

Société de réanimation de Langue Française
Recommandations formalisées d'experts

Thrombopénies en réanimation

Champ n°4 : Thrombopénie et sepsis

Sous-champ : Spécificités pédiatriques (le purpura fulminans)

Expert : Stéphane DAUGER

Service de Réanimation et Surveillance Continue Pédiatriques
Pôle de Pédiatrie Aiguë et Médecine Interne - Hôpital Robert Debré
Assistance Publique-Hôpitaux de Paris et Université Paris-Diderot Paris VII
48 boulevard Sérurier
75019 PARIS
Tél : 01 40 03 21 87
Fax : 01 40 03 24 78
Courriel : stephane.dauger@rdb.aphp.fr

Nbre de mots : 1863

Nbre de tableaux : 0

Définition

Le purpura fulminans (PF) est défini par la survenue de manière aiguë d'au moins une tache purpurique nécrotique ou ecchymotique, ne disparaissant pas à la vitropression, mesurant au minimum 3 mm, en général rapidement extensive en nombre et en taille, dans un contexte d'altération de l'état hémodynamique et de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

Les trois étiologies du PF sont les déficits en protéines C et S, soit congénitaux (formes néonatales très rares) (1), soit acquis (par mécanisme auto-immun, le plus souvent après une varicelle) (2), et les PF liés à une infection bactérienne (PF d'origine infectieuse, PFI), dont nous détaillerons ici les caractéristiques épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques (3).

Epidémiologie

Les deux pics de survenue d'un PFI sont les nourrissons et les enfants de trois mois à cinq ans (4, 5), et les adolescents et les jeunes adultes de 12 à 20 ans (6), sans aucune différence de répartition selon le sexe (7). Moins de 20% des patients ont plus de 25 ans (7).

Le PFI est le plus souvent dû à une infection à *Neisseria meningitidis*, diplocoque à Gram négatif, essentiellement des sérogroupes A, B, C, Y et W135 (4, 5, 7-9), de manière épidémique en zone subsaharienne (essentiellement le séro groupe A dans la « ceinture méningitique », (10)) et par bouffées épidémiques ailleurs (4, 8, 11), mais peut aussi être lié à *Streptococcus pneumoniae* (typiquement chez les patients aspléniques) (12), voire à d'autres germes (streptocoques β -hémolytiques du groupe A, staphylocoques).

L'infection à méningocoque est la première cause de décès d'origine infectieuse chez l'enfant (13). La mortalité du PFI semble avoir diminuée durant la dernière décennie dans les pays industrialisés (de 20% (14) à 50% (4, 5)) mais demeure très variable selon l'âge de l'enfant (7) et toujours nettement plus importante que celle des méningites isolées à méningocoque (4, 6 14). Par contre, la morbidité du PFI reste élevée, essentiellement sous forme de séquelles orthopédiques, liées à la nécrose prédominant aux extrémités (15).

Premiers signes cliniques et diagnostic

La froideur des extrémités, la douleur des jambes et le refus de marcher (16), et les modifications de la coloration cutanée dans un contexte d'altération de l'état général fébrile sont les signes précoces des infections sévères à méningocoque (13). Aucun de ces signes n'a une spécificité

suffisante pour prédire la survenue d'un PFI (13). L'avis des parents concernant les modifications récentes de l'état clinique peut faciliter la démarche diagnostique, d'autant plus que l'enfant est jeune (17). Plusieurs auteurs recommandent une suspicion par excès de ce diagnostic chez un nourrisson ou un adolescent présentant un des signes cliniques décrits précédemment (9, 13,16).

Typiquement, l'atteinte cutanée apparaît six à 12 heures après les premiers signes cliniques (6, 13). La lésion nécrotique est soit purpurique, soit « en carte de géographie » lorsqu'elle est étendue, légèrement rehaussée, indurée, délimitée par une zone érythémateuse, avec une tendance à confluer avec les lésions voisines (3). Parfois la présentation cutanée du PF est un aspect maculaire ou maculopapulaire qui blanchit à la vitropression (6, 18). L'existence d'une seule lésion purpurique chez un enfant fébrile nécessite l'administration parentérale immédiate d'une première dose d'antibiotiques même en préhospitalier (6, 19, 20) avant toute poursuite de la démarche diagnostique, et le transfert médicalisé le plus rapide possible vers une structure apte à débiter une réanimation intensive (19). Dès l'apparition du premier signe cutané, les lésions vont augmenter très rapidement, en nombre et en taille (6). Elles doivent être surveillées tout au long de la prise en charge, au mieux en les entourant par un marquage cutané direct.

