

Purpura fulminans

Nicolas de Prost

Médecine Intensive Réanimation,
Hôpital Henri Mondor, Créteil



CArdiovascular and Respiratory
Manifestations of Acute lung
injury and Sepsis

Liens d'intérêt

- Pas de conflit d'intérêt à titre personnel
- En tant que président de l'Institut Maurice Rapin: soutien financier de Pfizer, Eumedica, MSD

- Homme 50 ans
- Pas d'antécédent
- Toux, fièvre, myalgies
- Au SAU:
 - Hypotension
 - Hyperlactatémie: 9 mM
 - CIVD biologique
 - Défaillance multiviscérale
 - Nécrose cutanée étendue
 - PCR cutanée + *N. meningitidis*
 - Décès à J6 de l'admission



Purpura fulminans



Survenue brutale

Purpura extensif
Choc septique
+/- méningite

Microbiologie

N. meningitidis
S. pneumoniae
Autres

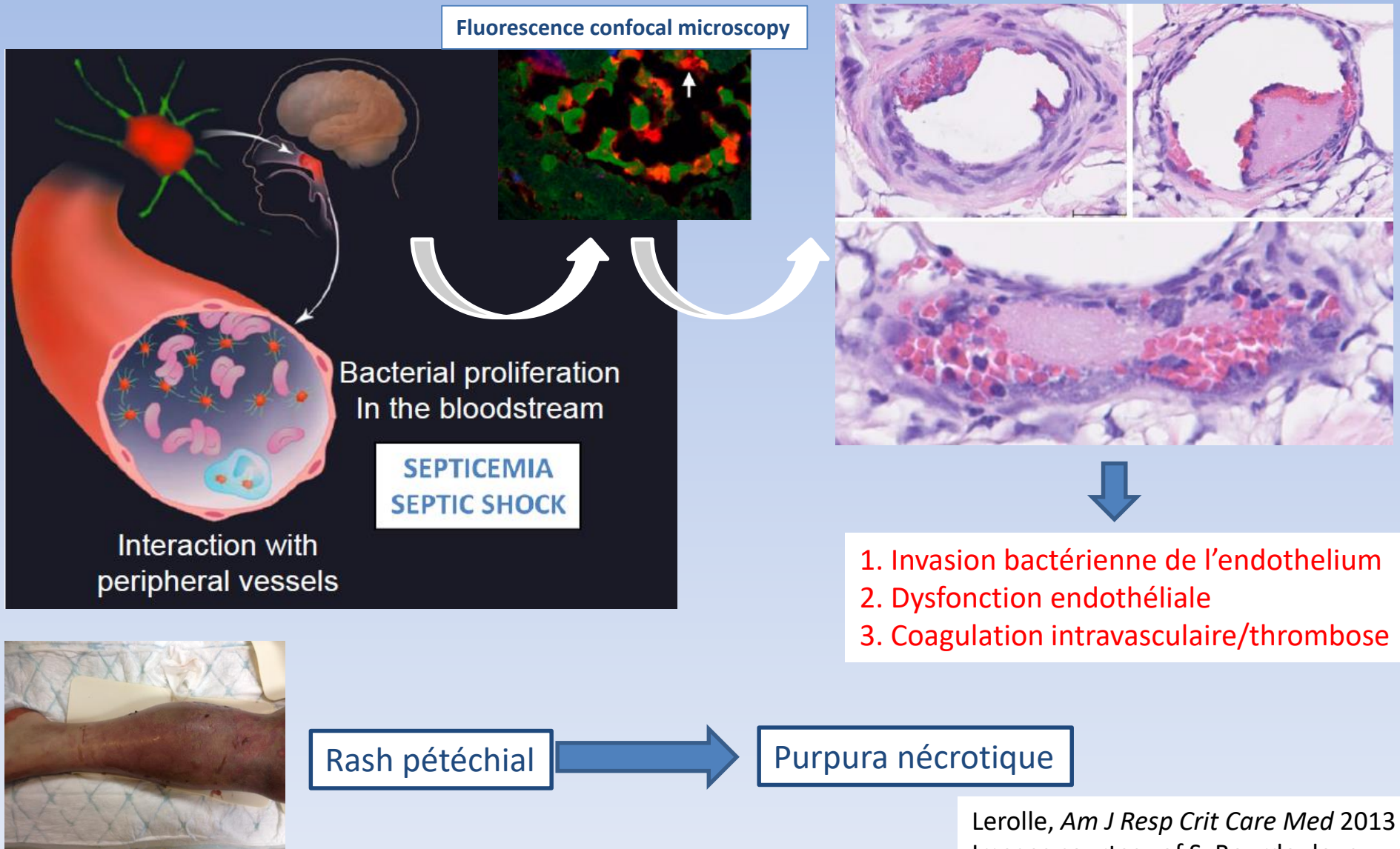
Mortalité=50%
Handicap/séquelles



- Physiopathologie
- Épidémiologie
- Présentation clinique
- Prise en charge
- Pronostic à court et long termes

- **Physiopathologie**
- Epidémiologie
- Présentation clinique
- Prise en charge
- Pronostic à court et long termes

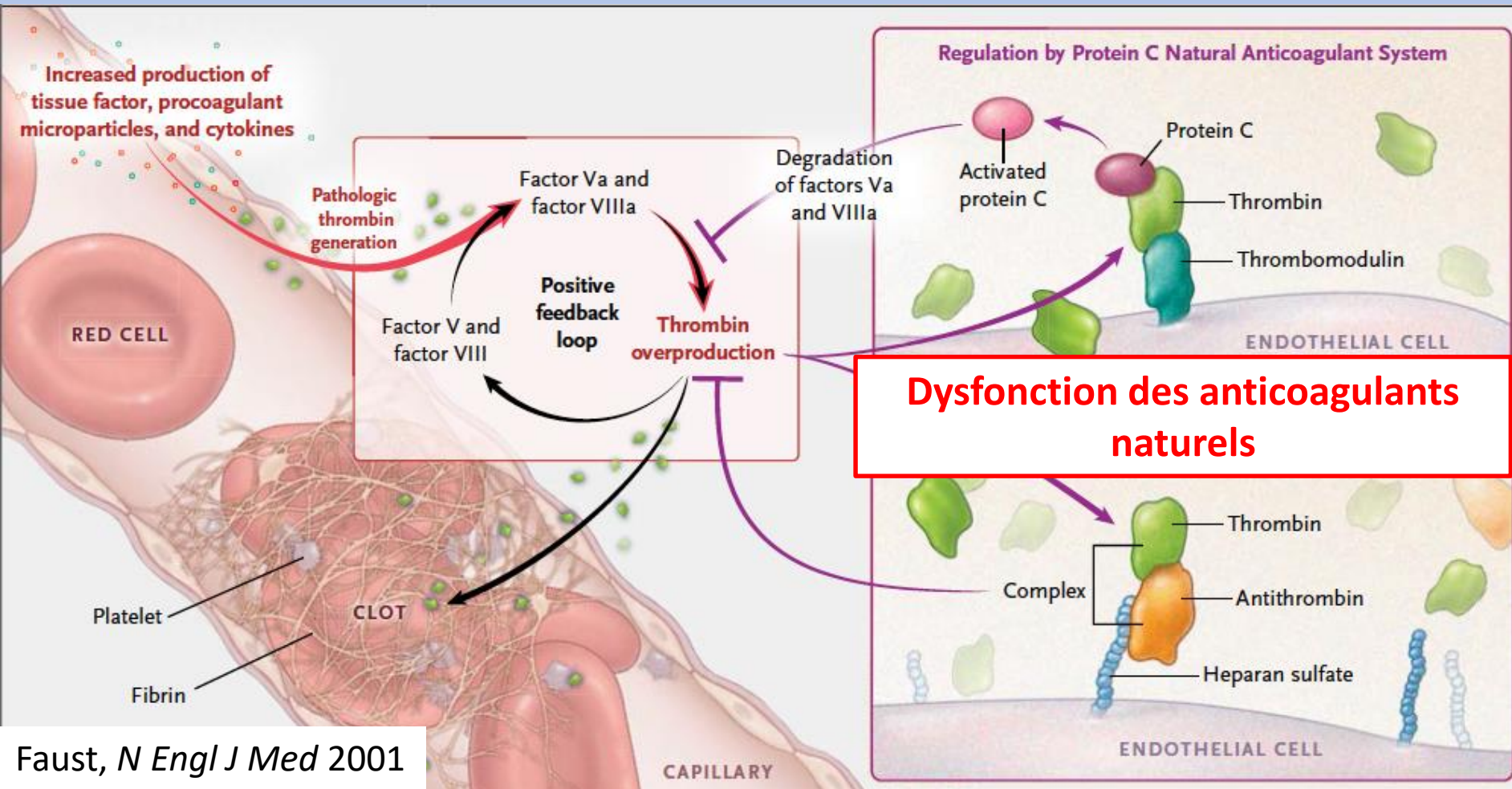
De la méningococcémie au purpura fulminans



