

Conférences d'actualisation 2003, p. 615-630.  
© 2003 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

# Purpura fulminans de l'enfant

F. Leclerc, S. Leteurtre, O. Noizet, A. Sadik, R. Cremer

Réanimation pédiatrique, hôpital Jeanne de Flandre, CHRU de Lille, 59037 Lille, France  
e-mail : fleclerc@chru-lille.fr

## POINTS ESSENTIELS

- L'incidence annuelle des infections à méningocoques est en augmentation.
- Le purpura fulminans, forme la plus grave, a une mortalité de 20-25 % et 5 à 20 % des survivants nécessitent des greffes de peau et/ou des amputations.
- La détection d'une infection invasive à méningocoque est très difficile en l'absence de purpura et d'aspect « toxique » : il faut prendre en compte les signes inhabituels mentionnés par les parents.
- Il faut évoquer le diagnostic d'infection à méningocoque en présence de tout purpura fébrile (il faudrait apprendre aux parents, comme au Royaume-Uni, à reconnaître un purpura), et craindre le purpura fulminans dès qu'il existe une ecchymose et un syndrome infectieux, en sachant que le choc est difficile à reconnaître chez l'enfant.
- La circulaire du 15 juillet 2002 recommande, en dehors du milieu hospitalier (avant même la réalisation de prélèvements), d'injecter une céphalosporine de 3<sup>e</sup> génération chez tout malade présentant des signes infectieux et un purpura nécrotique ou ecchymotique ( $\geq 3$  mm), et de transférer d'urgence le malade à l'hôpital.
- En regroupant les malades de sept études, on constate que l'antibiothérapie avant l'admission à l'hôpital a un effet bénéfique sur la mortalité des infections à méningocoques (OR : 0,36 ; IC 95 % : 0,23-0,56).
- Le traitement du purpura fulminans impose le transfert, dans de bonnes conditions, en réanimation ; il repose avant tout sur l'antibiothérapie, le remplissage et les catécholamines (attention à l'hypoglycémie, particulièrement chez le nourrisson).
- Le traitement des nécroses cutanées et des ischémies distales est difficile et encore discuté.
- La déclaration obligatoire doit être la plus rapide possible, afin que la DDASS puisse mettre en œuvre les mesures de prophylaxie.
- Il faut espérer qu'un vaccin sera prochainement disponible contre le méningocoque du groupe B, encore le plus fréquent en France.

## INTRODUCTION

Le terme de purpura fulminans (PF) désigne avant tout un état de choc septique associé à la présence d'un purpura extensif et d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ; il est essentiellement d'origine méningococcique, bien que d'autres organismes puissent être en cause, notamment les pneumocoques chez les sujets splénectomisés et drépanocytaires [1]. Ce terme désigne aussi le purpura extensif observé 7 à 14 jours après une varicelle (souvent associée à une infection à streptocoque  $\beta$  hémolytique du groupe A), ou lié à un déficit congénital homozygote en protéine C (PC) ou S et de révélation néonatale. Ces deux éventualités sont beaucoup plus rares et généralement non associées à un état de choc [1].

Nous traiterons ici du PF méningococcique, associé (dans 15 à 40 % des cas selon les études) ou non (dans 10 à 40 % des cas) à une méningite, qui représente la forme la plus sévère d'infection méningococcique (IM) diagnostiquée en moyenne 12 à 18 heures après les premiers symptômes [2] [3].

En France, l'incidence des IM est depuis 1996, en augmentation : respectivement 0,93/100 000 en 1997 et 1,10/100 000 en 2000, avec une nette prédominance du sérotype B (65 % en 2000) et un taux d'incidence maximum chez les enfants âgés de moins d'un an [4]. Cette augmentation s'est poursuivie en 2001 et 2002, année durant laquelle deux foyers d'hyper-endémie (Puy-de-Dôme et Sud-Ouest) d'IM de sérotype C ont conduit à la mise en œuvre d'une vaccination préventive. Bien qu'en baisse régulière, la mortalité du PF est encore de 20-25 % [5] [6] [7], même si certaines séries récentes font état d'une mortalité de 6,5 % [8]. Cinq à 20 % des survivants développent des nécroses cutanées et/ou des ischémies des membres pouvant nécessiter des greffes de peau ou des amputations [6] [9].

## RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE

La physiopathologie du PF est celle de tout choc septique [2] [10] : elle comporte une hypovolémie avec syndrome de fuite capillaire, une dysfonction myocardique et une atteinte microcirculatoire. Contrairement au choc septique de l'adulte, la mortalité du choc septique de l'enfant est associée à un débit cardiaque bas plutôt qu'à une baisse des résistances vasculaires systémiques [10]. La sévérité du tableau clinique et le risque de décès sont corrélés à la charge bactérienne évaluée par la quantification de l'ADN méningococcique [11]. Une destruction des myocytes cardiaques avec élévation des taux de troponine I a été récemment rapportée au cours du PF et corrélée au décès [12] [13]. Le PF se distingue des autres chocs septiques par l'importance des lésions hémorragiques et surtout thrombotiques liées à une réaction de Sanarelli-Schwartzman [2] ; la CIVD est responsable d'un déficit acquis en inhibiteurs de la coagulation - antithrombine (AT) et protéine C (PC) - et d'une inhibition de la fibrinolyse - augmentation de l'inhibiteur de l'activateur tissulaire du plasminogène (PAI1) - qui intervient dans la genèse de la défaillance multiviscérale [1] [2] [14]. Une hypothèse pathogénique a été récemment avancée : les nécroses cutanées seraient liées à la fuite de calcium dans l'interstitium, celle-ci étant secondaire à la fragmentation de l'albumine par les protéases produites par le méningocoque ou par l'activation de la réponse inflammatoire et de la coagulation [15]. Il faut noter que les nécroses cutanées du PF ressemblent à celles observées en cas d'extravasation de calcium (incluant les thromboses microvasculaires), que l'hypocalcémie est d'autant plus fréquente que le PF est sévère et que des fragments d'albumine sont retrouvés dans les urines des enfants ayant un PF (et non chez les enfants ayant une méningite sans purpura), en quantité plus importante dans les formes sévères [15].

