

Article original

# Pratiques et adhésion aux recommandations pour la prescription des dispositifs auto-injectables d'adrénaline : enquête auprès des allergologues du réseau allergeo-vigilance

## *Prescription habits for adrenaline auto-injectors and adherence to the guidelines: A survey of allergists in the French Allergy Vigilance Network*

G. Pouessel<sup>a,\*,b,c</sup>, E. Beaudouin<sup>c,d</sup>, J.-M. Renaudin<sup>c,d</sup>, E. Drumez<sup>e</sup>,  
D.-A. Moneret-Vautrin<sup>c,d</sup>, A. Deschildre<sup>b,c</sup>

<sup>a</sup> Service de pédiatrie, pavillon médicochirurgical de pédiatrie, boulevard Lacordaire, 59056 Roubaix, France

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

<sup>c</sup> Réseau allergeo-vigilance, 15, rue du Bois-de-la-Champelle, 54500 Vandœuvre-les-Nancy, France

<sup>d</sup> Service d'allergologie, centre hospitalier Durkheim, BP 590, 88021 Epinal cedex, France

<sup>e</sup> Unité de biostatistiques du pôle de santé publique, maison régionale de la recherche clinique, CHRU de Lille, 59037 Lille, France

Reçu le 23 septembre 2015 ; accepté le 27 octobre 2015

Disponible sur Internet le 8 décembre 2015

### Résumé

La prescription de dispositifs auto-injectables d'adrénaline (AAI) associée à une éducation thérapeutique individualisée est nécessaire dans certaines situations allergologiques à haut risque d'anaphylaxie. Le but de notre étude était d'évaluer les habitudes de prescription des AAI par les allergologues du réseau allergeo-vigilance et l'adhésion aux recommandations françaises de 2003 et européennes de l'EAACI de 2014.

**Méthode.** – En janvier 2015, un questionnaire électronique était adressé aux 299 allergologues du réseau.

**Résultats.** – Au total, 121 questionnaires (40 %) ont été analysés. Selon les recommandations européennes, 77 % des allergologues prescrivaient l'AAI dans au moins 5 des 6 indications absolues chez l'enfant et 90 % chez l'adulte ; environ la moitié d'entre eux prescrivaient pour les 6 indications absolues. Selon les recommandations françaises, 81 % des allergologues prescrivaient l'AAI dans au moins 4 des 5 indications chez l'enfant et l'adulte mais seulement 33 % d'entre eux validaient toutes les indications chez l'enfant, 28 % chez l'adulte. L'urticaire généralisée n'était retenue comme une indication que par un tiers des allergologues. L'asthme non contrôlé modéré à sévère était une indication chez l'enfant et l'adulte pour, respectivement, 77 % et 66 % des allergologues. Une allergie alimentaire à l'adolescence n'était une indication que pour 16 % des allergologues.

**Conclusion.** – Les pratiques en matière de prescription d'adrénaline en prévention dans l'allergie ont évolué par rapport aux recommandations françaises de 2003 et les recommandations européennes de 2014 doivent être diffusées. Une mise au point des recommandations françaises en matière de prescription d'adrénaline est nécessaire.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Adrénaline ; Dispositif auto-injectable ; Anaphylaxie ; Réseau allergeo-vigilance

### Abstract

Patients at risk of anaphylaxis and those who have experienced anaphylaxis should have an adrenaline auto-injector (AAI) and should be educated when and how to use it. The aim of our study was to assess prescription practices concerning AAI by French allergists, all members of the Allergy Vigilance Network (AVN), and to evaluate their adherence to French (2003) and EAACI guidelines (2014).

\* Auteur correspondant.

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

**Methods.** – In January 2015, a questionnaire on their prescription practices was sent via the Internet to 299 allergists of the AVN.

**Results.** – A total of 121 allergists (40 %) responded and their questionnaires were analyzed. Concerning the EAACI guidelines, 77 % of the allergists prescribed an AAI for children according to these guidelines, using at least 5 of the 6 absolute indications and 90 % of the allergists prescribed an AAI for adults using these same indications, while only about 50 % of the allergists prescribed an AAI for children and adults using all 6 of the absolute indications. Concerning the French guidelines, 81 % of the responding allergists prescribed an AAI using at least 4 of the 5 of the absolute indications for children and adults, whereas only 33 % used all 6 absolute indications for children and only 28 % used all 6 for adults. For affected children, poorly-controlled, moderate or severe asthma was an indication for an AAI used by 77 % of the allergists and for affected adults these guidelines were used by 66 % of the allergists. Food allergy in adolescents was an indication for an AAI used by only 16 % of the responding allergists.

**Conclusion.** – With respect to the prescription of an AAI for patients at risk of anaphylaxis, the present study, based on the 2003 French guidelines and the more recent 2014 EAACI guidelines, points to an evolution in the practice of French allergists. Our findings suggest that the French guidelines for prescribing AAI need to be updated.

© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

**Keywords:** Adrenaline auto-injector; Anaphylaxis; Physicians' practice; Allergy guidelines; Allergy vigilance network

L'adrénaline est le traitement de première ligne de l'anaphylaxie, réaction d'hypersensibilité immédiate systémique qui met en jeu le pronostic vital [1]. La définition de l'anaphylaxie admise de façon consensuelle est celle proposée par Sampson et al. qui insiste sur la notion de rapidité de l'installation de signes systémiques respiratoires et/ou cardiovasculaires et/ou cutanéomuqueux et/ou digestifs après une exposition connue ou non à un allergène, voire de signes cardiovasculaires ou respiratoires isolés [2]. Dans cette définition, le bronchospasme et l'hypotension ne sont pas nécessairement présents pour que la réaction soit classée comme anaphylaxie. Les résultats de dix études européennes suggèrent une incidence de l'anaphylaxie de 1,5 à 7,9 cas pour 100 000 personnes par an [3]. À partir des données de trois études européennes, la prévalence est estimée à 0,3 % (IC 95 % : 0,1–0,5). Le taux de mortalité de l'anaphylaxie reste cependant bas, inférieur à 0,001 % [3].

