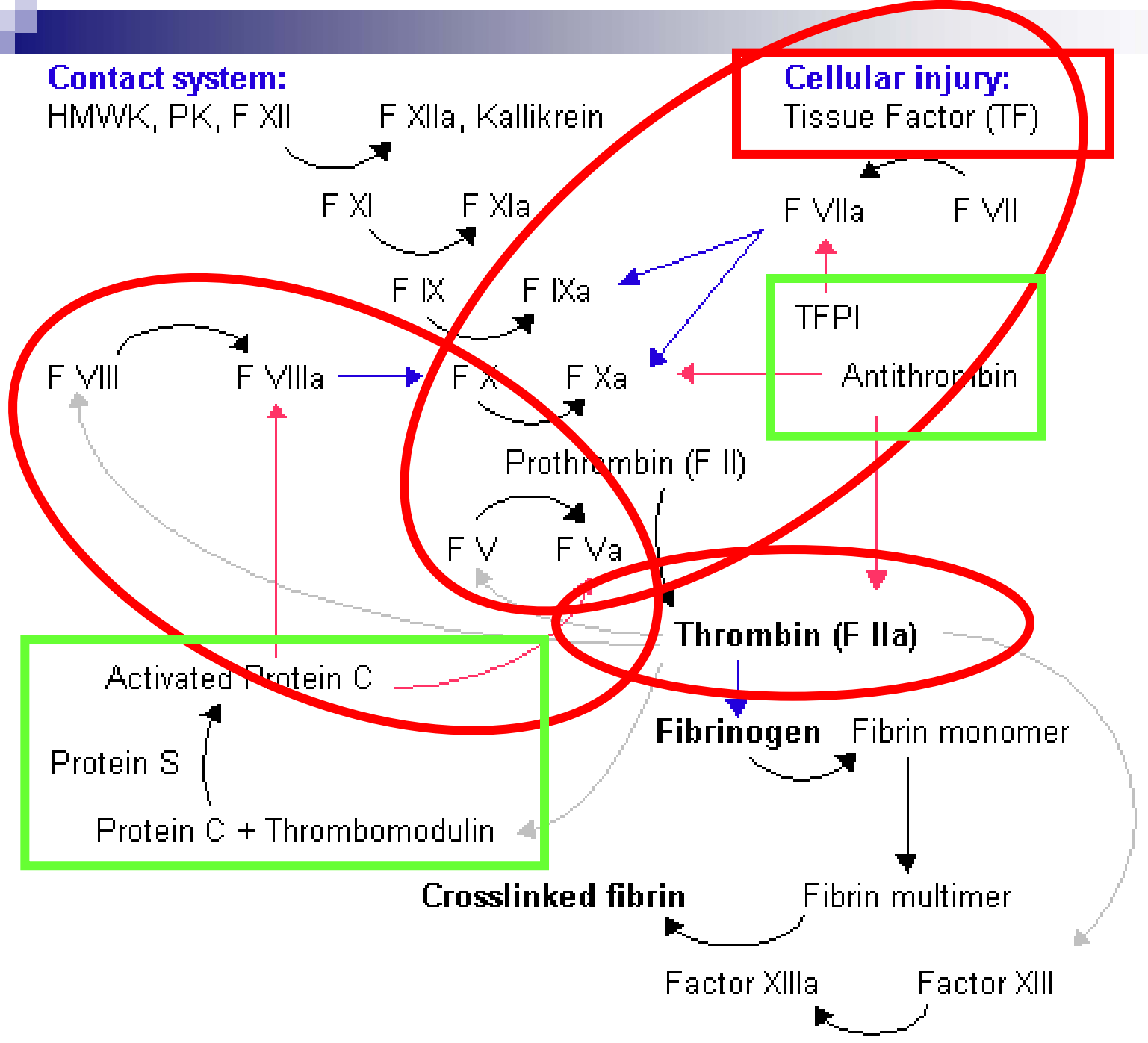
Contact system:

HMWK, PK, F XII

F XIIa, Kallikrein

Cellular injury:

Tissue Factor (TF)



Protéine C native

- 40 enfants atteints de PF,
 - randomisés contrôlés, essai de phase 2,
 - placebo ou doses croissantes de protéine C native.
 - → pas de surcroît d'effet secondaire.
 - → rééquilibre certains marqueurs de la coagulation :PAI1, TAT complex, PAP complex, D-dimères...

