Purpura fulminans : prise en charge

Pr François Dubos, Pédiatre, infectiologue
CHU de Lille, Urgences pédiatriques & maladies infectieuses,
Univ. Lille, ULR2694 – METRICS

PURPURA FULMINANS : choc septique méningococcique

avec l'aimable autorisation du Pr F. Leclerc, CHRU Lille

Purpura fulminans

- **Méningocoque** ++++
- Varicelle ⇨ UK : 5 cas / 1 an
  ⇨ déficit Protéine S souvent associé
- Strepto A ⇨ Rechercher un déficit immunitaire
- Strepto B ⇨ Décrit chez le nouveau-né
- Pneumocoque ⇨ Rechercher un déficit immunitaire
- Staphylocoque doré
- HHV6, Trichosporon asahii

Agents étiologiques

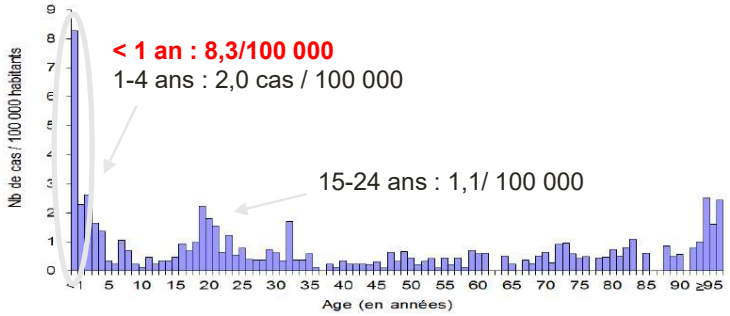
Infectious	Post-infectious/idiopathic
Bacterial:	Varicella
Neisseria meningitidis	*Streptococcus spp.*
Capnocytophaga canimorsus, Streptococcus pneumoniae, Streptoccoccus pyogenes	Rubella
Haemophilius influenza, Staphylococcus aureus, Leptospirosis	Rubeola
Enterococcus faecalis Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Rickettsia rickettsii	
Vibrio parahaemolyticus, Haemophilius aegyptius, Proteus mirabilis	
Viral:	
Varicella	
Zoster	
Rubeola	
Protozoal:	
Plasmodium falciparum	

Colling ME et al. Transf Med Rev 2018

Epidémiologie des infections invasives à méningocoque (IIM) en France

Incidence des IIM :

- 400-800 cas /an
- prédominance sérogroupe B (69%)
- taux d'incidence max : enfants < 1 an

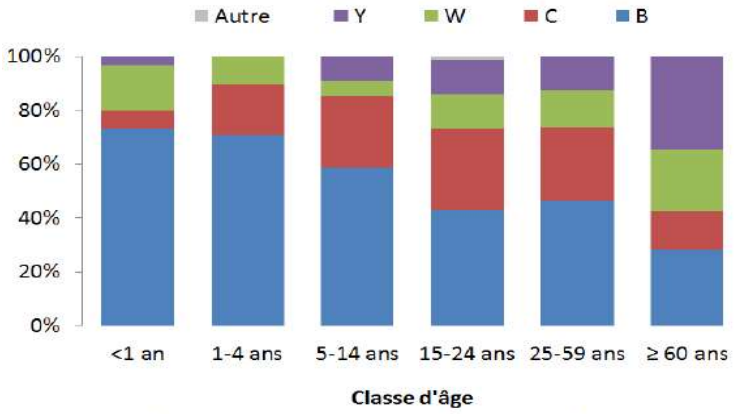


Purpura fulminans : 29% des IIM

Mortalité du PF ≈ 20-25%

5 à 20% des survivants => complications :

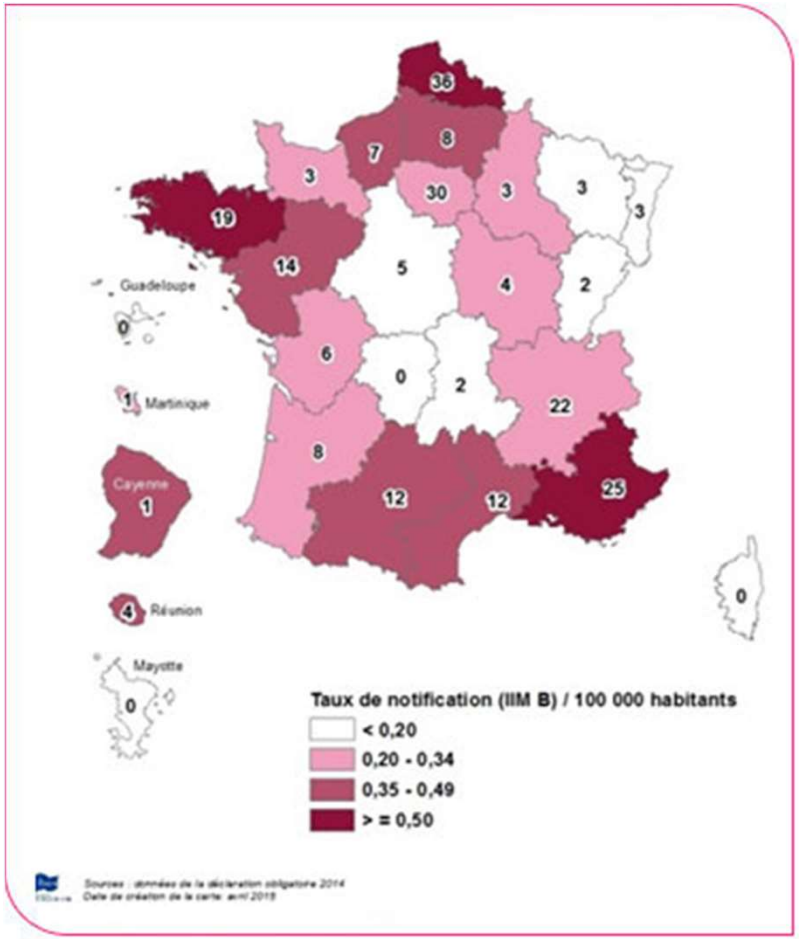
- nécroses cutanées => greffes de peau
- des ischémies des membres => amputations
- séquelles neurologiques secondaires au bas débit cérébral



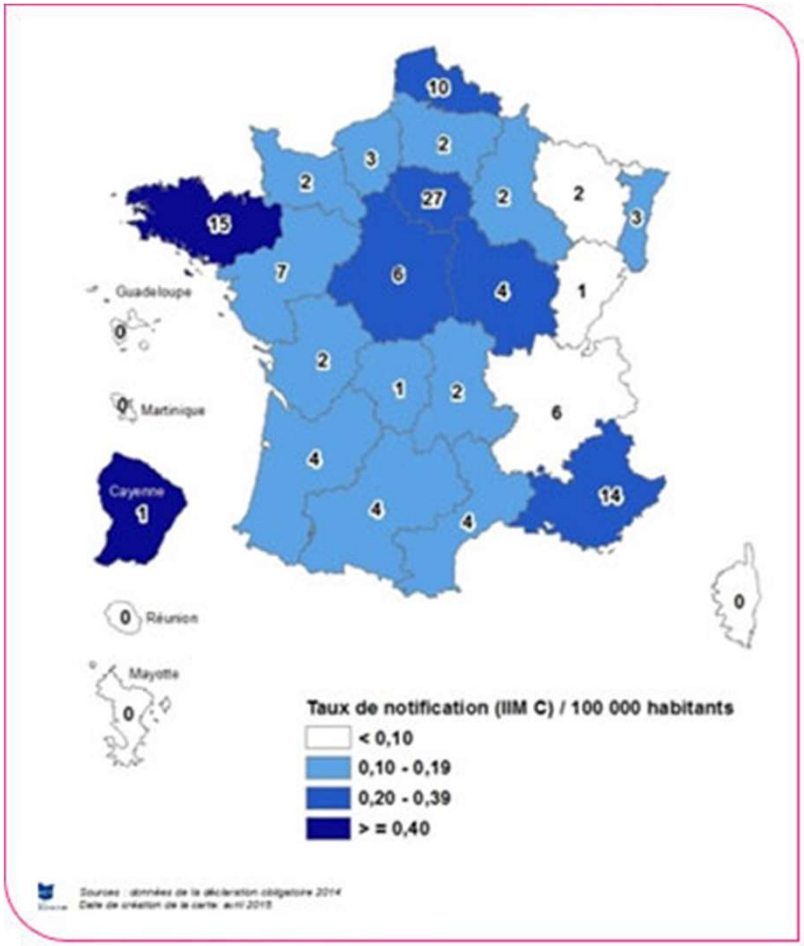
: Proportion de cas par sérogroupe par classe d'âge, France entière, 2018

Santé publique France 2018

IIM B

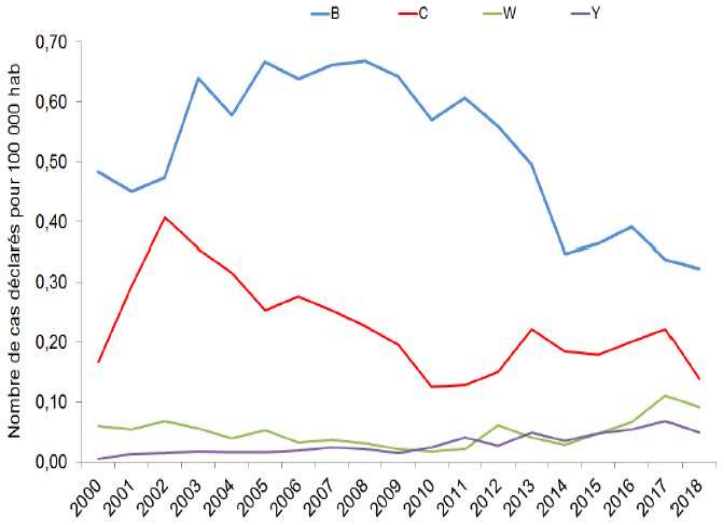


IIM C



Santé publique France 2016

Taux de notification des IIM selon le sérogroupe, France entière



Sérogroupe	Nbre de cas (%)	Nbre de décès
B	217 (51 %)	11 (5 %)
C	93 (22 %)	11 (12 %)
Y	57 (13 %)	5 (9 %)
W	62 (14 %)	11 (18 %)
X, E, autre	1	1
Total	430	43 (10 %)

→ *Purpura fulminans* : 95 (21 %)
→ Taux de séquelles **précoces** : **7% (30 cas)**

Létalité liée aux IIM par tranches d'âge et par sérogroupe

	IIM (tous sérogroupes)		IIM B		IIM C		IIM W		IIM Y	
	Nb cas	Décès n (%)	Nb cas	Décès n (%)	Nb cas	Décès n (%)	Nb cas	Décès n (%)	Nb cas	Décès n (%)
<1 an	60	3 (5%)	44	2 (5%)	4	1	10	-	2	-
1-4ans	61	6 (10%)	41	2 (5%)	11	1 (9%)	6	2	0	-
5-14 ans	35	1 (3%)	20	1 (5%)	9	-	2	-	3	-
15-24 ans	88	6 (7%)	37	-	26	5 (19%)	11	1 (9%)	11	-
25-59 ans	119	13 (11%)	54	6 (11%)	32	2 (6%)	16	3 (19%)	15	2 (13%)
60 ans et +	79	14 (18%)	21	3 (15%)	11	2 (18%)	17	5 (31%)	26	3 (12%)
Total	**442**	**43 (10%)**	**217**	**11 (5%)**	**93**	**11 (12%)**	**62**	**11 (18%)**	**57**	**5 (9%)**

NB 1 : 7 cas avec évolution non renseignée non inclus dans le calcul de la létalité
NB 2 : la létalité n'est calculée que pour les catégories dans lesquelles le dénominateur est supérieur à 10

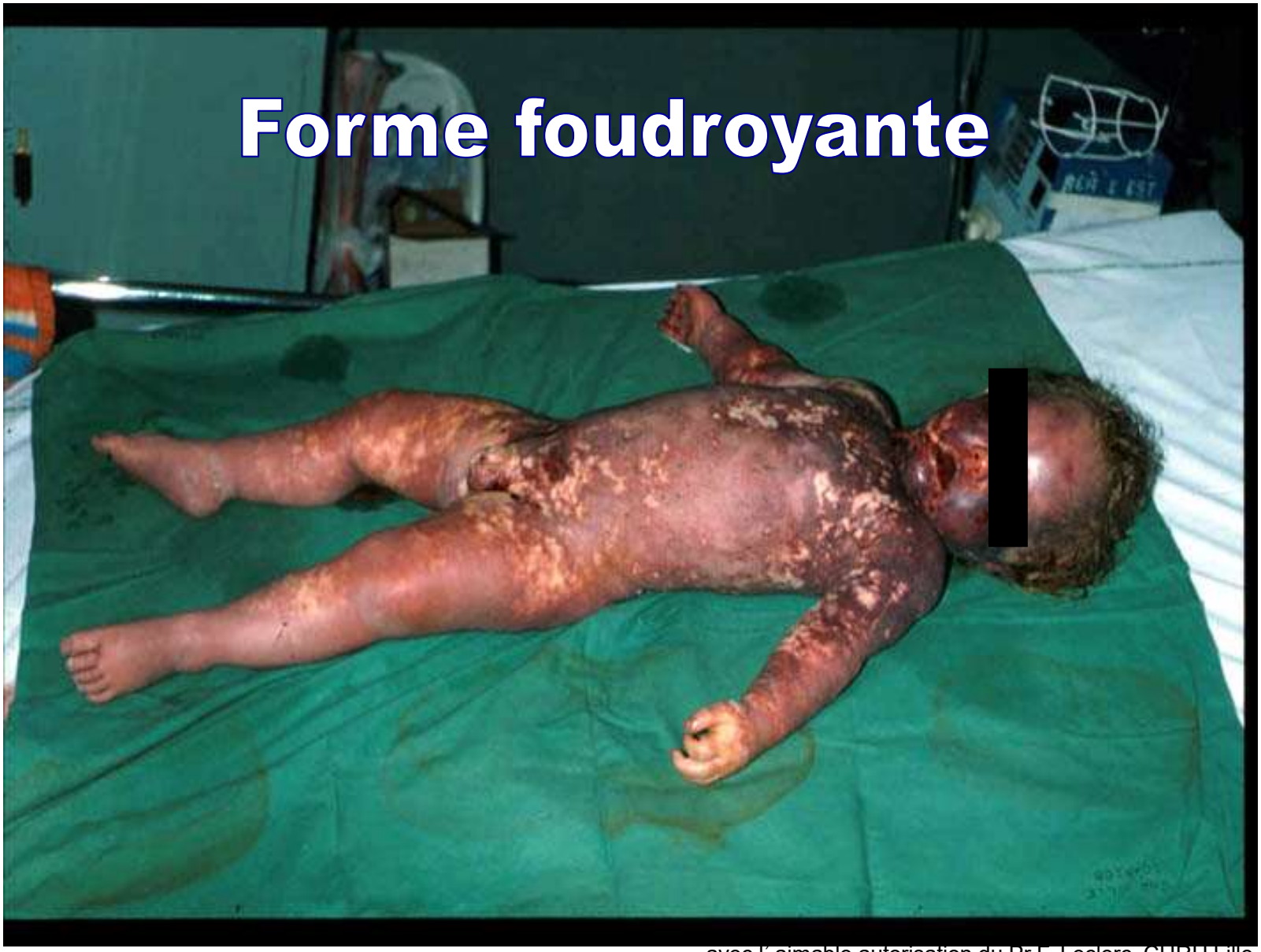
SPF– Les infections invasives à méningocoques en 2018.

Morbidité et mortalité du purpura fulminans méningococcique

	Kornelisse (CID 1997)	Cremer (EJP 1999)	Derkx (CID 1999)	Levin (Lancet 2000)	Maat (CCare 2007)	InVS (SPF 2016)
Période d'étude	1988-95	1989-96	1991-96	?	1998-06	2014
No. de patients	75	44	269	393 (+59 †)	287	115
Mortalité (%)	21	20	23	8,7 (20,1)	16	25
Séquelles* (%)	15	17	7	12	?	?