Dans certaines situations définies, un ou plusieurs stylos auto-injectables d'adrénaline peuvent être prescrits, accompagnés d'une éducation thérapeutique individualisée. À qui prescrire un dispositif auto-injectable d'adrénaline ? En France, en 2003 et dans le cadre de la mise en place d'un projet d'accueil individualisé encadrant la scolarité des enfants avec une allergie alimentaire, la commission tripartite (Société française d'allergologie et d'immunologie clinique [SFAIC], Association nationale de formation continue en allergologie [Anaforcal], Syndicat national des allergologues français [Snaf] et Association nationale des allergologues et immunologistes cliniciens exclusifs [Anaice]) a proposé cinq indications qui relèvent de la prescription obligatoire d'adrénaline et des indications pour lesquelles le contenu de la trousse d'urgence doit être discuté au cas par cas, selon le contexte (Tableau 1) [4]. En 2004, le terme de choc anaphylactique utilisé dans ces recommandations françaises pour désigner une réaction allergique systémique grave a été réévalué et la nomenclature des réactions allergiques et apparentées a été révisée par l'Académie européenne d'allergologie et d'immunologie clinique (EAACI) préférant utiliser le terme d'anaphylaxie [1]. Récemment, une taskforce de l'EAACI sur l'anaphylaxie a établi des recommandations concernant le diagnostic, les facteurs de risque et la prise en

charge de l'anaphylaxie [5]. Les indications absolues et relatives de prescription d'un stylo d'adrénaline et les indications de prescription d'un second stylo d'adrénaline ont été précisées (Tableaux 1 et 2).

Le réseau allerge-vigilance (RAV) est un réseau d'allergologues principalement français et belges, créé en 2001, dont le but est de contribuer à la santé publique en assumant les missions suivantes : tenir un registre des cas d'anaphylaxie, organiser ou participer à des études multicentriques afin de mieux caractériser les facteurs de risque de ces pathologies et évaluer la prise en charge thérapeutique des cas d'anaphylaxie, contribuer activement à la formation médicale continue et au développement professionnel continu ([www.allergyvigilance.org](http://www.allergyvigilance.org)).

L'objectif de notre étude était d'évaluer les habitudes de prescription en matière de stylo auto-injectable d'adrénaline auprès de médecins spécialistes, membres du RAV et de les confronter aux recommandations françaises de la commission tripartite de 2003 et européennes de l'EAACI en 2014.

## 1. Méthode

À partir de janvier 2015 et pendant un mois, nous avons adressé par courriel, avec plusieurs relances électroniques, un questionnaire destiné aux membres du RAV comportant essentiellement des questions fermées à choix simples ou multiples (Annexe 1). Au 19 décembre 2014, la répartition par spécialités des 299 médecins répertoriés au sein du RAV était la suivante : allergologues exclusifs ( $n=189$ , 63 %), pédiatres allergologues ( $n=37$ , 12 %), pneumologues allergologues ( $n=31$ , 10 %), dermatologues allergologues ( $n=10$ , 3 %), biologistes et chercheurs ( $n=8$ , 3 %), internistes allergologues ( $n=7$ , 2 %), anesthésistes et urgentistes ( $n=2$ ), autres ( $n=15$ ). Quarante-trois (14 %) médecins exerçaient à l'étranger, principalement en Belgique ( $n=27$ ).

Le questionnaire évaluait les habitudes de prescription d'un stylo d'adrénaline en prévention dans différentes indications, les indications de prescription d'un second stylo d'adrénaline pour la même trousse d'urgence (en dehors d'un stylo prescrit pour la vie en collectivité chez l'enfant), les choix

Tableau 1

Indications de prescription d'adrénaline auto-injectable selon les recommandations françaises (2003) et européennes (2014) [4,5].

| Recommandations en France (dans le cadre de la mise en place d'un projet d'accueil individualisé pour allergie alimentaire) | Recommandations de l'Académie européenne d'allergologie et d'immunologie clinique (Niveau de preuve, grade)                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Indications absolues</b>                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                              |
| Choc anaphylactique par allergie alimentaire                                                                                | Anaphylaxie liée à un aliment, au latex ou un aéroallergène (IV, C)                                                                                                                                          |
| Choc anaphylactique idiopathique                                                                                            | Anaphylaxie induite par exercice (IV, C)                                                                                                                                                                     |
| Asthme aigu grave par allergie alimentaire                                                                                  | Anaphylaxie idiopathique (IV, C)                                                                                                                                                                             |
| Angio-œdème laryngé par allergie alimentaire                                                                                | Allergie alimentaire <sup>a</sup> et asthme modéré ou sévère non contrôlé (IV, C)                                                                                                                            |
| Urticaire généralisée par allergie alimentaire                                                                              | Allergie aux venins d'hyménoptère en cas de réaction systémique chez l'adulte (ne recevant pas d'immunothérapie spécifique) et en cas de réaction systémique autre que cutanéomuqueuse chez l'enfant (IV, C) |
|                                                                                                                             | Antécédent de mastocytose ou élévation de tryptase de base sérique et réaction systémique aux piqûres d'insectes (y compris pour ceux recevant une immunothérapie) (IV, C)                                   |
| <b>Indications relatives</b>                                                                                                |                                                                                                                                                                                                              |
| Allergie alimentaire liée à certains aliments particuliers : arachide, fruits à coque                                       | Réaction allergique légère à modérée liée à l'arachide ou un fruit à coque <sup>a</sup> (IV, C)                                                                                                              |
| Allergie alimentaire liée à certains aliments particuliers : sésame, moutarde, poissons, crustacés                          |                                                                                                                                                                                                              |
| Allergie alimentaire sur terrain particulier : très faible dose réactogène                                                  | Réaction allergique légère à modérée liée à des traces d'aliments <sup>a</sup> (V, D)                                                                                                                        |
| Allergie alimentaire sur terrain particulier : asthme, syndrome des allergies alimentaires multiples, mastocytose           | Allergie alimentaire chez l'adolescent ou adulte jeune <sup>a</sup> (IV, C)                                                                                                                                  |
|                                                                                                                             | Éloignement de structure médicale et réaction allergique légère à modérée liée à un aliment, un venin, au latex ou un aéroallergène (V, D)                                                                   |