Différents polymorphismes génétiques ont été récemment rapportés au cours des IM [16] ; ils peuvent en influencer la susceptibilité et la sévérité. Un polymorphisme du récepteur des IgG<sub>2</sub> (intervenant dans la phagocytose) est associé à la susceptibilité aux IM et à la gravité. Le variant homozygote de la *mannose binding lectine*, bien qu'associé à une plus grande susceptibilité aux IM, est inversement lié à la gravité. La réaction inflammatoire est, elle aussi, déterminée génétiquement : ainsi, le génotype TNF<sub>2</sub> semble plus souvent associé à une forme grave et au décès. Par ailleurs, des polymorphismes de l'interleukine 1B sont associés au décès, alors qu'un génotype composite de l'IL1B et de l'antagoniste du récepteur de l'IL1 est associé à la survie. Enfin, le génotype DD de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (qui s'accompagne d'une augmentation de l'activité tissulaire de l'enzyme de conversion de l'angiotensine responsable d'une réponse pro-inflammatoire) est plus fréquent dans les formes sévères d'IM et chez les enfants qui vont décéder [17]. En ce qui concerne l'hémostase, le génotype 4G/4G du PAI1 est associé à la gravité et au décès ; en revanche, le génotype de l'activateur tissulaire du plasminogène n'affecte pas la mortalité. Enfin, la résistance à la protéine C n'influence pas la mortalité mais est associée aux risques d'ischémie distale [16]. L'apparition prochaine de « puces » à ADN recherchant, au lit du malade, ces polymorphismes génétiques pourrait aider à affiner les indications thérapeutiques au cours du PF.

## DIAGNOSTIC PRÉCOCE DES INFECTIONS À MÉNINGOCOQUES

L'association purpura ecchymotique extensif, hypotension et fièvre, ne pose, en général, pas de difficultés diagnostiques. C'est cependant avant ce stade qu'il faut reconnaître les IM si l'on veut en faire baisser la mortalité.

### Circonstances diagnostiques

Chez un enfant fébrile, le diagnostic d'IM invasive est très difficile s'il n'existe ni purpura (lésion qui ne s'efface pas à la vitro-pression) ni aspect « toxique » (teint gris ou pâleur, irritabilité, léthargie, changement de comportement vis-à-vis de l'entourage, refus alimentaire, modification du cri) [18]. Dans une série de 381 enfants ayant une IM

invasive confirmée ultérieurement, 45 d'entre eux (12 %), dont 82 % étaient âgés de 3 à 36 mois, avaient été examinés dans un service d'accueil des urgences dans les 48 heures précédentes pour une fièvre isolée et avaient été renvoyés à domicile en l'absence d'aspect « toxique » ; 2 (4,4 %) sont décédés [19]. Certaines manifestations de l'IM peuvent même faire errer le diagnostic ; il en est ainsi des douleurs des membres (arthralgies, myalgies, avec moindre motilité et refus de marcher) retrouvées chez 16 % de 274 enfants ayant une IM invasive [20]. À ce stade, la numération formule sanguine (NFS) ne permet pas de distinguer une IM d'une infection virale [19]. Rappelons, par ailleurs, que les IM surviennent au moment des épidémies d'infections virales (grippe, virus respiratoire syncytial), lesquelles peuvent constituer un facteur favorisant [18].

Le diagnostic de PF doit être évoqué devant tout purpura fébrile, même si le purpura est rarement dû à une infection bactérienne invasive. Dans une série, une infection bactérienne invasive était en cause dans 8 (1,9 %) des 411 purpura fébriles rencontrés dans un service d'urgences sur une période de 18 mois : il s'agissait dans 5 cas sur 8 d'IM (PF ou IM bactériologiquement confirmée) [21].

### Démarche diagnostique

Elle comporte les étapes suivantes :

- analyser l'aspect du purpura sur un enfant totalement nu : le caractère ecchymotique et/ou rapidement extensif signe de façon quasi-certaine l'infection bactérienne invasive ; dans l'étude de Mandl et al., les 5 enfants ayant une IM suspectée ou prouvée avaient des ecchymoses [21] ;
- rechercher un aspect « toxique » : si sa présence n'est pas synonyme d'infection bactérienne invasive, son absence rend le diagnostic de PF peu probable ; l'impression des parents quant à la gravité de la situation est importante à prendre en compte [18] [22] ;
- préciser le niveau de la fièvre : si elle est  $> 40^{\circ}\text{C}$ , une infection bactérienne invasive est plus probable, mais une fièvre  $< 40^{\circ}\text{C}$  (voire une hypothermie) n'exclue pas le diagnostic de PF ;
- rechercher des signes de choc : tachycardie (signe très prédictif [5]), polypnée, allongement du temps de recoloration capillaire (normal  $< 2\text{-}3\text{ s}$ ) avec extrémités froides ou au contraire vasodilatation périphérique, agitation ou somnolence, alors que l'hypotension est tardive ; sa présence n'est plus nécessaire au diagnostic de choc septique [10]. L'évaluation des fréquences cardiaque et respiratoire et de la pression artérielle nécessite de connaître les valeurs physiologiques de ces paramètres en fonction de l'âge (*tableau I*) [10] [23]. Le diagnostic de choc septique est difficile chez le jeune enfant : dans une étude anglaise portant sur 54 IM de l'enfant, dont 38 formes septicémiques, le choc n'était pas reconnu et traité de façon optimale chez 19 (50 %) de ces 38 enfants [24] ;

**Tableau I.**  
**Valeurs anormales proposées par le Groupe francophone de réanimation**  
**pédiatrique [23].**

	<b>1 jour</b>	<b>≤ 1 mois</b>	<b>≤ 2 ans</b>	<b>≤ 10 ans</b>
Fréquence respiratoire > 90 <sup>e</sup> p (min)	> 60	> 40	> 30	> 20
Fréquence cardiaque > 90 <sup>e</sup> p (min)	> 180	> 160	> 130	> 120
PAS < 10 <sup>e</sup> p (mmHg)	< 50	< 65	< 70	< 80
PAD < 10 <sup>e</sup> p (mmHg)	< 30	< 35	< 40	< 50
PAM < 10 <sup>e</sup> p (mmHg)	< 35	< 45	< 50	< 60
diurèse < 10 <sup>e</sup> p (mL·kg <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup> )	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5
PaO <sub>2</sub> < 10 <sup>e</sup> p (mmHg)	< 40	< 70	< 80	< 90
PaCO <sub>2</sub> > 90 <sup>e</sup> p (mmHg)	> 50	> 45	> 45	> 45
pH < 10 <sup>e</sup> p	< 7,20	< 7,30	< 7,35	< 7,35
p : percentile ; PAS, PAD, PAM : pressions artérielles systolique, diastolique et moyenne.				

· rechercher des signes cliniques de méningite, en rappelant que les IM les plus graves sont les septicémies sans méningite [2] [18] ;

· réaliser des examens complémentaires : NFS, taux de prothrombine (TP), C réactive protéine (CRP) procalcitonine (PCT), hémocultures. Dans ce contexte de purpura fébrile, l'absence d'anomalies biologiques (NF, TP, CRP, PCT) rend peu probable, sans l'éliminer [25], le diagnostic d'infection bactérienne invasive. La ponction lombaire est formellement contre-indiquée dans les formes septicémiques avec troubles hémodynamiques et CIVD [5] [18] [26]. Dans les autres cas elle doit être réalisée au moindre doute ou si l'enfant est âgé de moins de 6 mois.