Physiopathologie

Neisseria meningitidis est capable de se fixer à un épithélium non cilié grâce à de nombreux facteurs d'adhésion (21, 22). Cinq à 15% de la population générale est d'ailleurs colonisée dans le nasopharynx (9). *Neisseria meningitidis* peut traverser l'épithélium et passer dans la circulation sanguine (21). La libération d'endotoxine (9, 23) semble être le mécanisme déclencheur central du PFI en induisant la réaction inflammatoire (3, 22): la gravité du tableau de PFI est corrélée au taux d'endotoxine circulante (22, 24). Les cytokines pro- mais aussi anti-inflammatoires sont significativement plus augmentées chez les patients atteints d'un PFI qui vont décéder que chez ceux présentant une infection simple à méningocoque (25, 26). Une prédisposition génétique pourrait participer à une synthèse accrue de ces médiateurs de l'inflammation dans le cadre du PFI (27, 28).

Le PFI est marqué par une CIVD très prononcée (3, 29). La thrombopénie semble extrêmement fréquente dès l'admission (30) mais ne serait pas forcément un marqueur pronostic fiable à l'entrée pour certains auteurs (31) en raison d'une baisse rapide dans les heures suivant l'admission. Pour d'autres, un taux inférieur à 100 000/l d'emblée pourrait augmenter fortement le risque de décès

(4). Quoiqu'il en soit, plus de deux-tiers des enfants présentant un PFI auraient une thrombopénie inférieure à 30 000/l à un moment de leur séjour (32).

Il semblerait que les systèmes procoagulants soient fortement activés alors que les systèmes anticoagulants et fibrinolytiques sont insuffisants (22, 29, 32).

Après la formation de thrombine sous l'effet de médiateurs de l'inflammation libérés par l'endotoxine, le complexe thrombine-thrombomoduline active la protéine C, qui, avec son cofacteur vitamino-K dépendant la protéine S, limite l'activation des facteurs V et VII et diminue la synthèse de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI) (33). Une réaction anticoagulante est donc normalement mise en route pour contrebalancer l'état d'hypercoagulabilité. Dans le PFI, l'abaissement du taux de protéine C circulante (associé à celui de la protéine S et de l'antithrombine III) semblerait plus marqué que dans les autres états de choc septique de l'enfant (23), à l'origine du défaut de réponse anticoagulante. Ce mécanisme serait essentiellement le fait d'une dysfonction endothéliale (29). La protéine C jouant aussi un rôle anti-inflammatoire important en modulant la synthèse de $TNF\alpha$, son taux circulant très bas participerait à l'intensité de l'état pro-inflammatoire (34). Ainsi, l'effondrement du taux de protéine C circulante est corrélé à la gravité de l'atteinte nécrotique cutanée et au pronostic général du PFI (35, 36). L'existence d'une mutation du facteur V Leyden pourrait aggraver le tableau d'un PFI sans accroître sa mortalité (37).

Le système thrombolytique semble lui aussi déficient. Durant un PFI, l'activateur du plasminogène tissulaire (PA) et son inhibiteur (PAI) sont relargués en grande quantité dans la circulation, mais le taux de PAI est très élevé (24, 38-40), et directement corrélé au pronostic (38). Un polymorphisme du promoteur du gène du PAI ne semble pas être un facteur prédisposant à la survenue d'une infection à méningocoque mais pourrait augmenter significativement le risque d'un PF lors d'une telle infection (39), voire être un facteur de risque de décès (40).

Cet ensemble de modifications conduit à la formation de microthrombi dans de multiples organes (29, 39) responsables entre autres des lésions cutanées de nécrose (3). Ces lésions sont aggravées par une augmentation de la perméabilité vasculaire à l'origine d'une importante fuite capillaire, et des troubles majeurs de la vasomotricité de la microcirculation (22). C'est dans ces zones de nécrose cutanée que le méningocoque peut continuer à proliférer après plusieurs injections d'antibiotiques, rendant possible une identification tardive par biopsie (41).