<sup>a</sup> À l'exclusion des syndromes aliments-pollens.

préférentiels de prescription parmi les différents stylos disponibles en France au 1<sup>er</sup> janvier 2015, le contenu d'une trousse d'urgence d'un enfant aux antécédents d'anaphylaxie sans terrain d'asthme (notamment la prescription éventuelle

de corticoïdes, bronchodilatateurs, antihistaminiques). La spécialité médicale et le mode d'exercice étaient colligés. Nous avons comparé ces données aux recommandations françaises de 2003 et européennes de l'EAACI de 2014 [4,5]. Dans notre questionnaire, par souci d'homogénéité des termes médicaux, nous avons choisi de remplacer « choc anaphylactique » utilisé en 2003 dans les recommandations françaises par « anaphylaxie » plus proche de la nomenclature proposée en 2004 par l'EAACI.

Statistiques : l'analyse était descriptive dans un premier temps. Les recherches d'un lien entre spécialité exercée et suivi des recommandations françaises ou européennes ont été réalisées par les tests de Wilcoxon. La recherche d'un lien entre spécialité exercée et prescription d'un stylo supplémentaire d'adrénaline a été recherchée par le test du Chi<sup>2</sup>. Une valeur de  $p < 0,05$  était considérée comme significative.

## 2. Résultats

### 2.1. Indications de la prescription d'un stylo d'adrénaline

Cent vingt et un questionnaires ont été analysés, soit un taux de réponse de 40 %. La répartition par spécialité au sein des médecins participants était la suivante : allergologue exclusif (64 %), pédiatre-allergologue (23 %), pneumologue-allergologue (7 %), autres (6 %). Le mode d'exercice de ces 121 médecins était le suivant : libéral exclusif (45 %), hospitalier exclusif (29 %), mixte (libéral et hospitalier, 26 %), autres (1 %). Parmi ces 121 médecins, 21 avaient une pratique adulte exclusive et ne prescrivait pas de stylo d'adrénaline chez l'enfant et

Tableau 2

Indications de prescription d'un second stylo d'adrénaline selon les recommandations européennes [5].

| Indications (niveau de preuve, grade)                                                                             | Niveau de preuve (grade) | Fréquence parmi les allergologues du RAV (%) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------|
| Allergie alimentaire <sup>a</sup> et asthme persistant non contrôlé modéré à sévère                               | IV (C)                   | 43                                           |
| Mastocytose ou élévation de la tryptase de base sérique                                                           | IV (C)                   | 47                                           |
| Difficultés d'accès aux soins médicaux pour une anaphylaxie en raison de barrières géographiques ou linguistiques | V (D)                    | NR                                           |
| Antécédent d'anaphylaxie nécessitant plus d'une injection d'adrénaline avant l'hospitalisation                    | V (D)                    | 61                                           |
| Anaphylaxie sévère/pré-létale                                                                                     | V (D)                    | 57                                           |
| Dose d'adrénaline unitaire du stylo insuffisante pour le poids du patient                                         | V (D)                    | 50                                           |

RAV : réseau allergeo-vigilance ; NR : non recherché.

<sup>a</sup> À l'exclusion des syndromes aliments-pollens.

Tableau 3

Fréquence de prescription d'un stylo d'adrénaline en prévention chez l'enfant et l'adulte selon les situations cliniques parmi 121 allergologues du réseau allergovigilance.