La thrombose microvasculaire nécessite deux conditions :

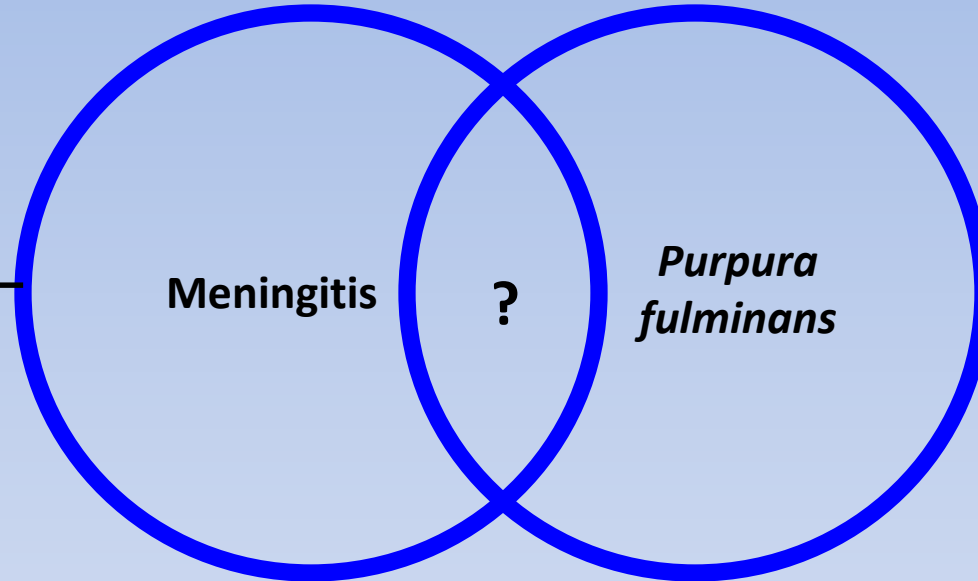
- Activation de la coagulation
- Altérations endothéliales

- La thrombose microvasculaire nécessite deux conditions :**
- Activation de la coagulation
 - Altérations endothéliales



- Physiopathologie
- **Epidémiologie**
- Présentation clinique
- Prise en charge
- Pronostic à court et long termes

Méningite vs. *Purpura fulminans*



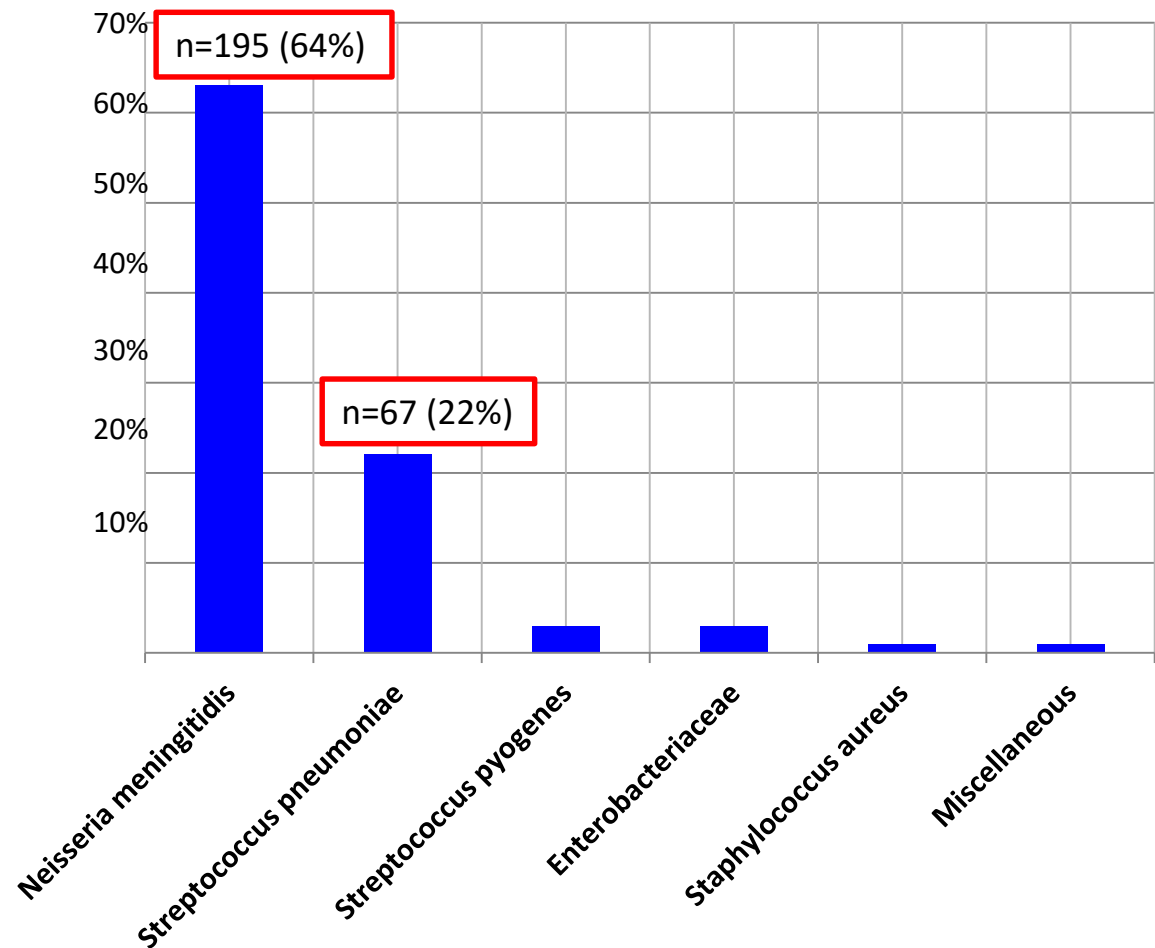
	« Rash »	« choc »
Van de Beek <i>NEJM</i> , 2004	26% (176/683) Nm 63% Sp 2%	29% (201/696) Nm 18% Sp 38%
Bijlsma <i>Lancet</i> , 2016	8% (116/1412)	38% (530/1412)

