



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

Revue française d'allergologie xxx (2016) xxx–xxx

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Mise au point

Dispositifs auto-injectables d'adrénaline : lequel choisir ?

Adrenaline auto-injectors: Which one should you choose?

G. Pouessel^{a,*}, E. Beaudouin^c, A. Deschildre^b

^a Service de pédiatrie, pavillon médicochirurgical de pédiatrie, boulevard Lacordaire, 59056 Roubaix, France

^b Unité de pneumologie et allergologie pédiatriques, hôpital Jeanne-de-Flandre, université de Lille 2, CHRU de Lille, 2, avenue Oscar-Lambret, 59037 Lille, France

^c Service d'allergologie, centre hospitalier de Durkheim, BP 590, 88021 Epinal cedex, France

Reçu le 9 janvier 2016 ; accepté le 23 mars 2016

Résumé

Le traitement de l'anaphylaxie repose en première ligne sur l'utilisation précoce de l'adrénaline par voie intramusculaire. En France, à ce jour, trois types de dispositifs auto-injectables d'adrénaline comportant deux dosages (0,15 mg et 0,30 mg) sont disponibles. L'objectif de cet article est de réaliser une synthèse sur les dispositifs auto-injectables d'adrénaline disponibles en France et de préciser les critères pouvant avoir un impact sur le choix du dispositif.

© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Adrénaline ; Dispositif auto-injectable ; Anaphylaxie ; Critère de choix

Abstract

Adrenaline is the first-line treatment for anaphylaxis and should be given promptly by intramuscular injection. To date in France, three adrenaline auto-injectors and two dosages for each (0.15 mg and 0.30 mg) are available. Our aim was to provide a synthesis on adrenaline auto-injectors available in France and to specify the criteria that may have an impact on the choice of the device.

© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Adrenaline; Auto-injectors; Anaphylaxis; Choice criteria

Le traitement de l'anaphylaxie repose en première ligne sur l'utilisation en urgence de l'adrénaline par voie intramusculaire, dans l'idéal dans la cuisse. Un retard dans la réalisation adéquate de cette injection en cas d'anaphylaxie est responsable d'une mortalité plus importante [1–3]. Les dispositifs auto-injectables d'adrénaline (AIA) sont conçus pour permettre d'injecter rapidement l'adrénaline par voie intramusculaire dans des conditions d'efficacité et de sécurité optimales. Ils doivent être faciles à utiliser et robustes dans des conditions de vie réelle. L'injection

doit pouvoir être réalisée par le patient lui-même ou son entourage mais également par des personnes ressources comme les secouristes, les pompiers ou un soignant, les personnels éducatifs scolaires et périscolaires, avec ou sans formation initiale au maniement des AIA [4]. Ces dispositifs à usage unique périment assez rapidement après leur fabrication, comme tous les médicaments, et leur conservation nécessite des précautions spécifiques.

En 2015, en France, les trois AIA disponibles en pharmacie sous forme de stylo sont les suivants : Anapen[®] (exploitant Bioprojet Pharma, fabricant Vetter Pharma-Fertigung GMBH & CO. KG, Allemagne, Fig. 1a), Epipen[®] (exploitant Meda Pharma, fabricant Meda Pharma GMBH & CO. KG, Allemagne,

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : guillaume.pouessel@ch-roubaix.fr (G. Pouessel).

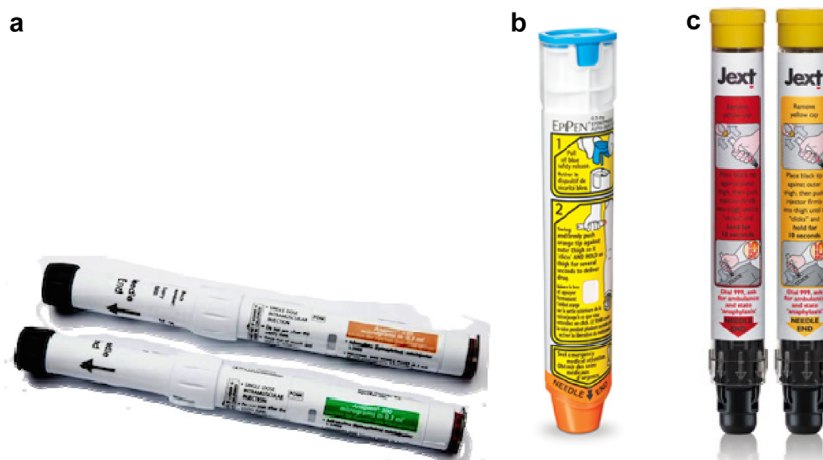


Fig. 1. Dispositifs auto-injectables d'adrénaline disponibles en France. a : Anapen® ; b : Epipen® ; c : Jext®.

Fig. 1b) et Jext® (exploitant ALK-ABELLÓ, fabricant ALK-ABELLO A/S, Danemark, Fig. 1c). Entre août 2014 et août 2015, 450 000 AIA ont été vendus en France (données fournies par les industriels) et l'Anapen®, premier AIA distribué en France, reste à ce jour le dispositif le plus vendu. En Angleterre, la prescription des stylos d'adrénaline a augmenté de 325 % de 1998 à 2012 ($p < 0,0001$) [5]. En France, Anapen® est disponible depuis 2003 (avis de la Commission de transparence de l'ANSM le 15 octobre 2003), Epipen® depuis 2009 (avis de la Commission de transparence de l'ANSM le 27 mai 2009) et dans sa nouvelle version depuis 2014 et Jext® depuis 2011 (avis de la Commission de transparence de l'ANSM le 27 avril 2011). D'autres AIA sont commercialisés dans le monde : Emerade® (Bausch) au Royaume-Uni, aux États-Unis et en Suède, Auvi-Q® aux États-Unis, Epinephrine injection, USP auto-injector® (Lineage therapeutics), Allerject® (Sanofi Canada) aux États-Unis et au Canada, par exemple. Ces autres AIA ne sont pas distribués en France actuellement. Dans une étude menée auprès de 121 allergologues francophones, membres du réseau Allergovigilance (15, rue du Bois-de-la-Champelle, 54500 Vandœuvre-Lès-Nancy ; reseau@allergyvigilance.org), les critères de choix pour un AIA étaient les suivants : disponibilité du stylo sur le marché (56 %), ergonomie (38 %), disponibilité d'un stylo factice d'éducation (33 %), longueur de l'aiguille (22 %), surpoids (8 %), âge (8 %), coût (4 %) [6].