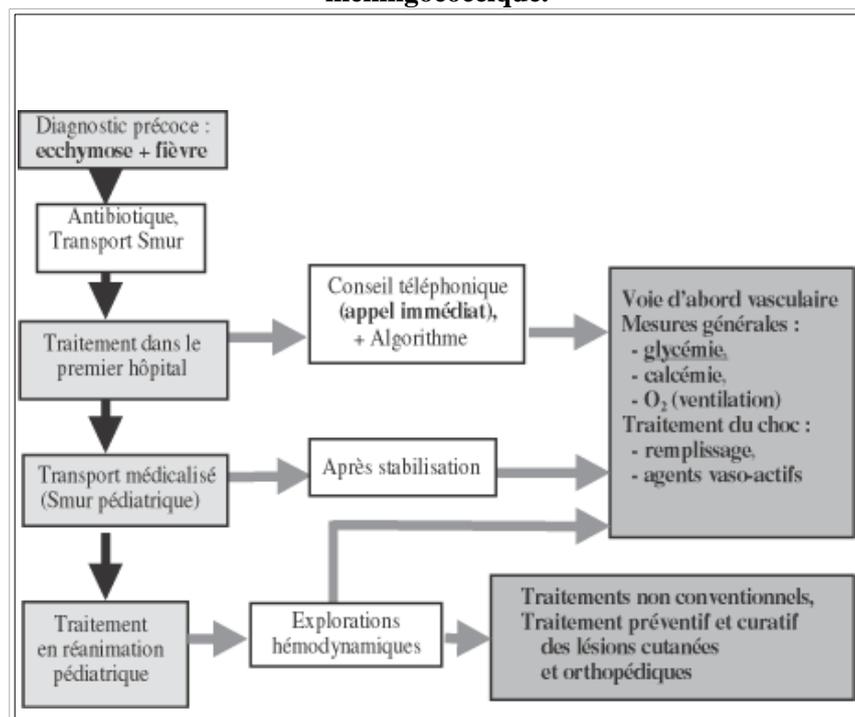
Brogan et Raffles ont récemment proposé les critères « ILL » (*Irritability, Lethargy, Low capillary refill*) comme aide-mémoire pour la prise en charge des enfants ayant un purpura fébrile : sur une population de 55 enfants (âge médian : 2,5 ans), cette association avait, pour la prédiction d'une infection bactérienne invasive, une sensibilité de 100 %, une spécificité de 60 %, une valeur prédictive positive de 20 % et une valeur prédictive négative de 100 % [25].

## **TRAITEMENT CURATIF DES INFECTIONS À MÉNINGOCOQUES**

La stratégie thérapeutique repose sur deux notions essentielles : l'urgence du diagnostic et du traitement initial,

l'expérience de l'équipe de réanimation qui doit intervenir tout au long de la prise en charge [8] (figure 1).

**Figure 1. Algorithme de prise en charge d'un purpura fulminans méningococcique.**



### Suspicion de septicémie à méningocoque

Lorsqu'il existe un aspect « toxique » ou que le purpura est extensif ou ne comporte qu'une seule ecchymose, il faut administrer sans retard (avant tout examen complémentaire) un antibiotique par voie intraveineuse ou intramusculaire (ceftriaxone 50 à 100 mg·kg<sup>-1</sup>, ou céfotaxime 50 mg·kg<sup>-1</sup>, ou à défaut amoxicilline 25 à 50 mg·kg<sup>-1</sup>, sans dépasser 1 g pour les 3) comme recommandé par la circulaire du 15 juillet 2002, et ce quel que soit l'état hémodynamique du patient, et faire transférer d'urgence l'enfant à l'hôpital en prévenant celui-ci [27]. Cette attitude, prônée par les Anglais depuis plus de 10 ans, est efficace. En regroupant les études [18] analysant l'effet de l'antibiothérapie administrée avant l'admission à l'hôpital sur la mortalité des IM, on observe que celle-ci était de 3,3 % chez les 691 patients traités précocement, contre 9,0 % chez les 1 462 patients non traités précocement [odds ratio (OR) 0,36 ; intervalles de confiance à 95 % (IC 95 %) : 0,23-0,56]. L'administration précoce d'un antibiotique avant les prélèvements bactériologiques, réduit la proportion d'hémocultures positives de 50 à 5 % [18]. Toutefois, la recherche d'antigènes solubles (pour les méningocoques A, C, Y, W135), et surtout la recherche précoce d'ADN méningococcique par PCR (sur le sang, une lésion purpurique, et éventuellement le liquide céphalorachidien sur lequel elle est plus longtemps positive) permettent de faire la preuve de l'IM et d'en préciser le sérotype dans 50 à 85 % des cas ; le prélèvement de gorge est utile chez le nourrisson et l'enfant, rarement porteur sain de méningocoque contrairement à l'adulte jeune [18].

### Purpura fulminans

#### Évaluation de la gravité

Elle peut être évaluée par de très nombreux scores : les quelques 28 scores spécifiques [28] ne semblent pas plus performants que le PRISM, score de gravité général largement utilisé en réanimation pédiatrique [29]. À l'admission en réanimation, le produit du nombre de polynucléaires neutrophiles par celui des plaquettes (après transformation logarithmique décimale) paraît mieux prédire le décès que le score de Malley et le « *Glasgow meningococcal septicemia prognostic score* » [30]. En pratique, sont de mauvais pronostic les éléments cliniques suivants : le jeune âge (< 1 an), la rapidité d'évolution, l'absence de syndrome méningé et la sévérité du choc [2] [28]. L'importance des lésions cutanées et des ischémies distales est à prendre en compte pour le choix des thérapeutiques à mettre en œuvre ; certains enfants ont des lésions nécrotiques étendues sans ischémie distale, d'autres des signes d'ischémie (proscrire les liens serrés et les prélèvements capillaires), parfois sévères, sans lésions purpuriques importantes. Toutes les associations sont possibles.

La prise en charge d'un enfant ayant un PF comporte plusieurs étapes.

### Transport de l'enfant

Le traitement impose le transfert dans une unité de réanimation ayant l'expérience du PF : le médecin régulateur du Samu envoie sur place une équipe du Smur (avec un pédiatre s'il s'agit d'un jeune enfant [26]). Le transfert d'un patient ayant un PF, que ce soit du domicile vers l'hôpital ou d'un service d'accueil des urgences vers un service de réanimation, ne peut se faire qu'après une mise en condition initiale ; en effet, le transport d'un malade dont l'état hémodynamique n'est pas au moins partiellement stabilisé lui fait courir un risque [8] [26]. Dans la série londonienne de 51 enfants en état critique (dont 47 % d'IM), le transport réalisé par une équipe spécialisée en réanimation pédiatrique était bien supporté ; pourtant, 84 % étaient intubés, 73 % avaient un cathéter veineux central et 86 % un cathéter artériel [31]. Le traitement initial doit être mis en œuvre avec l'aide téléphonique des médecins du service de réanimation destinataire qu'il importe de prévenir dès l'admission du malade ; il faut aussi disposer d'algorithmes tels que ceux largement diffusés au Royaume-Uni [18] [26].