Méningite cytologique
45% of 55% patients
ayant eu une PL
Contou, *ICM* 2019

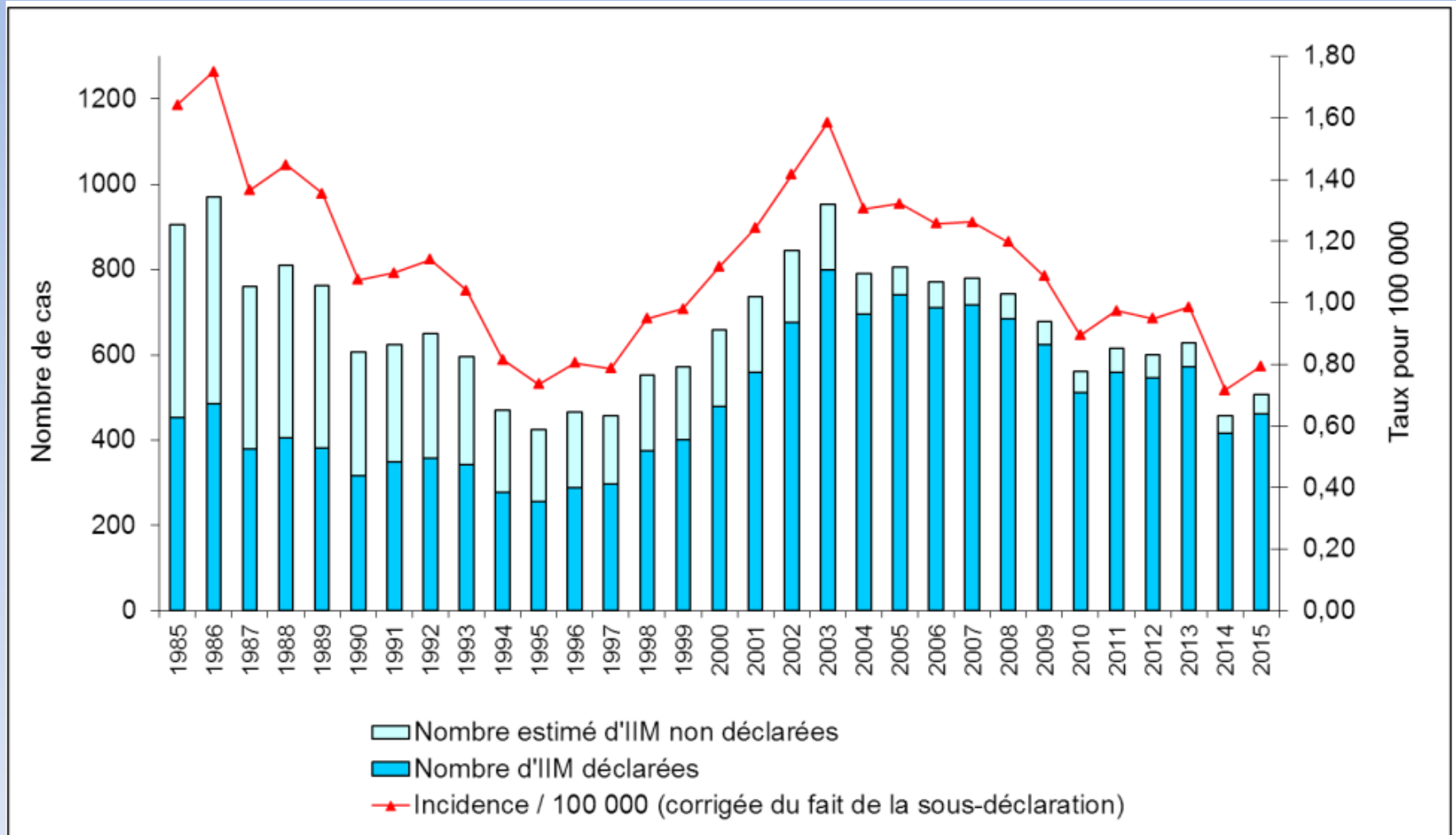
Clinical spectrum and short-term outcome of adult patients with purpura fulminans: a French multicenter retrospective cohort study