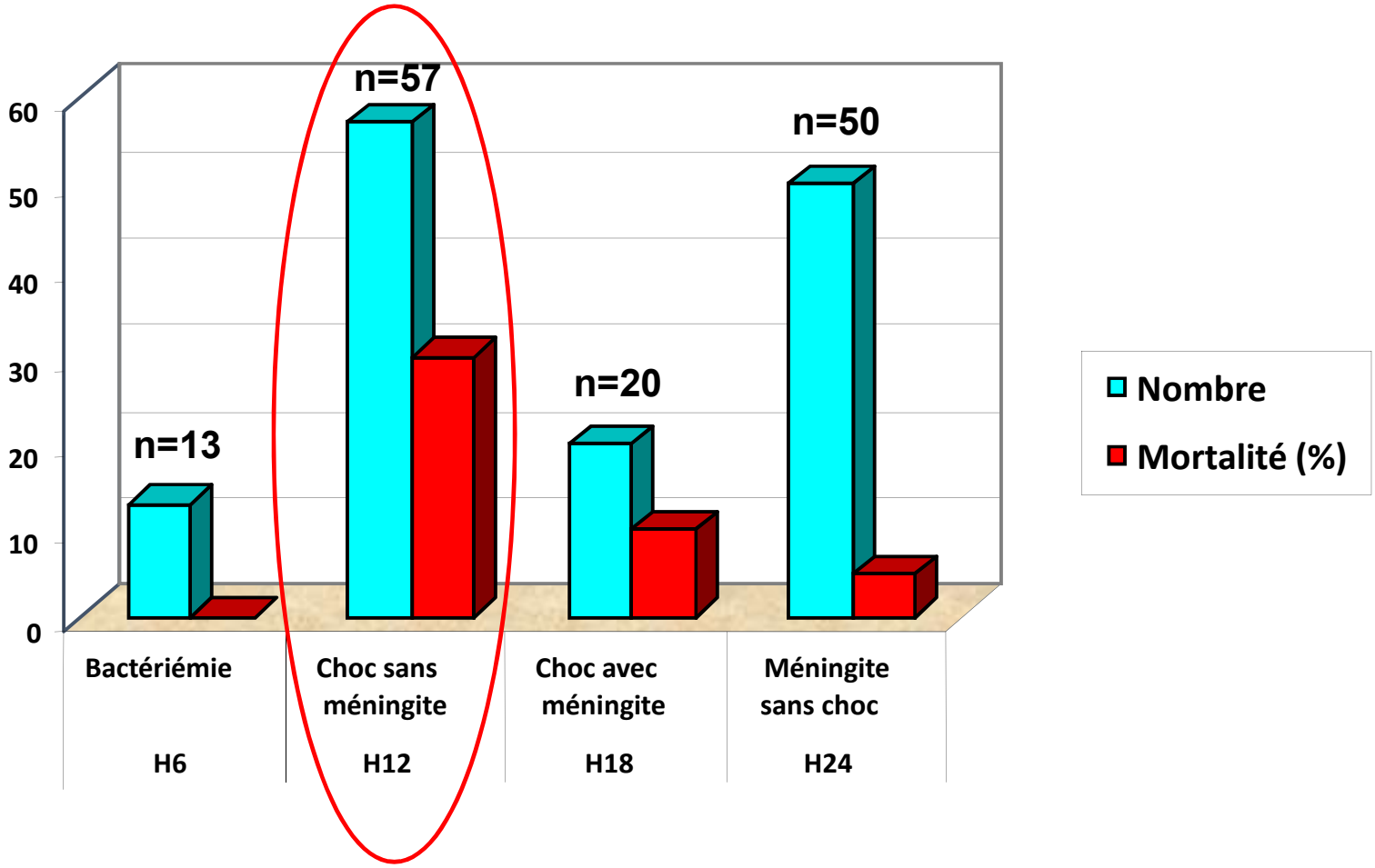
* nécessitant greffes cutanées et amputations

Forme foudroyante



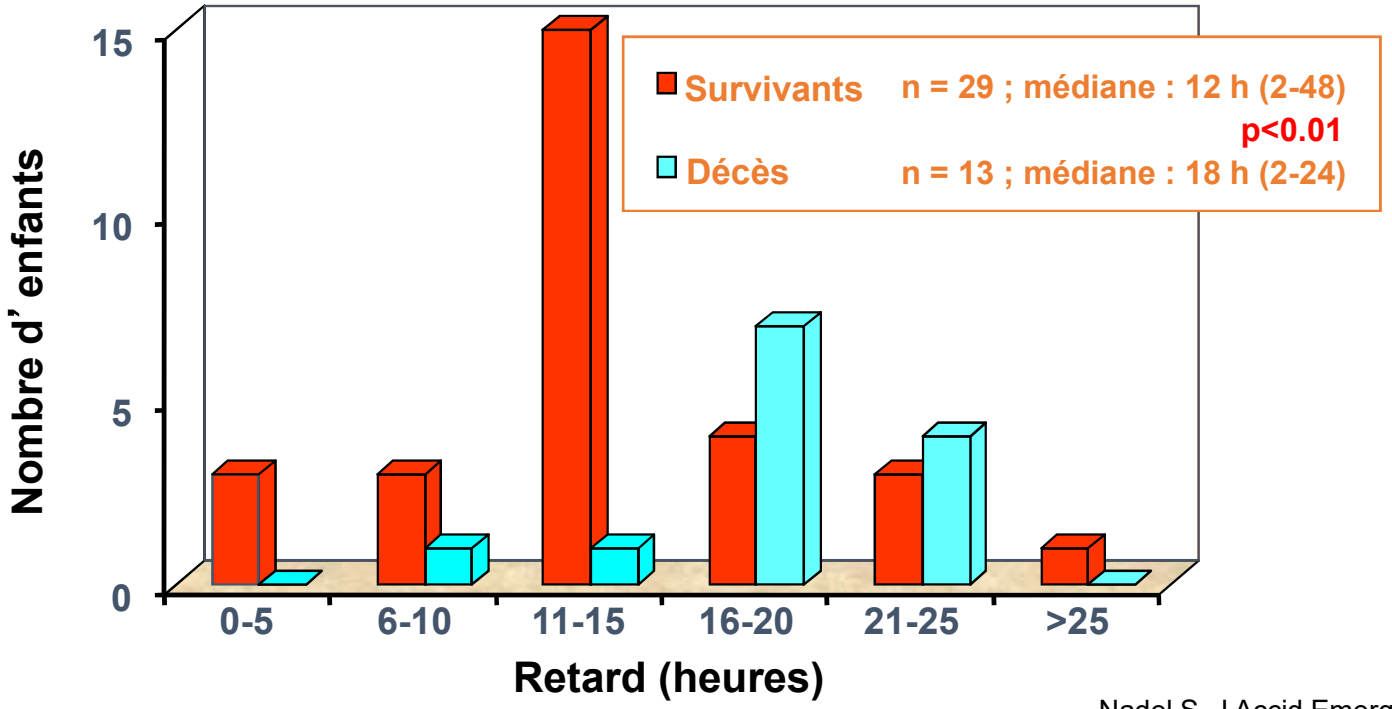
avec l' aimable autorisation du Pr F. Leclerc, CHRU Lille

Délai entre les premiers symptômes et l'admission



Van Deuren M. Clin Microbiol Rev 2000 ; 13 : 144

Délais entre les premiers symptômes et le début du traitement d'enfants avec une méningococcémie



Nadel S. J Accid Emerg Med 1998

Chaque heure de retard au remplissage vasculaire
ou au traitement inotrope augmente la mortalité de 40%

Carcillo JA. Pediatr Crit Care Med 2005

Administration pré-hospitalière d'ATB et mortalité liée aux IIM

Pays	Traités		Non traités		OR (IC95%)
	Survie	Décès	Survie	Décès	
1. UK	123	6 (4,7%)	317	41 (11,5%)	0,41 (0,18-0,93)
2. NZ	111	2 (1,8%)	254	22 (8,0%)	0,22 (0,05-0,93)
3. UK	13	0 (0%)	52	3 (5,8%)	-
4. DK	*35*	*9 (21%)*	*242*	*16 (6,0%)*	*3,30 (1,56-6,99)*
5. UK	107	4 (3,6%)	142	12 (7,8%)	0,46 (0,15-1,40)
6. SP	279	2 (0,7%)	323	38 (10,5%)	0,07 (0,02-0,28)
7. USA	19	0 (0%)	36	3 (8,0%)	-
Total	687	23 (3,2%)	1366	135 (9,0%)	0,36 (0,23-0,56)
InVs, F	158	50 (24%)	194	105 (55%)	0,85 (0,39-0,88)

Parent du Chatelet I, BEH 2006

Administration pré-hospitalière d'ATB et mortalité liée aux IIM

	Deaths (n=26)	Survivors (n=132)	OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
Male	17 (65)	69 (52)	1.72 (0.67 to 4.54)	1.86 (0.66 to 5.12)
Penicillin given before admission	22/24 (92)	83/128 (65)	5.96 (1.27 to 38.50)	7.45 (1.47 to 37.67)
Serogroup C infection	16 (62)	32 (24)	5.00 (1.91 to 13.22)	4.12 (1.53 to 11.08)
Onset to admission <25th centile	8 (31)	33 (25)	1.33 (0.48 to 3.64)	1.29 (0.42 to 3.89)
GP assessed illness as severe	14 (54)	53 (40)	1.74 (0.78 to 3.20)	1.83 (0.66 to 5.12)
Haemorrhagic rash before admission	22 (85)	103 (78)	1.55 (0.45 to 5.79)	0.66 (0.14 to 3.09)
Septicaemic disease without localisation	21 (81)	77 (58)	3.00 (0.99 to 9.72)	2.68 (0.73 to 9.86)
Oral antibiotics in week before admission	2 (8)	8 (6)	1.29 (0 to 7.24)	2.16 (0.30 to 15.55)

158 enfants pour lesquels, avant l'admission, le médecin traitant suspecte une IIM

Harnden A. BMJ. 2006;332:1295

Purpura fébrile : Antibiothérapie

Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (10/3/2000)

Actualisé en juin 2006 par le HCSP

Signes infectieux + purpura *(nécrotique ou ecchymotique de D >= 3 mm)*

1 dose d'antibiotique IV (ou IM)
« immédiatement,.. quel que soit l'état hémodynamique»
= Ceftriaxone ou Céfotaxime (ou Amoxicilline)

+ Transfert d'urgence par SMUR à l'Hôpital
(prévenir)
(sous réserve d'un délai d'intervention < 20 min)

Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTRUCTION N° DGS/SP/2018/163 du 27 juillet 2018 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque

Date d'application : immédiate
NOR : **SSAP1818693J**
Classement thématique : Protection sanitaire

Validée par le CNP le 27 juillet 2018 - Visa CNP 2018-69

Fiche 5 : Prise en charge d'un cas d'IIM en préhospitalier et à l'hôpital

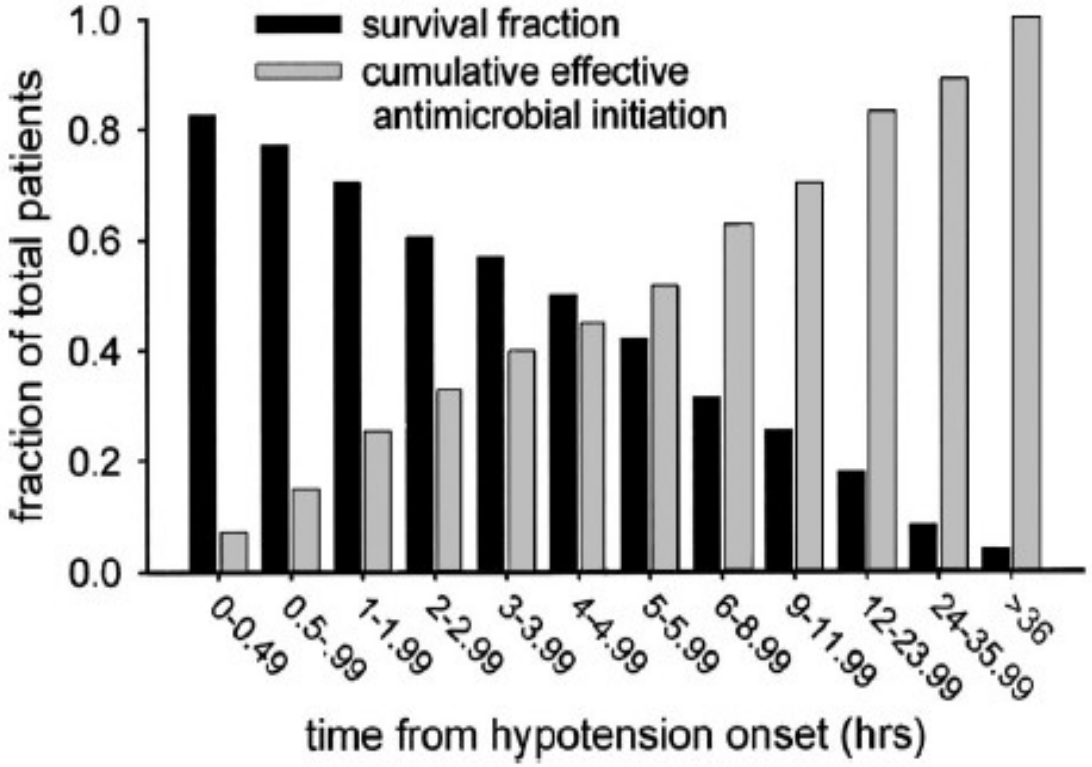
1. **Conduite à tenir en cas de suspicion clinique de *purpura fulminans* en préhospitalier**

- Prise en charge immédiate avec appel ***systématique*** au SAMU-Centre 15.
- Reconnaissance et traitement de l'état de choc avec mise en place d'une voie veineuse et remplissage vasculaire.
- Mise en route ***en urgence*** d'une antibiothérapie appropriée aux IIM qui ne doit pas être retardée par la réalisation d'une hémoculture ou d'un prélèvement sanguin.

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 vitro pression*[7] et comportant au moins un élément nécrotique ou ecchymotique de diamètre supérieur ou égal à 3 millimètres, doit immédiatement recevoir une première dose d'un antibiotique, administrée si possible par voie intraveineuse (IV), à défaut par voie intramusculaire (IM), quel que soit l'état hémodynamique du patient.
L'important est d'administrer en urgence un antibiotique : de préférence ceftriaxone ou, en cas d'indisponibilité, céfotaxime ou à défaut amoxicilline[8]***.***

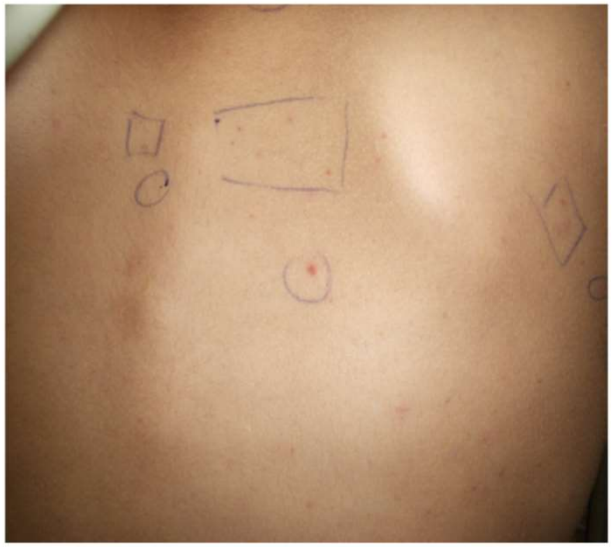
Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock*

Anand Kumar, MD; Daniel Roberts, MD; Kenneth E. Wood, DO; Bruce Light, MD; Joseph E. Parrillo, MD; Satendra Sharma, MD; Robert Suppes, BSc; Daniel Feinstein, MD; Sergio Zanotti, MD; Leo Taiberg, MD; David Gurka, MD; Aseem Kumar, PhD; Mary Cheang, MSc



Crit Care Med 2006; 34: 1589-1596

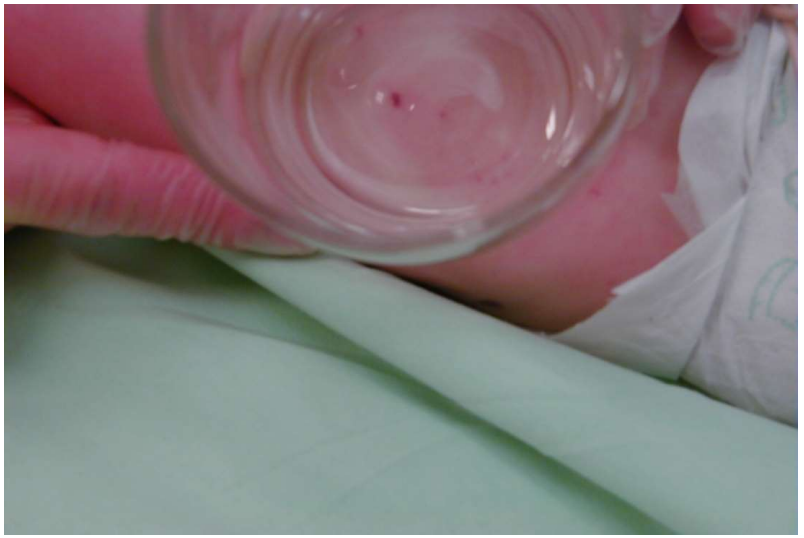
Tout nourrisson / enfant présentant
une fièvre inexpliquée mal tolérée
doit être **déshabillé** entièrement



Tout purpura fébrile
n'est pas forcément
nécrotique d'emblée...

…Mais peut le devenir !

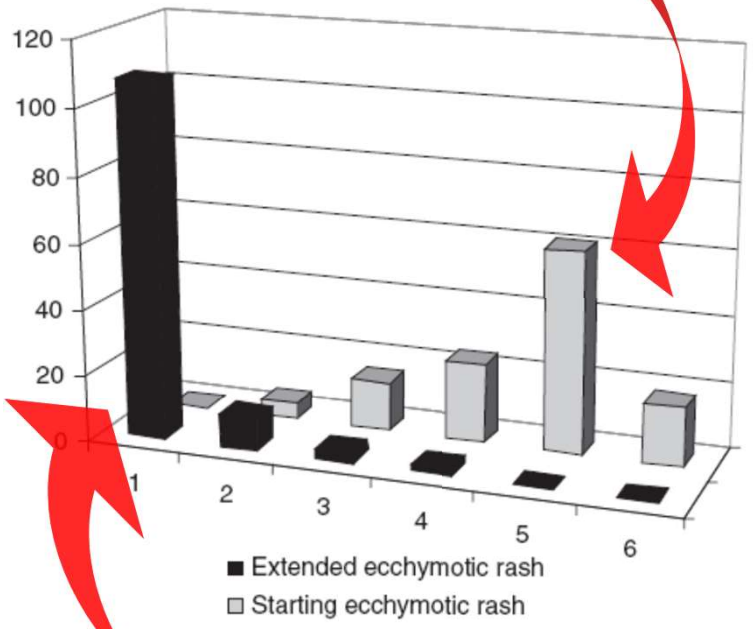
Méningite à Méningocoque C



Apprentissage du test de la vitropression (www.meningitis.org)

Recognising haemorrhagic rash in children with fever: a survey of parents' knowledge

- **127 parents interrogés**
- **Signe d'alerte le plus inquiétant en cas de fièvre**
  - Niveau de fièvre (38%)
  - Changement de comportement (28%)
  - Convulsions (10%)
  - Mauvaise réponse aux antipyrétiques (7%)
  - Autres (17%)
- **Notion de rash**
  - Très inquiétant (22%)
  - Assez inquiétant (63%)
  - Peu ou pas inquiétant (15%)