Le traitement du PF repose avant tout sur des moyens conventionnels.

### Traitements conventionnels

L'antibiothérapie, la corticothérapie, le traitement du choc, et les mesures générales doivent être rapidement mis en œuvre. Leur efficacité n'est pas discutée, et la précocité du traitement influence le pronostic comme le suggère une étude : chez des enfants ayant une septicémie à méningocoque, le délai médian entre le début de la maladie et la mise en route du traitement était de 12 heures chez les 29 enfants survivants et de 18 heures chez les enfants décédés ( $p < 0,01$ ) [24].

#### Antibiothérapie

Elle fait appel aux céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération (céfotaxime ou ceftriaxone).

#### Hémisuccinate d'hydrocortisone

Au cours du PF, son administration, à la posologie de  $100 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{j}^{-1}$  en 4 injections, a été recommandée par la Conférence de consensus de la société de réanimation de langue française (SRLF) d'octobre 2000 [32]. Trois études : 96 IM dont 29 avec hypotension (mortalité : 34,5 %) [24], 26 PF (mortalité : 30,8 %) [25], 72 IM dont 59 avec choc (mortalité : 24 %) [33] ont montré, à l'admission, des taux de cortisol significativement plus bas et des taux d'ACTH significativement plus élevés chez les non-survivants. Chez l'adulte en choc septique, la première étude démontrant un effet bénéfique des corticoïdes (hydrocortisone associée à la fluorocortisone) sur la mortalité vient d'être rapportée [34]. À ce jour, aucune étude n'a fait la preuve de l'efficacité (en termes de mortalité et de séquelles) des corticoïdes au cours du PF.

#### Immunoglobulines polyvalentes

D'après une méta-analyse récemment publiée, elles diminuent la mortalité du sepsis sévère et du choc septique (risque relatif RR : 0,60) [35]. Ceci n'a pas été confirmé par une étude prospective incluant 41 adultes ayant un sepsis sévère [36].

#### Mesures générales

La ventilation contrôlée (avec mise en place systématique d'une sonde gastrique) est très largement utilisée [5] [10] [26] en évitant les sédatifs (notamment le midazolam) avant la correction de l'hypovolémie. L'hypoglycémie doit être systématiquement recherchée, particulièrement chez le nourrisson, et corrigée, ce qui améliore parfois l'état hémodynamique de façon spectaculaire ; il en est de même des autres troubles métaboliques, notamment de l'hypocalcémie présente dans 70 % des cas [37] (tableau II) [2] [5] [10] [26].

**Tableau II. Correction des troubles métaboliques au cours du purpura fulminans.**

	Définition	Traitement

Hypoglycémie	Glucose < 0,55 g·L <sup>-1</sup>	3 mL·kg <sup>-1</sup> de glucose 10 % IVD, puis perfusion
Hypocalcémie	Calcium total < 80 mg·L <sup>-1</sup> Ca <sup>++</sup> < 40 mg·L <sup>-1</sup>	0,1 mL·kg <sup>-1</sup> de Ca Cl <sub>2</sub> 10 % en 30' IV
Acidose métabolique*	pH < 7,2	1 mL·kg <sup>-1</sup> de bicarbonate 8,4 % en 20' IV
Hypokaliémie*	K <sup>+</sup> < 3,5 mEq·L <sup>-1</sup>	0,25 mEq·kg <sup>-1</sup> en 30' IV, sous contrôle ECG
Hypomagnésémie*	Mg <sup>++</sup> < 18 mg·L <sup>-1</sup>	0,2 mL·kg <sup>-1</sup> de MgSO <sub>4</sub> 50 % en 30' IV
Hypophosphorémie*	Phosphore < 22 mg·L <sup>-1</sup>	0,2 mL·kg <sup>-1</sup> de phosphate de sodium en 30' IV
* la correction n'est pas systématique. NB : estimation du poids (entre 1 et 10 ans) = 2 x (âge en années + 4).		