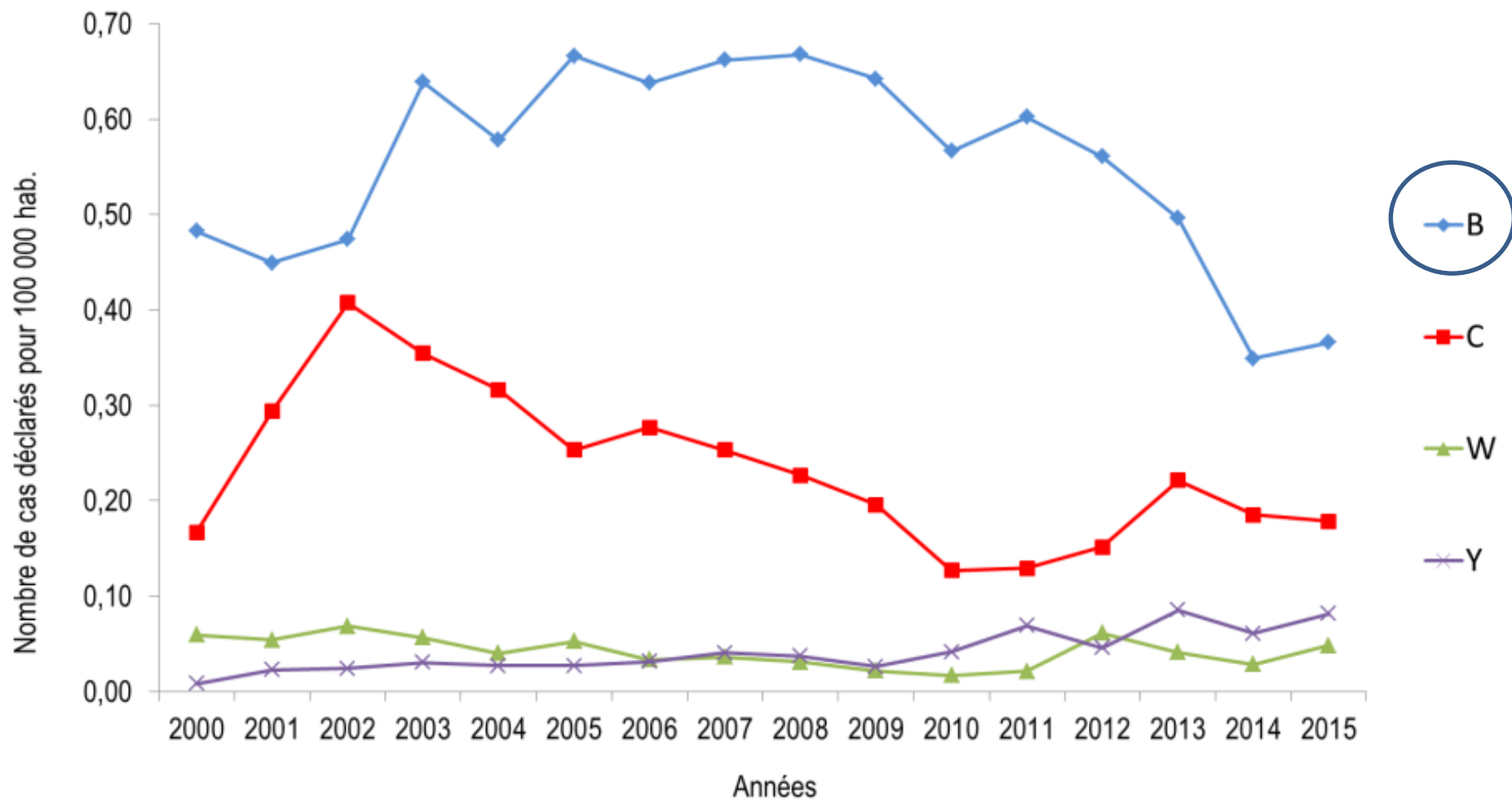
Damien Contou^{1,2*}, Romain Sonnevile³, Florence Canoui-Poitrine^{4,5}, Gwenhaél Colin⁶, Rémi Coudroy^{7,8}, Frédéric Pène⁹, Jean-Marc Tadié¹⁰, Martin Cour¹¹, Gaëtan Béduneau¹², Antoine Marchalot¹³, Laurent Guérin¹⁴, Sébastien Jochmans¹⁵, Stephan Ehrmann¹⁶, Nicolas Terzi¹⁷, Sébastien Préau¹⁸, François Barbier¹⁹, Guillaume Schnell²⁰, Damien Roux²¹, Olivier Leroy²², Claire Pichereau²³, Elodie Gélisse²⁴, Lara Zafrani²⁵, Richard Layese⁴, Christian Brun-Buisson¹, Armand Mekontso Dessap¹ and Nicolas de Prost¹ for the Hopeful Study Group

- Cohorte nationale rétrospective
- 55 réanimations/ 17 années
- N=306



Infections invasives à méningocoque en France





- Physiopathologie
- Épidémiologie
- **Présentation clinique**
- Prise en charge
- Pronostic à court et long termes

Présentation clinique: purpura fulminans

- Tableau de choc septique
- + **lésions cutanées:**
 - Rash **pétéchial**
 - Gangrène **périphérique**
symétrique
 - Nécrose cutanée



Présentation clinique

	Survivants sans amputation (n=128)	Survivants amputés (n=51)	Décédés (n=127)	p
Age, années	25 [19-45]	41 [23-54]	43 [25-60]	<0.0001
SAPS 2	37 [31-47]	59 [51-66]	67 [58-81]	<0.0001
Asplénie	7 (5.5)	12 (23.5)	18 (14.2)	0.005
Pas de comorbidité	97 (75.8)	31 (60.8)	83 (65.4)	0.079
Céphalées	71 (55.5)	17 (33.3)	49 (38.6)	0.005
Purpura avant admission	109 (85.2)	36 (70.6)	90 (70.9)	0.015
Raideur de nuque	37 (29.4)	8 (15.7)	16 (12.6)	0.004
Globules blancs, $10^3 \cdot \text{mm}^{-3}$	15.5 [9.1-21.6]	12.0 [3.8-24.0]	5.8 [2.1-13.0]	<0.0001
Plaquettes, $10^3 \cdot \text{mm}^{-3}$	92 [58-120]	40 [19-59]	30.5 [19-62.5]	<0.0001
TP, %	38 [32-49]	28.5 [16-38]	21 [10-32.5]	<0.0001
Lactate artériel, mmol/L	5.0 [3.8-7.2]	6.5 [5.6-9]	10 [7.5-14.9]	<0.0001

Diagnostic microbiologique

- Hémoculture positive: 57%
- PL (56%) contributive: 51%
- PCR sur biopsie cutanée: très sensible

		No. of samples analysed	No. of positive samples (%)
Blood	Culture	17	0/17 (0)
	PCR (serum)	17	10/17 (58.8) ^a
Skin biopsy	Culture	34	5/34 (14.7)
	PCR	34	34/34 (100) ^b

- Physiopathologie
- Épidémiologie
- Présentation clinique
- **Prise en charge**
- Pronostic à court et long termes

Conseil supérieur d'hygiène publique de France

du 10 mars 2000

SUR LA CONDUITE IMMEDIATE A TENIR EN CAS DE SUSPICION CLINIQUE DE PURPURA FULMINANS :

En dehors du milieu hospitalier, tout malade présentant des signes infectieux et à l'examen clinique, lorsqu'il a été totalement dénudé, un purpura comportant au moins un élément nécrotique ou ecchymotique de diamètre supérieur ou égal à 3 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 ce quel que soit l'état hémodynamique du patient.

Il est recommandé d'utiliser :

soit la ceftriaxone

- * par voie intraveineuse en utilisant une forme appropriée (sans lidocaïne)

- * ou par voie intramusculaire

à la posologie de : 50 à 100 mg/kg chez le nourrisson et l'enfant sans dépasser 1 g
1 à 2 g chez l'adulte

soit le céfotaxime (SAMU, SMUR)

- * par voie intraveineuse en utilisant une forme appropriée (sans lidocaïne)

- * ou par voie intramusculaire

à la posologie de : 50 mg/kg chez le nourrisson et l'enfant sans dépasser 1 g
1 g chez l'adulte

ou à défaut l'amoxicilline

- * par voie intraveineuse

- * ou par voie intramusculaire

à la posologie de : 25 mg/kg ou 50 mg/kg (selon la voie d'administration) chez le nourrisson et l'enfant, sans dépasser 1 g

Antibiothérapie précoce

Early treatment with parenteral penicillin in meningococcal disease

Keith Cartwright, Sheena Reilly, Diana White, James Stuart

	No (%) positive	No (%) negative
<i>Blood culture</i> (n=331)		
Antibiotic:		
Given	4 (4.3)	89 (95.7)
Not given	111 (46.6)	127 (53.4)
$\chi^2 = 51.0, p < 0.00001$		

<i>Cerebrospinal fluid culture</i> (n=287)		
Antibiotic:		
Given	33 (41.8)	46 (58.2)
Not given	154 (71.6)	61 (28.4)
$\chi^2 = 21.0, p < 0.00001$		

