

Adrénaline et dispositifs auto-injectables à usage unique dans le traitement du choc anaphylactique

Epinephrine and single-use auto-injectors in the treatment of anaphylactic shock

A. Didier *, C. Massabeau, L. Têtu

Clinique des voies respiratoires, hôpital Larrey, CHU de Toulouse, 31059 Toulouse, France

Reçu le 19 mai 2004 ; accepté le 2 juillet 2004

Disponible sur internet le 10 août 2004

Résumé

L'adrénaline est le traitement de première ligne des manifestations anaphylactiques sévères. Tout retard à son administration au cours du choc anaphylactique s'accompagne d'une perte de chance pour le patient. La voie intramusculaire est préférable à la voie sous-cutanée car elle permet d'obtenir plus rapidement des taux plasmatiques élevés. La prescription et l'utilisation d'un dispositif auto-injectable représentent un progrès indiscutable dans la prévention d'éventuelles récurrences chez les sujets à risque. Il s'agit d'un outil performant, à condition que sa prescription s'accompagne d'une information et d'une éducation du patient allergique. Une vérification régulière de la bonne connaissance de l'utilisation du dispositif est également indispensable.

© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Epinephrine is the first line treatment for severe anaphylaxis. In case of anaphylactic shock, delay in epinephrine administration is associated with a higher risk of a fatal outcome. The preferred route of administration is intra-muscular in the thigh since it rapidly yields a higher level of the drug than when the drug is administered by the subcutaneous route. Prescription of an auto-injector and administration of epinephrine by the patient has greatly improved the management of recurrent anaphylaxis. However, the prescription of an auto-injector must always be accompanied by sufficient information and education of the patient. It is also advisable to be sure that the patient knows how to use the auto-injector correctly.

© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : Anaphylaxis ; Epinephrine ; Auto-injector ; Prevention ; Education

Keywords: Adrenaline; Choc anaphylactique; Dispositif auto-injectable; Prévention; Éducation

Le choc anaphylactique est l'expression clinique la plus sévère de l'allergie. Il met en jeu le pronostic vital et implique plusieurs organes au premier rang desquels la peau, les appareils respiratoire et digestif et surtout le système cardio-circulatoire. Il est lié à la libération de médiateurs à la suite de la dégranulation brutale des cellules basophiles et mastocy-

taires. Classiquement, cette activation cellulaire est la conséquence d'un mécanisme IgE dépendant. Cependant, d'autres mécanismes non spécifiques sont susceptibles d'induire une dégranulation cellulaire massive et brutale (classique choc anaphylactoïde). Dans l'urgence le tableau clinique et la prise en charge sont absolument identiques quel que soit le mécanisme en cause.

L'incidence du choc anaphylactique est difficile à apprécier car la définition de l'anaphylaxie est variable selon les

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : didier.a@chu-toulouse.fr (A. Didier).

pays. Le terme d'anaphylaxie est notamment souvent utilisé par les anglo-saxons pour désigner l'ensemble des manifestations systémiques de l'allergie sans tenir compte de leur degré de sévérité ce qui est source de confusion [1]. En 1999, une étude rétrospective effectuée aux États-Unis retrouvait une incidence annuelle de 21 cas pour 100 000 habitants [2]. Dans les services d'urgences, les chiffres épidémiologiques varient d'un cas sur 1500 à 2300 entrées au Royaume-Uni, à un cas pour 1100 admission aux États-Unis et jusqu'à un cas pour 439 admissions en Australie [3–5].

1. Adrénaline et choc anaphylactique

L'adrénaline est le traitement de première ligne du choc anaphylactique et sa prescription est également recommandée dans la trousse d'urgence des patients ayant déjà fait un choc anaphylactique d'autant plus que l'agent causal n'a pu être identifié ou est difficile à éviter [1,6]. D'ailleurs, Simons et al. [7] ont récemment proposé d'évaluer la fréquence des manifestations anaphylactiques sévères en population générale par le taux de prescription extrahospitalier de l'adrénaline. Ceci les a conduits à estimer la prévalence des accidents anaphylactiques à 0,95 % dans la population de la province du Manitoba au Canada, avec une fréquence plus élevée de 1,44 % chez les moins de 17 ans et de 0,32 % au-delà de 65 ans, chiffres qui paraissent cohérents avec d'autres estimations [8,9].

1.1. Efficacité de l'adrénaline dans le choc anaphylactique

Pour des raisons évidentes, il n'existe pas d'essai clinique contrôlé concernant l'utilisation de l'adrénaline dans le traitement de l'anaphylaxie. La prescription d'adrénaline dans ce contexte repose sur la connaissance des effets physiologiques de ce médicament qui s'oppose aux effets cardiovasculaires et bronchiques des médiateurs libérés en particulier de l'histamine, sur des données d'observation clinique et sur les modèles animaux [10]. L'adrénaline a une action sur les récepteurs alphavasculaires entraînant une vasoconstriction intense. Par ses effets bêta, elle est bronchodilatatrice et inhibe la libération des médiateurs de l'anaphylaxie.

Les observations cliniques démontrent que l'administration d'adrénaline ne doit pas être retardée. Ainsi dans une série de rétrospective de 13 accidents anaphylactiques graves, seuls deux parmi les six patients décédés avaient reçu de l'adrénaline dans la première heure contre six sur sept dans le groupe des survivants [11]. Dans une étude concernant 27 patients ayant présenté un choc anaphylactique en milieu extrahospitalier, tous ceux ayant reçu de l'adrénaline dans les 30 minutes ont survécu alors que deux décès étaient à déplorer chez les patients pour lesquels l'administration avait été retardée au delà de 45 minutes [12].