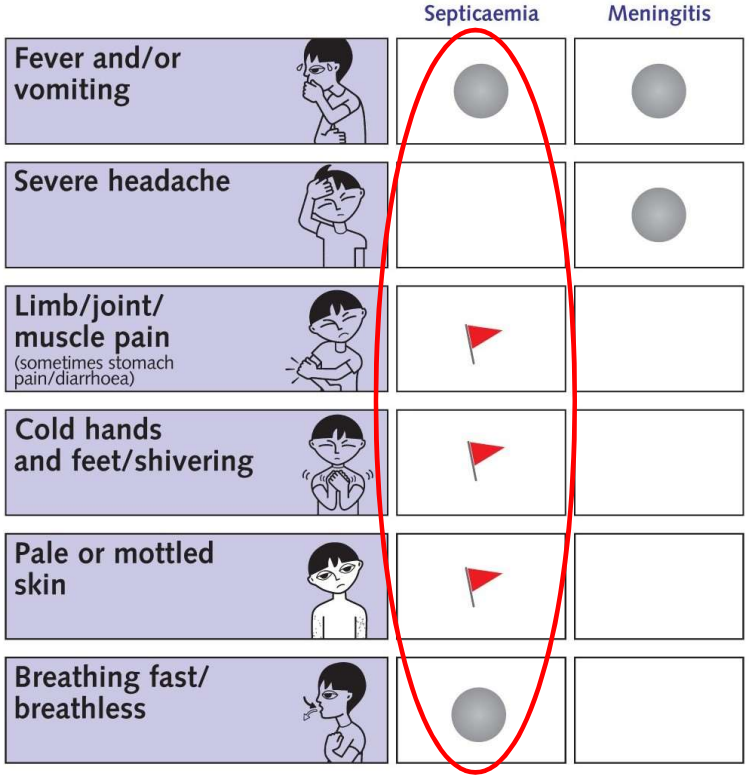


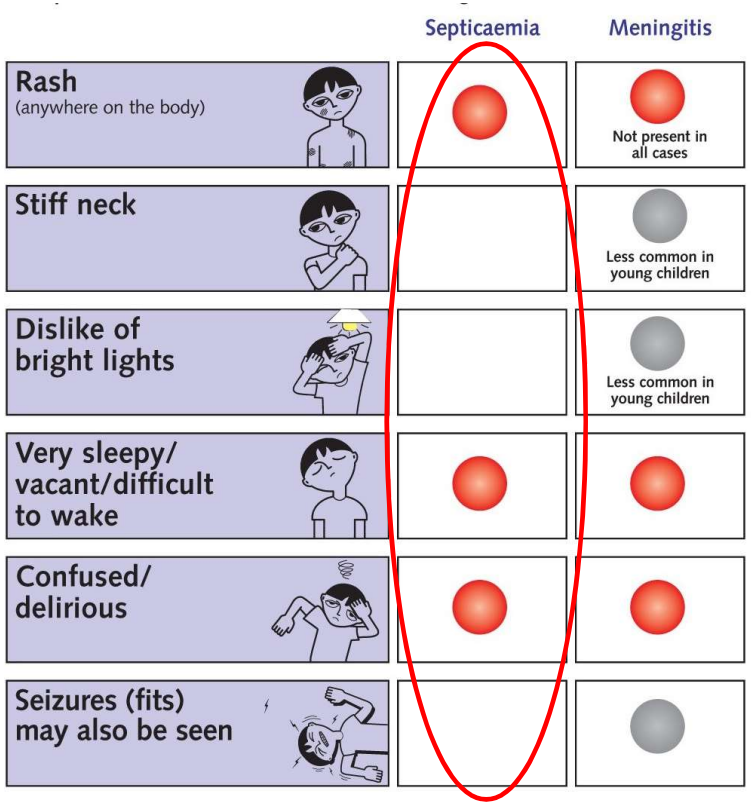
- **Classement par ordre de gravité supposée de 6 éruptions fébriles (6 photos)**
- **Reconnaissance du purpura fébrile :** 7% (IC95% : 3-12)

Aurel M et al. Arch Dis Child 2010

Signes d'alerte de méningococcémie à l'usage des parents.
www.meningitis.org

- Meningitis and septicaemia can be hard to recognise at first. Symptoms can appear in any order, but the first symptoms are usually fever, vomiting, headache and feeling unwell, just like many mild illnesses. The **'red flag' symptoms** often appear earlier than meningitis symptoms like neck stiffness and dislike of light, and before the more **serious symptoms**.
- Not everyone gets all of these symptoms.
- Septicaemia can occur with or without meningitis.

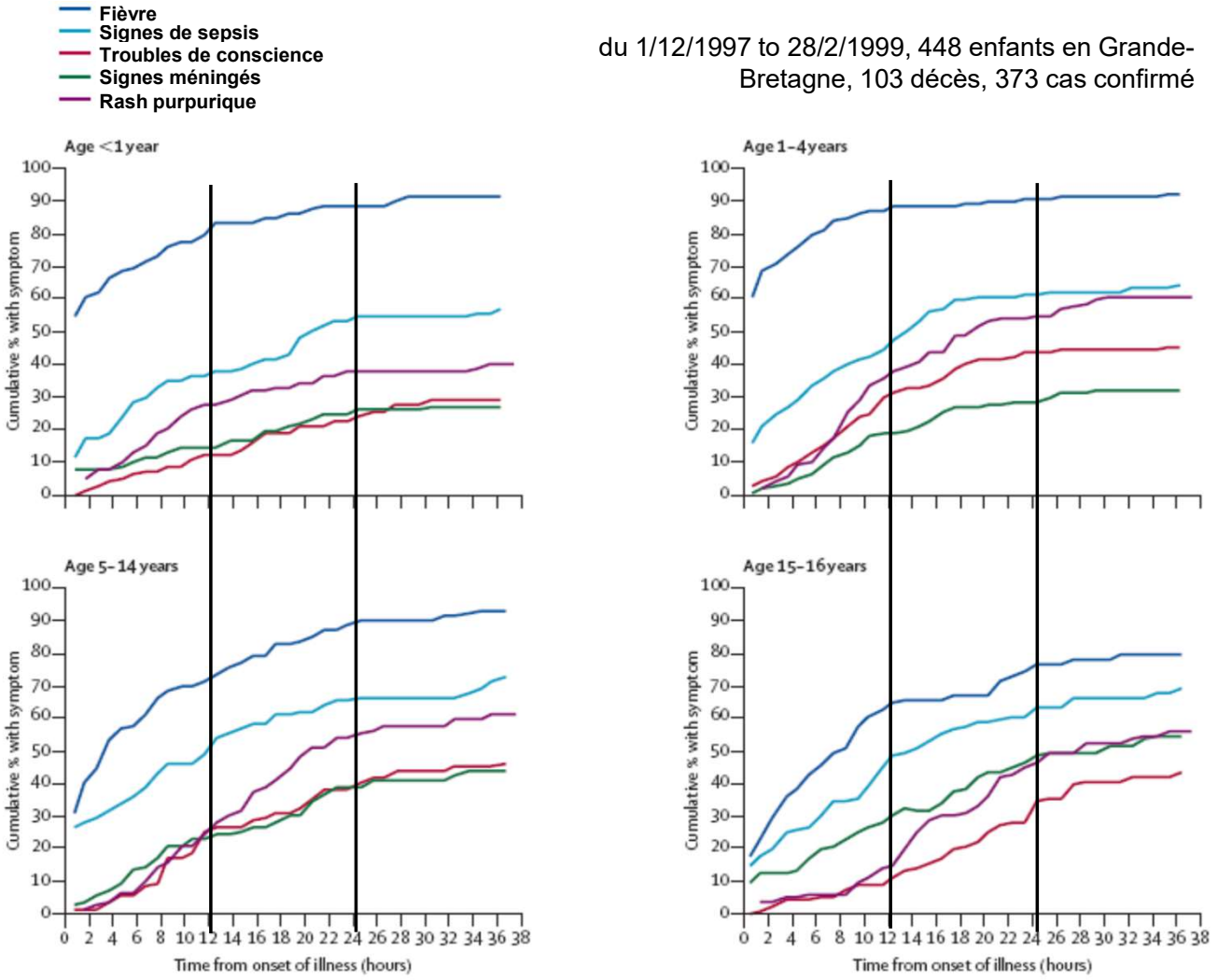




Chalmers E, ADC 2011

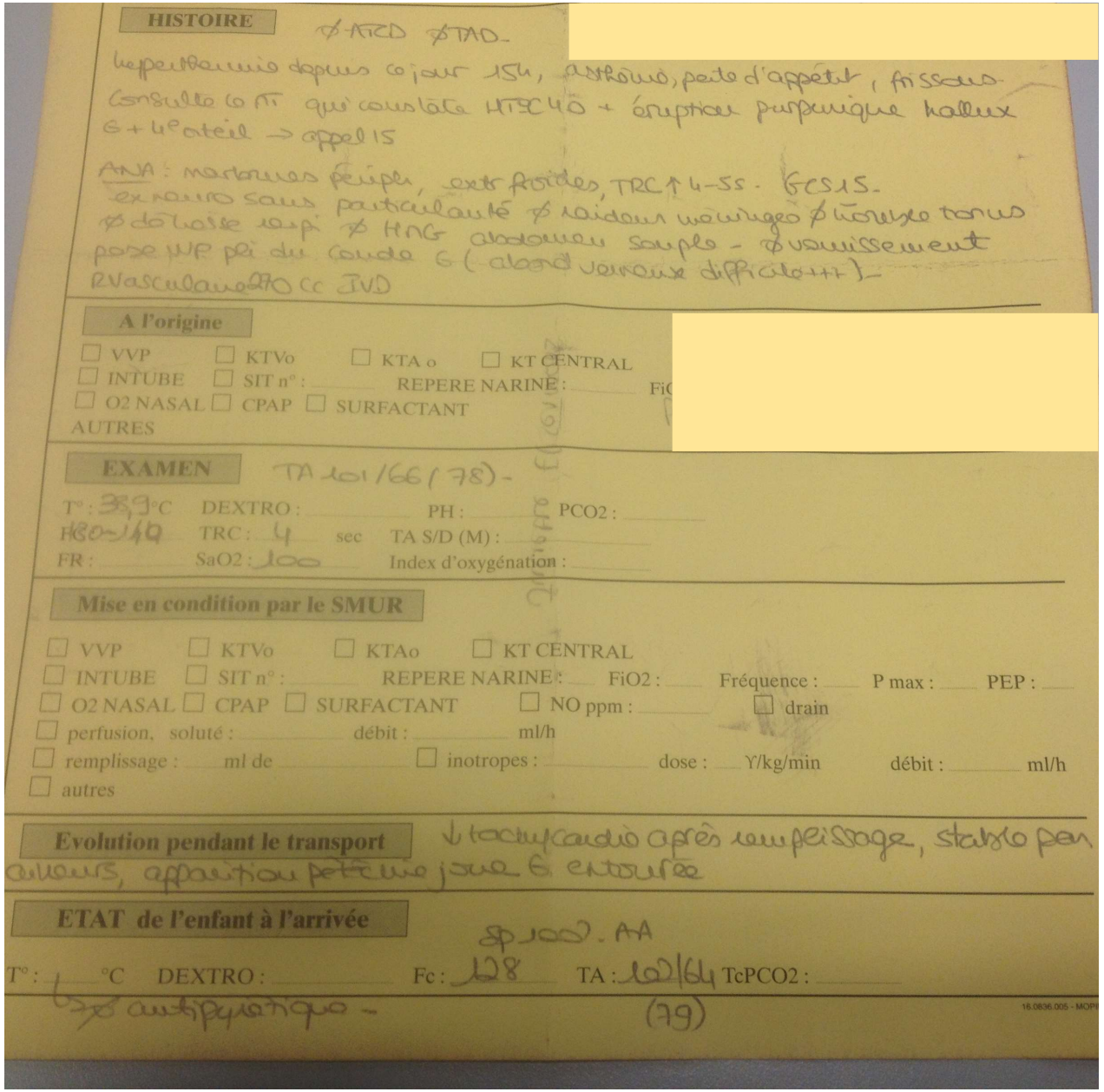
Reconnaissance clinique des infections à méningocoque de l'enfant et de l'adolescent

du 1/12/1997 to 28/2/1999, 448 enfants en Grande-Bretagne, 103 décès, 373 cas confirmé



Thompson MJ et al. Lancet 2006

6/02/2019
- 15h00 : Fièvre
- 18h00 : Cs MT
- Appel UP => ATB IM
- Appel SAMU
- 19h00 : SAMU sur place



HISTOIRE ∅ ATCD ∅ TAD.
hyperthermie depuis ce jour 15h, asthénie, perte d'appétit, frissons.
Consulte le MT qui constate HT°C 40 + éruption purpurique hallux
G + 4e orteil → appel 15
ANA : marbrures périph, extr froides, TRC ↑ 4-5s. GCS 15.
ex neuro sans particularité ∅ raideur méningée ∅ trouble tonus
∅ détresse resp ∅ HMG abdomen souple - ∅ vomissement
pose VVP pli du coude G (abord veineux difficile+++).
RVasculaire 270 cc IVD

A l'origine
☐ VVP ☐ KTVo ☐ KTA o ☐ KT CENTRAL
☐ INTUBE ☐ SIT n° : REPERE NARINE : FiO
☐ O2 NASAL ☐ CPAP ☐ SURFACTANT
AUTRES

EXAMEN TA 101/66 (78).
T° : 38,9 °C DEXTRO : PH : PCO2 :
FC 80-140 TRC : 4 sec TA S/D (M) :
FR : SaO2 : 100 Index d'oxygénation :

Mise en condition par le SMUR
☐ VVP ☐ KTVo ☐ KTAo ☐ KT CENTRAL
☐ INTUBE ☐ SIT n° : REPERE NARINE : FiO2 : Fréquence : P max : PEP :
☐ O2 NASAL ☐ CPAP ☐ SURFACTANT ☐ NO ppm : ☐ drain
☐ perfusion, soluté : débit : ml/h
☐ remplissage : ml de ☐ inotropes : dose : γ/kg/min débit : ml/h
☐ autres

Evolution pendant le transport ↓ tachycardie après remplissage, stable par ailleurs, apparition pétéchie joue G entourée

ETAT de l'enfant à l'arrivée Sp 100 . AA
T° : ↓ °C DEXTRO : Fc : 128 TA : 102/64 TcPCO2 :
↳ ∅ antipyrétique - (79)

Difficultés du diagnostic

- Il existe parfois initialement ni purpura ni « aspect toxique »

  série de 381 enfants avec IIM :

  - 45 (12%) dont 82% de 3-36 mois sont examinés aux urgences dans les 48 heures précédentes pour fièvre et renvoyés
  - 2 (4,4%) décédés

Kuppermann N, Pediatrics 1999

- Le purpura peut être précédé ou remplacé par une éruption maculo- papuleuse
  - 69 IIM
  - 26 (38%) avaient une éruption maculo-papuleuse
  - 9 (13%) n'ont eu qu'une éruption maculo-papuleuse

Marzouk O, Arch Dis Child 1991

Purpura meningococccique: éléments purpuriques sur un fond d'éruption morbilliforme

Association ILL :
- irritability,
- lethargy,
- low capillary refill:

VPN d'infection bactérienne grave: 100%
mais VPP: 20%

Brogan PA, Arch Dis Child 2000

Reconnaître le choc

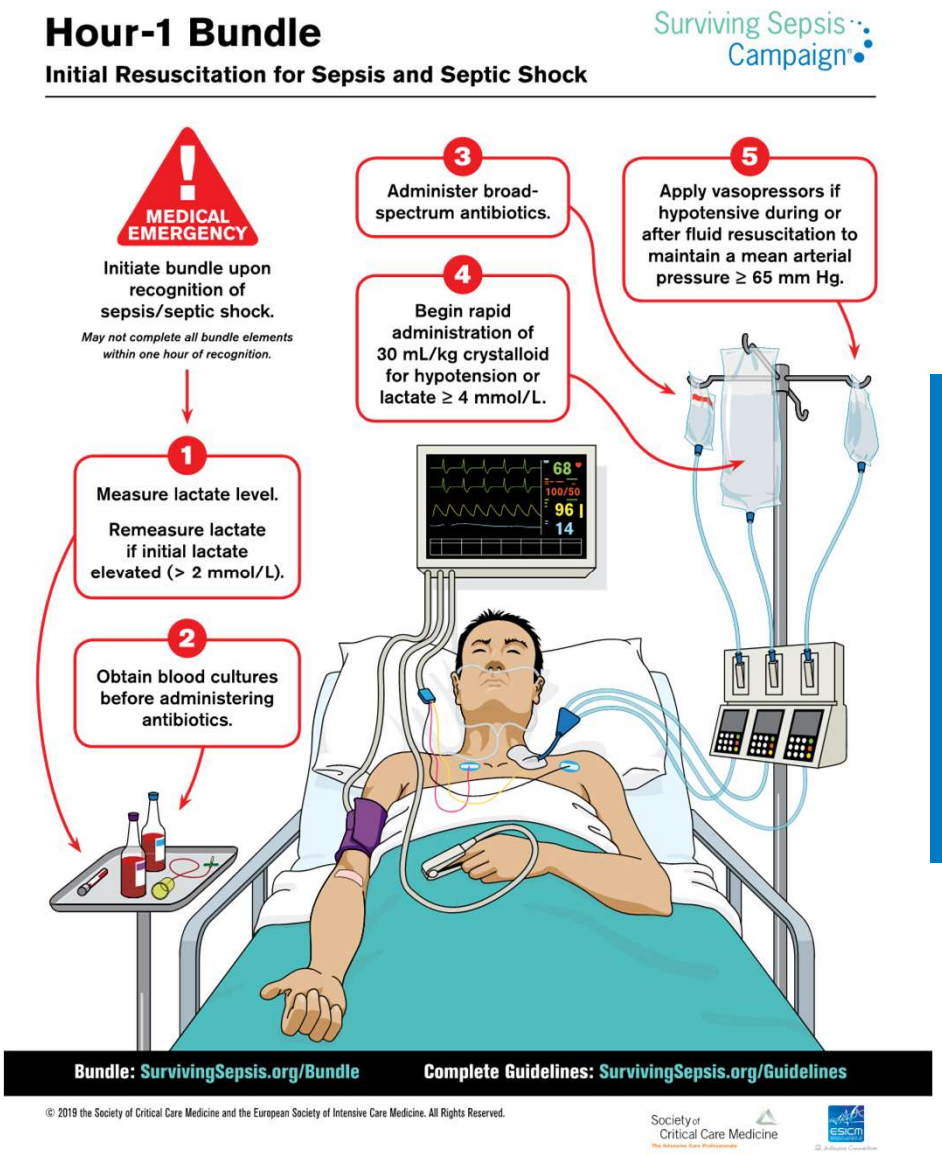
- Peut être problématique chez le nourrisson :
  - Capacité à maintenir par vasoconstriction une pression artérielle normale (voire élevée) la décompensation étant souvent tardive, brutale et irréversible

- Le diagnostic repose sur l'association d'un syndrome infectieux et de signes de souffrance tissulaire :
  - Polypnée
  - Tachycardie
  - Cyanose lèvres, extrémités
  - Troubles de conscience
  - Oligurie