Antibiothérapie précoce

Early treatment with parenteral penicillin in meningococcal disease

Keith Cartwright, Sheena Reilly, Diana White, James Stuart

	All cases (n=340)		Cases with haemorrhagic rash (n=177)	
	No (%) survived	No (%) died	No (%) survived	No (%) died
Antibiotic:				
Given	88 (95)	5 (5)	71 (95)	4 (5)
Not given	224 (91)	22 (9)	90 (88)	12 (12)
Not known		1		
Total	312 (92)	28 (8)	161 (91)	16 (9)
Relative risk (95% confidence interval)	0.60 (0.23 to 1.54)		0.45 (0.15 to 1.35)	

Effet limité (non
significatif) sur la
mortalité

Dans la cohorte nationale française

	Survivors without amputation (n=128)	Survivors with amputation (n=51)	Decedents (n=127)	Survivors without amputation (n=128)
Cs MG dans les 48 heures précédant l'admission	31 (24.2)	12 (23.5)	18 (14.2)	0.11
Ttt antibiotique avant l'admission	109 (85.2)	38 (74.5)	83 (65.4)	0.002

Cet effet disparaît en analyse multivariée

Prise en charge de la CIVD

OFFICIAL COMMUNICATION OF THE SSC

Guidance for diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation from harmonization of the recommendations from three guidelines

Role of plasma, fresh frozen plasma (FFP), coagulation factors, and platelets

Recommendations:

- 1 The **transfusion of platelets** is recommended in DIC patients with **active bleeding** and a **platelet count of $< 50 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$** or in those with a high risk of bleeding and a platelet count of **$< 20 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$** (low quality).
- 2 The administration of FFP may be useful in patients with active bleeding with either prolonged PT/APTT (> 1.5 times normal) or decreased fibrinogen ($< 1.5 \text{ g dL}^{-1}$). It should be considered in DIC patients requiring an invasive procedure with similar laboratory abnormalities (low quality).
- 3 The administration of fibrinogen concentrate or cryoprecipitate may be recommended in actively bleeding patients with persisting severe hypofibrinogenemia ($< 1.5 \text{ g L}^{-1}$) despite FFP replacement (low quality).
- 4 Prothrombin complex concentrate (PCC) may be considered in actively bleeding patients if FFP transfusion is not possible.

Anticoagulants

Recommendations:

- 1 **Therapeutic doses of heparin** should be considered in cases of DIC **where thrombosis predominates** (low quality). The use of low molecular weight heparin (LMWH) is preferred to the use of unfractionated heparin (UFH) in these cases (low quality).
- 2 Prophylaxis for VTE with prophylactic doses of UFH or LMWH is recommended in critically ill, non-bleeding patients with DIC (moderate and high quality, respectively), but there is no direct evidence of the effects of anticoagulants on DIC.

Soins de support: prise en charge des défaillances d'organe

- Suivant les recommandations mais...
 - Quand c'est possible: plus de fluides et **moins de vasopresseurs?**
 - Traiter **la dysfonction cardiaque** (myocardite) chez 1/3 des patients
 - Prendre en charge **l'insuffisance surrénale** (Waterhouse-Friderichsen syndrome)

LETTER

Invasive meningococcal disease-induced myocarditis in critically ill adult patients: initial presentation and long-term outcome



Thomas Madelaine^{1,2}, Martin Cour^{1,2}, Julien Bohé³, Bernard Floccard⁴, Serge Duperret⁵, Romain Hernu¹ and Laurent Argaud^{1,2*}

A CASE OF SUPRARENAL APOPLEXY.

By RUPERT WATERHOUSE, M.D. LOND.,
M.R.C.P. LOND.,

PATHOLOGIST AND ASSISTANT PHYSICIAN, ROYAL UNITED HOSPITAL,
BATH.

Mesures adjuvantes

Research

Open Access

Drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis presenting with purpura fulminans, meningitis, or meningococcal disease: a retrospective analysis of patients enrolled in recent clinical studies

Jean-Louis Vincent¹, Simon Nadel², Demetrios J Kutsogiannis³, RT Noel Gibney⁴, S Betty Yan⁵, Virginia L Wyss⁶, Joan E Bailey⁷, Carol L Mitchell⁸, Samiha Sarwat⁹, Stephen M Shinall¹⁰ and Jonathan M Janes¹¹

Crit Care 2005

Randomized, Placebo-Controlled Trial of HA-1A, a Human Monoclonal Antibody to Endotoxin, in Children with Meningococcal Septic Shock

Bert Derkx, Janet Wittes, Richard McCloskey, and the European Pediatric Meningococcal Septic Shock Trial Study Group*

From the Academic Medical Center, University of Amsterdam, Emma Children's Hospital AMC, Department of Pediatrics, Amsterdam, the Netherlands; Statistics Collaborative, Inc., Washington, D.C., USA; and Centocor, Inc., Malvern, Pennsylvania, USA

CID 1999

Recombinant bactericidal/permeability-increasing protein (rBPI₂₁) as adjunctive treatment for children with severe meningococcal sepsis: a randomised trial

Michael Levin, Peter A Quint, Brahm Goldstein, Phil Barton, John S Bradley, S D Shemie, Timothy Yeh, Sun Sook Kim, Daniel P Cafaro, Patrick J Scannon, Brett P Giroir, and the rBPI₂₁ Meningococcal Sepsis Study Group*

Lancet 2000

Soins de support

- **Gangrène périphérique:** *amputations*
 - **Prise en charge multidisciplinaire** (chirurgien, réanimateur, dermatologue...)
 - Ne pas effectuer d'amputation en urgence
- **Nécrose cutanée:**
 - Débridements
 - Greffe de peau



