

Un cas rare de choc anaphylactique dû à l'utilisation du Misoprostol suite à une hémorragie du post-partum immédiat à la maternité du CHU de Treichville

A rare case of anaphylactic shock due to the use of Misoprostol following an immediate post-partum haemorrhage at the Treichville CHU maternity unit

Kouamé Kouadio A. (1 ;3), Sai Sontia S. (1 ;3), Diallo Abdoulaye S. (2 ;3), Kone Kadidja (1 ;3), Ango Privat D. (1 ;3), Boua N (1 ;3).

- 1- Service d'Anesthésie-Réanimation CHU de Treichville
- 2- Service Gynéco-Obstétrique CHU de Treichville
- 3- Université Felix Houphouët Boigny Abidjan.

Auteur correspondant : Kouame Kouadio Antoine. Courriel : kouamekantoin@hotmail.com

Résumé :

Nous rapportons un cas d'anaphylaxie au misoprostol survenu post partum immédiat à la maternité du CHU de Treichville. Il s'agissait d'une accouchée récente (3^{ème} geste, une parité) par voie basse et qui avait reçu 800 µg de misoprostol en sublingual en traitement d'une hémorragie du post partum immédiat. Installation brutale en moins d'une heure plus tard d'une symptomatologie faite de nausées vomissements, agitation psychomotrice et une hyperthermie (température : 42 °C). L'examen clinique retrouvait : une éruption urticarienne généralisée ; un état de choc (PAM < 60 mmHg) ; un coma avec un score de Glasgow à 9 et une détresse respiratoire hypoxémiant. Le diagnostic de choc anaphylactique est rapidement évoqué et la thérapeutique de secours mise en œuvre en urgence. Elle associait concomitamment l'administration de l'adrénaline en intraveineuse (bolus et perfusion continue) et une intubation trachéale et mise sous assistance ventilatoire. Un traitement adjuvant était également de mise (expansion volémique, corticoïdes, antipyrétique). L'évolution était favorable avec une extubation et une stabilité hémodynamique avant la 24^{ème} heure. Le misoprostol, médicament d'usage fréquent et indispensable mais hors AMM en gynéco-obstétrique peut être responsable de réaction d'hypersensibilité sévère pouvant mettre en jeu le pronostic vital des patientes. Des précautions d'usage s'imposent notamment la maîtrise des gestes de premiers secours et l'adrénaline.

Mots clés : Anaphylaxie, Misoprostol, réanimation

Abstract :

We report a case of anaphylaxis to misoprostol that occurred immediately post partum in the maternity ward of the Treichville University Hospital, in a recent vaginal delivery (3rd procedure, parity) who had received 800 µg of sublingual misoprostol for immediate post partum haemorrhage. Less than an hour later, she developed an abrupt onset of symptoms including nausea, vomiting, psychomotor agitation and hyperthermia (temperature 42°C). Clinical examination revealed: a generalised urticarial rash; shock (MAP < 60 mmHg); coma with a Glasgow score of 9; and hypoxaemic respiratory distress. The diagnosis of anaphylactic shock was quickly made and emergency treatment implemented as a matter of urgency. This involved the concomitant administration of intravenous adrenaline (bolus and continuous infusion) and tracheal intubation with ventilatory support. Adjuvant treatment was also given (volume expansion, corticosteroids, antipyretics). The outcome was favourable, with extubation and haemodynamic stability before the 24th hour. Misoprostol, a frequently used and essential drug but not approved for use in gynaecology and obstetrics, may be responsible for severe hypersensitivity reactions which may be life-threatening for patients. Precautions should be taken when using this product, in particular with regard to first aid and adrenaline.

Key words: Anaphylaxis, Misoprostol, resuscitation

Introduction : Le misoprostol est un médicament indispensable et couramment utilisé en gynéco-obstétrique notamment pour ses propriétés utéro-toniques [1-4]. Cet analogue synthétique de la Prostaglandine E1, médicament de référence lors des interruptions médicales et volontaires de grossesse (IVG et IMG), peut néanmoins être inducteur de réaction d'hypersensibilité sévère avec des grades II à III de Ring et Messmer. Toutefois, ces incidents étaient rarement décrits dans la littérature [5-7]. Les auteurs rapportent un cas d'anaphylaxie au misoprostol avec engagement du pronostic vital en post partum immédiat à la maternité du CHU de Treichville.