L'objectif de cet article est de réaliser une synthèse sur les AIA disponibles en France et de préciser les critères pouvant avoir un impact sur le choix du dispositif.

1. En France, deux dosages sont disponibles pour les dispositifs auto-injectables d'adrénaline : 0,15 mg et 0,30 mg

Anapen® est une seringue pré-remplie d'adrénaline contenue dans un dispositif auto-injectable à usage unique alors que l'Epipen® et le Jext® sont des dispositifs à cartouche couplée à un dispositif auto-injectable. Pour chacun des dispositifs, deux dosages sont disponibles : 0,15 mg et 0,30 mg. Les recom-

mandations du Vidal sont d'utiliser le dosage de 0,30 mg à partir de 30 kg et d'utiliser le dosage 0,15 mg entre 15 et 30 kg (www.vidal.fr). Les recommandations européennes sont d'utiliser le dosage de 0,15 mg pour un poids de 7,5 à 25 kg et le dosage de 0,30 mg au-delà [7]. En cas de poids < 10 kg voire 7,5 kg pour l'EAACI, il n'existe pas, actuellement, d'autre dosage d'AIA. La Société canadienne d'allergologie et d'immunologie recommande cependant d'utiliser la posologie de 0,15 mg pour tous les patients de moins de 15 kg nécessitant un AIA [8].

À l'inverse, en France, il n'existe pas de dosage au-delà de 0,30 mg pour les adultes ou les patients en surpoids. Il existe pourtant un dosage 0,50 mg pour l'Anapen® et l'Emerade® mais ce dosage n'est disponible que dans certains pays, notamment en Europe. Les alternatives envisageables, à défaut de disposer de plusieurs AIA, sont de prescrire une ampoule d'adrénaline, une seringue et une aiguille, voire une seringue pré-remplie par le pharmacien à la posologie nécessaire [9]. Cependant, la technique de préparation et les erreurs possibles d'administration par des non-soignants, la durée de stabilité après reconstitution par le pharmacien de trois à quatre mois seulement, conduit à privilégier en première intention les AIA dès que possible [10]. Une étude a également montré les difficultés de parents et soignants à reconstituer rapidement une injection d'adrénaline à la bonne dose dans un délai court [11]. Kerddonfak et al. ont néanmoins montré la stabilité et la stérilité de seringues pré-remplies à la demande après trois mois [12].

2. La composition des trois dispositifs auto-injectables d'adrénaline est proche

Les trois dispositifs contiennent une solution de tartrate d'adrénaline dont la concentration est différente. Anapen® a une seringue pré-remplie de 1 mL et délivre 0,3 mL de solution quelle que soit la dose délivrée de 0,15 ou 0,3 mg à des concentrations de 0,5 mg/mL et 1 mg/mL, respectivement. Jext® 0,15 et 0,30 mg a une cartouche de 1,4 mL d'adrénaline à 1 mg/mL et ce stylo délivre une dose unique de 0,15 mL, soit 0,15 mg

d'adrénaline ou 0,3 mL soit 0,3 mg d'adrénaline. Le volume résiduel de Jext® (1,25 ou 1,1 mL) présent dans le stylo après l'injection ne peut pas être administré ultérieurement. Pour Epipen® 0,15 et 0,30 mg, la cartouche est de 2 mL et délivre une seule dose de 0,3 mL. La solution est de concentration différente selon le dosage du stylo (0,15 mg/0,3 mL et 0,30 mg/0,3 mL).

Dans les trois dispositifs, l'adrénaline a les mêmes propriétés pharmacologiques. La demi-vie plasmatique est d'environ 2 à 3 minutes. Cependant, administrée par voie sous-cutanée ou intramusculaire, la vasoconstriction locale peut légèrement retarder l'absorption et les effets peuvent durer plus longtemps que ne le suggère la demi-vie plasmatique. Il est recommandé de masser le muscle à l'endroit du site de l'injection dès sa réalisation.

Les excipients décrits dans le Vidal pour l'Anapen® sont notamment le caoutchouc et le métabisulfite de sodium (E223) et uniquement le métabisulfite de sodium (E223) pour Jext® et pour Epipen®. Le métabisulfite de sodium est un composant inorganique utilisé comme agent conservateur, désinfectant et anti-oxydant. Un agent anti-oxydant est indispensable pour assurer la stabilité de l'adrénaline qui est rapidement dégradée par oxydation. La solution d'adrénaline de chacun des trois AIA contient aussi du chlorure de sodium en quantité négligeable (< 1 mmol par dose).

3. Les caractéristiques de l'injection sont différentes entre les trois dispositifs

La vitesse et la profondeur de l'injection, la taille et le diamètre de l'aiguille influencent l'efficacité de l'injection de manière importante.

Les longueurs des aiguilles varient selon la marque : 7,5 mm pour Anapen® 0,15 et 0,30 mg, 13 mm pour Jext® 0,15 mg et 15 mm pour Jext® 0,30 mg, 12,5 mm pour Epipen® 0,15 mg et 15,5 mm pour Epipen® 0,3 mg (informations fournies par les industriels). Cependant, les longueurs des aiguilles précises dans les études sont parfois différentes, notamment selon l'évolution des modèles testés [13–17].

Schwartz et Seeger ont comparé les performances techniques des trois AIA disponibles en France dans leur modèle 0,3 mg : volume injecté (dans l'air et dans la gélatine), rapidité de l'injection, longueur de l'aiguille exposée, force nécessaire pour ôter le capuchon protecteur [13]. La force nécessaire pour ôter le capuchon était moins importante avec Jext® et Epipen® par rapport à Anapen®. Dans cette étude, la longueur de l'aiguille exposée était de 15,36 mm (SD = 0,04) pour Jext®, 15,02 mm (SD = 0,05) pour Epipen® et 7,49 mm (SD = 0,15) pour Anapen®. La moyenne de la profondeur maximale de l'injection dans la gélatine était de 28,87 mm (SD = 0,73) pour Jext®, 29,68 mm (SD = 2,08) pour EpiPen® et 18,74 mm (SD = 1,25) pour Anapen®. La quantité d'adrénaline injectée dans la gélatine dans un délai de dix secondes était moins rapide et moins importante pour l'Anapen® que pour les deux autres dispositifs. Après 0,5 secondes, 50 % de la dose d'adrénaline était injectée pour Jext® ou Epipen® contre seulement 5 % de la dose pour Anapen®. Après dix secondes, seulement 60 % de la

dose d'Anapen® était délivrée dans la gélatine. Dans cette étude, les auteurs concluaient à une supériorité de Jext® et Epipen® en termes de robustesse et d'efficacité pour injecter la dose adéquate dans la gélatine dans un délai de dix secondes par rapport à l'Anapen®.