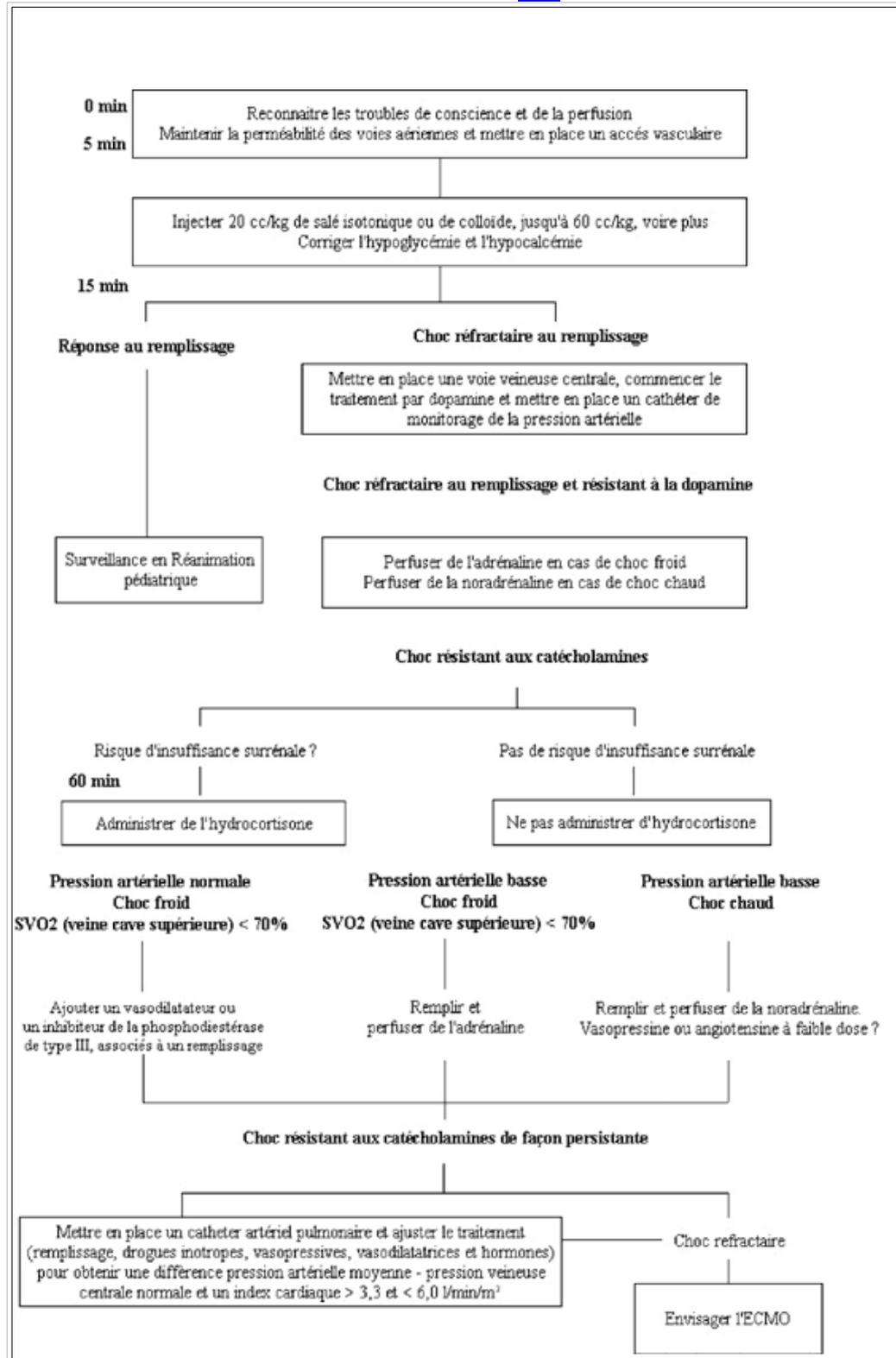
### Traitement du choc

Le but est de restaurer la perfusion et l'oxygénation tissulaire [10] [26]. La pression artérielle moyenne (PAM), reflet de la pression de perfusion, est plus intéressante à surveiller que la pression artérielle systolique. La pression artérielle diastolique renseigne sur les résistances vasculaires systémiques, et la diurèse (la mise en place d'une sonde vésicale est nécessaire) est le témoin d'une bonne perfusion rénale [5] [10] [23] [26]. Enfin, l'index cardiothoracique (ICT) mesuré sur le cliché de thorax de face, oriente de façon simple vers une hypovolémie (ICT < 0,40) ou une incompetence myocardique (ICT > 0,55) [38]. Il faut disposer d'au moins deux voies d'abord périphériques, et très rapidement d'une voie veineuse profonde pour la mesure de la pression veineuse centrale et de la saturation en O<sub>2</sub> du sang veineux cave supérieur, et l'utilisation des catécholamines vasoconstrictrices [10] [26] [38] [39]. En cas d'abord vasculaire difficile chez l'enfant, la voie intra-osseuse doit être utilisée afin de ne pas retarder le traitement [5] [10]. Les algorithmes tels que celui de la Conférence de consensus de la SRLF [39] ou celui de la « Task Force » [10] sont simples à utiliser (figure 2) ; le remplissage vasculaire, aussi rapide que possible, est habituellement effectué par les colloïdes [38], initialement par un hydroxyéthylamidon sans dépasser 35 mL·kg<sup>-1</sup> dans les premières 24 heures, puis 20 mL·kg<sup>-1</sup>·j<sup>-1</sup> (en préférant les amidons à faible degré de substitution comme l'Hesteril<sup>®</sup> ou le Voluven<sup>®</sup>), puis par de l'albumine à 4 % (parfois utilisée d'emblée [10]) ; le plasma frais congelé est peu utilisé comme soluté de remplissage [2] mais parfois pour corriger la CIVD [2] [10] [26]. Quant aux solutés salés hypertoniques (Rescue Flow<sup>®</sup>), leur place est encore à préciser [40].

Après chaque bolus de 20 mL·kg<sup>-1</sup>, l'effet sur l'hémodynamique, et notamment sur la réduction de la tachycardie et l'amélioration de l'état de conscience et de la perfusion périphérique, doit être évalué, et les signes de surcharge (gros foie, bruit de galop, râles crépitants et augmentation des besoins en O<sub>2</sub>) doivent être recherchés [5] [10] [26] [38]. Il faut souvent jusqu'à 60 mL·kg<sup>-1</sup> de remplissage durant la première heure, 120 mL·kg<sup>-1</sup> durant les 4 à 6 heures suivantes, et parfois 200 mL·kg<sup>-1</sup> (soit près de 3 masses sanguines) durant les 24 premières heures [2] [28]. La dopamine est utilisée en cas de signes de choc persistant malgré un remplissage de 60 mL·kg<sup>-1</sup> [10] [39]. En cas d'inefficacité, les drogues les plus utilisées sont la dobutamine et la noradrénaline (cette dernière, notamment, en cas de « choc chaud » [10]), souvent en association. L'adrénaline, proposée en cas d'incompétence myocardique résistante à la dopamine puis la dobutamine [39], notamment en cas de « choc

froid » [10], a des effets délétères sur la circulation splanchnique [10]. La place des autres agents vaso-actifs (figure 2) n'est pas encore clairement établie [10] [39]. La mesure des paramètres hémodynamiques par échocardiographie Doppler [10] [39] permet de mieux préciser les indications des catécholamines et de suivre l'évolution du profil hémodynamique ; l'examen échocardiographique renseigne sur l'état volémique (précharge), la fonction myocardique par la mesure de la fraction de raccourcissement du ventricule gauche, et indirectement sur le niveau des résistances vasculaires systémiques ; l'écho-Doppler permet la mesure du débit cardiaque.

**Figure 2.**  
**Stratégie thérapeutique dans le choc septique d'après les recommandations de la**  
**« Task Force » [10].**



L'efficacité du traitement est jugée sur les paramètres cliniques et paracliniques cités ci-dessus : il importe de se

fixer précocement des objectifs thérapeutiques [10], tels que ceux proposés dans le [tableau III](#). La surveillance invasive de la pression artérielle recommandée par la « Task Force » au cours du choc [10] septique nous paraît dangereuse au cours du PF, en raison du risque d'ischémie distale. La mise en place d'un cathéter artériel pulmonaire est recommandée par la « Task Force » en cas de choc septique persistant malgré un traitement guidé par l'examen clinique, la mesure de la PA, l'échocardiographie et l'analyse de la saturation en O<sub>2</sub> du sang artériel et veineux cave supérieur [10]. Le PF survenant souvent chez le nourrisson, cela n'est pas toujours possible. Enfin, la surveillance des lactates est utile, les survivants ayant des taux plus bas et surtout se normalisant après 24 heures, par comparaison aux non-survivants.