| Situation clinique                                                                                                          | Fréquence de la prescription du stylo d'adrénaline en prévention |                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------|
|                                                                                                                             | Chez l'enfant<br>n (%)                                           | Chez l'adulte<br>n (%) |
| Asthme aigu grave par allergie alimentaire <sup>a</sup>                                                                     | 98 (100)                                                         | 91 (96)                |
| Angio-œdème laryngé par allergie alimentaire <sup>a</sup>                                                                   | 98 (100)                                                         | 92 (97)                |
| <b>Anaphylaxie par allergie alimentaire ou latex<sup>a</sup></b>                                                            | <b>90 (90)</b>                                                   | <b>91 (96)</b>         |
| <b>Réactions systémiques après piqure d'hyménoptère</b>                                                                     | <b>96 (96)</b>                                                   | <b>91 (96)</b>         |
| <b>Anaphylaxie idiopathique<sup>a</sup></b>                                                                                 | <b>84 (84)</b>                                                   | <b>91 (96)</b>         |
| <b>Réaction allergique systémique (insectes) et antécédent de mastocytose ou d'élévation de la tryptase sérique de base</b> | <b>83 (83)</b>                                                   | <b>86 (91)</b>         |
| Allergie alimentaire après une faible dose réactogène ou inhalation ou contact                                              | 78 (78)                                                          | 73 (77)                |
| <b>Anaphylaxie induite par effort</b>                                                                                       | <b>77 (77)</b>                                                   | <b>85 (89)</b>         |
| <b>Allergie alimentaire et asthme non contrôlé modéré ou sévère</b>                                                         | <b>77 (77)</b>                                                   | <b>63 (66)</b>         |
| Allergie alimentaire pour certains allergènes particuliers                                                                  | 75 (75)                                                          | 64 (67)                |
| Allergie alimentaire arachide ou fruits à coque                                                                             | 70 (70)                                                          | 56 (59)                |
| Allergie alimentaire et éloignement géographique                                                                            | 62 (62)                                                          | 60 (63)                |
| Syndrome des allergies alimentaires multiples                                                                               | 57 (57)                                                          | 50 (53)                |
| Anaphylaxie médicamenteuse                                                                                                  | 55 (55)                                                          | 51 (53)                |
| Allergie alimentaire et asthme contrôlé, traité                                                                             | 40 (40)                                                          | 33 (34)                |
| Urticaire généralisée après allergie alimentaire <sup>a</sup>                                                               | 37 (37)                                                          | 31 (32)                |
| Réactions locales ou locorégionales après piqure d'hyménoptère                                                              | 17 (17)                                                          | 15 (16)                |
| Allergie alimentaire à l'adolescence                                                                                        | 16 (16)                                                          |                        |

En gras : recommandations absolues de prescription d'adrénaline européennes.

<sup>a</sup> recommandations absolues de prescription d'adrénaline françaises.

26 avaient une pratique pédiatrique exclusive et ne prescrivaient pas chez l'adulte.

Les indications de prescriptions d'un stylo d'adrénaline chez l'enfant et l'adulte sont répertoriées dans le [Tableau 3](#). Il n'existait pas de différence significative de fréquence de prescription entre l'enfant et l'adulte.

Nous avons analysé la proportion de médecins prescrivant le stylo d'adrénaline en regard des recommandations françaises de la commission tripartite de 2003 et des recommandations européennes de 2014 ([Tableau 4](#)). L'indication absolue la moins fréquemment retenue par les médecins, figurant pourtant dans les recommandations françaises, était la notion d'une urticaire généralisée après allergie alimentaire, 37 % des médecins chez l'enfant et 33 % chez l'adulte dans cette indication. La notion d'un asthme persistant instable, modéré ou sévère associé à une allergie alimentaire était une indication à la prescription de

Tableau 4

Pourcentage des médecins prescrivant un stylo d'adrénaline selon le nombre d'indications absolues définies par les recommandations françaises et européennes parmi 121 allergologues du réseau allergovigilance [4,5].

|                                                            | Pourcentage des médecins prescrivant un stylo d'adrénaline selon le nombre d'indications absolues |                            |                            |                          |
|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------|
|                                                            | < 4 indications<br>suivies                                                                        | ≥ 4 indications<br>suivies | ≥ 5 indications<br>suivies | 6 indications<br>suivies |
| <i>Recommandations françaises (5 indications absolues)</i> |                                                                                                   |                            |                            |                          |
| Enfant                                                     | 19                                                                                                | 81                         | 33                         |                          |
| Adulte                                                     | 10                                                                                                | 90                         | 28                         |                          |
| <i>Recommandations EAACI (6 indications absolues)</i>      |                                                                                                   |                            |                            |                          |
| Enfant                                                     | 5                                                                                                 | 95                         | 77                         | 54                       |
| Adulte                                                     | 2                                                                                                 | 98                         | 90                         | 56                       |

stylo auto-injectable d'adrénaline en prévention pour 77 % des allergologues chez l'enfant et 66 % chez l'adulte. La spécialité du médecin n'influait pas l'adhésion aux recommandations françaises ou européennes.

Trente-quatre pour cent des médecins prescrivait un second stylo à conserver et à utiliser par le patient en cas d'échec de l'injection du premier stylo. La fréquence des indications retenues par les allergologues pour la prescription d'un stylo supplémentaire est résumée dans le [Tableau 2](#). La spécialité du médecin n'influait pas la prescription d'un stylo d'adrénaline supplémentaire.

## 2.2. Choix du stylo d'adrénaline et éducation thérapeutique

Quatre-vingt-dix-huit pour cent des médecins déclaraient disposer d'un stylo d'adrénaline factice pour les démonstrations ; 55 % d'entre eux utilisaient un support écrit et 13 % un support numérique/multimédia.

Trente-trois médecins (28 %) n'avaient pas a priori de critère de choix précis pour le stylo d'adrénaline. Ces critères pour les autres médecins 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 %). Le poids à partir duquel le médecin prescrivait le dispositif à 300 µg au lieu de 150 µg était de 20 kg pour 28 % des médecins, 25 kg pour 21 %, 30 kg pour 44 % d'entre eux. Certains médecins prescrivait le dispositif dosé à 300 µg pour un poids de 28 kg ( $n=2$ ), 35 kg ( $n=1$ ) voire 40 kg ( $n=3$ ) ou 45 kg ( $n=3$ ).