Chalmers E, ADC 2011

CHOC SEPTIQUE: Prise en charge

Urgence horaire



Surviving Sepsis Campaign

BUNDLE

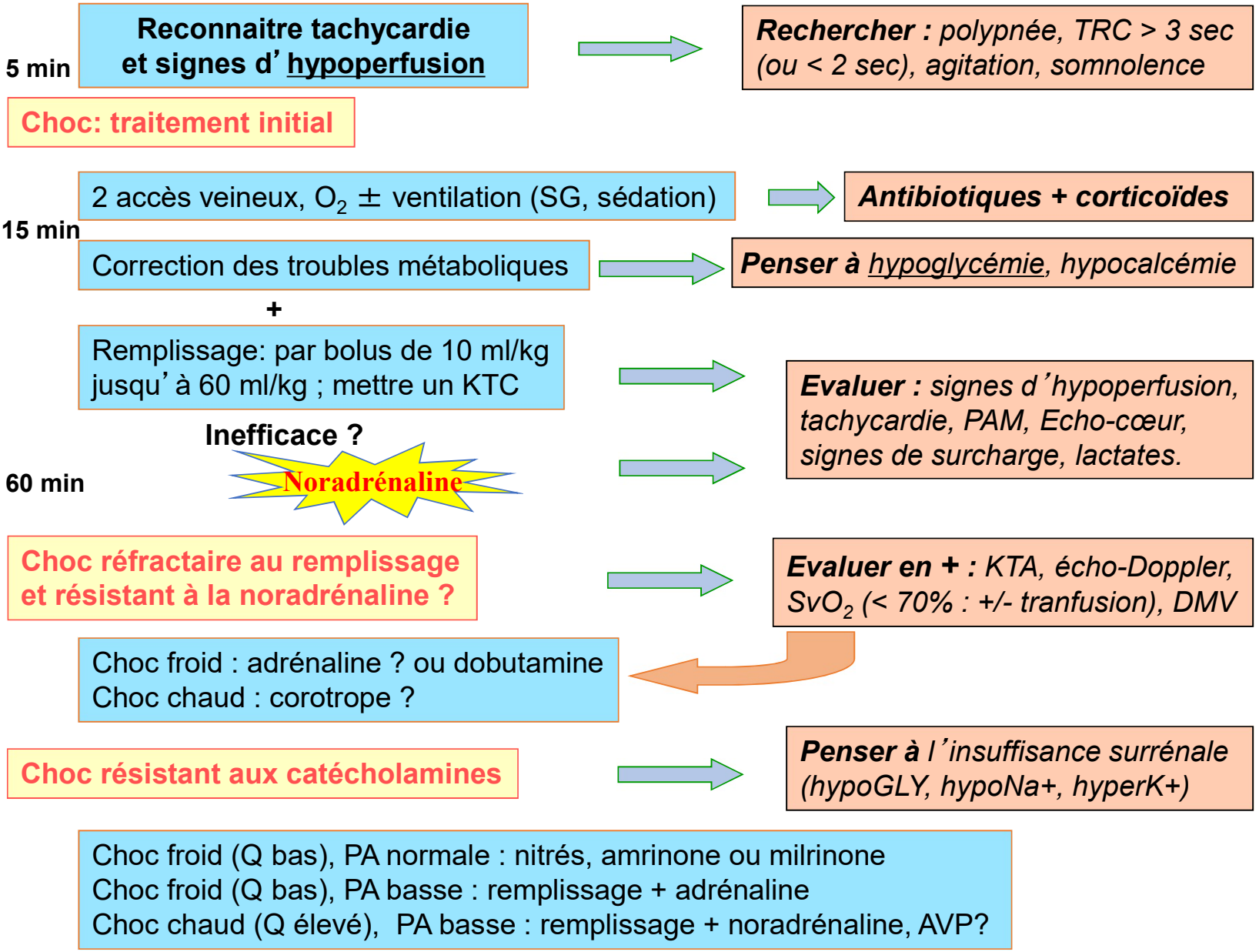
HOUR-1 BUNDLE: INITIAL RESUSCITATION FOR SEPSIS AND SEPTIC SHOCK:

1) Measure lactate level.*
2) Obtain blood cultures before administering antibiotics.
3) Administer broad-spectrum antibiotics.
4) Begin rapid administration of 30mL/kg crystalloid for hypotension or lactate ≥4 mmol/L.
5) Apply vasopressors if hypotensive during or after fluid resuscitation to maintain a mean arterial pressure ≥ 65 mm Hg.

*Remeasure lactate if initial lactate elevated (> 2 mmol/L).

© 2019 the Society of Critical Care Medicine and the European Society of Intensive Care Medicine. All Rights Reserved.

survivingsepsis.org


5 min
Reconnaitre tachycardie et signes d'hypoperfusion
Rechercher : polypnée, TRC > 3 sec (ou < 2 sec), agitation, somnolence
Choc: traitement initial
15 min
2 accès veineux, O2 ± ventilation (SG, sédation)
Antibiotiques + corticoïdes
Correction des troubles métaboliques
Penser à hypoglycémie, hypocalcémie
+
Remplissage: par bolus de 10 ml/kg jusqu'à 60 ml/kg ; mettre un KTC
Evaluer : signes d'hypoperfusion, tachycardie, PAM, Echo-cœur, signes de surcharge, lactates.
Inefficace ?
60 min
Noradrénaline
Choc réfractaire au remplissage et résistant à la noradrénaline ?
Evaluer en + : KTA, écho-Doppler, SvO2 (< 70% : +/- tranfusion), DMV
Choc froid : adrénaline ? ou dobutamine
Choc chaud : corotrope ?
Choc résistant aux catécholamines
Penser à l'insuffisance surrénale (hypoGLY, hypoNa+, hyperK+)
Choc froid (Q bas), PA normale : nitrés, amrinone ou milrinone
Choc froid (Q bas), PA basse : remplissage + adrénaline
Choc chaud (Q élevé), PA basse : remplissage + noradrénaline, AVP?

Bilan inflammatoire

- **NFS (Neutrophiles) :** < 5000 ; > 15000 mm^3
- **Plaquettes** < 100 000 mm^3 chez 5 % des enfants normotendus,
  et 25 % des hypotendus
- **CRP :** élévation retardée (initialement normale)
- **PCT :** élévation précoce
  corrélée à la gravité

Carrol E. Arch Dis Child 2002
Mills G. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2006
Leclerc F. Arch Pediatr 2004

Pas de PL

- **CI si troubles hémodynamiques et CIVD**
- **Pas de méningite en cas de purpura fulminans**

Bilan microbiologique

Hémocultures ++
Intérêt de la biopsie cutanée +++ (culture et PCR)

Patient	1	2	3	4
Gender, age	Male, 58	Female, 67	Male, 45	Female, 50
Blood cultures	Negative	Negative	Positive (*N. meningitidis* serogroup C)	Negative
Delay between ATB initiation and sampling	1.5 hours	2 hours	0 min	0 min
S. pneumoniae urine antigen test (BinaxNOW)	Negative	Positive	ND	ND
Delay between ATB initiation and sampling	1.5 hours	1.5 hours		
Skin biopsy	DME: ND Culture: ND **PCR: Positive (*N. meningitidis* serogroupe C)**	DME: ND Culture: ND **PCR: Positive (*S. pneumoniae*)**	DME: ND Culture: ND **PCR: Positive *(N.meningitidis serogroup C)***	DME: negative Culture: ND **PCR: Positive *(N.meningitidis serogroup B)***
Delay between ATB initiation and sampling	3.5 hours	4 days	6 hours	15 min

De Risi-Pugliese T, et al. Br J Dermatol 2017

Corticoïdes

- **Revue chez l'adulte**
  - 17 essais randomisés (n=2138)
  - 3 quasi-randomized trials (n=246)
- **Baisse de mortalité à J28**
  - Quelle que soit la dose de corticoïdes : 35,3% vs. 38,5% ; RR=0,84 [IC95% : 0,71-1,00] ; *P*=0.05; I^2=53%
  - Faible dose, prolongée de corticoïdes : 37,5% vs. 44% ; RR=0,84 [IC95%=0,72-0,97]; *P*=0,02
- **Correction du choc à J28**
- **Réduction de la durée de séjour en réa** de 4,5 jours
  (8 trials; 95% CI, –7.04 to –1.94; *P*.001)
- Pas d'augmentation des saignements, surinfections ou faiblesses musculaires
- Augmentation des hyperGLY et hyperNa+

Annane et al. JAMA 2009

Corticoïdes

- **Données chez l'enfant**
  (Etude RESOLVE : REsearching severe Sepsis and Organ dysfunction in children : a gLobal perspectiVE, F1K-MC-EVBP)
  - 104 centres de 18 pays (**n=477**)
  - 193 enfants AVEC et 284 SANS corticoïdes

- **Sévérité comparable**

- **Pas d'effet des corticoïdes**
  - Sur la durée du choc (besoins d'amines) : 4,3 vs. 4,5 jours
  - Sur la durée de la ventilation mécanique

Zimmermann, Pediatr Crit Care Med 2011

Traitements non conventionnels utilisés dans le purpura fulminans

Pour combattre la cascade inflammatoire

- Immunothérapie

  Immuglobulines polyvalentes : RR=0,35 (IC95 % : 0,18-0,69)

- Hémofiltration

Pour traiter les anomalies de l'hémostase

- Antithrombine,
- Protéine C,
- Activateur du plasminogène (rTPA),
- TFPI,
- Echanges plasmatiques,
- Sangsues (Hirudine)

Pour induire une vasodilatation

- Prostacycline,
- Nitroprussiate de sodium,
- Bloc sympathique,
- Nitroglycérine crème

Divers

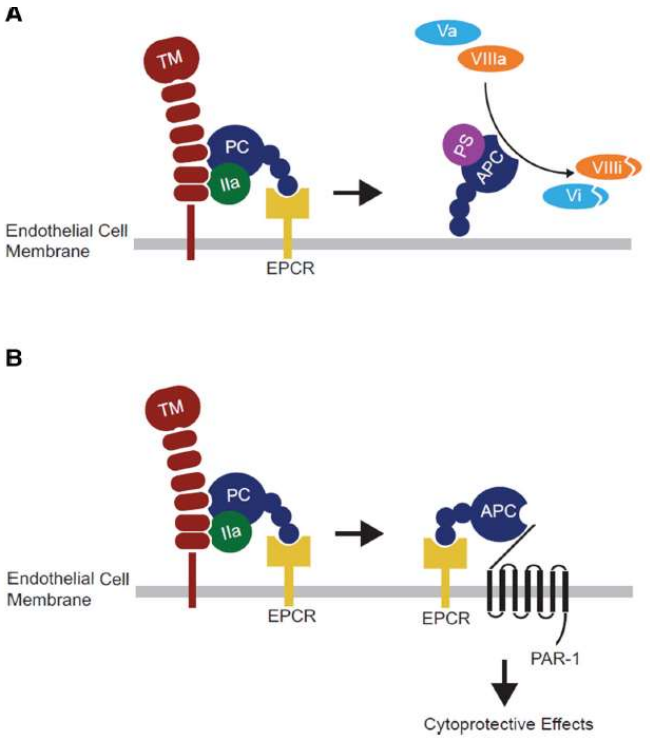
- Fasciotomie,
- Oxygénation hyperbare
- Oxygénation extra corporelle

Protéine C activée

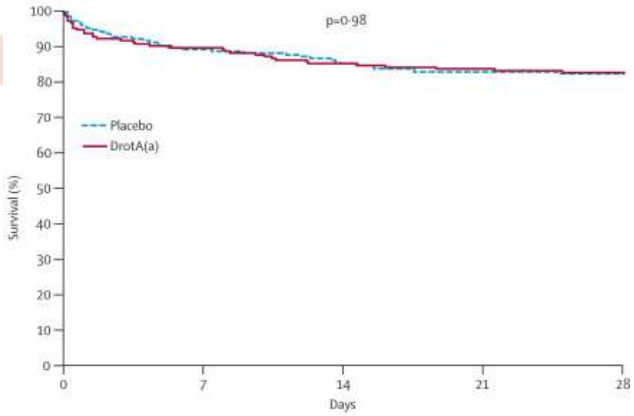
Efficacy analyses

	Placebo (n=235)	DrotAA (n=239)	p
CTCOFR score			
Days 1–14,* median (IQR)	6·0 (4·0–8·0)	6·0 (4·0–8·0)	0·72
Day 15, number not resolved (%)	47 (19·8%)	46 (19·2%)	
Day 16, number who died during study(%)	41 (17·3%)	41 (17·1%)	
Mortality			
28-day mortality†, n (%)	41 (17·5%)	41 (17·2%)	0·93
14-day mortality, n (%)	32 (13·6%)	35 (14·6%)	0·78
In-hospital mortality, n (%)	41 (17·3%)	41 (17·1%)	0·95
Clinically relevant subgroups (28-day mortality only)			
Baseline overt DIC‡			0·05
Yes	22 (22·2%)	15 (14·4%)	
No	10 (11·2%)	17 (18·1%)	
Purpura			0·52
Yes	11 (15·9%)	10 (12·7%)	
No	30 (18·8%)	31 (19·4%)	

Nadel S. Lancet 2007; 369 : 836.



Colling ME et al. Transf Med Rev 2018



Protéine C activée

Safety analyses

	Placebo* (n=237)	DrotAA* (n=240)	Total* (n=477)	p
Serious adverse events				
Days 0–6	26 (11·0)	25 (10·4)	51 (10·7)	0·85
Days 0–28	45 (19·0)	44 (18·3)	89 (18·7)	0·86
Serious bleeding events				
Days 0–6	8 (3·4)	9 (3·8)	17 (3·6)	0·83
Days 0–28	16 (6·8)	16 (6·7)	32 (6·7)	0·97
CNS bleeding events				
Days 0–6	1 (0·4)†	5 (2·1)†	6 (1·3)	0·22
Days 0–28	5 (2·1)	11 (4·6)	16 (3·4)	0·13
Study-drug related serious adverse events				
Days 0–6	1 (0·4)	10 (4·2)	11 (2·3)	0·01
Days 0–28	2 (0·8)	12 (5·0)	14 (2·9)	0·01
Study-drug related serious bleeding events				
Days 0–6	1 (0·4)	8 (3·3)	9 (1·9)	0·04
Days 0–28	2 (0·8)	10 (4·2)	12 (2·5)	0·04

* Data are number (%).

Patients < 60 days of age were at increased Risk for serious adverse event (p=0.013).

Nadel S. Lancet 2007; 369 : 836.

Protéine C activée

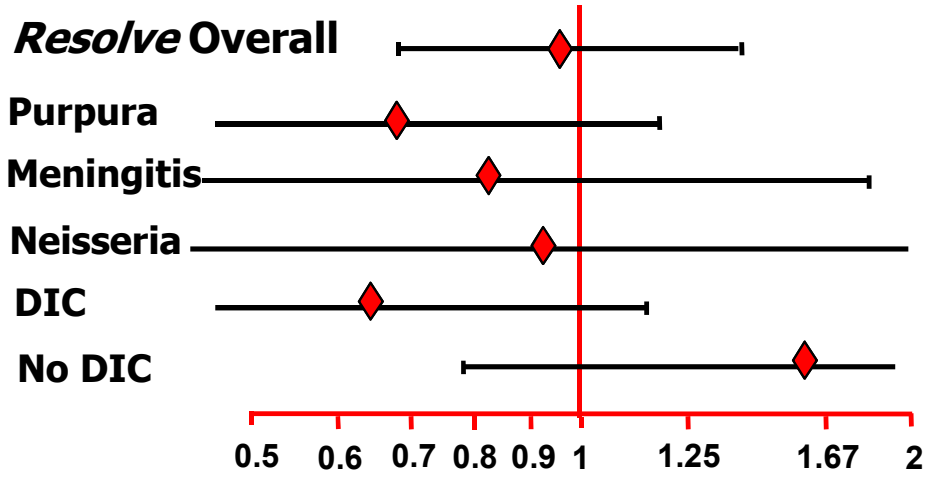
- **Cochrane 2011**
  - 5 RCTs
  - 5101 patients
  - Primary outcome : 28-day mortality

- **Résultats**
  - Pas de réduction de mortalité à J28 :
    pooled RR=0.97, 95%CI: 0.78–1.22; p=0.82, I^2=68%
  - Augmentation du risque de saignement
    pooled RR=1.47, 95%CI: 1.09–2.00; p=0.01, I^2=0%
  - Chez les enfants, pas de réduction de mortalité à J28
    pooled RR=0.98, 95%CI: 0.66–1.46; p=0.93

Marti-Carvajal et al. Cochrane 2011: CD004388.

Etude RESOLVE :
Analyses en sous-groupes

Mortalité à J28



	n	PCA	Placebo	Absolute Risk Reduction
Resolve Overall	474	17.15%	17.45%	0.3
Purpura	182	18.2%	26.6%	8.4
Meningitis	170	12.4%	14.8%	2.4
Neisseria	66	8.8%	9.4%	0.6
DIC	203	14.4%	22.2%	7.8
No DIC	183	18.1%	11.2%	-6.9

Amputations et nécrose (sous-groupes « Méningite » et « Purpura »)

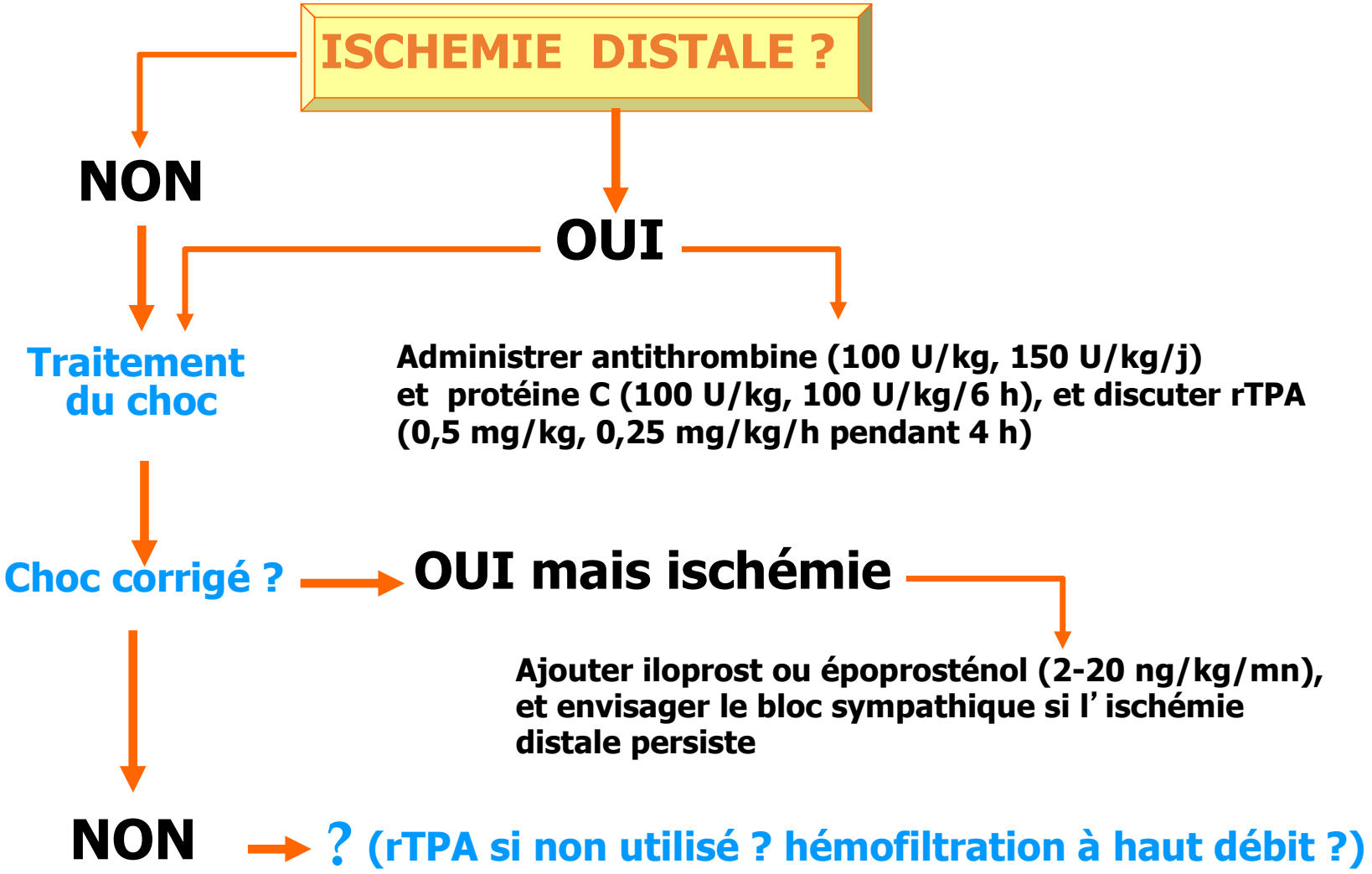
- n=170
- Pas de différences entre les groupes PCA et Placebo