Une question importante est celle de la profondeur de l'injection nécessaire pour délivrer l'adrénaline dans le muscle. Une injection sous-cutanée d'adrénaline est moins efficace qu'une injection intramusculaire [11]. Le pic plasmatique d'adrénaline après une injection intramusculaire dans le vaste externe de la cuisse est plus rapide qu'après une injection sous-cutanée dans la région deltoïdienne [11]. Ces données incitent aussi à recommander que le site de l'injection soit le vaste externe de la cuisse. Bhalla et al. ont évalué le risque d'une injection sous-cutanée en mesurant par échographie la distance peau–muscle dans le muscle vaste externe de la cuisse de 120 patients âgés de 18 à 55 ans [16]. Dans cette étude, 31 % des patients étaient à risque d'avoir une injection superficielle sous-cutanée (distance peau–muscle > 15,9 mm), particulièrement les femmes, les patients plus petits, avec un indice de masse corporelle élevé et une circonférence de cuisse élevée ($p < 0,001$). Tsai et al. ont confirmé que le sexe féminin était un facteur de risque pour une injection trop superficielle [17]. Ainsi, la distance peau–muscle du vaste externe de la cuisse droite de 100 adultes était mesurée par échographie avec des pressions exercées minimales et maximales. Dix-neuf pour cent des patients, toutes des femmes, avaient une distance > 15,2 mm et le risque d'une injection superficielle était corrélé à un indice de masse corporelle élevé [17]. La même étude était réalisée auprès de 256 enfants âgés de un à 12 ans dont 158 pesaient < 30 kg [15]. Dix-neuf (12 %) de ces 158 enfants étaient à risque de ne pas recevoir une injection intramusculaire en utilisant un AIA dont le dosage est de 0,15 mg (distance > 12,7 mm) ; 30 % des 98 enfants de poids ≥ 30 kg étaient aussi à risque de ne pas recevoir une injection intramusculaire pour un stylo dont le dosage est de 0,30 mg (distance > 15,9 mm). Les auteurs concluaient à la nécessité de choisir des stylos avec une longueur d'aiguille la plus longue possible.

Kim et al. ont cependant montré le risque d'injection intra-osseuse pour les enfants de poids < 15 kg avec EpipenJr® et Allerject® dosés à 0,15 mg et dont la longueur d'aiguille est de 12,7 mm [18]. Des mesures échographiques des distances peau–muscle et peau–os, au milieu de la face antéro-latérale de la cuisse, sous une pression minimale puis maximale étaient réalisées auprès de 100 enfants pesant moins de 15 kg. Vingt-neuf pour cent des enfants avaient une distance peau–os < 12,7 mm et concernaient 19 % des enfants pesant 10 à 14,9 kg et même 60 % de ceux pesant < 10 kg. Ces auteurs concluaient à un risque non négligeable d'injection intra-osseuse d'adrénaline avec ces deux dispositifs pour les enfants de poids < 15 kg, notamment pour ceux ayant un indice de masse corporelle plus bas. Les mêmes auteurs ont montré que le risque d'injection intra-osseuse pour des enfants de poids entre 15 et 30 kg était de 11 % avec EpipenJr® ou Allerject® (0,15 mg) et même 38 % avec Jext® mais seulement de 3 % pour des enfants de poids > 30 kg [19].

Bewick et al. ont recherché des facteurs anatomiques et anthropométriques associés au risque d'une injection sous-cutanée, l'injection idéale devant être intramusculaire [14]. Quatre-vingt-treize enfants de 1 à 16 ans étaient inclus dans cette étude. La distance peau–muscle était déterminée à trois hauteurs sur la cuisse par échographie. La profondeur médiane était de 5,6 mm (IQ 1,5–9,3 mm) et était plus importante sur la partie proximale de la cuisse. Soixante et un pour cent des enfants de poids > 30 kg avaient une distance peau–muscle dans la partie proximale de la cuisse supérieure à l'aiguille la plus longue (15,9 mm pour Epipen 0,30 mg dans cette étude) mais seulement 13 % pour la distance peau–muscle mesurée dans la partie distale de la cuisse ; 27 % des enfants de moins de 30 kg avaient une distance peau–muscle supérieure à l'aiguille la plus longue dans la partie proximale de la cuisse contre 2 % seulement dans sa partie distale (12,7 mm pour Epipen 0,15 mg dans cette étude). Le poids ($p=0,004$), l'indice de masse corporel ($p<0,001$) et le tour de taille ($p<0,001$) étaient prédictifs d'une distance peau–muscle supérieure à la longueur de l'aiguille la plus longue. Ces auteurs confirmaient l'intérêt de choisir les stylos avec une aiguille plus longue en réalisant l'injection dans la partie distale de la cuisse.

En pratique clinique, nous ne disposons pas de moyen simple pour évaluer le risque d'une injection superficielle en sous-cutanée ou à l'inverse en intra-osseuse. Si un AIA est nécessaire pour un enfant de moins de 15 kg, la prescription de l'Anapen® 0,15 mg est plus appropriée du fait de la longueur de son aiguille diminuant le risque d'injection intra-osseuse.

Au-delà de 15 kg, choisir un dispositif avec une longue aiguille paraît la meilleure option, soit Jext® et Epipen® pour les AIA disponibles en France. L'injection devrait pouvoir être réalisée dans la partie distale de la cuisse pour limiter le risque d'une injection sous-cutanée. Ces constatations ont aussi conduit l'EAACI à proposer d'utiliser le dosage 0,30 mg dès 25 kg et le dosage 0,15 mg dès 7,5 kg.