Observation : Il s'agissait d'une parturiente de 32 ans, porteuse d'une grossesse mono-fœtale de 41 semaines d'aménorrhée et régulièrement suivie. Elle était sans antécédents médicaux particuliers, 3^{ème} geste, une parité et admise en salle d'accouchement pour un travail d'accouchement survenu de façon spontané. Le travail s'est bien déroulé et elle a accouché par voie basse d'un nouveau née vivant pesant 2850 kg. Les suites de couches immédiates ont été marquées par une hémorragie du post partum immédiat par atonie utérine nécessitant l'administration de 800µg en raison de 4 comprimés de misoprostol 200 µg par voie sublinguale pour traiter l'hémorragie du post partum immédiat. Suivant la prise du médicament, la patiente a présenté une symptomatologie faite de nausées et vomissements à l'effort et une agitation psychomotrice puis une hyperthermie à 42 °C. Un avis de réanimation est alors demandé. L'examen clinique mettait en évidence : une urticaire généralisée ; un état de choc avec une pression artérielle moyenne (PAM) < 60 mmHg ; une hyperthermie (température : 41°C) ; un score de Glasgow à 09 (Yeux : 2 ; Motricité : 5, Verbale : 2) et une clonie des membres supérieurs (pouce surtout) ; une détresse respiratoire (polypnée superficielle à 34 cycles par minute et des râles d'encombrement bronchique). Le diagnostic d'un choc anaphylactique est de facto suspecté et retenu(**Image**).



Image 1 : Eruption urticarienne présentée par la patiente

La thérapeutique en urgence après un transfert rapide en unité de soins intensives associait : un monitoring cardio-respiratoire ; un conditionnement (intubation oro-trachéale puis ventilation mécanique protectrice,

sonde nasogastrique, sonde urinaire à demeure, voie veineuse centrale) ; amines vasoactives (adrénaline à la pousse seringue électrique) ; remplissage vasculaire (sérum salé isotonique) et un traitement adjuvant (corticoïdes, antipyrétique, ocytociques, antibioprophyllaxie). L'évolution était favorable sous traitement avec une extubation après 24 heures de ventilation mécanique et une stabilité hémodynamique et respiratoire. Elle est sortie des soins intensifs et le retour à domicile a été autorisé à J ?

Discussion : Le diagnostic de choc anaphylactique a été rapidement suspecté et retenu chez notre patiente selon les critères cliniques d'anaphylaxie définis par Sampson et al. [8]. Ce faisceau d'argument clinique reposait ainsi sur l'installation brutale après exposition à un probable allergène (le misoprostol) de : signes cutanéomuqueux type urticarienne (image 1) ; signes gastro-intestinaux (nausées et vomissements) ; hypotension artérielle et signes de mauvaise perfusion d'organes (agitation psychomotrice). Pour rappel, l'anaphylaxie est un diagnostic clinique. Il s'agit d'une pathologie rapidement évolutive. Elle se caractérise par l'installation brutale de symptômes concernant plusieurs organes et apparaissant après un délai de quelques minutes à quelques heures après l'exposition à un facteur déclenchant. Ce délai varie notamment en fonction de son mode de pénétration dans l'organisme [9, 10]. Dans notre contexte, il s'agissait bien d'un grade III de Ring et Messmer. Le pronostic vital de notre patiente était alors engagé (état de choc associé à une défaillance organique). Nous avons procédé conformément aux recommandations [9], à l'administration de l'adrénaline par voie intraveineuse (la voie veineuse étant disponible) à la posologie de 50 µg en bolus puis 0,1 µg/kg/min à la seringue électrique (perfusion continue). En effet, l'adrénaline est une sympathomimétique à action directe dont les divers propriétés contribuent à renverser les effets physiopathologiques de l'anaphylaxie. Les actions alpha-adrénergiques de l'adrénaline augmentent la résistance vasculaire périphérique et suppriment la vasodilatation périphérique tout en particulier l'œdème de Quincke et l'urticaire [11, 12]. Concomitamment, la liberté et la sécurisation des voies aériennes associées à une ventilation mécanique étaient la norme même s'il était reconnu que dans le cadre d'une anaphylaxie, l'intubation trachéale pouvait être difficile (œdème laryngé) et qu'une voie d'accès sous glottique pouvait parfois être nécessaire [9, 13]. L'expansion volémique rapide était également de mise avec le sérum salé isotonique (20 ml/kg) ainsi qu'une corticothérapie intraveineuse (prednisolone : 2 mg/kg) en prévention de la réaction biphasique dans le contexte d'anaphylaxie (réapparition des symptômes d'anaphylaxie plusieurs heures voire 72 heures après son traitement) [14, 15].