Données non publiées

Protéine C activée

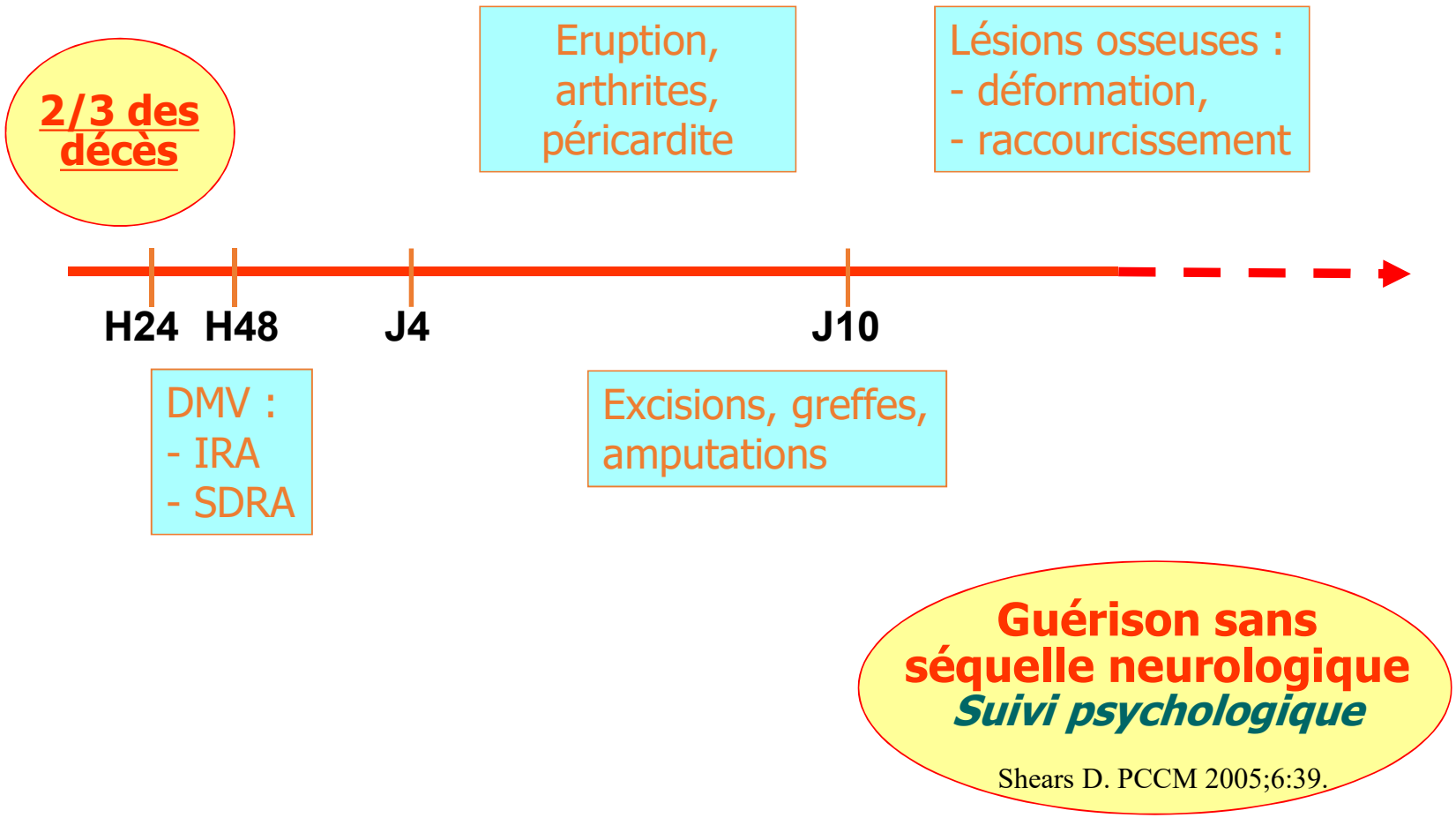
- Etude rétrospective multicentrique allemande (2002-2005)
- n = 94 (46 centres)
- Décès = 22,3% ; greffe de peau = 9% ; amputation = 5,3%
- Protéine C activée : 100 UI/kg
- Différence survivants/décédés :
  - Taux de Protéine C plus bas chez les décédés ($p<0,05$)
  - CIVD à l'admission plus fréquente chez les décédés ($p<0,01$)
  - Temps entre l'admission et le début de la Protéine C Activée plus long dans le groupe de patients décédés ($p=0,03$).
- Effets indésirables : n=4 chez 3 patients, tous peu sévères (épistaxis ou saignement pharyngé, épanchement pleural, fièvre)
- Comparé à une série historique, moins de chir. plastique ou d'amputation

Veldman A et al. Crit Care 2010



PROPOSITION D'UTILISATION DES TRAITEMENTS NON-CONVENTIONNELS DANS LE PURPURA FULMINANS

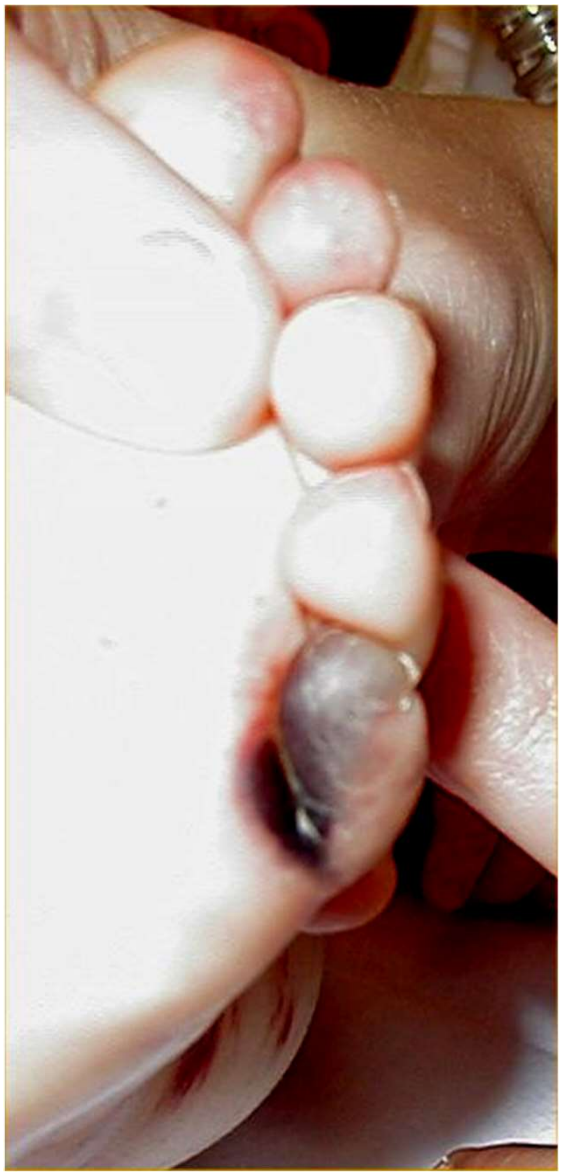
Evolution des formes graves



MI gauche

MI droit

Grand placard de nécrose cutanée



Ischémies distales localisées

avec l'aimable autorisation du Pr F. Leclerc, CHRU Lille

Ischémies distales étendues

avec l'aimable autorisation du Pr F. Leclerc, CHRU Lille

Ischémie distale

Amputation

Complications secondaires à l' amputation

Amputation Group	No. of Patients		Scar Contracture*	Symptomatic Stump Overgrowth*	Infection*
Upper extremity					
0 amputations	27		6/27 (22%)	Not applicable	0/27
1 amputation	4	21	3/4 (75%)	0/4	0/4
2 amputations	17		5/17 (29%)	0/17	0/17
Total	48		14/48 (29%)	0/48	0/48
Lower extremity					
0 amputations	14		7/14 (50%)	Not applicable	2/14 (14%)
1 amputation	8	34	6/8 (75%)	1/8 (13%)	1/8 (13%)
2 amputations	26		6/26 (23%)	10/26 (38%)	7/26 (27%)
Total	48		19/48 (40%)	11/48 (23%)	10/48 (21%)

*Number of patients with sequela/number of patients in amputation group (%).

Complications infectieuses secondaires :

délai et pathogènes en cause

n = 10 (21%)

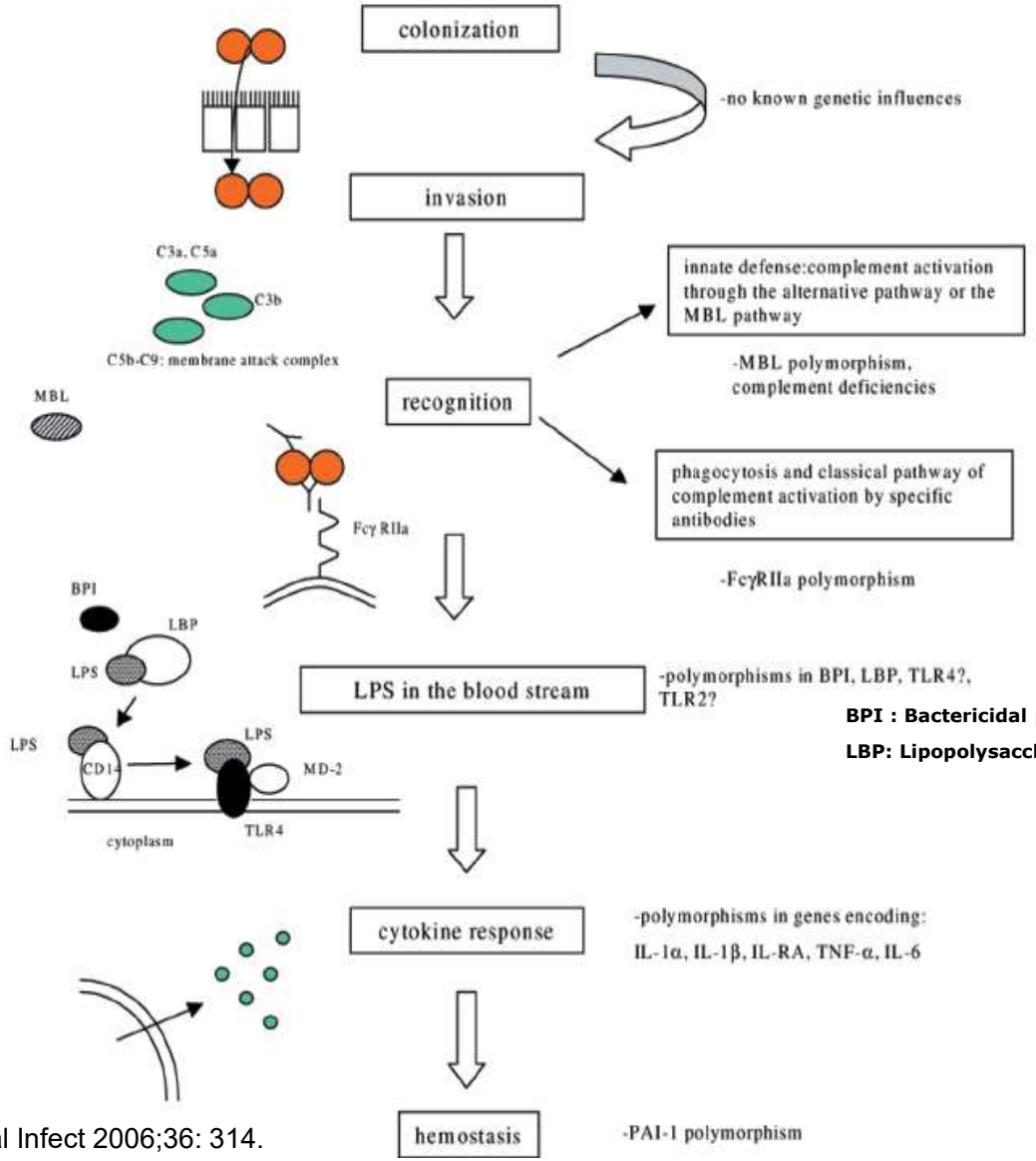
En moyenne 7 ans après

Os et/ou tissus mous

Age at Onset of Sepsis *(yr)*	Time Between Sepsis and Subsequent Infection *(yr)*	Site of Infection	Microorganism Isolated
0.7	1	Below-the-knee amp. stump	*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, Bacteroides
0.8	8	Syme amp. stump	*Staphylococcus aureus*
2	7	Below-the-knee amp. stump	*Staphylococcus aureus*
3	2	Below-the-knee amp. stump	*Staphylococcus aureus*
1.4	15	Thigh	No formal growth
1.9	8	Below-the-knee amp. stump	*Staphylococcus aureus*
2.9	2	Below-the-knee amp. stump	*Staphylococcus aureus*
2	16	Below-the-knee amp. stump	Beta-hemolytic Streptococcus Group A, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Post-streptococcal species
4.9	13	Above-the-knee amp. stump	Corynebacterium, coagulase-neg. Staphylococcus species
0.7	2	Prox. part of tibia	*Staphylococcus aureus*, Corynebacterium

Canavese F et al. J Bone Joint Surg 2010

Polymorphisme génétique des infections à méningocoque



BPI : Bactericidal permeability increasing protein

LBP: Lipopolysaccharide binding protein

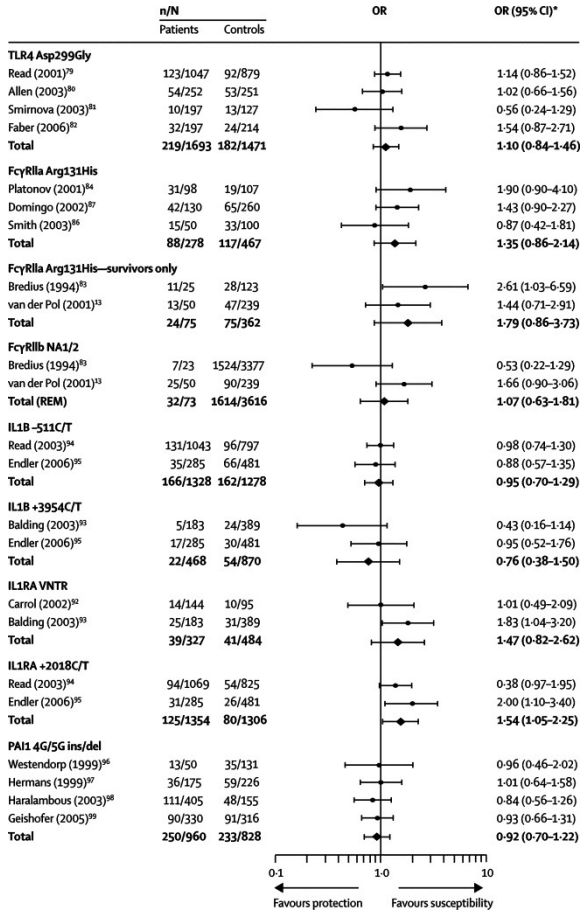
Joram et al. Med Mal Infect 2006;36: 314.

Vermont C. Crit Care 2002

Facteurs de risque de PF ou IIM

- Asplénie fonctionnelle ou anatomique
- Déficit en complément, en properdine
- Traitement par Eculizimab
- Déficit en Protéine C, Protéine S, facteur V leiden
- Autres déficits prot. impliquées dans la coagulation
- Facteurs génétiques

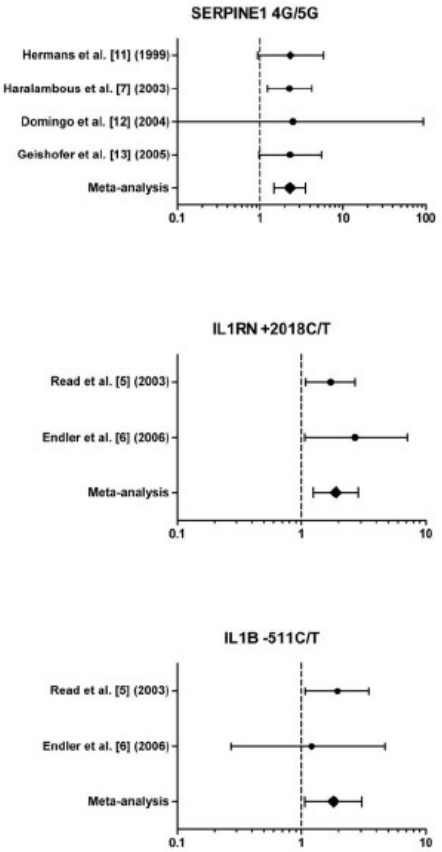
Aucun polymorphisme n'induit une susceptibilité aux IIM
Seuls 3 d'entre eux sont associés au décès en cas d'IIM



	n/N Patients	Controls	OR	OR (95% CI)*
TLR4 Asp299Gly				
Read (2001)[79]	123/1047	92/879		1·14 (0·86–1·52)
Allen (2003)[80]	54/252	53/251		1·02 (0·66–1·56)
Smirnova (2003)[81]	10/197	13/127		0·56 (0·24–1·29)
Faber (2006)[82]	32/197	24/214		1·54 (0·87–2·71)
Total	**219/1693**	**182/1471**		**1·10 (0·84–1·46)**
FcγRIIa Arg131His				
Platonov (2001)[84]	31/98	19/107		1·90 (0·90–4·10)
Domingo (2002)[87]	42/130	65/260		1·43 (0·90–2·27)
Smith (2003)[86]	15/50	33/100		0·87 (0·42–1·81)
Total	**88/278**	**117/467**		**1·35 (0·86–2·14)**
FcγRIIa Arg131His—survivors only				
Bredius (1994)[83]	11/25	28/123		2·61 (1·03–6·59)
van der Pol (2001)[13]	13/50	47/239		1·44 (0·71–2·91)
Total	**24/75**	**75/362**		**1·79 (0·86–3·73)**
FcγRIIb NA1/2				
Bredius (1994)[83]	7/23	1524/3377		0·53 (0·22–1·29)
van der Pol (2001)[13]	25/50	90/239		1·66 (0·90–3·06)
Total (REM)	**32/73**	**1614/3616**		**1·07 (0·63–1·81)**
IL1B –511C/T				
Read (2003)[94]	131/1043	96/797		0·98 (0·74–1·30)
Endler (2006)[95]	35/285	66/481		0·88 (0·57–1·35)
Total	**166/1328**	**162/1278**		**0·95 (0·70–1·29)**
IL1B +3954C/T				
Balding (2003)[93]	5/183	24/389		0·43 (0·16–1·14)
Endler (2006)[95]	17/285	30/481		0·95 (0·52–1·76)
Total	**22/468**	**54/870**		**0·76 (0·38–1·50)**
IL1RA VNTR				
Carrol (2002)[92]	14/144	10/95		1·01 (0·49–2·09)
Balding (2003)[93]	25/183	31/389		1·83 (1·04–3·20)
Total	**39/327**	**41/484**		**1·47 (0·82–2·62)**
IL1RA +2018C/T				
Read (2003)[94]	94/1069	54/825		0·38 (0·97–1·95)
Endler (2006)[95]	31/285	26/481		2·00 (1·10–3·40)
Total	**125/1354**	**80/1306**		**1·54 (1·05–2·25)**
PAI1 4G/5G ins/del				
Westendorp (1999)[96]	13/50	35/131		0·96 (0·46–2·02)
Hermans (1999)[97]	36/175	59/226		1·01 (0·64–1·58)
Haralambous (2003)[98]	111/405	48/155		0·84 (0·56–1·26)
Geishofer (2005)[99]	90/330	91/316		0·93 (0·66–1·31)
Total	**250/960**	**233/828**		**0·92 (0·70–1·22)**

Genetic association studies on susceptibility to meningococcal disease

Brouwer M. Lancet Infect Dis 2009; 9: 31



Genetic association studies of the outcome in meningococcal disease.