**Tableau III. Buts du traitement conventionnel du choc septique.**

Élément à corriger	Objectifs
<b>A</b> : airway	- Liberté des voies aériennes
<b>B</b> : breathing	- SpO <sub>2</sub> > 92 %
<b>C</b> : circulation	- PAM > 70-80 mmHg (adulte) > 60 mmHg (4 à 10 ans) > 50 mmHg (6 mois à 4 ans) > 40 mmHg (0 à 6 mois) - PVC : 8 à 12 mmHg - Diurèse > 1 mL.k <sup>-1</sup> .h <sup>-1</sup>
<b>D</b> : delivery	- Hémoglobine > 10 g.dL <sup>-1</sup> - SvO <sub>2</sub> > 70 %
<b>E</b> : extraction	- pH > 7,4 - Lactatémie normale
PAM : pression artérielle moyenne ; SpO <sub>2</sub> : saturation en oxygène ; PVC : pression veineuse centrale ; SvO <sub>2</sub> : saturation en O <sub>2</sub> du sang veineux cave supérieur.	

#### Traitements non-conventionnels

Il s'agit de traitements coûteux dont l'efficacité repose sur des arguments physiopathologiques et non sur des études scientifiquement recevables [1] [2] [7].

#### Médicaments agissant sur la cascade inflammatoire

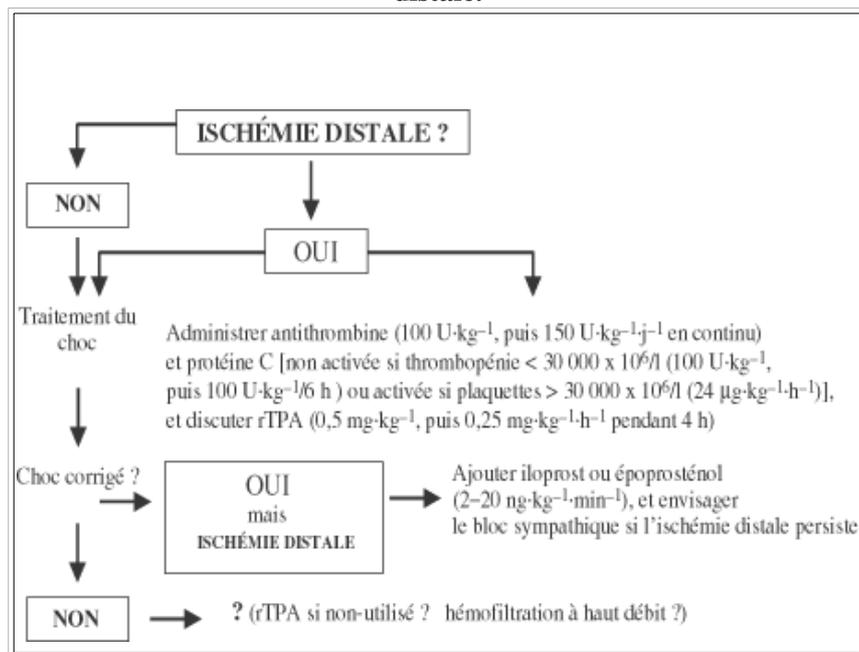
Aucun n'est efficace, qu'il s'agisse des anticorps anti-HA1A [6] ou de la protéine recombinante augmentant la bactéricidie et la perméabilité (rBPI) [41]. Quant à l'épuration extra-rénale (hémodiafiltration à haut volume notamment, soit > 35 mL.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>), sa place, en dehors de l'insuffisance rénale secondaire à l'état de choc (hémodiafiltration) et la surcharge hydrosodée, n'est pas connue.

#### Moyens destinés à corriger les anomalies de l'hémostase

L'exsanguinotransfusion (ou la plasmaphérèse) n'a pas d'efficacité démontrée [1]. L'administration d'AT ou de PC activée ou non (seules ou associées), qui repose sur la diminution des taux plasmatiques de ces protéines au cours des CIVD septiques (leur baisse étant liée à la gravité [14]), n'a pas fait l'objet d'études randomisées au cours du PF. Au cours du sepsis sévère de l'adulte, l'administration d'AT ne diminue pas la mortalité [42]. La PC non-activée a

fait l'objet de deux publications récentes. White et al. [43], sur une série de 36 patients, faisaient état d'une diminution de la mortalité et du taux d'amputation : il s'agissait d'une étude ouverte dont les conclusions sont discutables. Hazelzet et al. [44] ont réalisé une étude randomisée et contrôlée chez 40 enfants ayant un PF : la mortalité et le taux d'amputation n'étaient pas plus bas dans le groupe traité que dans le groupe placebo. Cette molécule semblerait avoir une efficacité meilleure lorsqu'elle est administrée précocement [43]. La PC activée diminue la mortalité du sepsis de l'adulte ; elle a des effets non seulement anticoagulant et profibrinolytique mais aussi anti-inflammatoires très intéressants [45]. D'autres auteurs ont montré, à partir de biopsies de lésions purpuriques, que l'expression de la thrombomoduline et du récepteur endothélial de la PC étaient abaissés au cours du PF, ce qui suggère une altération de l'activation de la PC [46]. Elle a été utilisée récemment chez quatre adultes ayant un PF (dont 2 avec thrombopénie  $< 30\,000 \times 10^6/l$  plaquettes) avec un effet bénéfique sur l'extension des nécroses cutanées ; l'effet bénéfique rapporté par les auteurs est à confirmer [47]. L'activateur tissulaire du plasminogène (rTPA) a fait l'objet d'une étude rétrospective récente colligeant 60 cas de PF : l'impression d'amélioration du choc et de moindre gravité des amputations nécessite d'autres études évaluant le rapport bénéfice-risque (notamment d'hémorragie intracérébrale) [48]. Enfin, l'utilisation du TFPI (*tissue factor pathway inhibitor*), en cours d'évaluation au cours du choc septique de l'adulte, pourrait être proposée en raison du déséquilibre entre l'expression du facteur tissulaire et la concentration en TFPI décrit au cours du PF [1]. La récente conférence de consensus de la SRLF n'a recommandé l'utilisation d'aucun de ces traitements au cours des CIVD septiques en général, et du PF en particulier [49]. L'AT et la PC (la forme activée est moins coûteuse que la forme non-activée) sont, cependant, parfois utilisées, notamment en cas de lésions ischémiques sévères (*figure 3*).

**Figure 3. Proposition d'utilisation des traitements non-conventionnels en cas de purpura fulminans avec ischémie distale.**



#### Autres traitements

Pour induire une vasodilatation, le produit le plus utilisé est la prostacycline (ou un analogue, l'iloprost) qui ne peut être administrée qu'après restauration d'une hémodynamique centrale satisfaisante ; le bloc sympathique peut être envisagé en tenant compte du risque d'hématome [7] (*figure 3*). Enfin, la fasciotomie (en cas d'œdèmes compressifs) est proposée par certaines équipes, mais rarement réalisée (sauf en cas de syndrome de Volkmann, exceptionnel), et la place de l'oxygénothérapie hyperbare (sur les lésions ischémiques) et de l'oxygénation extracorporelle (en cas de choc réfractaire) n'est pas établie [7] [10].