4. Ergonomie et facilité d'usage

Les industriels proposent régulièrement des versions améliorées des différents dispositifs optimisant ainsi l'ergonomie et donc la sécurité et l'efficacité des dispositifs : flèche indiquant le sens de maintien du stylo, choix des couleurs, fenêtre de visibilité du liquide, instructions d'utilisation et logos écrits sur le stylo. . . [20]. Dans les dispositifs actuels, l'utilisation de l'Anapen® requiert une étape de manipulation supplémentaire par rapport à Jext® ou Epipen®. En effet, pour chacun des trois stylos, il faut retirer un capuchon protecteur évitant une injection accidentelle. Pour Anapen®, il faut en outre ôter le capuchon noir protecteur de l'aiguille avant l'injection. Les industriels et l'Agence nationale de sécurité du médicament proposent des notices d'utilisation décrivant les différentes étapes nécessaires à l'injection, accessibles sur Internet (Annexes 1–3). Des instructions écrites et des logos figurent sur les stylos. Des vidéos et des applications smartphones sont même accessibles et téléchargeables sur Internet pour les trois stylos : Anapen® (www.my-onlypharma.com/choc-anaphylactique-bon-usage-du-stylo-anapen/), Jext® (www.alk.fr), Epipen® (www.epipen.com/

[about-epipen/how-to-use-epipen](#), My EpiPlan® sur itunes). Une étape supplémentaire pourrait être un obstacle à une utilisation efficace en situation de stress où l'injection doit être réalisée sans délai. Néanmoins, Brown et al. ont montré que l'Anapen® était utilisée de façon correcte par une proportion plus importante que l'Epipen® (ancienne version) parmi 100 mères recevant une courte formation individuelle de 30 minutes [21]. Plusieurs études ont également montré les difficultés d'utilisation du stylo Epipen® dans son ancienne version [22,23]. Robinson et al. ont comparé la faisabilité de l'utilisation de l'Epipen® (nouvelle version) et de l'Anapen® parmi 100 adultes avant et après une formation à l'utilisation de ces dispositifs [24]. Ces auteurs ont montré que, malgré l'absence de connaissance initiale, avant toute formation, après une lecture de deux minutes des instructions écrites, 89 % et 79 % des personnes manipulaient correctement l'Epipen® et l'Anapen®, respectivement. Toutes ces personnes manipulaient correctement ces deux dispositifs après une courte formation ; en revanche, trois mois après, 87 % contre 35 % des personnes manipulaient correctement l'Epipen® et l'Anapen®, respectivement ($p=0,003$).

Il est important que le médecin prescripteur connaisse le fonctionnement et les spécificités du(des) dispositif(s) qu'il va prescrire. Plusieurs études ont montré le défaut de compétence non seulement des personnels soignants sur le maniement de ces dispositifs mais également des pharmaciens [25]. Dans une étude évaluant les pratiques et les connaissances de 48 médecins de l'éducation nationale du département du Nord, 92 % d'entre eux des médecins déclaraient savoir manipuler l'Anapen®, 42 % le Jext® et 35 % l'Epipen® mais seulement 38 % d'entre eux avaient déjà manipulé l'Anapen®, 8 % le Jext® et 4 % l'Epipen® [26].

Le médecin doit pouvoir expliquer, montrer la manipulation du dispositif et faire manipuler un dispositif factice par le patient et son entourage de façon itérative, dans l'idéal à chaque consultation [27]. Il existe un dispositif factice d'entraînement disponible auprès des industriels pour chacune des marques d'AIA à la fois pour le médecin mais aussi pour le patient ou son entourage. Un AIA idéal devrait pouvoir être utilisé par une personne « naïve » n'ayant jamais eu d'explication sur le maniement du stylo. Le stylo Auvi-Q® disponible en Amérique du Nord combine des instructions vocales et écrites optimisant son utilisation par des personnes « naïves » par rapport à l'Epipen® [28].

5. Les modalités de conservation des stylos d'adrénaline sont identiques

Le délai de conservation des différents stylos figure dans le Tableau 1. Les conditions de conservation identiques pour les trois stylos : conserver à température ambiante sans dépasser 25 °C, ne pas mettre au réfrigérateur, ne pas congeler, conserver à l'abri de la lumière. Rachid et al. ont évalué les modifications de la quantité d'adrénaline délivrée par des stylos conservés de façon continue ou cyclique pour cinq à dix jours à une température de 70 °C [29]. Après une conservation continue de cinq à dix jours puis une injection

Tableau 1

Caractéristiques des dispositifs auto-injectables d'adrénaline disponibles en France en 2015.

	Anapen®	Jext®	Epipen®
Système	Seringue	Cartouche	Cartouche
Efficacité de l'injection (vitesse, volume)	+	+++	+++
Taille de l'aiguille (mm) (données des industriels)	7,5 (0,15 mg et 0,3 mg)	13 (0,15 mg) et 15 (0,3 mg)	12,5 (0,15 mg) 15,5 (0,3 mg)
Ergonomie	+	++	++
Délai de conservation	21 mois (0,15 mg) à 24 mois (0,3 mg)	18 mois (0,15 et 0,3 mg)	19 (0,15 mg) à 20 mois (0,3 mg)
Coût (euros)	67,19 (boîte de 2 stylos 0,15 mg ou 0,3 mg)	35,48 (boîte de 1 stylo de 0,15 mg ou 0,3 mg) Boîte de 2 stylos pré-remplis : non remboursable à la date du 08.07.2015	39,04 (boîte de 1 stylo 0,15 mg ou 0,3 mg) ; 74,32 (boîte de 2 stylos 0,15 mg ou 0,3 mg)

réalisée à 70 °C, la dose délivrée était de $77 \pm 3 \%$ de la dose théorique. Après une conservation cyclique à 70 °C pendant cinq jours puis un refroidissement à 25 °C avant l'injection, la dose délivrée était de $87 \pm 1,9 \%$ de la dose théorique. Les auteurs concluaient à la nécessité de conserver les stylos dans les conditions préconisées par le fabricant soit une température inférieure à 25 °C sans congélation. Ces données ont confirmé les résultats d'une autre étude de la même équipe [30]. À l'inverse, la même équipe a évalué la dose délivrée et la pureté de l'adrénaline après refroidissement ou congélation [31]. Vingt-cinq Epipen® 0,3 mg étaient congelés à -25 °C ou réfrigérés à 4 °C, de façon continue ou cyclique, pour des durées de cinq à dix jours puis le volume de la solution, la concentration et la dose d'épinéphrine étaient mesurés. Ces valeurs n'étaient pas différentes selon les conditions de conservation et aucun précipité anormal n'était constaté. Néanmoins, les auteurs n'ont pas évalué le risque de dysfonctionnement mécanique du stylo après congélation ou réfrigération. Les auteurs concluaient que les stylos conservés dans les conditions du fabricant devaient être utilisés en priorité ; à défaut, un stylo congelé initialement mais parfaitement décongelé peut être utilisé.