De-Kleijn ED. Crit Care Med 2003

Drotrecogine alpha : Xigris

- Traitement recommandé dans cette indication selon les critères retenus dans PROWESS
- Analyse en sous groupes : en faveur de l'utilisation de Xigris au cours de CIVD.

GR Bernard, NEJM, 2001

- 36 patients, 12 ans de moyenne, essai prospectif ouvert, tous traités par Xigris, comparaison à la morbi-mortalité prédite par « *Glasgow meningococcal septicemia prognostic score* »,

□ Conclue à une efficacité miraculeuse :

- 8% de DC VS 50% attendus,
- 6% d'amputés VS 30% attendus...



Barry White, Blood, 2000

- Renoncer à la PL et faire du Xigris précocément en cas de PF.

Mourvillier, Réanimation 2005



Drotrecogine alpha : Xigris

Utilisation de Xigris dans le sepsis sévère de l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans

Auteur	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
RESOLVE 2005	Randomisée, en double aveugle versus placebo N= 477 enfants avec défaillance d'organe due à un sepsis.	24 µg / kg/ h pendant 96 heures	28 jours	- délai cumulé de résolution des défaillances d'organe - mortalité à 28 jours	- délai cumulé de résolution des défaillances d'organe : NS - mortalité à 28 et 14 jours : NS - effets indésirables et saignements sévères : NS événement hémorragique fatal : - Xigris : n=5 - placebo : n= 2 - hémorragie intracrânienne : . à 96h : 2.1% versus 0.4% (5 dans le groupe Xigris vs 1 dans le groupe placebo) 4 événements sur 5 du groupe Xigris sont survenus chez des enfants < 60 jours ou < 3.5 kg) . à 28 jours: 4.6% vs 2.1% : p= 0.134

Situation non acceptable

NS : non significatif

TTT non conventionnels : cibler l'hémostase et l'inflammation

- AT3 : diminue au cours du sepsis et CIVD
 - Étude en double aveugle, randomisée, contrôlée, multicentrique, internationale.
 - → Pas d'effet démontré sur la morbi-mortalité

Warren BL. JAMA 2001

- TFPI : stable au cours de la CIVD
 - Étude « Optimist » phase 2 et 3, pas d'effet sur la mortalité ou la morbidité
 - Plus d'hémorragies dans le groupe traité
 - Amélioration de la CIVD dans le groupe traité.

Abraham E. CCM 2000 et JAMA 2003

- Essai en cours : TFPI et pneumopathies communautaires graves


TTT non conventionnel : les immunothérapies...

- Immunothérapie : très décevante

- Ig anti HA1A, Ig anti TNF, Ig anti récepteur soluble du TNF, Ig anti R-IL1, rBPI...
- immunoglobulines polyvalentes
 - Serait efficace dans le sepsis sévère : RR mortalité : 0,6

Alejandria MM, méta-analyse, Cochrane, 2000

- Épuration extrarénale
- Plasmaphérèses, exsanguinotransfusion



TTT non conventionnel : cibler la microcirculation

- Vasodilatateurs : prostacyclines, donneurs de NO, I-PDE, N Acétyl cisteine (et oui, ici aussi...)
- Blocs sympathique : difficile en contexte de CIVD...
- Oxygénothérapie hyperbare : pas chez le patient polydéfaillant...
- Fasciotomies, aponévrotomies

Traitement prophylactique

- Des sujets contact : familles et proches en contact durant les 10 jours précédant l'hospitalisation
 - Rifampicine 600mg x 2 / j pendant 2j ou Ciflox 500mg dose unique chez l'adulte (ou spiramycine 5j)
 - Rifampicine 10mg/kg x 2 / j enfant 1mois à 12 ans
 - Rifampicine 5mg/kg x 2 / j chez le moins d'1mois
 - Pas d'indication à l'éviction scolaire.
- Attitude vaccinale : vaccin A, C, Y, W135
 - Pas de vaccination de masse en France
 - Efficace en Angleterre et Pays-Bas
 - Indiqué chez les sujet contact pour ces sérotypes
- Le méningo B est très virulent mais est relativement peu contagieux : 0,4 % de cas secondaires
- Explication des signes cliniques d'alerte aux sujets contacts
- Déclaration rapide obligatoire à la DDASS