## ÉVOLUTION

Dans les formes graves, les deux tiers des décès surviennent dans les 18 premières heures suivant l'admission [2]. Les enfants qui survivent 24-48 heures après l'admission peuvent présenter des défaillances d'organes (syndrome de détresse respiratoire aiguë, insuffisance rénale) nécessitant une prise en charge spécifique [2] [5]. La guérison est obtenue le plus souvent sans séquelles viscérales, notamment neurologiques. En revanche, les lésions ischémiques peuvent nécessiter des amputations secondaires de membres [9]. Les greffes cutanées et le traitement orthopédique

doivent être réalisées par une équipe spécialisée incluant un chirurgien plasticien. Quatre à 10 jours après le début de la maladie, 10 à 20 % des patients présentent une recrudescence de la fièvre accompagnée d'un rash maculopapuleux et parfois d'arthrite ou de péricardite non septiques et répondant bien au traitement par l'aspirine [2]. À distance, de rares atteintes osseuses (infarctus liés à la CIVD) avec déformations ou troubles de croissance des membres ont été observées [2] [9], de même qu'une désaturation en oxygène induite par l'exercice [50]. Un suivi psychologique de ces enfants et de leur parents est nécessaire, 62 % des enfants et 48 % de leurs mères ayant des symptômes de syndrome de stress post-traumatique [51].

## Traitement préventif des infections à méningocoques

### Prophylaxie

La circulaire du 15 juillet 2002 relative à la prophylaxie des IM invasives remplace celle de 1990 et modifie celle du 8 novembre 2001 [27]. La prophylaxie des IM chez les sujets contacts (incluant le personnel soignant, seulement s'il a réalisé du bouche-à-bouche ou une intubation sans masque de protection) fait appel à l'antibiothérapie (avant tout la rifampicine : 600 mg 2 fois par jour pendant 2 jours chez l'adulte ou 10 mg·kg<sup>-1</sup> 2 fois/j chez l'enfant de 1 mois à 12 ans, et 5 mg·kg<sup>-1</sup> 2 fois/j chez l'enfant de moins d'un mois, la ciprofloxacine chez l'adulte seulement en dose unique de 500 mg a une efficacité de 90 %, la spiramycine pendant 5 jours est aussi efficace) pour le méningocoque B, associée à la vaccination pour les méningocoques A, C, Y et W135. Elle a pour objectif d'éviter les cas secondaires dont la fréquence est estimée à environ 5 % du nombre total de cas et qui apparaissent pour 60 % des cas dans la semaine et pour 87 % des cas dans les 15 jours suivant le cas index [18] [27] ; la déclaration à la DDASS est obligatoire et doit donc être faite le plus rapidement possible. La nouvelle circulaire ne recommande plus de prescrire une antibioprophylaxie aux malades ayant reçu une antibiothérapie curative [27].

### Vaccination

En France, on dispose du vaccin polysaccharidique A + C, peu immunogène avant l'âge de 18 mois, et du vaccin anti-méningocoque C conjugué à la protéine mutante de la toxine diphtérique CRM<sup>197</sup> (Meningitec™, Meninvact™, Menjugate™), efficace à partir de l'âge de 2-3 mois. Il n'existe pas de vaccin contre le méningocoque du groupe B, le plus fréquent en France.

## CONCLUSION

Le PF, maladie surtout pédiatrique, a vu ces dernières années son incidence annuelle augmenter. Sa mortalité et sa morbidité restent élevées, et son traitement est essentiellement symptomatique. Tout doit être fait pour que les IM soient reconnues précocement, et traitées par antibiotique avant l'apparition du choc. Ceci nécessite une bonne formation des médecins et une meilleure information du public. Il faudrait, comme au Royaume-Uni et en Norvège, apprendre aux parents à faire le test de la vitropression, et mettre en place des réseaux de prise en charge des formes graves d'IM.

## RÉFÉRENCES

- 1  
Leclerc F, Cremer R, Noizet O, et al. Particularités pédiatriques des coagulations intravasculaires disséminées. Réanimation 2002 ; 11 : 656-66.
- 2  
Van Deuren M, Brandtzaeg P, van der Meer JWM. Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. Clin Microbiol Rev 2000 ; 13 : 144-66.
- 3  
Kirsh EA, Barton RP, Kitchen L, et al. Pathophysiology, treatment and outcome of meningococemia: a review and recent experience. Pediatr Infect Dis J 1996 ; 15 : 967-78.
- 4  
Bonmarin I, Perrocheau A, Levy-Bruhl D. Les infections à méningocoque en France : évolution en 2000 et 2001. BEH 2002 ; 25 : 123-6.

5

Hodgetts TJ, Brett A, Castle N. The early management of meningococcal disease. *J Accid Emerg Med* 1998 ; 15 : 72-6.

6

Derkx B, Wittes J, McCloskey R. Randomized, placebo-controlled trial of HA-1A, a human monoclonal antibody to endotoxin, in children with meningococcal septic shock. European Pediatric Meningococcal Septic Shock Trial Study Group. *Clin Infect Dis* 1999 ; 28 : 770-7.

7

Leclerc F, Leteurtre S, Cremer R, et al. Do new strategies in meningococemia produce better outcomes? *Crit Care Med* 2000 ; 28 Suppl 9 : 60-3.

8

Booy R, Habibi P, Nadel S, et al. Reduction in case fatality rate from meningococcal disease associated with improved healthcare delivery. *Arch Dis Child* 2001 ; 85 : 386-90.

9

Cremer R, Leclerc F, Jude B, et al. Are there specific haemostatic abnormalities in children surviving septic shock with purpura and having skin necrosis or limb ischaemia that need skin grafts or limb amputations ? *Eur J Pediatr* 1999 ; 158 : 127-32.

10

Carcillo JA, Fields AI, American College of Clinical Care Medicine Task Force Committee Members. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients septic shock. *Crit Care Med* 2002 ; 30 : 1365-78.

11

Hackett SJ, Guiver M, Marsh J, et al. Meningococcal bacterial DNA load at presentation correlates with disease severity. *Arch Dis Child* 2002 ; 86 : 44-6.

12

Thiru Y, Pathan N, Bignall S, et al. A myocardial cytotoxic process is involved in the cardiac dysfunction of meningococcal septic shock. *Crit Care Med* 2000 ; 28 : 2979-83.

13

Briassoulis G, Narlioglou M, Zavras N, et al. Myocardial injury in meningococcus-induced purpura fulminans in children. *Intensive Care Med* 2001 ; 27 : 1073-82.

14

Leclerc F, Hazelzet J, Jude B, et al. Protein C and S deficiency in severe infectious purpura of children: a collaborative study of 40 cases. *Intensive Care Med* 1992 ; 18 : 202-5.