6. Précautions

Les précautions communes aux trois dispositifs sont de vérifier le caractère incolore et limpide sans précipité de la solution avant toute utilisation et régulièrement. Des fenêtres ont été ajoutées aux dispositifs fabriqués initialement pour permettre cette vérification. Dans les notices, les fabricants précisent que le dispositif doit être remplacé et remis à un pharmacien si la solution perd ces propriétés. Les stylos Jext® et Epipen® sont dotés d'un dispositif permettant de protéger l'aiguille après l'injection alors que l'aiguille d'Anapen® reste découverte.

Il convient aussi de vérifier la date de péremption et de remplacer le dispositif avant la date de péremption. Simons et al. ont évalué la biodisponibilité d'adrénaline contenue dans 28 Epipen® et six EpipenJr® dont la date d'expiration était dépassée de 1 à 90 mois [32]. Il existait une réduction de la quantité d'adrénaline dans les dispositifs expirés par rapport aux stylos en cours de validité ($p < 0,05$) et une corrélation inverse avec le délai après expiration. Ces auteurs

recommandaient d'utiliser un stylo même périmé en cas de nécessité avec le risque essentiel d'être moins efficace dès l'instant où le liquide restait incolore et sans précipité.

7. Coût

Le taux de remboursement par la Sécurité sociale des trois dispositifs est de 65 %. Le coût des dispositifs figure dans le Tableau 1. Au cours des années précédentes, le coût de ces dispositifs a augmenté de façon importante +147 % en monnaie constante aux États-Unis entre 1986 et 2011 [9,33]. Cette constatation pose le problème des éventuelles difficultés d'accès à ces dispositifs coûteux et la question de doter les établissements scolaires comme aux États-Unis d'un AIA pour l'ensemble d'une collectivité comme les défibrillateurs automatiques dans les lieux publics. Cette approche n'a pas pu, jusqu'à présent, être mise en place en France.

8. L'éducation thérapeutique doit être au centre de la prise en charge du patient allergique

L'éducation thérapeutique doit accompagner toute prescription d'adrénaline [34]. Elle doit être individualisée et ajustée au fur et à mesure du suivi, de la croissance et des éventuels accidents allergiques. Le groupe de travail « allergie alimentaire » de la Société française d'allergologie a proposé une conduite à tenir en cas de réaction allergique disponible sur les sites www.lesallergies.fr et www.sp2a.fr. Le médecin allergologue doit s'approprier ce document et l'adapter selon ses souhaits et les besoins spécifiques du patient et de son entourage. Les avis de la commission de transparence précisent que « le médecin prescripteur doit expliquer au patient comment utiliser correctement l'auto-injecteur prescrit. Malgré une indication et un principe actif identiques, ces auto-injecteurs ne sont pas interchangeables et le pharmacien doit délivrer au patient l'auto-injecteur prescrit par le médecin pour éviter les risques d'erreur d'utilisation. » Les indications de prescription des AIA ont été précisées par des recommandations récentes de l'Académie européenne d'allergologie et d'immunologie clinique et une actualisation commentée en français sous l'égide de la Société française d'allergologie est en cours [7].

Tableau 2

Rôles du patient et du médecin quant au stylo auto-injectable d'adrénaline.

Patient	Médecin
Acheter le stylo prescrit et montré par le médecin	Vérifier les indications de prescription du(des) stylo(s) selon les recommandations actuelles
Vérifier avec le pharmacien que le stylo délivré est bien le stylo prescrit par le médecin	Prescrire le stylo par son appellation commerciale et non sa dénomination commune internationale, en précisant le caractère non substituable
Avoir son stylo toujours avec soi	Prendre en compte les spécificités du patient (poids, sexe, corpulence surtout) et du stylo (dosage, longueur d'aiguille, ergonomie surtout)
Vérifier le caractère incolore, limpide, sans précipité du liquide régulièrement et avec toute utilisation	Choisir le nombre de stylos à prescrire selon les recommandations et les spécificités du patient (activités professionnelles et loisirs, allergies, antécédents d'anaphylaxie ou d'asthme, corpulence. . .)
Conserver le stylo à l'abri de la lumière, à une température ambiante de moins de 25 °C, sans le mettre au réfrigérateur ni le congeler	Montrer à chaque consultation l'utilisation du stylo choisi avec un traîné et vérifier que le patient sait réaliser l'injection lui-même
Vérifier la date de péremption du stylo ; le ramener au médecin ou au pharmacien en cas de péremption ou si liquide devient trouble, change de couleur	Fournir et expliquer une conduite à tenir écrite en cas de réaction allergique (www.lesallergies.com ou www.sfp2a.fr)
En cas d'utilisation du stylo, appeler les secours immédiatement et, sans urgence, prévenir l'allergologue référent pour refaire le point sur l'accident allergique et remettre à jour la trousse d'urgence avec le stylo d'adrénaline	Expliquer l'importance d'avoir son stylo avec soi en permanence
	Évoquer les conditions de conservation et les signes qui doivent faire changer le stylo (couleur, limpidité, pureté du liquide)
	Réévaluer la prescription du stylo régulièrement surtout chez l'enfant en croissance et en cas d'utilisation du stylo

Il est indispensable de rappeler qu'il n'existe aucune contre-indication pour l'utilisation d'adrénaline par voie intramusculaire dans l'anaphylaxie. Le bénéfice de l'injection d'adrénaline par voie intramusculaire est supérieur aux risques en cas d'anaphylaxie, y compris chez le sujet âgé ou porteur de maladie cardiovasculaire. Il faut néanmoins avertir le patient et son entourage des symptômes ressentis fréquemment mais de façon très transitoire après l'injection d'adrénaline (tremblements, nausées, pâleur, céphalées. . .). De rares accidents ont été décrits dans la manipulation des différents AIA, essentiellement des injections d'adrénaline dans la pulpe du pouce sans séquelle [35].