J Child Orthop (2010) 4:401–407
DOI 10.1007/s11832-010-0284-4

ORIGINAL CLINICAL ARTICLE

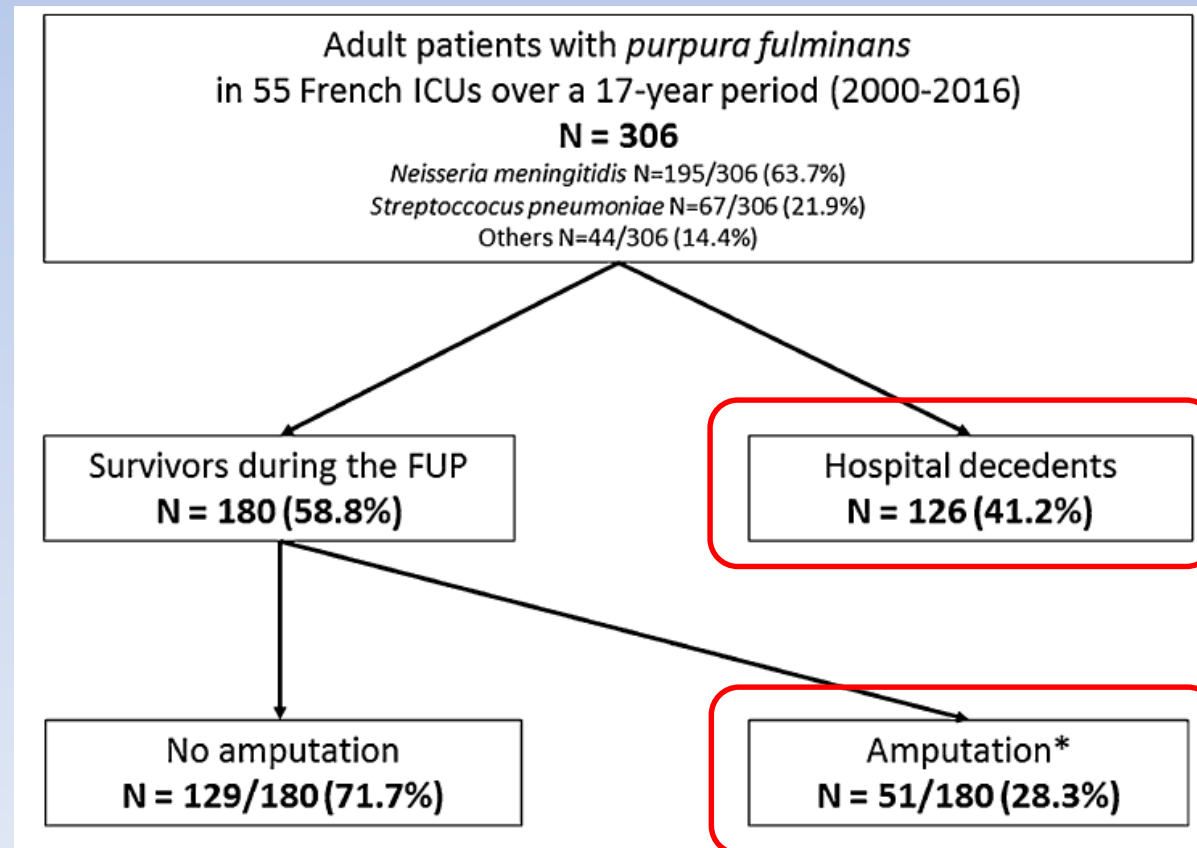
Meningococcal purpura fulminans in children: I. Initial orthopedic management

E. Nectoux · A. Mezel · S. Raux · D. Fron ·
M. Maillet · B. Herbaux

- Physiopathologie
- Épidémiologie
- Présentation clinique
- Prise en charge
- Pronostic à court et long termes

Clinical spectrum and short-term outcome of adult patients with purpura fulminans: a French multicenter retrospective cohort study

Damien Contou^{1,2*} , Romain Sonnevile³, Florence Canoui-Poitine^{4,5}, Gwenhaël Colin⁶, Rémi Coudroy^{7,8}, Frédéric Pène⁹, Jean-Marc Tadié¹⁰, Martin Cour¹¹, Gaëtan Béduneau¹², Antoine Marchalot¹³, Laurent Guérin¹⁴, Sébastien Jochmans¹⁵, Stephan Ehrmann¹⁶, Nicolas Terzi¹⁷, Sébastien Préau¹⁸, François Barbier¹⁹, Guillaume Schnell²⁰, Damien Roux²¹, Olivier Leroy²², Claire Pichereau²³, Elodie Gélisse²⁴, Lara Zafrani²⁵, Richard Layese⁴, Christian Brun-Buisson¹, Armand Mekontso Dessap¹ and Nicolas de Prost¹ for the Hopeful Study Group



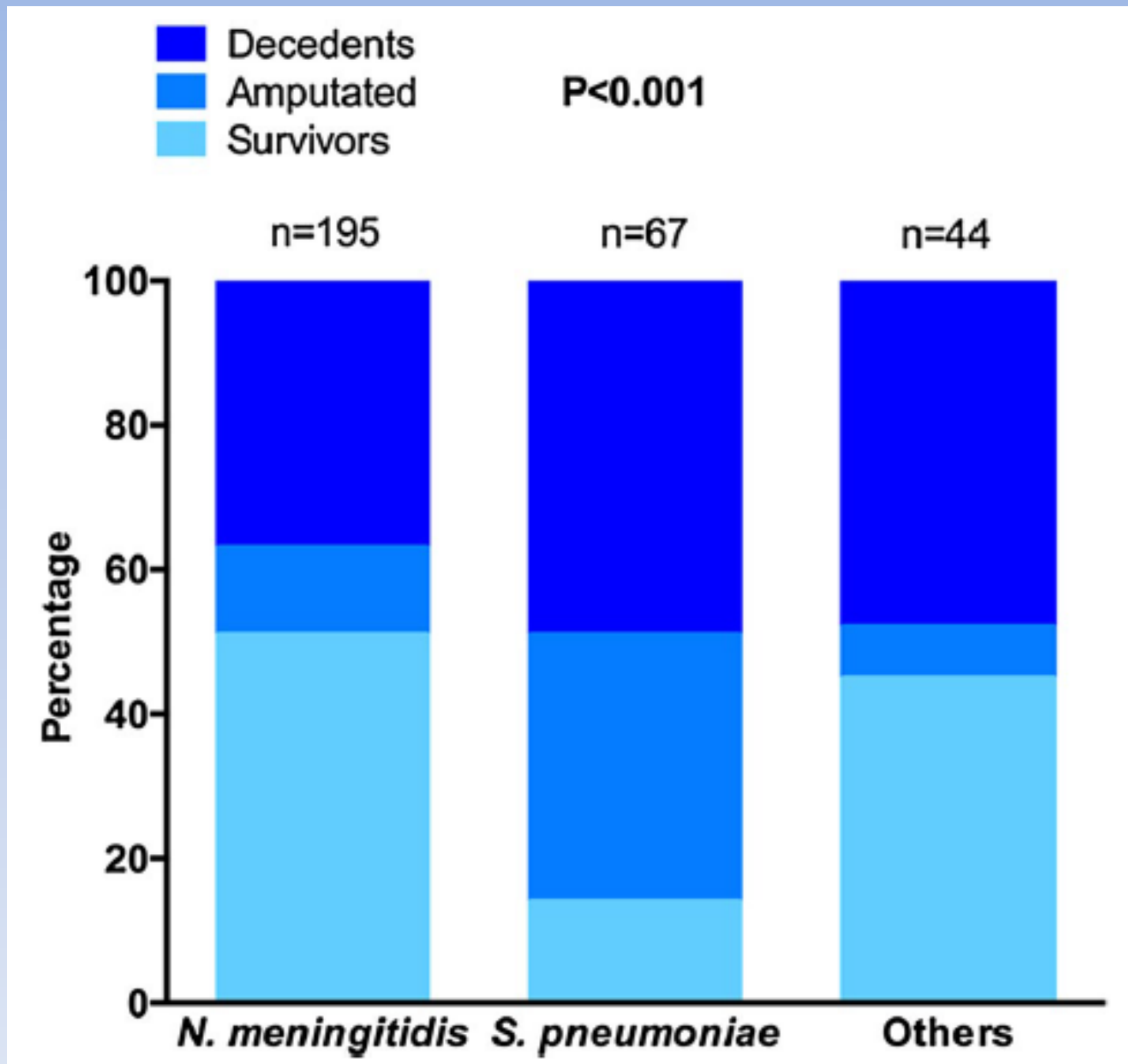


Table 4 Multivariable Fine-Gray analysis for amputation during follow-up period after multiple imputations and adjustment on center size and year of admission ($n = 301$)