Enfin, le PFI serait caractérisé par une tendance à la dysfonction myocardique plus marquée que dans les autres états de choc septique de l'enfant (22). Les médiateurs pro-inflammatoires pourraient avoir un rôle dépresseur myocardique direct (42). Certains patients présenteraient même une véritable ischémie myocardique, documentable par le taux circulant de troponine-1, et corrélée à l'abaissement des facteurs de la coagulation (43).

Traitements

La prise en charge générale du PFI ne présente aucune particularité eu égard aux recommandations internationales récentes concernant le choc septique de l'enfant (44, 45). Les objectifs du traitement comme dans toutes situations de sepsis sont la neutralisation de l'endotoxine, la modulation de la réponse inflammatoire, le traitement ou la correction des troubles de l'hémostase (essentiellement la CIVD) et la prise en charge agressive de l'état de choc (9).

L'utilisation dans une étude randomisée en double aveugle d'une version recombinante de la protéine bactéricide augmentant la perméabilité (rBPI₂₁), fragment de synthèse d'une des protéines contenues dans les polynucléaires neutrophiles et ayant *in-vitro* une forte activité anti-toxinique, chez des enfants atteints de PFI n'a pas démontré de diminution de la mortalité mais a permis une réduction du nombre et de la sévérité des complications fonctionnelles (46). L'administration dans une étude multicentrique internationale randomisée contre placebo d'un anticorps monoclonal d'origine humaine dirigé contre l'endotoxine (HA-1A) n'a pas mis en évidence de réduction de la mortalité (47).

L'utilisation de corticoïdes à dose anti-inflammatoire n'a jamais démontré d'amélioration de la survie dans un contexte de PFI (22). Par contre, sur les bases de la constatation d'une très grande fréquence de l'insuffisance surrénalienne dans le cadre du PFI de l'enfant (48) et de son impact sur le pronostic (49), l'adjonction d'une opothérapie substitutive reste recommandée à ce jour chez les patients nécessitant un soutien vasopresseur (32, 44).

Le traitement de la CIVD demeure celui de la cause et donc du choc septique (50, 51). Il n'existe pas de recommandations formelles pédiatriques quant au seuil plaquettaire motivant la réalisation de transfusions plaquettaires dans le PFI ; un seuil de moins de 50 000/l avec saignements extériorisés ou procédures invasives récentes ou à risque pourrait être extrapolé des recommandations adultes (50, 51).

Tenant compte des particularités physiopathologiques du PFI (3), de nombreuses études ont proposé un traitement par perfusion de protéine C, sous sa forme activée (PCA) ou non (34). Des études pilotes où l'apport de protéine C était associée à une prise en charge standard du PFI (52) ou à l'administration systématique d'héparine et à une épuration extrarénale (53), ont démontré l'augmentation des taux circulants de protéine C et la correction partielle et temporaire de la CIVD biologique (diminution des D-dimères, augmentation du fibrinogène et des plaquettes) (30), appelant à des études de plus haut niveau de preuve. L'infusion de PCA a démontré une réduction de mortalité en comparaison de celle prédite par le score pronostic de Glasgow spécifique de la méningococcémie (54) mais l'étude ouverte RESOLVE (perfusion de drotrecogine alpha) a été interrompue lors de la seconde analyse intermédiaire en raison du nombre significatif d'hémorragies sévères (55). La PCA n'est donc pas recommandée chez l'enfant atteint de PFI même si après analyse rétrospective de sous-groupes parmi plusieurs études de méthodologie très variable, certains auteurs appellent à la constitution d'une nouvelle étude pédiatrique contre placebo (56). Le rôle des thérapeutiques thrombolytiques n'a jamais été validé dans une étude de haut niveau de preuves (3). Une étude rétrospective de l'activateur recombinant du plasminogène (rt-PA) dans le PFI et plus généralement dans les formes sévères de méningococcémie, a montré un taux important de complications hémorragiques (57).

En conclusion, la prise en charge d'un PFI de l'enfant demeure à ce jour celle de tout choc septique et la mortalité semblerait nettement améliorée par une reconnaissance et un traitement très précoces (44). La gestion de la CIVD se fait selon les recommandations internationales, sans aucune spécificité (50, 51). Les thérapeutiques adjuvantes des désordres de l'hémostase, et en particulier l'utilisation de la protéine C, ne pourraient être envisagées que dans une approche individuelle des formes les plus sévères, en intégrant l'important risque hémorragique.