Enfin, il faut rappeler au patient la nécessité de conserver sur lui en permanence la trousse d'urgence, de vérifier les dates de péremption, de respecter les conditions de conservation et de vérifier l'aspect du liquide qui doit rester incolore et limpide, sans précipité (Tableau 2).

9. Conclusions

Les critères de choix des AIA sont multiples même si les caractéristiques des différents dispositifs sont proches. Parmi les AIA disponibles en France, les paramètres les plus discriminants sont les suivants : ergonomie, longueur de l'aiguille, vitesse et profondeur de l'injection, délai de conservation, coût. Néanmoins, le patient ou l'enfant allergique et sa famille doivent être associés, dans l'idéal, au choix du dispositif pour être pleinement acteur de sa santé. Pour les professionnels de santé, l'effort doit se porter sur l'éducation thérapeutique en expliquant la nécessité de porter sur soi le stylo en permanence et les conditions d'utilisation. Les industriels adaptent au fur et à mesure les

AIA pour améliorer la sécurité et l'efficacité de ces dispositifs qu'il est nécessaire de réévaluer en pratique réelle dès leur commercialisation. Des innovations sont indispensables : technique d'évaluation de la longueur d'aiguille nécessaire pour un patient donné, instructions vocales guidant l'injection, dosages et longueurs d'aiguille adaptés aux patients en excès de poids ou aux nourrissons. . . Des études sont en cours pour évaluer la faisabilité et l'efficacité d'une administration d'adrénaline par voie sublinguale [36].

Déclaration de liens d'intérêts

GP : financement pour des travaux de recherche clinique et invitations à des congrès (ALK).

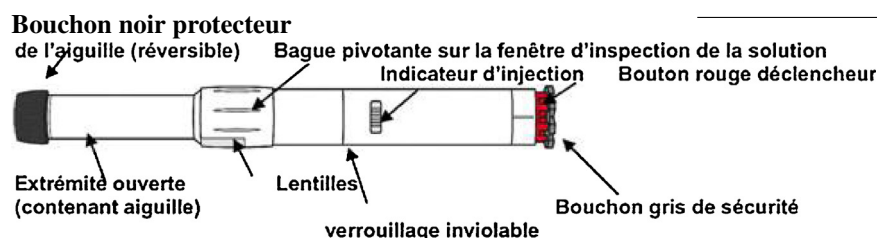
AD : honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications, conseil et participation à des groupes d'experts (ALK, Meda, Stallergènes, Novartis, GSK, MSD, Chiesi).

EB : participation des symposium (ALK, Meda).

Annexe 1. Mode d'emploi Anapen® (notice ANSM)

A. Différentes parties de l'auto-injecteur ANAPEN :

Avant d'utiliser l'auto-injecteur ANAPEN, le patient doit connaître les différentes parties de l'auto-injecteur. Elles sont présentées dans le schéma :



- **Bague pivotante sur la fenêtre d'inspection de la solution :** le patient tourne cette bague pour aligner les lentilles devant les fenêtres d'inspection de la solution.
- **Fenêtre d'inspection de la solution :** avant l'injection, le patient vérifie par cette fenêtre que la solution est claire et prête à l'emploi.
- **Indicateur d'injection :** avant l'injection, le patient peut observer par cette fenêtre un piston en plastique blanc qui indique que l'auto-injecteur ANAPEN n'a pas été déclenché par erreur ou n'est pas défectueux. Après l'injection, l'indicateur d'injection devient rouge, ce qui indique que l'auto-injecteur ANAPEN s'est correctement déclenché.
- **Bouchon noir protecteur de l'aiguille (réversible) :** ce bouchon protège l'aiguille lorsque le patient n'utilise pas l'auto-injecteur ANAPEN. Avant l'injection, le patient tire sur le bouchon protecteur de l'aiguille pour l'enlever. Après l'injection, le patient retourne le bouchon noir protecteur de l'aiguille et le replace sur la même extrémité de l'auto-injecteur ANAPEN afin de recouvrir l'aiguille.
- **Bouchon gris de sécurité :** il recouvre le bouton déclencheur rouge. Il empêche d'appuyer par erreur sur le bouton déclencheur.

Le patient ne doit pas retirer le bouchon noir protecteur de l'aiguille ou le bouchon gris de sécurité avant d'avoir besoin d'utiliser l'auto-injecteur ANAPEN.

B. Vérification de l'auto-injecteur ANAPEN

Avant d'utiliser l'auto-injecteur ANAPEN, le patient doit vérifier le dispositif en procédant comme suit :

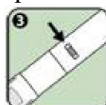


1. Tourner la bague pivotante pour aligner les lentilles sur les fenêtres d'inspection de la solution comme indiqué par les flèches.

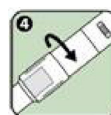


2. Regarder par la fenêtre d'inspection de la solution. Vérifier que la solution est limpide et incolore.

Si la solution présente un aspect trouble, coloré ou contient des particules, l'auto-injecteur ANAPEN devra être éliminé.



3. S'assurer que l'indicateur d'injection n'est pas rouge. L'indicateur rouge signifie que l'auto-injecteur ANAPEN a déjà été déclenché et qu'il doit être éliminé.



4. Retourner la bague pivotante comme indiqué par les flèches pour s'assurer que les deux fenêtres d'inspection de la solution sont bien recouvertes. Replacer l'auto-injecteur ANAPEN dans son carton d'emballage jusqu'à ce qu'il ait besoin d'être utilisé.

C. Utilisation de l'auto-injecteur ANAPEN

Si le bouchon noir protecteur de l'aiguille a été retiré, le patient ne doit pas poser son pouce, ses doigts ou sa main sur l'extrémité ouverte (contenant l'aiguille) de l'auto-injecteur ANAPEN.

Pour utiliser l'auto-injecteur ANAPEN, le patient doit suivre les étapes suivantes :



1. Enlever le bouchon noir protecteur de l'aiguille en tirant fortement dans le sens de la flèche ; cela permet également de retirer une gaine grise de protection de l'aiguille.



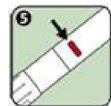
2. Enlever le bouchon gris de sécurité du bouton rouge déclencheur en tirant dans le sens de la flèche.