Brouwer M. Clin Infect Dis 2009
Brouwer M. Lancet Infect Dis 2010

Conclusion

- **Le purpura fulminans est une maladie rare** (~100/an en France, soit 20% IIM) **mais extrêmement grave**
  - d'évolution foudroyante
  - de pronostic défavorable (~20% DC)
  - de diagnostic précoce difficile

- **Importance de la reconnaissance précoce**
  - Education de la population
  - Injection précoce d'une C3G

- **Importance de la prévention**
  - Des cas secondaires (autour d'un cas ; DO ARS)
  - Primaire par la vaccination

Prévention

- Autour d’un cas
- Vaccination

Prophylaxie autour d'un cas d'IIM

INSTRUCTION N° DGS/RI1/DUS/2014/301 du 24 octobre 2014
relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque

- **Objectif : prévention des cas secondaires**

  2 % des méningococcies (INVS 2001)

  - précoces : 24 h à 10 j après dernier contact avec cas index (1 %)
  - tardifs : > 10 j après dernier contact avec cas index (1 %)

- **Déclaration Obligatoire** auprès de l'ARS

- **Chimioprophylaxie :** Rifampicine pendant 2 jours
  - adulte : 600mg x 2 fois / j
  - enfant : 10 mg/kg x 2 fois / j

  réduit de 75 à 98 % le portage une semaine après le traitement

  si CI : Ceftriaxone ou Cipro

- **Risque de résistance à la Rifam :** changement d'ATB recommandé lors d'IIM répétées dans la même communauté, si des sujets contacts ont déjà reçu de la rifampicine depuis plus de 10 jours et moins de 5 mois. => Ceftriaxone ou Cipro dose unique

- **Vaccination (si A, C, Y, W et B)**

Coût de la maladie

Lifetime cost of meningococcal disease in France: Scenarios of severe meningitis and septicemia with purpura fulminans

Stève Bénard[a,*], Claire Wright[b], Jimmy Voisine[c], Catherine W. Olivier[d], Joël Gaudelus[e]

Journal of Infection and Public Health (2016) 9, 339–347

- Scenario enfant 6 ans
- Pfulm, séjour 1mois en réa
- Nécroses jambes
- Amputations sous genoux
- Coûts totaux 768,875 € (585,025-959,964 €)

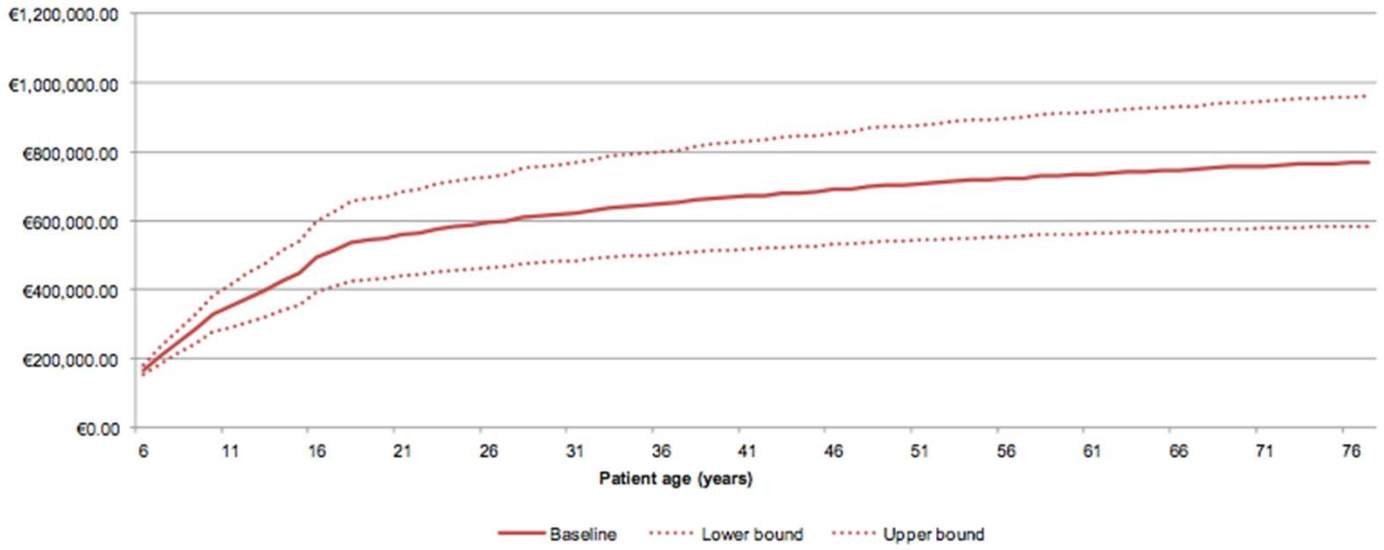
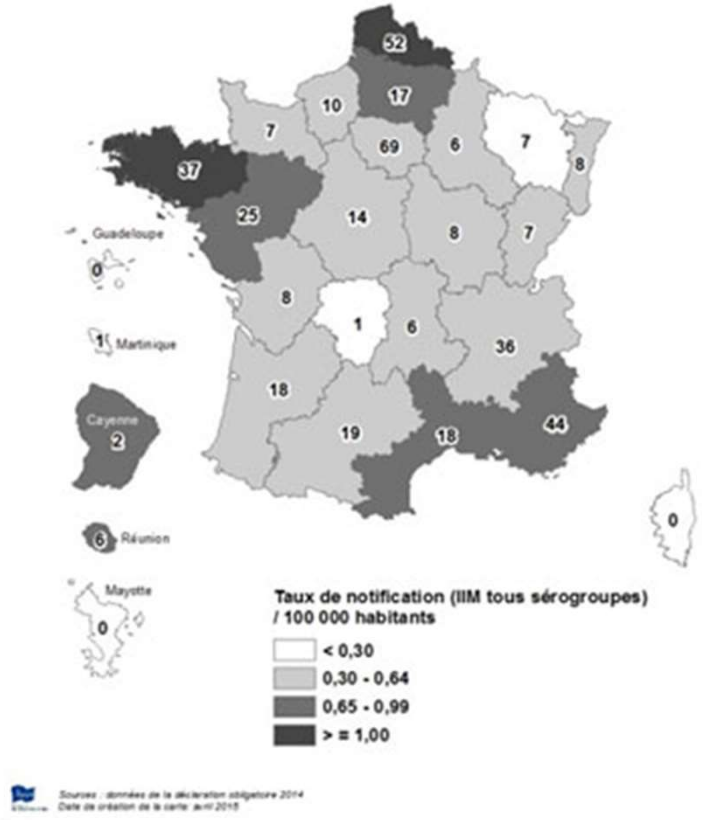


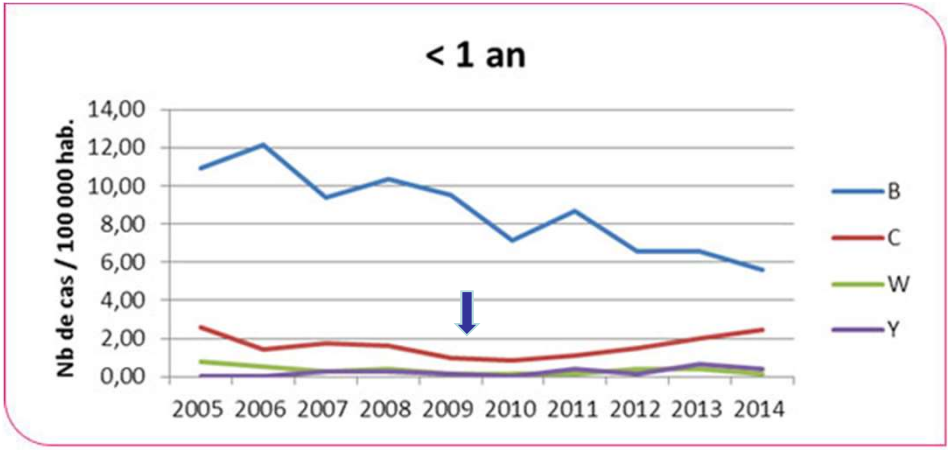
Figure 1 Cumulative discounted lifelong costs (case A).

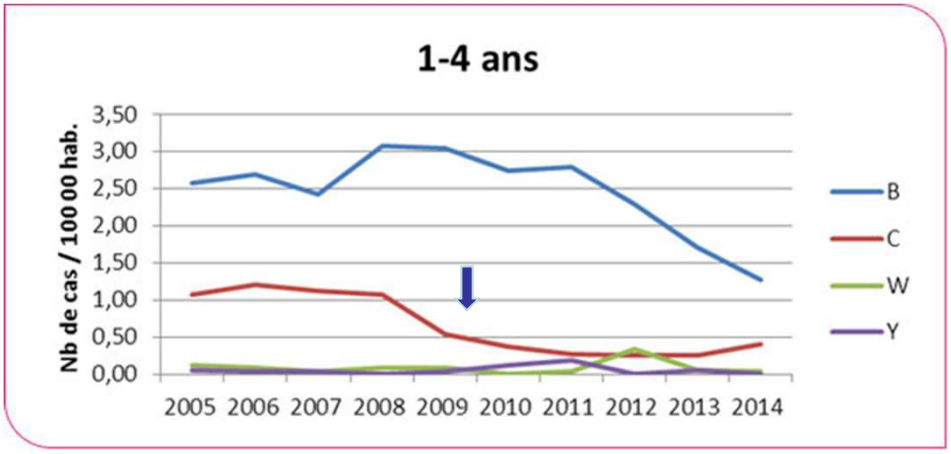
13 pays européens ont déjà généralisé la vaccination par le vaccin MC

Les 6 raisons
d'une recommandation
généralisée du vaccin MC
en France en 2009

1. La France a désormais l'un des taux d'IIM C à méningocoque C les plus élevés d'Europe





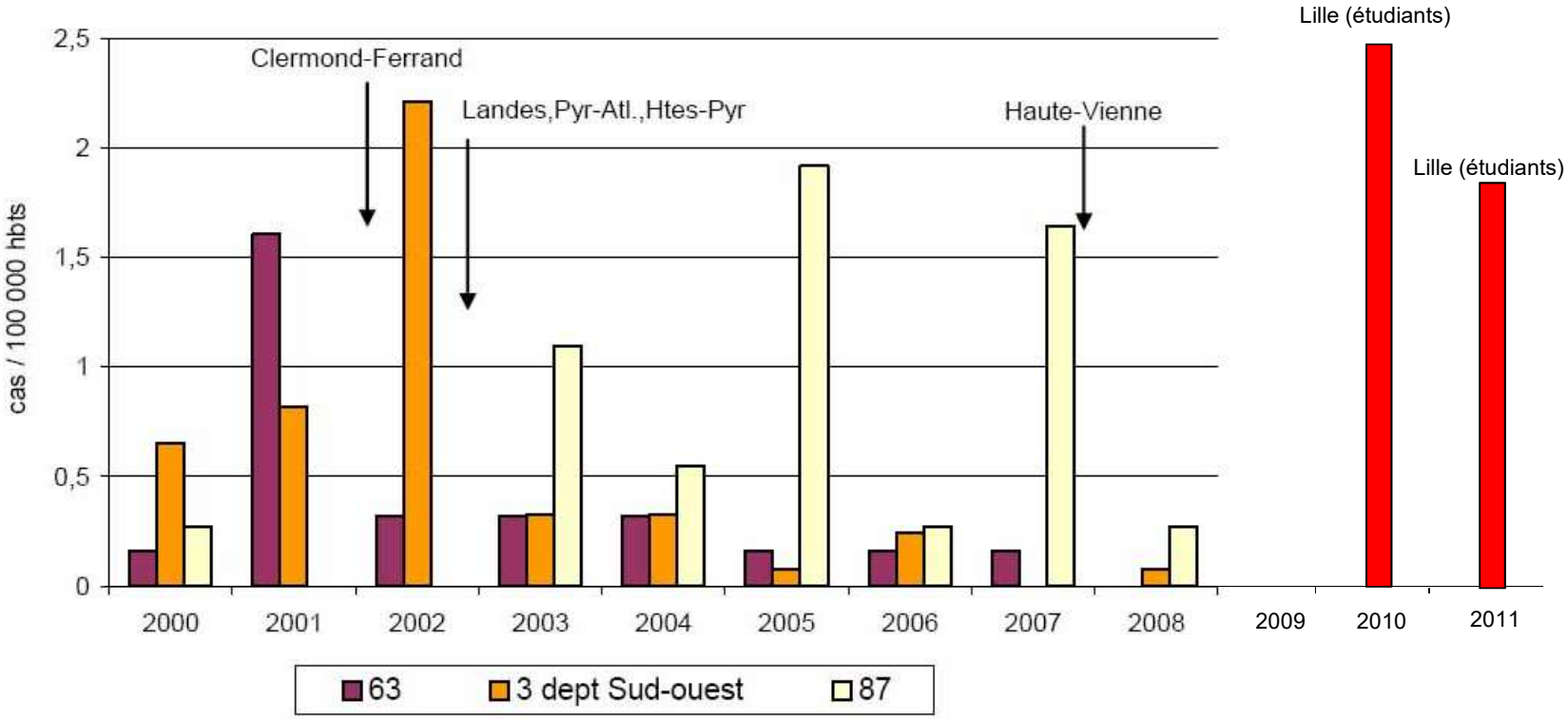


Santé Publique France 2016

2. Augmentation des alertes

Importantes fluctuations cycliques du nombre de cas d'IIM C

Taux d'incidence annuel dans les départements où des hyperendémies d'IIM C ont conduit à des campagnes de vaccination



Rapport du groupe de travail du CTV sur la vaccination par le vaccin conjugué contre le méningocoque de sérogroupe C du 9 avril 09

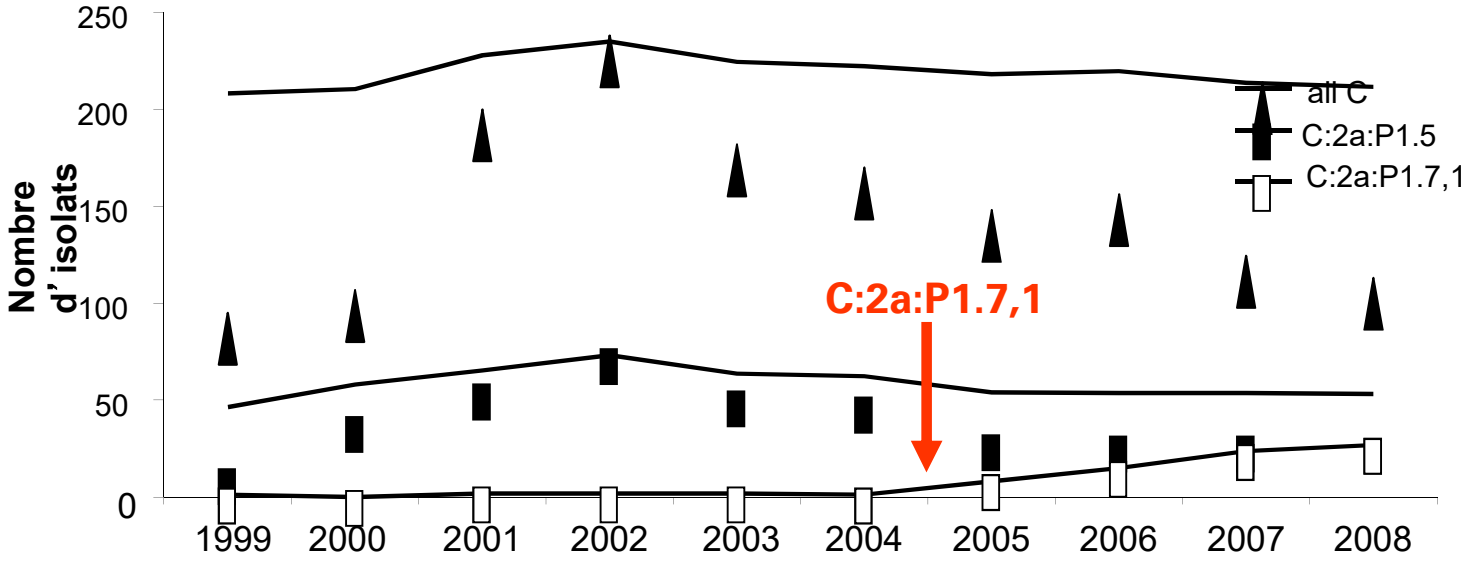
3. Émergence d'un nouveau clone virulent

souches C:2a:P1.7,1 / ST-11

Remplacement du phénotype actuel C:2a:P1.5/ST-11

Acquisition d'un nouveau PorA (anticorps bactéricides)