Références :

1. Tcheng WY, Dovat S, Gurel Z, Donkin J, Wong WY. Severe congenital protein C deficiency: description of a new mutation and prophylactic protein C therapy and in vivo pharmacokinetics. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008 Feb;30(2):166-71.
2. Levin M, Eley BS, Louis J, Cohen H, Young L, Heyderman RS. Postinfectious purpura fulminans caused by an autoantibody directed against protein S. *J Pediatr*. 1995 Sep;127(3):355-63.
3. Smith OP, White B. Infectious purpura fulminans: caution needed in the use of protein c. *Br J Haematol*. 1999 Jul;106(1):253-4.
4. Smith I, Bjornevik AT, Augland IM, Berstad A, Wentzel-Larsen T, Halstensen A. Variations in case fatality and fatality risk factors of meningococcal disease in Western Norway, 1985-2002. *Epidemiol Infect*. 2006 Feb;134(1):103-10.
5. Tuan PL, Li WC, Huang YC, Chiu CH, Lin TY. Invasive pediatric *Neisseria meningitidis* infections. *J Microbiol Immunol Infect*. 2009 Oct;42(5):427-32.
6. Yung AP, McDonald MI. Early clinical clues to meningococcaemia. *Med J Aust*. 2003 Feb 3;178(3):134-7.
7. Perrocheau A, Taha MK, Levy-Bruhl D. Epidemiology of invasive meningococcal disease in France in 2003. *Euro Surveill*. 2005 Dec;10(12):238-41.
8. Smith I, Caugant DA, Hoiby EA, Wentzel-Larsen T, Halstensen A. High case-fatality rates of meningococcal disease in Western Norway caused by serogroup C strains belonging to both sequence type (ST)-32 and ST-11 complexes, 1985-2002. *Epidemiol Infect*. 2006 Dec;134(6):1195-202.
9. Milonovich LM. Meningococemia: epidemiology, pathophysiology, and management. *J Pediatr Health Care*. 2007 Mar-Apr;21(2):75-80.
10. Mercier JC, Bingen E, Schlegel N, Elion J, Casanova JL, Mira JP, et al. [Meningococcal purpura fulminans: untoward result of genetic polymorphism?]. *Arch Pediatr*. 2001 Aug;8(8):843-52.
11. Rouaud P, Perrocheau A, Taha MK, Sesboue C, Forgues AM, Parent du Chatelet I, et al. Prolonged outbreak of B meningococcal disease in the Seine-Maritime department, France, January 2003 to June 2005. *Euro Surveill*. 2006 Jul;11(7):178-81.
12. Ward KM, Celebi JT, Gmyrek R, Grossman ME. Acute infectious purpura fulminans associated with asplenism or hyposplenism. *J Am Acad Dermatol*. 2002 Oct;47(4):493-6.

13. Thompson MJ, Ninis N, Perera R, Mayon-White R, Phillips C, Bailey L, et al. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *Lancet*. 2006 Feb 4;367(9508):397-403.
14. Leclerc F, Leteurtre S, Cremer R, Fourier C, Sadik A. Do new strategies in meningococemia produce better outcomes? *Crit Care Med*. 2000 Sep;28(9 Suppl):S60-3.
15. Davis MD, Dy KM, Nelson S. Presentation and outcome of purpura fulminans associated with peripheral gangrene in 12 patients at Mayo Clinic. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Dec;57(6):944-56.
16. Inkelis SH, O'Leary D, Wang VJ, Malley R, Nicholson MK, Kuppermann N. Extremity pain and refusal to walk in children with invasive meningococcal disease. *Pediatrics*. 2002 Jul;110(1 Pt 1):e3.
17. 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 Jan 24;316(7127):276-9.
18. Riordan FA, Thomson AP, Sills JA, Hart CA. Who spots the spots? Diagnosis and treatment of early meningococcal disease in children. *Bmj*. 1996 Nov 16;313(7067):1255-6.
19. Conseil supérieur d'hygiène publique : Avis et Recommandations 2010. http://www.sante-sports.gouv.fr/dossiers/cshpf/a_mt_100300_meningite_01.htm
20. Riordan FA, Marzouk O, Thomson AP, Sills JA, Hart CA. Prospective validation of the Glasgow Meningococcal Septicaemia Prognostic Score. Comparison with other scoring methods. *Eur J Pediatr*. 2002 Oct;161(10):531-7.
21. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal disease. *N Engl J Med*. 2001 May 3;344(18):1378-88.
22. Pathan N, Faust SN, Levin M. Pathophysiology of meningococcal meningitis and septicaemia. *Arch Dis Child*. 2003 Jul;88(7):601-7.
23. Fijnvandraat K, Peters M, Derkx B, van Deventer S, ten Cate JW. Endotoxin induced coagulation activation and protein C reduction in meningococcal septic shock. *Prog Clin Biol Res*. 1994;388:247-54.
24. Brandtzaeg P, Joo GB, Brusletto B, Kierulf P. Plasminogen activator inhibitor 1 and 2, alpha-2-antiplasmin, plasminogen, and endotoxin levels in systemic meningococcal disease. *Thromb Res*. 1990 Jan 15;57(2):271-8.