3. Appuyer l'extrémité ouverte (contenant l'aiguille) de l'auto-injecteur ANAPEN sur la face externe de la cuisse. Il est possible d'utiliser ANAPEN à travers un vêtement léger, tel que du jean, du coton ou du polyester.



4. Appuyer sur le bouton rouge déclencheur de façon à entendre un « clic ». Maintenir en position pendant 10 secondes. Retirer lentement l'auto-injecteur de la cuisse puis masser légèrement le site d'injection.



5. L'indicateur d'injection est passé au rouge, ce qui indique que l'injection est terminée. Si l'indicateur

d'injection n'est pas rouge, recommencer l'injection avec un autre auto-injecteur ANAPEN.



6. Après l'injection, l'aiguille dépasse du dispositif. Pour la recouvrir, replacer la partie large du bouchon noir protecteur de l'aiguille en l'enclenchant sur l'extrémité ouverte (contenant l'aiguille) de l'auto-injecteur ANAPEN (comme indiqué par la flèche).

Consulter un médecin. Rapporter l'auto-injecteur ANAPEN utilisé à l'hôpital ou à la pharmacie pour une élimination adéquate.

Annexe 2. Mode d'emploi EpiPen® (notice ANSM)

Vous devez parfaitement connaître EPIPEN et savoir quand et comment l'utiliser (voir schéma 1).

Suivez ces instructions uniquement lorsque vous êtes prêt à utiliser le stylo.

Tenez toujours l'auto-injecteur par son centre et jamais par ses extrémités. Pour une bonne administration, référez-vous aux schémas et suivez les étapes suivantes :

- Ne placez jamais votre pouce, vos doigts ou votre main sur l'extrémité orange. N'appuyez jamais sur l'extrémité orange avec le pouce, les doigts ou la main.
- L'aiguille sort par l'extrémité orange.
- Ne retirez PAS l'opercule de sécurité bleu avant d'être prêt à utiliser l'auto-injecteur.

Schéma 1

Opércule de sécurité bleu Extrémité orange



1. Prenez EPIPEN dans votre main dominante (celle que vous utilisez pour écrire) en plaçant votre pouce près de l'opercule bleu et en entourant le stylo de vos autres doigts (extrémité orange dirigée vers le bas).

2. Avec l'autre main, retirez l'opercule de sécurité bleu.

3. Tenez l'auto-injecteur EPIPEN à environ 10 cm de la face extérieure de la cuisse, comme le montre le schéma 2a. L'extrémité orange doit être dirigée vers la face extérieure de la cuisse.

4. Enfoncez EPIPEN **fermement** dans la face extérieure de la cuisse, à angle droit (angle de 90 degrés), comme le montre le schéma 2b (vous devez entendre un déclic).

5. Maintenez fermement EPIPEN contre votre cuisse pendant 10 secondes. L'injection est maintenant terminée et la fenêtre de contrôle de l'auto-injecteur apparaît opaque. Retirez l'auto-injecteur EPIPEN (l'extrémité orange se déploie pour recouvrir l'aiguille) et jetez-le conformément aux règles de sécurité.

6. Massez la zone d'injection pendant 10 secondes. Composez le 15 (pour la France) ou le 112, demandez une ambulance, dites que vous avez eu un choc anaphylactique.

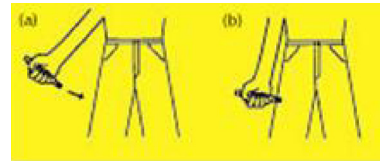


Schéma 2

Il peut y avoir une petite bulle dans l'auto-injecteur EPIPEN. Ceci n'a pas d'influence sur l'efficacité du médicament.

Bien que la plus grande partie de la solution (environ 90 %) reste dans l'EPIPEN après utilisation, l'auto-injecteur ne peut pas être réutilisé. Cependant, vous avez reçu la bonne dose du médicament si l'extrémité orange s'est déployée et si la fenêtre de contrôle est devenue opaque. Après usage, remettez EPIPEN en toute sécurité dans le tube de rangement fourni et rapportez-le à votre médecin, à l'hôpital ou à la pharmacie.

L'auto-injecteur EPIPEN est un traitement d'urgence uniquement, vous devez donc toujours contacter un service médical immédiatement après avoir utilisé EPIPEN. Composez le 15 (pour la France) ou le 112, demander une ambulance, dites que vous avez eu un choc anaphylactique. Vous devez informer les professionnels de santé que vous avez reçu une injection intramusculaire d'adrénaline ou montrez-leur l'auto-injecteur et/ou la notice.

Retirez l'auto-injecteur EpiPen^{MD} de son tube de rangement et suivez les deux étapes faciles suivantes :



- Tenez l'auto-injecteur fermement, le bout orange pointant vers le bas.
- **Enlevez le bouchon de sécurité bleu en le tirant tout droit. Ne pas le plier ni le tordre.**



- **Avec un mouvement de balancement, poussez fermement le bout orange dans le milieu du côté extérieur de la cuisse jusqu'à ce que vous entendiez un « clic ».**
- Retenez l'auto-injecteur sur la cuisse pendant plusieurs secondes.



Protection intégrée contre l'aiguille

- Le couvre-aiguille orange s'étend automatiquement pour couvrir l'aiguille d'injection quand EpiPen^{MD} est retiré, afin d'assurer que l'aiguille n'est jamais

Annexe 3. Mode d'emploi Jext[®]



Les outils d'apprentissage à votre disposition

Pour limiter les risques d'erreur d'administration

► **Le simulateur Jext®**
disponible sur demande par e-mail :
pvinfomed@alk.net

► **Une vidéo d'apprentissage**
accessible via le site internet d'ALK
www.alk.fr

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmier. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice d'information. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. www.ansm.sante.fr. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité de ce médicament.