	Amputation during the FUP ($n = 301$; number of events = 50)	
	SHR (95% CI)	<i>p</i>
Temperature, °C	1.33 (1.06–1.66)	0.012
Microbiological documentation		0.002
<i>Neisseria meningitidis</i>	1.00	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1.85 (1.04–3.29)	0.035
Others	0.21 (0.06–0.75)	0.017
Arterial lactate, mmol/L ^a	0.46 (0.25–0.87)	0.017
Center size ≥ 4 patients	2.64 (1.02–6.86)	0.046
Year of admission		0.98
2000–2004	1.00	
2005–2008	0.84 (0.36–1.98)	0.69
2009–2012	0.96 (0.41–2.27)	0.92
2013–2016	0.95 (0.43–2.11)	0.90

Table 3 Multivariable Cox model for hospital death (censored at day 30) after multiple imputations and adjustment for center size and year of admission ($n = 301$)

	Hospital death ($n = 301$, number of events = 114)	
	HR (95% CI)	<i>p</i>
SAPS II	1.03 (1.02–1.04)	< 0.001
Neck stiffness	0.51 (0.28–0.92)	0.026
Leukocytes count, 10^3 mm^{-3}	0.83 (0.69–0.99)	0.034
Arterial lactate, mmol/L ^a	2.71 (1.68–4.38)	< 0.001
Platelets count, $10^3 \cdot \text{mm}^{-3}$ ^a	0.77 (0.60–0.91)	0.007
Center size ≥ 4 patients	0.45 (0.27–0.97)	0.028
Year of admission		0.52
2000–2004	1.00	
2005–2008	1.11 (0.64–1.94)	0.71
2009–2012	0.75 (0.43–1.32)	0.32
2013–2016	0.97 (0.55–1.72)	0.93

Enjeux éthiques

Méd. Intensive Réa

DOI 10.1007/s13546-017-1266-z

ARTICLE ORIGINAL / *ORIGINAL ARTICLE*

Amputations multiples après purpura fulminans : jusqu'où peut-on accepter le handicap ? Aspects anthropologiques et philosophiques*

**Multiple Amputations Following Purpura Fulminans: Which Limit for the Disability?
Anthropological and Philosophical Aspects**

**B. Quentin · O. Grim · H. Moine · N.H. Bui · B. Eon · O. Noizet · J. Pillot · A. Boyer · C. Daubin · R. Robert ·
pour la commission d'éthique de la Société de réanimation de langue française**