Le stylo choisi de façon préférentielle par les médecins était l'Epipen<sup>®</sup> (Meda) (48 % en premier choix et 32 % en second choix). L'Anapen<sup>®</sup> (Bioprojet Pharma) était prescrit en premier choix par 39 % des médecins et 24 % en second choix. Le Jext<sup>®</sup> (ALK) était choisi en premier choix par 13 % des médecins mais 44 % en second choix.

Les allergologues déclaraient prescrire pour la trousse d'urgence d'un enfant de cinq ans avec un antécédent d'anaphylaxie sévère sans asthme associé, outre le stylo auto-injectable d'adrénaline : corticoïde orodispersible (92 %), antihistaminiques par voie orale (93 %), bronchodilatateurs inhalés (75 %), chambre d'inhalation (72 %). La voie

intramusculaire était préférée pour les corticoïdes par trois médecins et pour les antihistaminiques pour deux médecins.

### 3. Discussion

Les indications de prescription obligatoire d'adrénaline retenues dans les recommandations françaises en 2003 sont globalement suivies par les allergologues du RAV chez l'enfant comme chez l'adulte. Cependant, l'antécédent d'urticaire généralisée isolée qui figure dans les recommandations françaises n'est une indication à l'adrénaline en prévention que pour un tiers des allergologues. Dans la nomenclature des réactions allergiques proposée peu après les recommandations françaises par Johansson et al. et dans la définition de l'anaphylaxie proposée par Sampson et al., l'urticaire généralisée ou l'angio-œdème ne constitue pas à soi seul une anaphylaxie [1,2]. Ce point de discussion a déjà fait l'objet d'une controverse en France [6]. Dans les recommandations de la taskforce européenne, l'antécédent d'urticaire généralisée ou l'angio-œdème isolé n'est pas retenu comme une indication absolue de prescription d'adrénaline.

Certaines indications, qui ne figuraient pas dans le document relatif à la mise en place d'un projet d'accueil individualisé pour l'enfant avec une allergie en milieu scolaire mais qui figurent dans les indications absolues de la taskforce de l'EAACI, sont retenues par la plupart des allergologues : anaphylaxie induite par l'exercice, réactions systémiques après piqûre d'hyménoptère. Les indications de prescription d'un stylo d'adrénaline dans le contexte d'allergie aux hyménoptères méritent cependant d'être précisées et nuancées selon le contexte, la nature des réactions aux hyménoptères, les activités professionnelles et de loisirs, le moment par rapport à l'immunothérapie quand elle est réalisée et la nature des réactions éventuelles lors de l'immunothérapie. Les antécédents de mastocytose ou d'élévation de la tryptase sérique de base associés à une réaction systémique après piqûre d'insectes et les antécédents d'asthme persistant non contrôlé modéré à sévère associés à une allergie alimentaire justifient également la prescription préventive d'adrénaline (en dehors des allergies par syndrome aliment-pollen). Environ deux tiers des allergologues de notre étude prescrivaient un stylo auto-injectable d'adrénaline en cas de terrain d'asthme persistant modéré à sévère associé à une allergie alimentaire. De nombreuses études justifient cette recommandation. Ainsi, au Royaume-Uni, Pumphrey et al. ont évalué les circonstances de survenue et les facteurs de risque d'anaphylaxie létale dans un registre depuis 1992 [7,8]. Dans l'analyse menée de 1999 à 2006 concernant les décès par allergie alimentaire, 43 des 48 patients prenaient un traitement corticoïde inhalé quotidien pour l'asthme et trois n'observaient pas cette prescription. Dix de ces 48 patients décédés présentaient une exacerbation de leur asthme le jour de leur réaction fatale. La plupart des décès par allergie alimentaire étaient liés à un bronchospasme parfois associé à une atteinte des voies aériennes supérieures conduisant à un arrêt respiratoire. D'après les données de ce registre entre 1992 et 2012, 78 % des patients décédés d'une anaphylaxie alimentaire avaient un asthme sous-jacent [9]. Dans l'étude italienne de Calvani et al. concernant 163 cas

d'anaphylaxie chez l'enfant, un antécédent d'asthme était associé à un risque augmenté de bronchospasme (OR : 2,2 ; 95 % IC : 1,1–4,5) et surtout d'arrêt respiratoire lors de l'anaphylaxie (OR : 6,9 ; 95 % IC : 1,4–34,2) [10]. Ces données sont confirmées par d'autres études : le décès par allergie alimentaire est donc majoritairement la conséquence d'un asthme aigu grave manifestation de l'anaphylaxie chez des patients asthmatiques [3,11–13].

Dans les recommandations européennes, quatre indications relatives justifient en outre une prescription d'adrénaline (Tableau 1). L'association de deux ou plus de ces indications chez un même patient est une recommandation forte de prescription. Dans notre étude, près des deux tiers des allergologues prescrivaient un stylo auto-injectable d'adrénaline pour les indications relatives suivantes : faible dose réactogène ou réaction après contact/inhalation, allergènes particuliers notamment arachide et fruits à coque et éloignement géographique associé à une allergie. Les deux premières indications figuraient déjà dans les recommandations françaises. En revanche, l'allergie alimentaire (à l'exclusion des syndromes aliments-pollens) de l'adolescent n'est retenue comme une indication à la prescription d'adrénaline que dans 16 % des cas par les allergologues, en contradiction avec les recommandations européennes. Pourtant, cette tranche d'âge semble particulièrement à risque probablement en raison de plusieurs facteurs intriqués, non expliqués encore, physiologiques et psychologiques notamment [9]. Ainsi les deux pics de taux de décès par anaphylaxie sont constatés dans les tranches d'âge 10–14 ans et 15–19 ans [9]. Ce constat a conduit la taskforce européenne à proposer que l'adolescence ou l'âge jeune adulte figure comme indication relative de prescription d'un stylo auto-injectable d'adrénaline.