15

Holland PC, Thompson D, Hancock S, et al. Calciphylaxis, proteases, and purpura: an alternative hypothesis for the severe shock, rash, and hypocalcemia associated with meningococcal septicemia. *Crit Care Med* 2002 ; 30 : 2757-61.

16

Vermont CL, de Groot R, Hazelzet JA. Bench-to-bedside review: genetic influences on meningococcal disease. *Crit Care* 2002 ; 6 : 60-5.

17

Harding D, Baines PB, Brull D, et al. Severity of meningococcal disease in children and the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165 : 1103-6.

18 Cartwright KAV. Early management of meningococcal disease. *Infect Dis Clin North Am* 1999 ; 13 : 661-84.

19

Kuppermann N, Malley R, Inkelis SH, et al. Clinical and hematologic features do not reliably identify children with unsuspected meningococcal disease. *Pediatrics* 1999 ; 103 : e20.

- 20  
Inkelis SH, O'Leary D, Wang VJ, et al. Extremity pain and refusal to walk in children with invasive meningococcal disease. *Pediatrics* 2002 ; 110 : e3.
- 21  
Mandl KD, Stack AM, Fleisher GR. Incidence of bacteremia in infants and children with fever and petechiae. *J Pediatr* 1997 ; 131 : 398-404.
- 22  
Granier S, Owen P, Pill R, Jacobson L. Recognising meningococcal disease in primary care: qualitative study of how general practitioners process clinical and contextual information. *BMJ* 1998 ; 316 : 276-9.
- 23  
Martinot A, Leclerc F, Cremer R, et al. Sepsis in neonates and children: definitions, epidemiology, and outcome. *Pediatr Emerg Care* 1997 ; 13 : 277-81.
- 24  
Nadel S, Britto J, Booy R, et al. Avoidable deficiencies in the delivery of health care to children with meningococcal disease. *J Accid Emerg Med* 1998 ; 15 : 298-303.
- 25  
Brogan PA, Raffles A. The management of fever and petechiae: making sense of rash decisions. *Arch Dis Child* 2000 ; 83 : 506-7.
- 26  
Pollard AJ, Britto J, Nadel S, et al. Emergency management of meningococcal disease. *Arch Dis Child* 1999 ; 80 : 290-6.
- 27  
Prophylaxie des infections invasives à méningocoques. Circulaire n° DGS/SD5C/2002/400 du 15 juillet 2002. *BEH* 2002 ; 39 : 189-95.
- 28  
Leclerc F, Cremer R, Leteurtre S, et al. Scores de gravité à l'admission des méningococcémies. *Réanim Urgences* 1999 ; 8 : 33-41.
- 29  
Leteurtre S, Leclerc F, Martinot A, et al. Can generic scores (PRISM, PIM) replace specific scores in predicting the outcome of presumed meningococcal septic shock in children? *Crit Care Med* 2001 ; 29 : 1239-46.
- 30  
Peters MJ, Ross-Russell RI, White D, et al. Early severe neutropenia and thrombocytopenia identifies the highest risk cases of severe meningococcal disease. *Pediatr Crit Care Med* 2001 ; 2 : 225-31.
- 31  
Britto J, Nadel S, Maconochie I, et al. Morbidity and severity of illness during interhospital transfer: impact of a specialised paediatric retrieval team. *BMJ* 1995 ; 311 : 836-9.
- 32  
Fourrier F, Bricard H, Cohen Y, et al. Corticothérapie au cours du choc septique et du syndrome de détresse respiratoire aiguë. *Réanim Urgences* 2000 ; 9 : 597-603.
- 33  
De Kleijn ED, Joosten KF, Van Rijn B, et al. Low serum cortisol in combination with high adrenocorticotrophic hormone concentrations are associated with poor outcome in children with severe meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 2002 ; 21 : 330-6.
- 34  
Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002 ; 288 : 862-71.
- 35

Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, et al. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2000 ; 2 : CD001090.

36

Tugrul S, Ozcan PE, Akinci O, et al. The effects of IgM-enriched immunoglobulin preparations in patients with severe sepsis [ISRCTN28863830]. *Crit Care* 2002 ; 6 : 357-62.

37

Baines PB, Thomson APJ, Fraser WD, et al. Hypocalcaemia in severe meningococcal infections. *Arch Dis Child* 2000 ; 83 : 510-3.

38

Recommandations pour la pratique clinique. Remplissage vasculaire au cours des hypovolémies relatives ou absolues. *Réanim Urgences* 1997 ; 6 : 335-41.

39

Raphaël JC, Bellissant E, Bonmarchand G, et al. Utilisation des catécholamines au cours du choc septique (adultes-enfants). *Réanim Urgences* 1996 ; 5 : 441-50.

40

Oliveira RP, Velasco I, Soriano F, et al. Clinical review: hypertonic saline resuscitation in sepsis. *Crit Care* 2002 ; 6 : 418-23.

41 Levin M, Quint PA, Goldstein B, et al. Recombinant bactericidal/permeability-increasing protein (rBPI<sub>21</sub>) as adjunctive treatment for children with severe meningococcal sepsis: a randomised trial. *Lancet* 2000 ; 356 : 961-7.

42

Warren BL, Eid A, Singer P, et al. High-dose antithrombin III in severe sepsis. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001 ; 286 : 1869-78.

43

White B, Livingstone W, Murphy C, et al. An open-label study of the role of adjuvant hemostatic support with protein C replacement therapy in purpura fulminans-associated meningococemia. *Blood* 2000 ; 96 : 3719-24.

44

Hazelzet JA, de Kleijn ED, de Groot R. Endothelial protein C activation in meningococcal sepsis. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 1776-7.

45

Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 699-709.

46

Faust SN, Levin M, Harrison OB, et al. Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 408-16.

47

Bachli EB, Vavricka SR, Walter RB, et al. Drotrecogin alfa (activated) for the treatment of meningococcal purpura fulminans. *Intensive Care Med* ; 2003 ; 29 : 337.

48

Zenz W, Zöhrer B, Faust S, et al for the meningococcal thrombolysis study group. Use of tissue plasminogen activator in children with fulminant meningococcaemia [abstract]. *Intensive Care Med* 2000 ; 26 Suppl 3 : A 241.

49

Bollaert PE, Annane D, Aube H, et al. Coagulations intravasculaires disséminées (CIVD) en réanimation : définition, classification et traitement (à l'exception des cancers et hémopathies malignes). *Réanimation* 2002 ; 11 : 567-74.

50

Plotz FB, van Vught H, Uiterwaal CS, et al. Exercise-induced oxygen desaturation as a late complication of meningococcal septic shock syndrome. *JAMA* 2001 ; 285 : 293-4.

51

Judge D, Nadel S, Vergnaud S, et al. Psychiatric adjustment following meningococcal disease treated on a PICU. Intensive Care Med 2002 ; 28 : 648-50.