C:2a :P1.7,1 =1,1% des souches d'IIM C en 2005 versus 24% en 2008



Lésions purpuriques extensives 42 % (26% pours les autres C ; *p* = 0,04)

Mortalité : 22 % (15% pour les autres C ; *p* = 0,1)

CNR

Deghmane AE et al, CNR, J Infect Dis 2010

IIM C plus graves que les IIM B
(France)

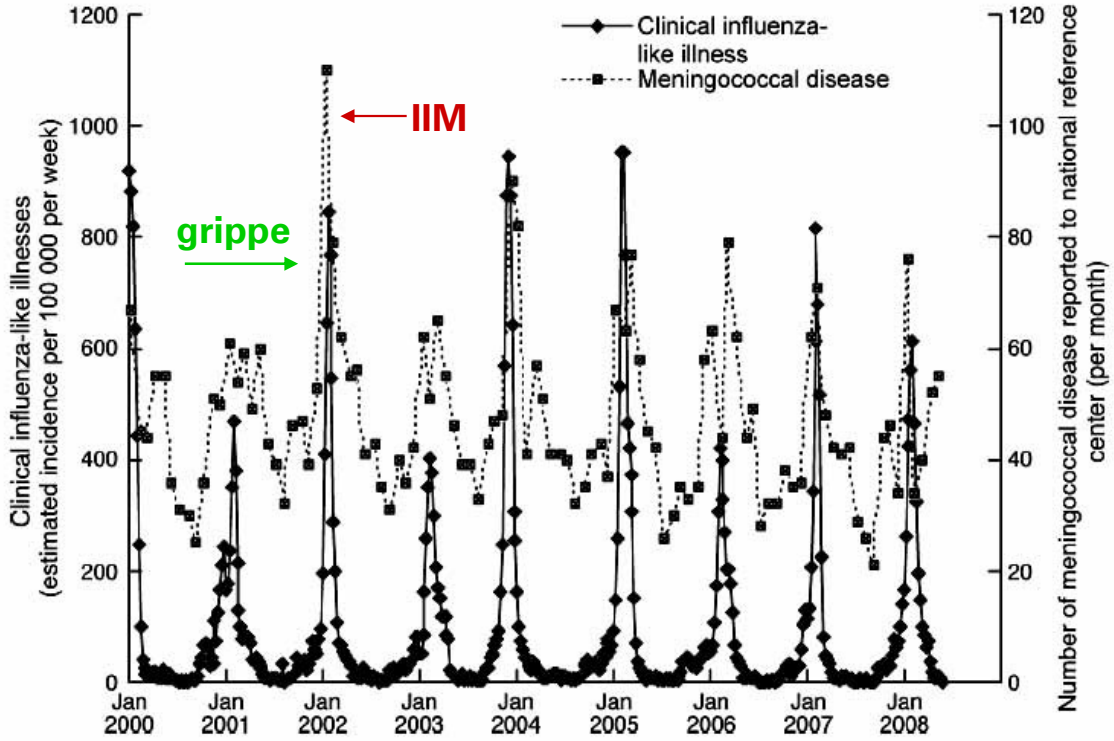
	IIM B	IIM C
Taux mortalité 2008	**10%**	**19%**
Taux de purpura fulminans 2008	**26%**	**39%**

- Les séquelles des IIM C sont plus graves que celles des IIM B
- La majorité (77% en 2008) des souches C sont du complexe clonal ST-11 (très virulent)
- Les souches du sérogroupe B sont beaucoup plus hétérogènes

Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire n° 46-47/2009, 8 décembre 2009 : 491. Disponible sur le site : http://www.invs.sante.fr/beh/2009/46_47/index.htm

Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif à la vaccination par le vaccin méningococcique conjugué de sérogroupe C, du 24 avril et 26 juin 2009. Disponible sur le site : http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20090424_meningC.pdf

4. Association spatio-temporelle entre virus de la grippe et IIM



Evolution de l'incidence/100 000 par semaine de la grippe (axe de gauche) et du nombre de cas mensuel d'IIM (axe de droite), en France, entre janvier 2000 et janvier 2008, d'après les données du centre de référence du méningocoque et des réseaux sentinelles de surveillance de la grippe

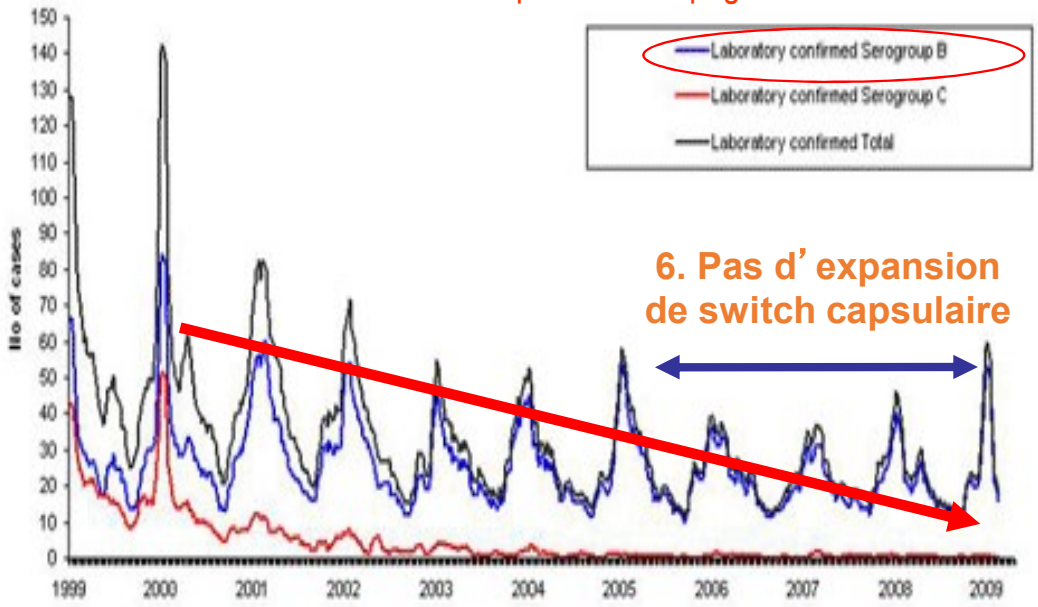
Rameix-Welti MA et al. Infect. Immun. 2009

5 + 6 Baisse des cas d'IIM C dans la population générale au Royaume-Uni et pas de switch capsulaire

Baisse > 90% des cas d'IIM C dans la population générale

Généralisation de la vaccination MCC en novembre 1999

Taux de couverture vaccinale > 90% pour la vaccination de routine et autour de 85% pour le rattrapage



http://www.hpa.org.uk/webw/HPAweb&HPAwebStandard/HPAweb_C/1235119129097?p=1201094595391

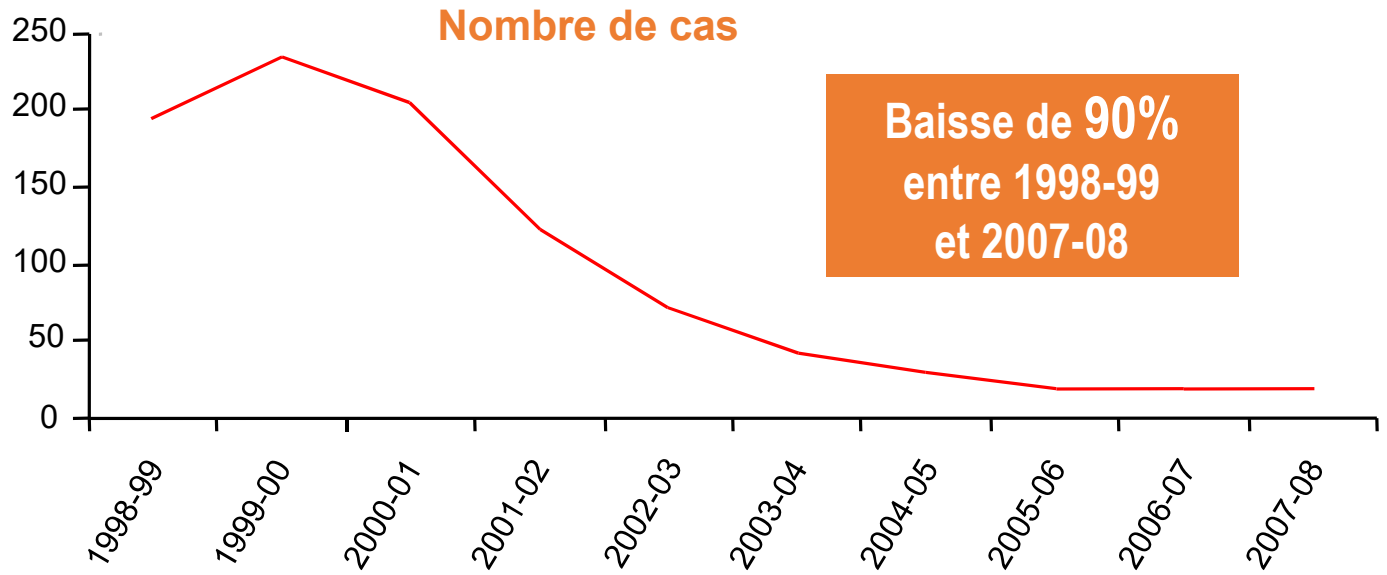
Et….Un effet indirect chez les nourrissons de moins de 3 mois au Royaume-Uni ++++

Nombre de cas d'IIM C chez les nourrissons de moins de 3 mois

Taux de couverture vaccinale : > 90% pour la vaccination de routine et autour de 85% pour le rattrapage.

Rapport HPA juin 2008 non publié - dossier transparence Meningitec, juillet 2009

Et….Un effet indirect chez les adultes de plus de 25 ans au Royaume-Uni +++



Taux de couverture vaccinale : > 90% pour la vaccination de routine et autour de 85% pour le rattrapage

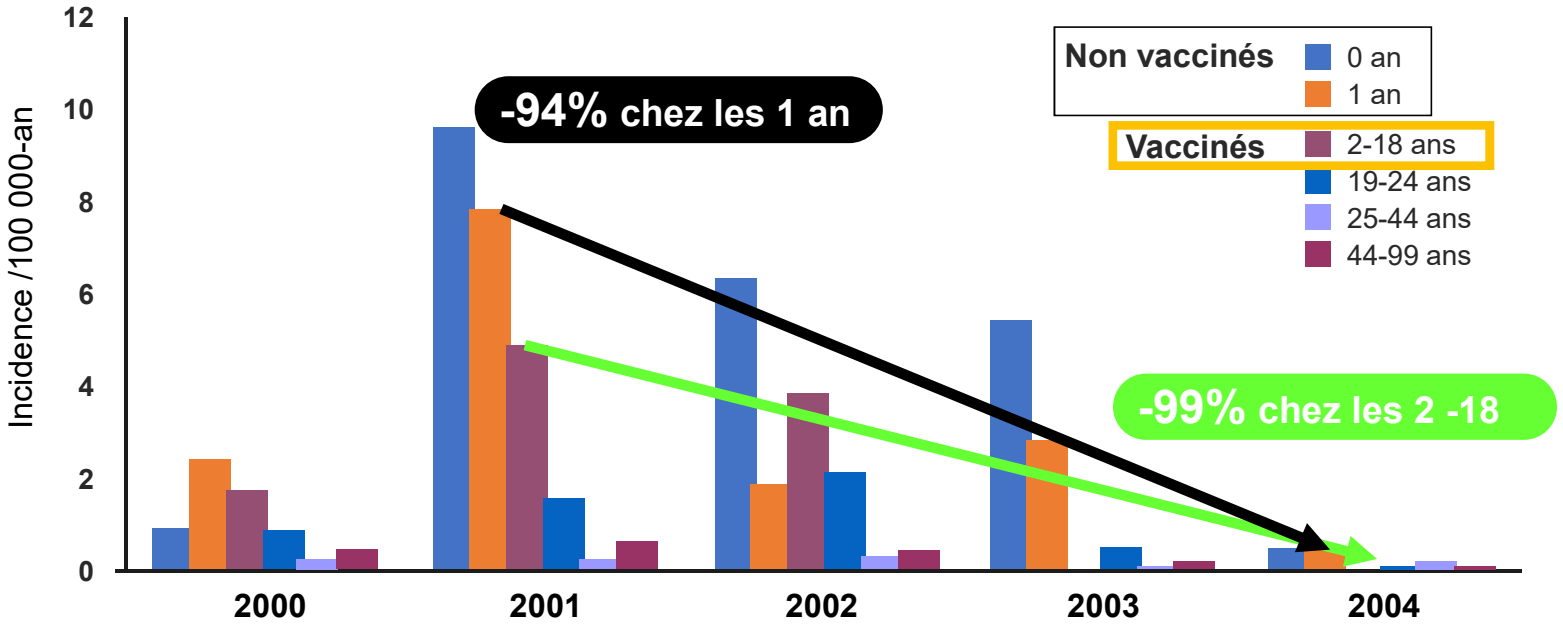
Rapport HPA juin 2008 non publié - dossier transparence Meningitec juillet 2009

6. Efficacité des programmes de vaccination

Baisse de l'incidence des IIM C dans la population générale aux Pays-Bas

Généralisation en septembre 2002:
1 dose unique à 14 mois + rattrapage jusqu'à 18 ans

Incidence des IIMC par âge et par année

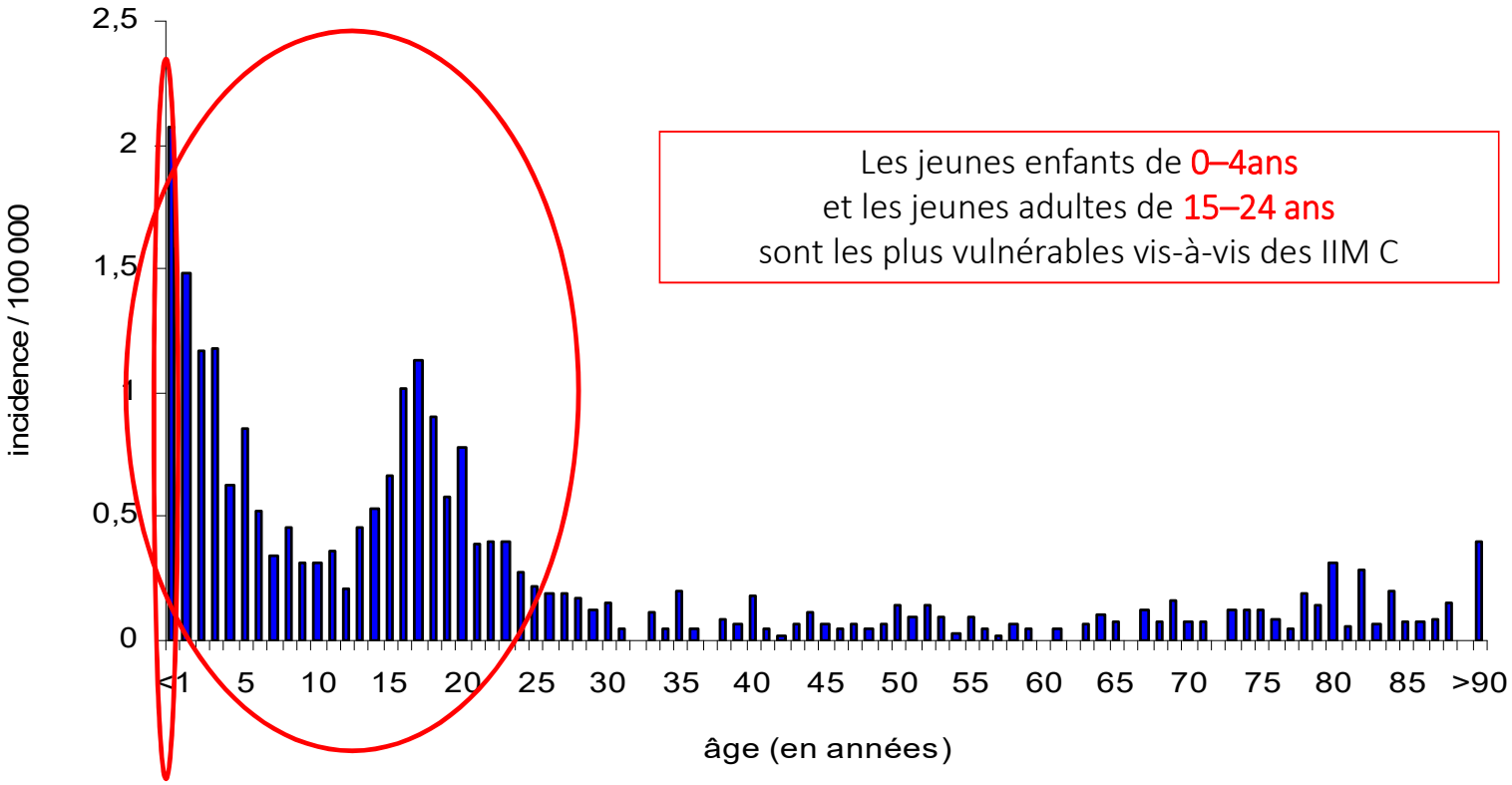


Taux de couverture vaccinale globale : 94%

De Greeff SC *et al*. Pediatr Infect Dis J 2006

IIM C : Les 0-24 ans sont particulièrement vulnérables

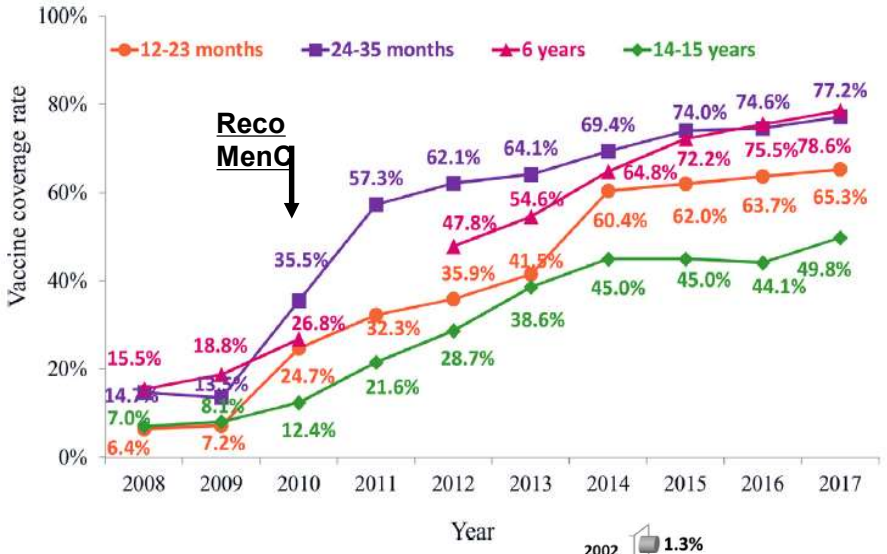
Taux d'incidence moyen des infections invasives à méningocoque C (IIMC) par années d'âge
(DO 2003 à 2007, France)