- 60-yr old female patient
- PF survivor
- Amputation of the four limbs



Clinical Infectious Diseases

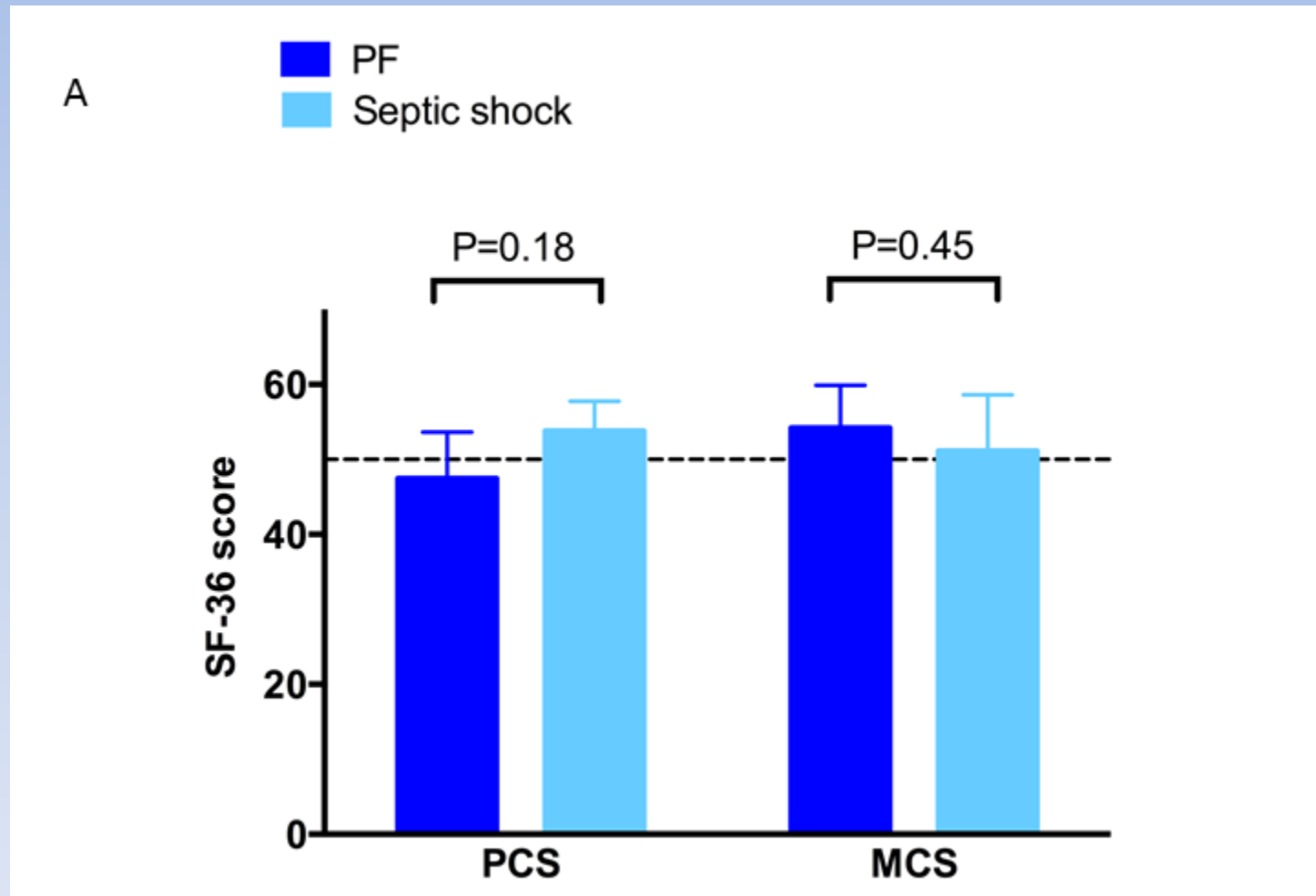
MAJOR ARTICLE



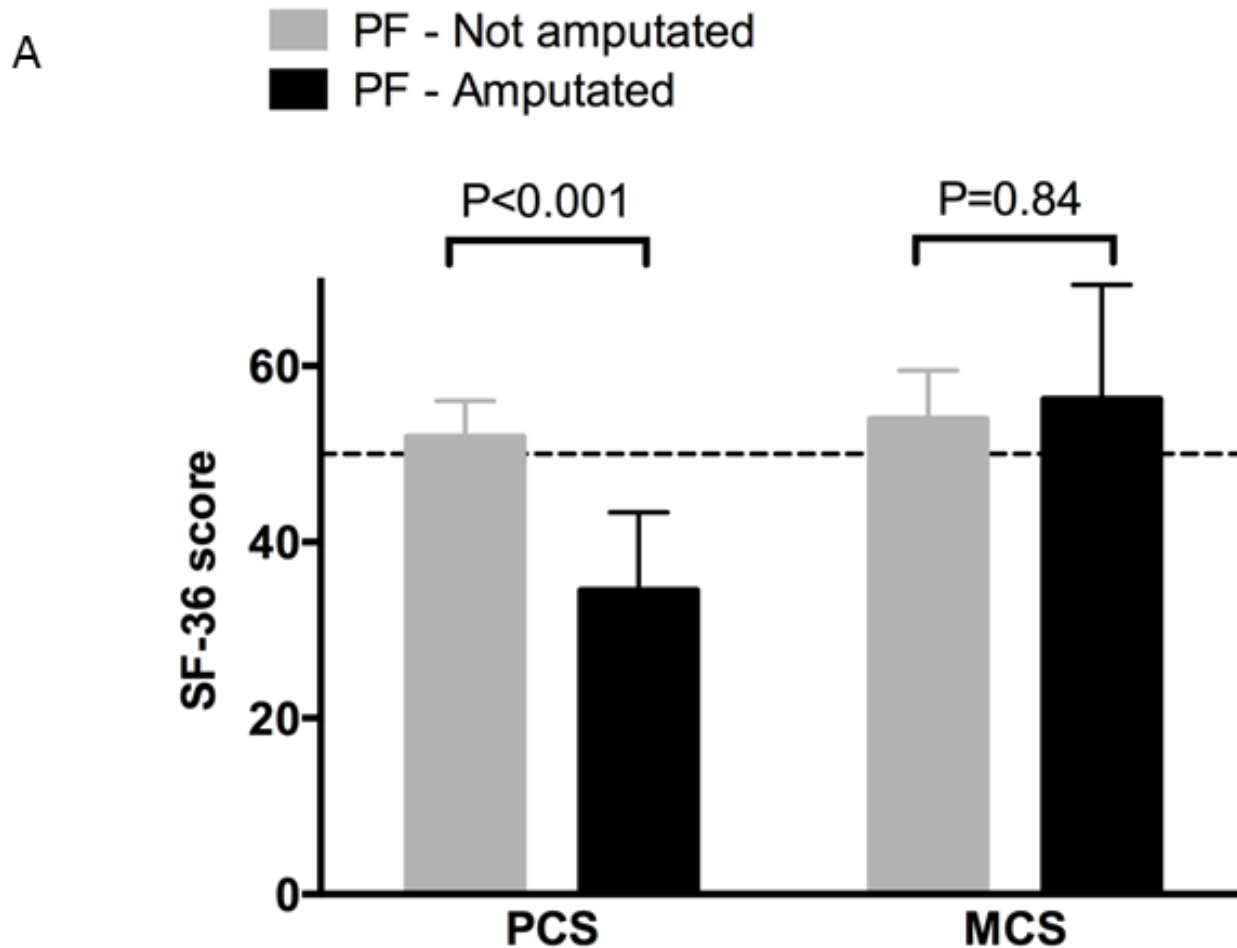
Long-term Quality of Life in Adult Patients Surviving Purpura Fulminans: An Exposed-Unexposed Multicenter Cohort Study

Damien Contou,^{1,2,3} Florence Canoui-Poitrine,^{4,5} Rémi Coudroy,⁶ Sébastien Préau,⁷ Martin Cour,⁸ François Barbier,⁹ Nicolas Terzi,¹⁰ Guillaume Schnell,¹¹ Arnaud Galbois,¹² Lara Zafrani,¹³ Benjamin Zuber,¹⁴ Stephan Ehrmann,¹⁵ Elodie Gelisse,¹⁶ Delphine Colling,¹⁷ Matthieu Schmidt,¹⁸ Samir Jaber,¹⁹ Alexandre Conia,²⁰ Romain Sonnevile,²¹ Gwenhaël Colin,²² Laurent Guérin,²³ Damien Roux,²⁴ Sébastien Jochmans,²⁵ Nancy Kentish-Barnes,²⁶ Etienne Audureau,^{4,5} Richard Layese,^{4,5} Aline Alves,¹ Rachida Ouedraogo,¹ Christian Brun-Buisson,¹ Armand Mekontso Dessap,^{1,3} and Nicolas de Prost^{1,3}, for the Hopeful Study Group^a

Qualité de vie PF vs choc septique



Qualité de vie PF amputé vs non amputé



Characteristic	Purpura Fulminans With Amputation (n = 12)	Purpura Fulminans Without Amputation (n = 25)	P Value
Patient characteristics			
Age, y, median (IQR)	47 (28–64)	36 (24–59)	.13
Sex, male/female	3/9	12/13	.29
SAPS II, median (IQR)	61 (42–67)	38 (29–46)	.004
No. of limbs amputated, median (IQR)	4 (1–4)	...	...
Requiring prostheses	11 (91.7)		
1 or 2 upper limb(s)	9 (75.0)	...	...
1 or 2 lower limb(s)	11 (91.7)	...	...
Mental health			
HAD-A ^a , median (IQR)	7.0 (4.5–9.0)	7.0 (4.0–9.5)	.79
HAD-A ≥8	5 (41.7)	11 (44.0)	>.99
HAD-D ^b , median (IQR)	4.0 (2.0–8.0)	1.0 (0.5–5.0)	.12
HAD-D ≥5	4 (36.4)	7 (28.0)	.70
IES-R ^c , median (IQR)	22 (7–36)	11 (4–22)	.10
IES-R ≥33	4 (33.3)	2 (8.0)	.073
Functioning level/independence			
ADL ^d , median (IQR)	6 (5–6)	6 (6–6)	.18
IADL ^e , median (IQR)	7 (4–8)	8 (7–8)	.021
Self-assessed global quality of life			
Quantitative score ^f , median (IQR)	60 (50–70)	80 (70–90)	.006

Characteristic	Purpura Fulminans With Amputation (n = 12)	Purpura Fulminans Without Amputation (n = 25)	PValue
General quality of life outcomes			
Current place of residence			.009
Sheltered housing	0	0	
Care home	0	0	
Private home without assistance	7 (58.3)	24 (96.0)	
Private home with assistance	5 (41.7)	1 (4.0)	
Sequelae related to ICU stay	12 (100.0)	10 (40.0)	<.0001
Walking distance			.014
Not able to walk	0	1 (4.0)	
<50 m	0	1 (4.0)	
50–200 m	2 (16.7)	1 (4.0)	
200–500 m	4 (33.3)	0	
>500 m	6 (50.0)	22 (88.0)	

Conclusion

- Le purpura fulminans est une **maladie extrêmement grave** chez l'adulte
 - Mortalité élevée
 - Taux d'amputation élevé chez les survivants
- Prise en charge précice: reconnaissance, antibiotiques, soins de support
- **Prise en charge de la gangrène périphérique:**
 - Pas en urgence
 - Questions éthiques