Ensemble de mesures qui s'est avéré efficace avec la résolution de la crise en moins de 24 heures et un retour au domicile de la patiente après 72 heures d'observation. La certitude diagnostique aurait pu être apportée par la tryptasémie, examen paraclinique qui n'était pas encore inaccessible dans nos pays à ressources limitées. En effet, la tryptase est la protéase la plus abondante stockée dans les granules mastocytaires. Son taux n'augmente significativement qu'à partir de 15 minutes ou plus après l'apparition des signes cliniques, avec un pic à deux heures [9, 16]. Sa demi-vie est d'environ deux heures. Seule l'interprétation de la cinétique de la tryptasémie peut apporter la preuve de la dégranulation mastocytaire contemporaine des symptômes d'anaphylaxie (chronologie des prélèvements) [17–19]. Cependant, le dosage des marqueurs de dégranulation mastocytaire n'a pas pour but d'établir le diagnostic initial ni le traitement en urgence d'une anaphylaxie. Il est en revanche utile de le réaliser au cours de l'épisode, afin d'étayer le diagnostic en particulier quand le tableau clinique est atypique [9, 13]. Quant à l'histamine, son dosage sanguin était inutile chez la femme enceinte (après 20 SA et jusqu'à l'accouchement) [20]. Les réactions d'hypersensibilité (HS) immédiate ou retardée au misoprostol sont certainement sous évaluées au regard de son utilité en gynéco-obstétrique d'IVG et IMG [3-5]. Selon le centre de pharmacovigilance Rouen (France), au niveau de la base mondiale, 930 cas d'HS ont déjà été décrits avec 62 cas en France dont 80 % liés au Cytotec® [5]. En outre, son usage abusif (IVG et IMG) était à la base de la cessation de la commercialisation du médicament Cytotec® (misoprostol) en France dès mars 2018 par le laboratoire Pfizer. En effet, ce médicament, destiné à l'usage gastroentérologique, était majoritairement utilisé hors AMM dans plusieurs indications de gynécologie-obstétrique [21]. Ce mésusage était à l'origine de risques potentiellement graves pour la mère et l'enfant, comme la survenue de ruptures utérines, d'hémorragies ou d'anomalies du rythme cardiaque fœtal. Ce médicament était néanmoins d'actualité dans nos pays à ressources limitées sous des formes génériques avec toutefois une délivrance contrôlée dans les officines (prescription spécialisée obligatoire). **Conclusion** : Le misoprostol, prostaglandine synthétique, essentiellement utilisé hors AMM en gynéco-obstétrique peut être l'origine d'une réaction d'hypersensibilité immédiate ou retardée voire une anaphylaxie mettant en jeu le pronostic vital des patientes. Des précautions d'usages s'imposent notamment la disponibilité de trousse de secours contenant de l'adrénaline.

Références :

1. **Duvillier C., Gams J., Rousseau A., Rozenberg P.** Induction du travail par misoprostol oral versus misoprostol vaginal : étude avant-après. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, Volume 50, Issue 6, 2022, Pages 475-480. <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2022.01.008>.
2. **Aubert J., Bejan-Angoulvant T., Jonville-Bera A.** Pharmacologie du misoprostol (données pharmacocinétiques, tolérance et effets tératogènes). *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, Volume 43, Issue 2, 2014, Pages 114-122. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2013.11.006>.
3. **Mayi-Tsonga S, Minkobame U, Mbila A, Assoumou P, Diop A, Winikoff B.** Première expérience de l'utilisation du Misoprostol comme soin après avortement (SAA) à Libreville, Gabon [First experience of the use of misoprostol as post-abortion care in Libreville, Gabon]. *Pan Afr Med J.* 2014 Aug 14;18:301. French. doi: 10.11604/pamj.2014.18.301.4309. PMID: 25469194; PMCID: PMC4247897.
4. **Shochet T, Diop A, Gaye A, Nayama M, Sall AB, Bukola F, Blandine T, Abiola OM, Dao B, Olayinka O, Winikoff B.** Sublingual misoprostol versus standard surgical care for treatment of incomplete abortion in five sub-Saharan African countries. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2012 Nov 14;12:127. doi: 10.1186/1471-2393-12-127. PMID: 23150927; PMCID: PMC3545859.
5. **Lagassy M., Raynal M., Tetart F., Rigal-Lachkar M.** Réaction d'hypersensibilité immédiate au MISOPROSTOL dans le cadre d'une interruption volontaire de grossesse, *Revue Française d'Allergologie*, Volume 61, Issue 4, 2021, Page 267. <https://doi.org/10.1016/j.reval.2021.03.095>.
6. **Lefèvre S., Mertes P., Kanny G.** L'anaphylaxie : de la physiopathologie au traitement, *Journal Européen des Urgences et de Réanimation*, Volume 27, Issue 2, 2015, Pages 97-104, <https://doi.org/10.1016/j.jeurea.2015.03.009>.
7. **Sclar DA, Lieberman PL.** Anaphylaxis: underdiagnosed, underreported, and undertreated. *Am J Med.* 2014 Jan;127(1 Suppl):S1-5. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.09.007. Epub 2013 Sep 30. PMID: 24384132.