25. Riordan FA, Marzouk O, Thomson AP, Sills JA, Hart CA. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in meningococcal disease. *Arch Dis Child*. 1996 Nov;75(5):453-4.
26. Carrol ED, Thomson AP, Jones AP, Jeffers G, Hart CA. A predominantly anti-inflammatory cytokine profile is associated with disease severity in meningococcal sepsis. *Intensive Care Med*. 2005 Oct;31(10):1415-9.
27. Read RC, Teare DM, Pridmore AC, Naylor SC, Timms JM, Kaczmarek EB, et al. The tumor necrosis factor polymorphism TNF (-308) is associated with susceptibility to meningococcal sepsis, but not with lethality. *Crit Care Med*. 2009 Apr;37(4):1237-43.
28. Deasy A, Read RC. Genetic variation in pro-inflammatory cytokines and meningococcal sepsis. *Curr Opin Infect Dis*. Jun;23(3):255-8.
29. Faust SN, Levin M, Harrison OB, Goldin RD, Lockhart MS, Kondaveeti S, et al. Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis. *N Engl J Med*. 2001 Aug 9;345(6):408-16.
30. Barton P, Kalil AC, Nadel S, Goldstein B, Okhuysen-Cawley R, Brill R, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis. *Pediatrics*. 2004 Jan;113(1 Pt 1):7-17.
31. Van Deuren M, Neeleman C, Van 't Hek LG, Van der Meer JW. A normal platelet count at admission in acute meningococcal disease does not exclude a fulminant course. *Intensive Care Med*. 1998 Feb;24(2):157-61.
32. Leclerc F, Sadik A, Binoche A, Noizet O. [Purpura fulminans: what do hormonal and haemostatic treatments add?]. *Arch Pediatr*. 2005 Jun;12(6):755-7.
33. Faust SN, Heyderman RS, Levin M. Coagulation in severe sepsis: a central role for thrombomodulin and activated protein C. *Crit Care Med*. 2001 Jul;29(7 Suppl):S62-7; discussion S7-8.
34. Alberio L, Lammle B, Esmon CT. Protein C replacement in severe meningococemia: rationale and clinical experience. *Clin Infect Dis*. 2001 May 1;32(9):1338-46.
35. Fijnvandraat K, Derkx B, Peters M, Bijlmer R, Sturk A, Prins MH, et al. Coagulation activation and tissue necrosis in meningococcal septic shock: severely reduced protein C levels predict a high mortality. *Thromb Haemost*. 1995 Jan;73(1):15-20.