Il n'existe pas d'étude de qualité méthodologique suffisante permettant de préciser les situations justifiant la prescription d'un stylo d'adrénaline supplémentaire à disposition en cas d'échec d'une première injection d'adrénaline. Le nombre de patients qui nécessitent une dose supplémentaire d'adrénaline par voie intramusculaire après une réaction allergique varie de 0 à 32 % selon les études [5]. Dans l'étude de Järvinen et al., 413 questionnaires adressés à des familles d'enfants suivis pour une allergie alimentaire étaient analysés : 13 % des réactions allergiques nécessitaient deux doses d'adrénaline et 6 % trois doses [14]. Les patients nécessitant plusieurs doses d'adrénaline étaient plus souvent asthmatiques ( $p=0,027$ ). La taskforce européenne propose des indications de prescription d'un stylo d'adrénaline supplémentaire (Tableau 2) [5]. Dans notre étude, environ la moitié des allergologues avaient l'habitude de prescrire un stylo d'adrénaline supplémentaire dans ces indications.

Pour le cas particulier des enfants, la vie en collectivité propre à l'enfance justifie en soi la prescription de plusieurs stylos d'adrénaline supplémentaires permettant de disposer d'un second kit d'urgence à domicile (et dans les déplacements de l'enfant avec sa famille) et en collectivité (crèche, école, activités extra-scolaires...). De plus, il convient de tenir compte des familles recomposées nécessitant également la prescription d'un kit supplémentaire. En effet, les réactions allergiques en milieu scolaire sont fréquentes et dans les cas d'anaphylaxie létale du registre au Royaume-Uni entre 1992 et 2012, 17 %

des 48 enfants âgés de 4 à 18 ans étaient décédés d'une anaphylaxie alimentaire en milieu scolaire [9]. Par ailleurs, le nombre d'admissions hospitalières pour allergie alimentaire est plus fréquent dans l'enfance et l'adolescence [9]. Néanmoins, la prescription d'un stylo d'adrénaline supplémentaire en cas d'échec de l'injection du premier stylo à la fois pour le domicile et pour la collectivité pose alors la question du coût et de la multiplication en collectivité de ces dispositifs, des difficultés d'approvisionnement éventuel par les laboratoires.

En juin 2015, en France, les dispositifs auto-injectables d'adrénaline disponibles en pharmacie étaient les suivants : Anapen® (Bioprojet Pharma), Epipen® (Meda) et Jext® (ALK). Dans notre étude, Epipen® est le stylo le plus prescrit par les allergologues qui privilégient la disponibilité par le fabricant, l'ergonomie du stylo et la disponibilité d'un stylo factice pour l'éducation. Deux dosages sont disponibles pour ces différents stylos (0,15 mg et 0,30 mg). Les recommandations du Vidal sont d'utiliser le dosage de 0,30 mg à partir de 30 kg. Néanmoins, les allergologues du RAV ont l'habitude de prescrire la posologie 0,30 mg avant 30 kg dans environ la moitié des cas et dès 20 kg pour un quart des patients. Il n'existe qu'une seule étude de qualité contrôlée randomisée évaluant l'efficacité de l'Epipen® selon le poids [15]. Les auteurs recommandaient alors l'utilisation de l'Epipen® 0,30 mg à partir de 30 kg. Par ailleurs, 22 % des allergologues choisissaient le stylo d'adrénaline selon la longueur de l'aiguille. En effet, la longueur des aiguilles varie selon la marque : de 7,5 mm pour Anapen® 0,15 et 0,30 mg, 15 mm à 15,4 mm pour Jext 0,15 et 0,30 mg, 12,5 mm pour Epipen® 0,15 mg et 15,5 mm pour Epipen® 0,3 mg (données des fabricants et [16]). Plusieurs études montrent que l'injection pourrait ne pas être efficace en raison d'une longueur d'aiguille insuffisante pour une injection intramusculaire optimale, même en respectant les posologies [17–20]. La bonne tolérance de l'adrénaline chez l'enfant par voie intramusculaire et ces données justifient le choix d'un dosage d'adrénaline de 0,30 mg au-delà du poids de 20 à 25 kg. L'EAACI recommande justement d'utiliser l'adrénaline intramusculaire de 7,5 à 25 kg à la posologie de 0,15 mg puis 0,30 mg au-delà [5]. En cas de poids inférieur à 10 kg voire 7,5 kg pour l'EAACI, il n'existe pas, actuellement, d'autre dosage de stylo auto-injectable d'adrénaline [21]. Il n'existe pas non plus de dosage disponible au-delà de 0,30 mg ; il existe pourtant une incertitude sur les données pharmacocinétiques lors de l'injection d'adrénaline par un dispositif auto-injectable chez les patients en surpoids ou obèses.