INFORMATION MÉDICALE
Tél. : 01 41 02 86 99 - Fax : 03 29 80 24 34

ALLERGY UNLOCKED

ALK

Références

- [1] Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:191–3.
- [2] Sampson HA, Mendelson LM, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med* 1992;327:380–4.
- [3] Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1144–50.
- [4] Larcen A, Moneret-Vautrin DA. Utilisation de l'adrénaline dans le traitement de l'anaphylaxie : nécessité d'autorisation d'emploi par les secouristes. *Presse Med* 2013;42:922–9.
- [5] Turner PJ, Gowland MH, Sharma V, Ierodiakonou D, Harper N, Garcez T, et al. Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: an analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992–2012. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:956–63.
- [6] Pouessel G, Beaudouin E, Renaudin JM, Drumez E, Moneret-Vautrin DA, Deschildre A. Pratiques et adhésion aux recommandations pour la prescription des dispositifs auto-injectables d'adrénaline : enquête auprès des allergologues du réseau allergo-vigilance. *Rev Fr Allergol* 2016;56:3–9.
- [7] Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014;69:1026–45.
- [8] Halbrich M, Mack DP, Carr S, Watson W, Kim H. CSACI position statement: epinephrine auto-injectors and children < 15 kg. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2015;11:20.
- [9] Westermann-Clark E, Fitzhugh DJ, Lockey RF. Increasing cost of epinephrine autoinjectors. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:822–3.
- [10] Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. Organization anaphylaxis guidelines: summary. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:587–93.
- [11] Simons FE, Chan ES, Gu X, Simons KJ. Epinephrine for the out-of-hospital (first-aid) treatment of anaphylaxis in infants: is the ampule/syringe/needle method practical? *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:1040–4.
- [12] Kerddonfak S, Manuyakorn W, Kamchaisatian W, Sasisakulporn C, Teawsomboonkit W, et al. The stability and sterility of epinephrine prefilled syringe. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2010;28:53–7.
- [13] Schwirtz A, Seeger H. Comparison of the robustness and functionality of three adrenaline auto-injectors. *J Asthma Allergy* 2012;5:39–49.
- [14] Bewick DC, Wright NB, Pumphrey RS, Arkwright PD. Anatomic and anthropometric determinants of intramuscular versus subcutaneous administration in children with epinephrine autoinjectors. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:692–4.
- [15] Stecher D, Bulloch B, Sales J, Schaefer C, Keahey L. Epinephrine auto-injectors: is needle length adequate for delivery of epinephrine intramuscularly? *Pediatrics* 2009;124:65–70.
- [16] Bhalla MC, Gable BD, Frey JA, Reichenbach MR, Wilber ST. Predictors of epinephrine autoinjector needle length inadequacy. *Am J Emerg Med* 2013;31:1671–6.
- [17] Tsai G, Kim L, Nevis IF, Dominic A, Potts R, Chiu J, et al. Auto-injector needle length may be inadequate to deliver epinephrine intramuscularly in women with confirmed food allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014;10:39.
- [18] Kim L, Nevis IF, Tsai G, Dominic A, Potts R, Chiu J, et al. Children under 15 kg with food allergy may be at risk of having epinephrine auto-injectors administered into bone. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014;10:40.
- [19] Derborg S, Wen X, Kim L, Tsai G, Nevis, et al. Do epinephrine auto-injectors have an unsuitable needle length in children and adolescents at risk for anaphylaxis from food allergy? *Allergy Asthma Clin Immunol* 2016;12:1–8.
- [20] Bakirtas A, Arga M, Catal F, Derinoz O, Demirsoy MS, Turktas I. Make-up of the epinephrine autoinjector: the effect on its use by untrained users. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:729–33.
- [21] Brown SG, Stone SF, Fatovich DM, Burrows SA, Holdgate A, Celenza A, et al. Anaphylaxis: clinical patterns, mediator release, and severity. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1141–9.
- [22] Sicherer SH, Forman JA, Noone SA. Use assessment of self-administered epinephrine among food-allergic children and pediatricians. *Pediatrics* 2000;105:359–62.
- [23] Mehr S, Robinson M, Tang M. Doctor – how do I use my EpiPen? *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:448–52.
- [24] Robinson MN, Dharmage SC, Tang ML. Comparison of adrenaline auto-injector devices: ease of use and ability to recall use. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:462–7.
- [25] Salter SM, Loh R, Sanfilippo FM, Clifford RM. Demonstration of epinephrine autoinjectors (EpiPen and Anapen) by pharmacists in a randomised, simulated patient assessment: acceptable, but room for improvement. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014;10:49.
- [26] Pouessel G, Dupond MP, Combes S, Sabouraud-Leclerc D, Deschildre A. Projet d'accueil individualisé pour enfant allergique : expérience des médecins de l'éducation nationale du département du Nord. *Rev Fr Allergol* 2016;56:58–64.
- [27] Le Pabic F, Sabouraud D, Castelain C, Anton M, Bocquel N, Broué-Chabbert A, et al. Éducation thérapeutique en allergie alimentaire. Les compétences à acquérir par les enfants et les familles. *Rev Fr Allergol* 2009;49:239–43.
- [28] Camargo Jr CA, Guana A, Wang S, Simons FE. Auvi-Q versus EpiPen: preferences of adults, caregivers, and children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:266–72.
- [29] Rachid O, Simons FE, Rawas-Qalaji M, Lewis S, Simons KJ. Epinephrine doses delivered from auto-injectors stored at excessively high temperatures. *Drug Dev Ind Pharm* 2015;26:1–5.
- [30] Rawas-Qalaji M, Simons FE, Collins D, Simons KJ. Long-term stability of epinephrine dispensed in unsealed syringes for the first-aid treatment of anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102:500–3.
- [31] Rachid O, Simons FE, Rawas-Qalaji M, Lewis S, Simons KJ. Epinephrine autoinjectors: does freezing or refrigeration affect epinephrine dose delivery and enantiomeric purity? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:294–6.
- [32] Simons FE, Gu X, Simons KJ. Outdated EpiPen and EpiPen Jr autoinjectors: past their prime? *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:1025–30.
- [33] Simons E, Sicherer SH, Simons FE. Timing the transfer of responsibilities for anaphylaxis recognition and use of an epinephrine auto-injector from adults to children and teenagers: pediatric allergists' perspective. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108:321–5.

- [34] Bidat E, El Zoobi M, Benoist G, Feuillet D, Dassinval C. La trousse d'urgence de l'anaphylaxie : comment éduquer les patients ? *Rev Fr Allergol* 2014;54:203–6.
- [35] Simons FE, Lieberman PL, Read Jr EJ, Edwards ES. Hazards of unintentional injection of epinephrine from autoinjectors: a systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102:282–7.
- [36] Rachid O, Rawas-Qalaji MM, Simons FE, Simons KJ. Epinephrine (adrenaline) absorption from new-generation, taste-masked sublingual tablets: a preclinical study. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:236–8.