36. Powars D, Larsen R, Johnson J, Hulbert T, Sun T, Patch MJ, et al. Epidemic meningococemia and purpura fulminans with induced protein C deficiency. *Clin Infect Dis*. 1993 Aug;17(2):254-61.
37. Kondaveeti S, Hibberd ML, Booy R, Nadel S, Levin M. Effect of the Factor V Leiden mutation on the severity of meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J*. 1999 Oct;18(10):893-6.
38. Kornelisse RF, Hazelzet JA, Hop WC, Spanjaard L, Suur MH, van der Voort E, et al. Meningococcal septic shock in children: clinical and laboratory features, outcome, and development of a prognostic score. *Clin Infect Dis*. 1997 Sep;25(3):640-6.
39. Westendorp RG, Hottenga JJ, Slagboom PE. Variation in plasminogen-activator-inhibitor-1 gene and risk of meningococcal septic shock. *Lancet*. 1999 Aug 14;354(9178):561-3.
40. Hermans PW, Hibberd ML, Booy R, Daramola O, Hazelzet JA, de Groot R, et al. 4G/5G promoter polymorphism in the plasminogen-activator-inhibitor-1 gene and outcome of meningococcal disease. Meningococcal Research Group. *Lancet*. 1999 Aug 14;354(9178):556-60.
41. Staquet P, Lemee L, Verdier E, Bonmarchand G, Laudenbach V, Michel C, et al. Detection of *Neisseria meningitidis* DNA from skin lesion biopsy using real-time PCR: usefulness in the aetiological diagnosis of purpura fulminans. *Intensive Care Med*. 2007 Jul;33(7):1168-72.
42. Pathan N, Sandiford C, Harding SE, Levin M. Characterization of a myocardial depressant factor in meningococcal septicemia. *Crit Care Med*. 2002 Oct;30(10):2191-8.
43. Briassoulis G, Narlioglou M, Zavras N, Hatzis T. Myocardial injury in meningococcus-induced purpura fulminans in children. *Intensive Care Med*. 2001 Jun;27(6):1073-82.
44. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2008 Jan;36(1):296-327.
45. Pottecher T, Calvat S, Dupont H, Durand-Gasselien J, Gerbeaux P. Haemodynamic management of severe sepsis: recommendations of the French Intensive Care Societies (SFAR/SRLF) Consensus Conference, 13 October 2005, Paris, France. *Crit Care*. 2006;10(4):311.
46. Levin M, Quint PA, Goldstein B, Barton P, Bradley JS, Shemie SD, et al. Recombinant bactericidal/permeability-increasing protein (rBPI21) as adjunctive treatment for children with severe meningococcal sepsis: a randomised trial. rBPI21 Meningococcal Sepsis Study Group. *Lancet*. 2000 Sep 16;356(9234):961-7.

47. 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 Apr;28(4):770-7.
48. Hatherill M, Tibby SM, Hilliard T, Turner C, Murdoch IA. Adrenal insufficiency in septic shock. *Arch Dis Child*. 1999 Jan;80(1):51-5.
49. De Kleijn ED, Joosten KF, Van Rijn B, Westerterp M, De Groot R, Hokken-Koelega AC, 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 Apr;21(4):330-6.
50. SRLF. XXII ème conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence sur les Coagulations Intra-Vasculaires Disséminées (CIVD) en réanimation. <http://www.srlf.org/Data/ModuleGestionDeContenu/PagesGenerees/Bibliothèque%20-%20Référentiels/Référentiels/Recommandations/CC/312asp>. 2002.
51. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol*. 2009 Apr;145(1):24-33.
52. Rivard GE, David M, Farrell C, Schwarz HP. Treatment of purpura fulminans in meningococemia with protein C concentrate. *J Pediatr*. 1995 Apr;126(4):646-52.
53. Smith OP, White B, Vaughan D, Rafferty M, Claffey L, Lyons B, et al. Use of protein-C concentrate, heparin, and haemodiafiltration in meningococcus-induced purpura fulminans. *Lancet*. 1997 Nov 29;350(9091):1590-3.
54. White B, Livingstone W, Murphy C, Hodgson A, Rafferty M, Smith OP. An open-label study of the role of adjuvant hemostatic support with protein C replacement therapy in purpura fulminans-associated meningococemia. *Blood*. 2000 Dec 1;96(12):3719-24.
55. Nadel S, Goldstein B, Williams MD, Dalton H, Peters M, Macias WL, et al. Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: a multicentre phase III randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 Mar 10;369(9564):836-43.
56. Vincent JL, Nadel S, Kutsogiannis DJ, Gibney RT, Yan SB, Wyss VL, et al. 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. *Crit Care*. 2005 Aug;9(4):R331-43.

57. Zenz W, Zoehrer B, Levin M, Fanconi S, Hatzis TD, Knight G, et al. Use of recombinant tissue plasminogen activator in children with meningococcal purpura fulminans: a retrospective study. *Crit Care Med*. 2004 Aug;32(8):1777-80.