Les indications et le contenu de la trousse d'urgence restent non consensuels en France [22]. Les corticoïdes oraux ne sont plus associés de façon systématique par tous les allergologues dans la trousse d'urgence en raison de leur délai d'action long, de l'absence d'efficacité prouvée dans le traitement de l'anaphylaxie. De plus, le caractère faussement rassurant des corticoïdes oraux peut retarder l'utilisation de l'adrénaline, seul médicament réellement utile dans l'anaphylaxie. Néanmoins, dans notre étude, les corticoïdes orodispersibles restaient largement prescrits. Après analyse de la littérature, Choo et al. n'ont pas identifié d'études de qualité suffisantes pour justifier l'intérêt de l'utilisation des corticoïdes dans le traitement de l'anaphylaxie et ne faisaient donc pas de recommandations

spécifiques à ce sujet [23]. L'efficacité des antihistaminiques dans les réactions sévères n'est pas démontrée [5]. La prescription des bronchodilatateurs bêta2-adrénergiques de courte durée d'action inhalés dans la trousse d'urgence est aussi discutée par certains allergologues, même si trois quarts des médecins de notre étude avaient l'habitude de les prescrire systématiquement en l'absence d'antécédent d'asthme. La multiplication des médicaments dans la trousse d'urgence ne doit pas être source de confusion pour le patient et sa famille. Ceux-ci doivent toujours garder à l'esprit que l'adrénaline reste le traitement de première intention de la réaction allergique grave. Une conduite à tenir en cas de réaction allergique proposée et validée par le groupe de travail « Allergie alimentaire » de la Société française d'allergologie est disponible sur les sites des sociétés savantes ([www.sp2a.fr](http://www.sp2a.fr) ; [www.sfa.lesallergies.fr](http://www.sfa.lesallergies.fr)).

Prescrire un stylo auto-injectable d'adrénaline à bon escient ne suffit pas. Les études confirment les connaissances insuffisantes et les pratiques médicales inadaptées caractérisées par un sous-diagnostic de l'anaphylaxie et de sa gravité, une sous-utilisation de l'adrénaline par méconnaissance ou crainte, un délai d'observation médicale après une anaphylaxie trop court, une méconnaissance du maniement des stylos d'adrénaline [24,25]. Du point de vue des patients, la trousse d'urgence est encore trop souvent oubliée dans la vie quotidienne et lors des déplacements du patient. Le recours à l'adrénaline reste aussi insuffisant chez des patients disposant de leur trousse d'urgence par méconnaissance des signes de l'anaphylaxie, par peur de l'utilisation du stylo d'adrénaline, crainte de la douleur d'une piqûre ou des effets secondaires éventuels. Il n'existe aucune contre-indication pour l'utilisation d'adrénaline dans l'anaphylaxie et dans tous les cas, y compris chez le sujet âgé ou porteur de maladie cardiovasculaire. L'utilisation chez l'enfant est a fortiori sans danger par voie intramusculaire. Il faut néanmoins avertir les patients et les familles des symptômes brefs ressentis après l'injection d'adrénaline (tremblements, nausées, pâleur, céphalées ...). L'éducation thérapeutique lors des consultations médicales, en séance individuelle surtout, voire collective, doit bien sûr accompagner toute prescription d'adrénaline, comme c'est le cas dans notre étude. Il faut rappeler au patient la nécessité de conserver sur soi en permanence la trousse d'urgence, à défaut le stylo d'adrénaline. Les objectifs éducatifs seront ajustés et complétés au fur et à mesure des consultations successives [26,27].

#### 4. Conclusion

Notre étude montre l'évolution des pratiques en matière de prescription d'adrénaline en prévention dans l'allergie par rapport aux recommandations françaises de 2003. La nomenclature des termes en allergologie a été précisée et clarifiée ; les données scientifiques sur l'innocuité de l'adrénaline par voie intramusculaire, sur les situations d'anaphylaxie pré-létale ou létale et les dernières recommandations européennes publiées en 2014 incitent à une actualisation des recommandations françaises sur les indications de prescription d'adrénaline en prévention, les indications de prescription éventuelle d'un

stylo auto-injectable supplémentaire à conserver sur soi et le contenu de la trousse d'urgence.

### Déclaration de liens d'intérêts

GP investigateur principal d'un projet de recherche clinique réalisé avec le soutien financier du laboratoire ALK.

EB interventions ponctuelles (conférences scientifiques invitées) avec la collaboration des laboratoires ALK-Abello et Meda Pharma.

JMR participation à des congrès scientifiques en collaboration avec ALK-Abello.

ED, AD, DAMV déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

### Annexe 1. Matériel complémentaire

Le matériel complémentaire accompagnant la version en ligne de cet article est disponible sur <http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2015.10.006>.