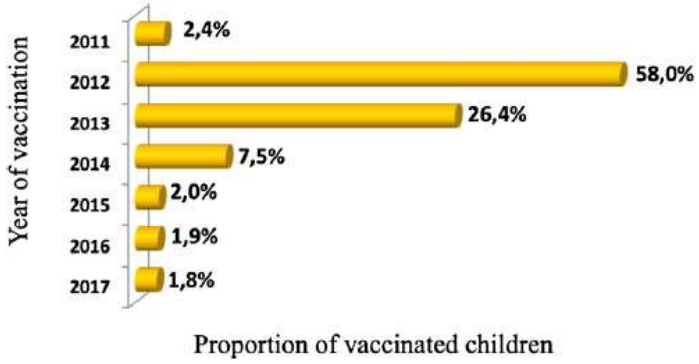
Les jeunes enfants de 0–4ans
et les jeunes adultes de 15–24 ans
sont les plus vulnérables vis-à-vis des IIM C

InVS

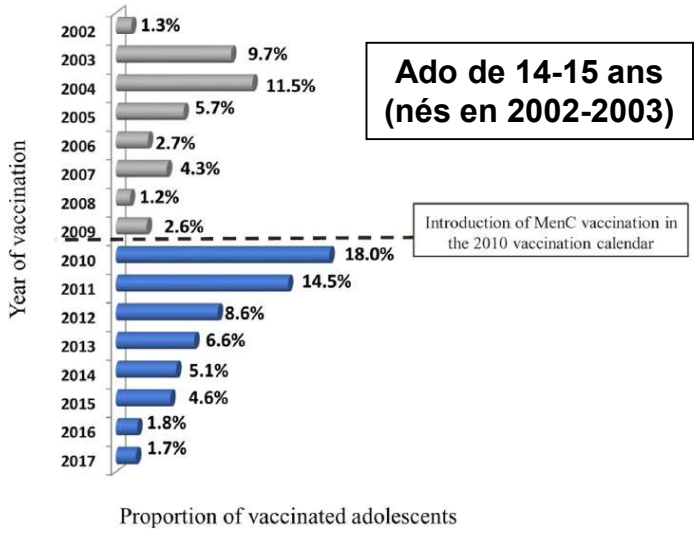
Application de cette stratégie en France



Enfants de 6 ans (nés en 2011)



Ado de 14-15 ans (nés en 2002-2003)



Gaudelus J et al. MMI 2019

Evolution de la couverture vaccinale Men C : Nette progression de la CV, mais encore insuffisante

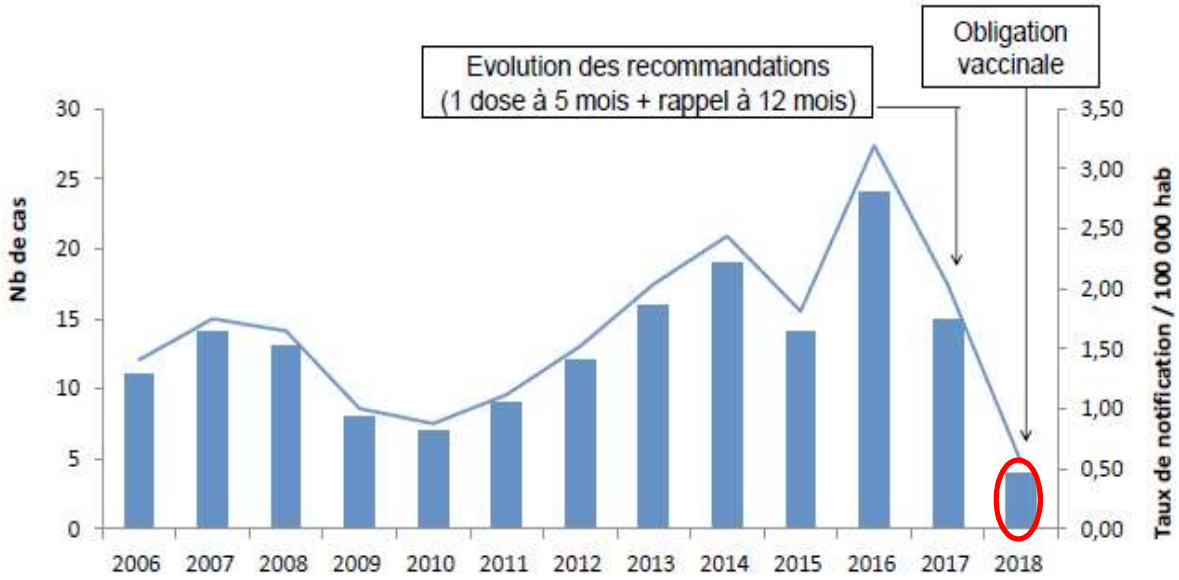
1 dose à 12 mois/rattrapage jusqu'à 24 ans
Une couverture vaccinale encore insuffisante [1-3]

Proportion de personnes vaccinées depuis janvier 2010 (source : EGB)					
Âge	**24 mois**	**3-9 ans**	**10-14ans**	**15-19 ans**	**20-25 ans**
2011	48,0 %	29,2 %	14,9 %	8,6 %	1,7 %
2012	54,1 %	36,8 %	20,6 %	13,3 %	2,8 %
2013	56,4 %	46,2 %	24,8 %	17,0 %	4,0 %
2014	64,0 %	53,6 %	28,7 %	20,5 %	5,4 %
2015	69,8 %	59,8 %	31,9 %	23,0 %	6,6 %
2016	**70.9 %**	**65.6 %**	**35.7 %**	**25.5 %**	**10.1 %**

Nouvelle recommandation 2017 : vaccination de tous les nourrissons,
1 dose à 5 mois (NeisVac®) et 1 rappel à 12 mois jusqu'à atteinte d'une immunité de groupe.

1. http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Meningocoque-C. (consulté le 17/05/2017)
2. HCSP. Avis relatif à la vaccination par le vaccin méningococcique conjugué de sérogroupe C. 24 et 26 juin 2009.
3. HCSP. Avis relatif à la vaccination antiméningococcique C. 9 décembre 2016.

Impact de la vaccination sur le nombre de cas/ incidence des IIM C - nourrissons < 1 an

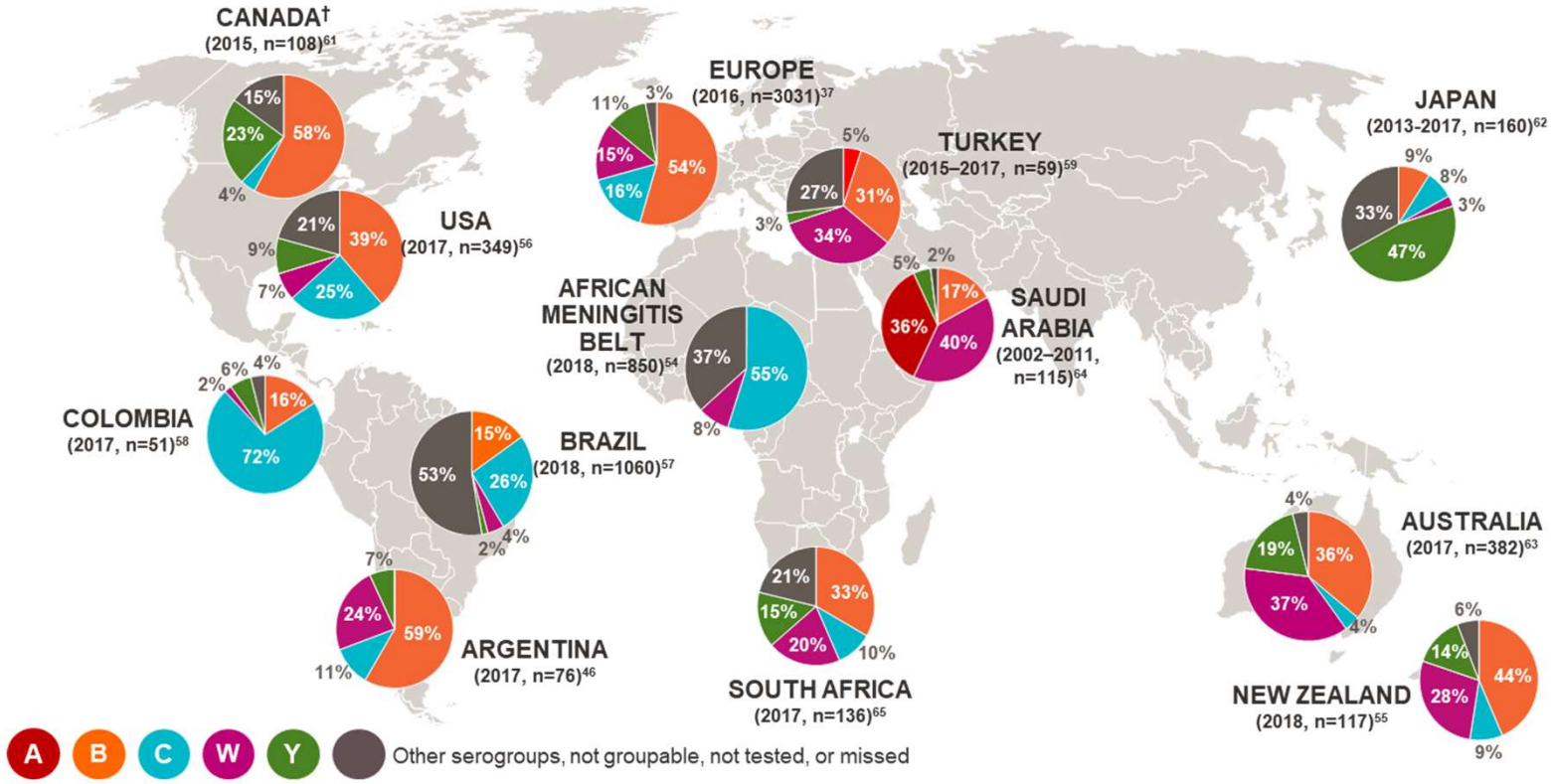


SPF - Bulletin de santé publique. Vaccination - AVRIL 2019. https://afpa.org/content/uploads/2018/04/Bulletin-de-SPF-avril-2019.pdf (consulté en septembre 2019)

Distribution globale des principaux sérogroupes pathogènes de *Neisseria meningitidis*

(selon les données disponibles dans la littérature scientifique)

Prédominance du MenB



MAJ 2019

Haut Conseil de la santé publique

AVIS

relatif à l'utilisation du vaccin méningococcique conjugué tétravalent
A, C, Y, W135 Menveo®

25 juin 2010

- **Immunisation active des adolescents (âgés de plus de 11 ans) et les adultes à risque d'exposition**
  - **les personnels des laboratoires de recherche travaillant spécifiquement sur le méningocoque [7-9],**
  - **les + de 11 ans exposés transitoirement aux méningocoques A, Y ou W135**
    - **contact avec un cas dans les 10j,**
    - **Voyage en zone d'endémie à méningocoque A, Y ou W 135 (au moins 10 jours avant le départ),**
    - **au pèlerinage de La Mecque (Hadj ou Umrah). La vaccination doit être pratiquée au moins 10 jours avant le départ.**

- **Immunisation des sujets âgés de 2 ans et plus,**
    - **porteurs d'un déficit en fraction terminale du complément ou qui reçoivent un traitement anti-C5A,**
    - **porteurs d'un déficit en properdine,**
    - **ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle**

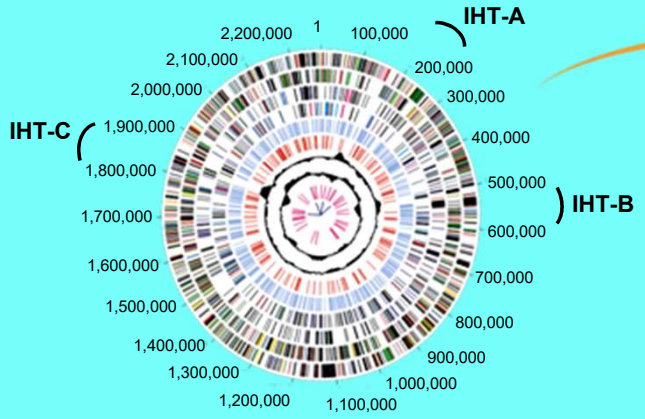
Rappel /5 ans du vaccin conjugué ACYW chez les personnes à risque

HCSP. Avis du 9 décembre 2016

Vaccin anti-méningocoque B

Vaccinologie Inverse

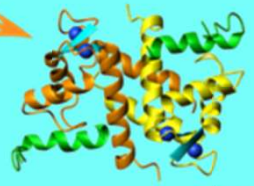
Séquence génomique,
ORFs identifie les nouvelles protéines de surface potentielles



Identification d'une nouvelle protéine antigénique avec activité bactericide

Les proteines exprimées chez *Escherichia coli* sont purifiées et utilisées pour immuniser la souris

Expression et purification



Protéines Purifiées

Immunisations

Serum utilisé pour confirmer les nouvelles protéines de surface

ORF=open reading frame.
D'après Rappuoli R. *Vaccine.* 2001;19:2688-91; Tettelin H, et al. *Science.* 2000; 287:1809-15.

BEXSERO → Introduit au programme de vaccination des nourrissons au Royaume-Uni en septembre 2015

1er programme pris en charge au niveau national [1]

≥ 700 000 nourrissons
(cohorte de naissance annuelle)[2,3]

Schéma **2+1***
(à **2, 4** et **12 mois** d'âge)[1,4,5]

Vaccins de routine co-administrés[1,5,6‡]

2m → 4 vaccins : DTaP/IPV/Hib/HepB + PCV + Rota + **MenB**
4m → 3 vaccins : DTaP/IPV/Hib/HepB + PCV + **MenB**
12/13m → 4 vaccins : MMR + Hib/MenC + PCV + **MenB**

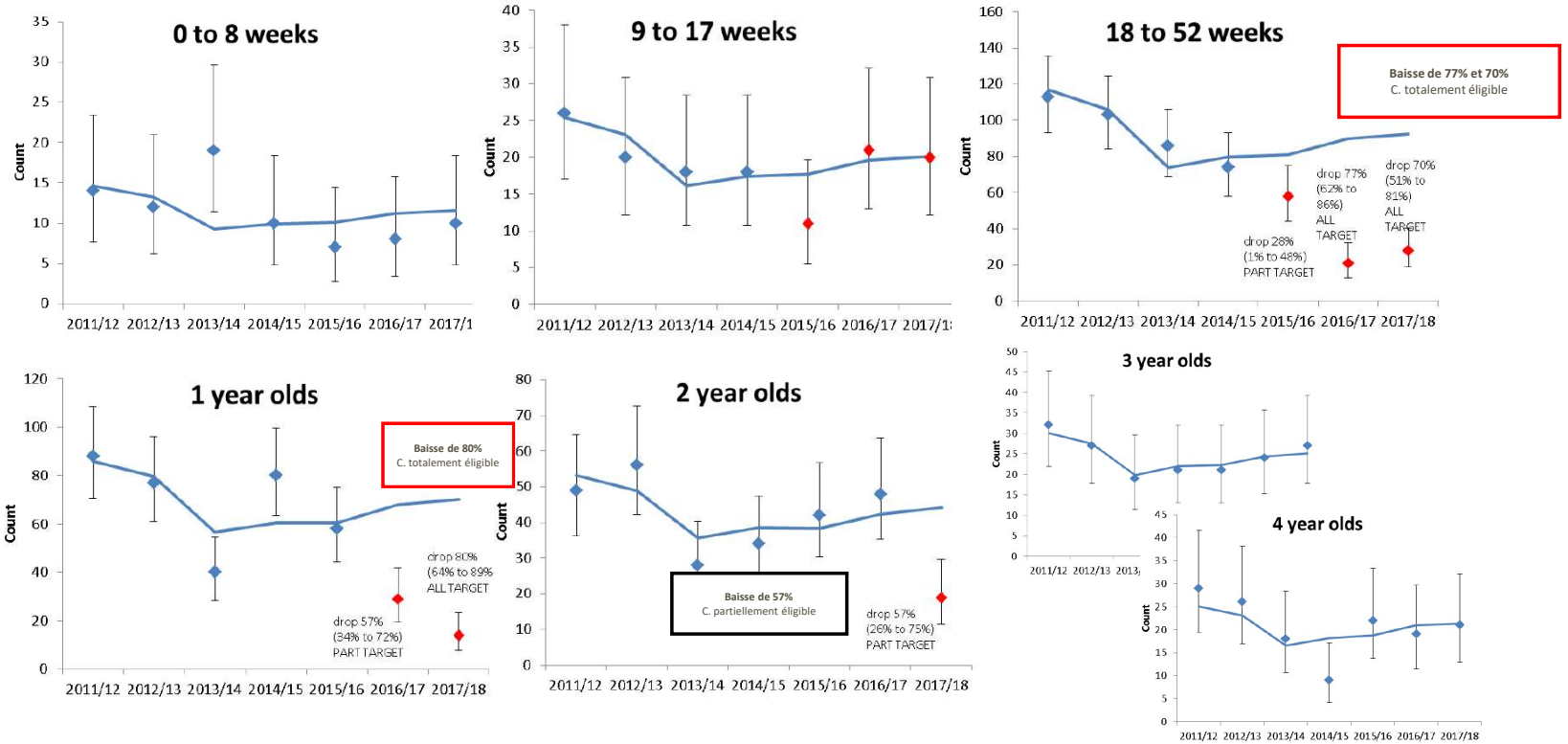
Recommandations aux parents de donner 3 doses de **paracétamol prophylactique** à 2 et 4 mois[1]

→ une dose juste après la vaccination puis 4-6 hrs après puis encore 4-6 hrs après.

5 millions de doses administrées

* Schéma simplifié à partir de 2 mois non présent dans l'AMM; ‡ Valence HepB introduite au calendrier vaccinal à l'automne 2017 et valence MenC à l'âge de 3 mois enlevée en Juillet 2016[9,10]
DTaP/IPV/Hib/HepB : diphtérie, tétanos, coqueluche (acellulaire), polio inactive, *Haemophilus influenzae* type b, hépatite B; ROR : rougeole, oreillons, rubéole; PCV : vaccin pneumococcique conjugué

Impact de la vaccination sur le nombre de cas d'IIM B



Ladhani S et al. New Engl J Med 2020