### Références

- [1] Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahela T, et al. EAACI (the European Academy of Allergology and Clinical Immunology) nomenclature task force. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56:813–24.
- [2] Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Bock SA, Schmitt C, Bass R, Chowdhury BA, et al. Symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:584–91.
- [3] Panesar SS, Javad S, DeSilva D, Nwaru BI, Hickstein L, Muraro A, et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy* 2013;68:1353–61.
- [4] Commission tripartite. Conditions d'établissement d'un projet d'accueil individualisé en cas de risque d'urgences allergiques alimentaires. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2003;43:415–8.
- [5] 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.
- [6] Didier A. Réponse de la commission tripartite. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2004;44:487–8.
- [7] Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1144–50.
- [8] Pumphrey RS, Gowland MH. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999–2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1018–9.
- [9] 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.
- [10] Calvani M, Cardinale F, Martelli A, Muraro A, Pucci N, Savino F, et al. Risk factors for severe pediatric food anaphylaxis in Italy. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:813–9.
- [11] Moneret-Vautrin DA. Épidémiologie de l'allergie alimentaire. *Rev Fr Allergol* 2008;48:171–8.
- [12] Worm M, Moneret-Vautrin A, Scherer K, Lang R, Fernandez-Rivas M, Cardona V, et al. First European data from the network of severe allergic reactions (NORA). *Allergy* 2014;69:1397–404.
- [13] 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.
- [14] Järvinen KM, Sicherer SH, Sampson HA, Nowak-Węgrzyn A. Use of multiple doses of epinephrine in food-induced anaphylaxis in children. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:133–8.
- [15] Simons FE, Gu X, Silver NA, Simons KJ. EpiPen Jr versus EpiPen in young children weighing 15 to 30 kg at risk for anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:171–5.
- [16] Schwirtz A, Seeger H. Comparison of the robustness and functionality of three adrenaline auto-injectors. *J Asthma Allergy* 2012;5:39–49.
- [17] 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.
- [18] Arkwright PD. Automatic epinephrine device use in children with food allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:267–8.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal YM, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J* 2014;7:9.
- [22] Mouton-Faivre C. La trousse d'urgence: pour qui? *Rev Fr Allergol* 2014;54:554–6.
- [23] Choo KJ, Simons FE, Sheikh A. Glucocorticoids for the treatment of anaphylaxis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD007596.
- [24] Derinoz O, Bakirtas A, Arga M, Catal F, Ergöçen S, Turktas I, et al. Pediatricians manage anaphylaxis poorly regardless of episode severity. *Pediatr Int* 2014;56:323–7.
- [25] Wang J, Young MC, Nowak-Węgrzyn A. International survey of knowledge of food-induced anaphylaxis. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:644–50.
- [26] Bidat E, El Zoobi M, Benoist G, Feuillet Dassonval C. La trousse d'urgence de l'anaphylaxie: comment éduquer les patients? *Rev Fr Allergol* 2014;54:203–6.
- [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.

Annexe 1. Questionnaire adressé par courriel aux membres du réseau d'allergo-vigilance.

**1. Quelles sont les antécédents allergiques pour lesquels vous prescrivez au moins un stylo auto-injectable d'adrénaline en prévention (cocher les cases correspondantes) ?**

**Enfant**

**Adulte**

asthme aigu grave par allergie alimentaire  
angio-oedème laryngé par allergie alimentaire  
urticaire généralisée par allergie alimentaire  
anaphylaxie (aliment, latex)  
anaphylaxie après médicaments  
anaphylaxie idiopathique (inexpliquée)  
anaphylaxie induite par effort  
allergie alimentaire après une faible dose réactogène ou inhalation ou contact  
asthme persistant modéré/sévère ou non contrôlé associé à une allergie alimentaire  
asthme contrôlé, non traité et allergie alimentaire  
allergie aux venins d'hyménoptères avec réactions systémiques  
allergie aux venins d'hyménoptères avec réactions locales ou locorégionales  
mastocytose/élévation de la tryptase sérique et réaction allergique systémique  
allergie alimentaire à l'arachide ou fruits secs à coque  
allergie alimentaire et syndrome des allergies alimentaires multiples  
allergie alimentaire par un allergène particulier (sésame, lait de brebis/chèvre...)  
allergie alimentaire légère ou modérée chez l'adolescent  
éloignement d'un centre de soins et allergie alimentaire

**2. Prescrivez vous parfois un stylo d'adrénaline supplémentaire (en plus de ceux destinés à la famille et à la collectivité) à conserver par le patient en cas d'échec de l'utilisation du 1<sup>er</sup> stylo**      **oui**      **non**

**3. Si oui, dans quelles indications ?**

systématiquement pour tous mes patients avec un 1<sup>er</sup> stylo  
asthme sévère ou non contrôlé et allergie alimentaire  
antécédent d'anaphylaxie nécessitant  $\geq 2$  IM d'adrénaline

surpoids  
antécédent d'anaphylaxie sévère  
mastocytose/tryptase sérique élevée

**4. Disposez-vous de stylo d'adrénaline factice pour les démonstrations ?**      **oui**      **non**

**5. Quel(s) mode(s) d'éducation thérapeutique proposez-vous à vos patients allergiques ?**

individuel, en consultation      hôpital  
avec support numérique/multimédia avec support écrit      autre, préciser : .....

**6. Combien de séance(s) d'éducation par enfant proposez vous ?**      **1**      **2**      **3**      **> 3**

**7. Quels sont vos critères de choix du stylo d'adrénaline ?**

pas de critère de choix *a priori*      âge de l'enfant      longueur de l'aiguille  
ergonomie du stylo      coût du stylo      surpoids  
disponibilité d'un stylo factice de démonstration      disponibilité du stylo par le fabricant  
autre, préciser : .....

**8. A quel poids de l'enfant (en kg) passez-vous du 150 au 300 µg ?**      **20**      **25**      **30**      **autre:...kg**

**9. Classez ces stylos d'adrénaline dans l'ordre de votre choix préférentiel pour un enfant de 5 ans, 17 kg (noter le chiffre de 1 à 3 dans l'ordre de préférence) ?**      **Anapen**      **Epipen**      **Jext**

**10. Vous prescrivez une trousse d'urgence pour un enfant de 5 ans qui a eu une anaphylaxie sévère de cause alimentaire sans autre antécédent. Quel est le contenu de votre trousse hormis l'adrénaline ?**

corticoïde oro-dispersible      corticoïdes IM      antihistaminiques per os      antihistaminiques IM  
bronchodilatateurs inhalés      bronchodilatateurs par voie sous cutanée      chambre d'inhalation

**11. Quelle est votre spécialité ?**

allergologue      pédiatre      pneumologue      ORL      biologiste  
urgentiste/SMUR      interniste      dermatologue      autre, préciser : .....

**12. Quel est votre mode d'exercice ?**

libéral      hospitalier      mixte      laboratoire  
autre, préciser : .....