1.2. Voie d'administration et posologie de l'adrénaline

La voie d'administration préférentielle de l'adrénaline semble être la voie intramusculaire. Cette recommandation

repose essentiellement sur des données pharmacologiques. En effet c'est l'administration intramusculaire qui permet d'atteindre le plus rapidement le pic plasmatique (moins de 10 minutes pour la voie IM contre plus de 30 minutes en moyenne pour la voie sous-cutanée) [13,14]. Il est également préférable que l'injection se fasse dans la cuisse [14]. La dose recommandée est de 0,01 mg/kg chez l'enfant et de 0,3 à 0,5 mg chez l'adulte [1,6].

La voie intraveineuse peut être employée en cas de choc sévère mais, outre le fait qu'elle n'est pas toujours facile à mettre en œuvre dans le cadre de l'urgence, elle exposerait davantage à des risques de complications cardiaques. Dans les publications qui mentionnent ce type d'effet secondaire, il est toujours difficile de faire la part entre les effets liés directement au traitement et ceux secondaires à la sévérité de la défaillance hémodynamique [6]. Dans la mesure du possible, il est préférable de réserver l'administration intraveineuse à des situations où l'ECG du patient peut être monitorisé [15].

La voie inhalée n'a pas prouvé son efficacité en particulier chez l'enfant [1].

1.3. Risques liés à l'injection d'adrénaline

La plupart des effets secondaires surviennent lors d'administration à dose trop élevée ou par voie intraveineuse [6]. Il est bien évident que les risques cardiovasculaires (arythmie, hémorragie cérébrale) sont d'autant plus élevés que l'adrénaline n'a pas été utilisée à bon escient par exemple chez un sujet encore normo- ou hypertendu présentant une manifestation anaphylactique mineure. Le risque est également majoré chez les patients âgés ou porteurs d'une pathologie artérielle ou cardiaque préexistante [6,15]. Les risques d'arythmie cardiaque sont augmentés par la prise d'antidépresseurs tricycliques, d'inhibiteurs de la monoamine oxydase ou chez les cocaïnomanes [6]. Néanmoins, d'une manière générale le bénéfice de l'utilisation de l'adrénaline à dose appropriée par voie intramusculaire, dans un contexte de choc anaphylactique, dépasse, de très loin, les risques d'effets secondaires graves [6]. Chez l'enfant les effets secondaires graves sont tout à fait exceptionnels. Les effets secondaires les plus fréquents sont mineurs et transitoire, à type de pâleur, tremblements ou anxiété [16].

2. Dispositifs auto-injectables à usage unique

L'adrénaline est disponible en pharmacie sous différentes présentations : ampoules de différents dosages nécessitant une manipulation pour remplissage d'une seringue et montage d'une aiguille, seringue pré-remplie avec aiguille et piston à trois ailettes permettant l'injection d'une dose totale de 1 mg par pallier de 0,25 mg (Anahelp®). Le seul dispositif auto-injectable disponible en France est l'Anapen®.

2.1. Présentation et avantages

Deux dosages sont disponibles 0,15 mg chez l'enfant de moins de 20 kg et 0,30 mg au-delà. Les deux conditionne-

Tableau 1
Utilisation de l'Anapen®

1	Enlever le capuchon de protection de l'aiguille
2	Enlever le capuchon noir de sécurité du bouton de déclenchement
3	Tenir le stylo par l'extrémité portant le bouton déclencheur
4	Appuyer le stylo fermement et perpendiculairement contre la cuisse (même à travers un vêtement)
5	Presser sur le bouton rouge de déclenchement
6	Maintenir le stylo en place 10 secondes
7	Masser le site d'injection pendant 30 secondes
8	Jeter l'ensemble du dispositif après utilisation

ments permettent d'obtenir un pic plasmatique dès la 15 ou 16^e minute après l'injection dans la cuisse [16]. Du fait de son conditionnement ce dispositif ne nécessite pas d'être conservé à l'abri de la lumière ou au froid. La dose à administrer est prête à l'emploi et la facilité d'utilisation est très supérieure à celle de la préparation de la seringue d'adrénaline à partir d'une ampoule (Tableau 1). Dans une étude récente Simons et al. [17] ont montré que le temps de préparation d'une seringue d'adrénaline par des parents d'enfants à risque d'anaphylaxie était en moyenne, après démonstration, de 142 ± 13 secondes, contre $29 \pm 0,09$ secondes pour une infirmière travaillant aux urgences et 52 ± 3 secondes pour un médecin. La dose prélevée était également extrêmement variable d'un sujet à l'autre.

L'utilisation du dispositif auto-injectable n'est pas considérée comme un acte médical, d'après l'avis du Conseil national de l'ordre des médecins du 31 août 2000 [1].

2.2. À qui prescrire un dispositif auto-injectable ?

Ce chapitre donne lieu à controverse entre les défenseurs d'une prescription large et ceux qui souhaitent réserver la prescription aux patients ayant déjà présenté une manifestation anaphylactique sévère [6,14,18]. Chez l'adulte il paraît logique de réserver cette prescription aux patients ayant eu des réactions anaphylactiques associées à des difficultés respiratoires ou à une hypotension [6] sauf si l'éviction du facteur déclenchant peut être effectuée avec certitude (ce qui est rare même pour les médicaments). Chez l'enfant compte tenu du risque quasiment inexistant d'effets secondaires graves et de la difficulté de prédire la gravité des récidives chez un patient ayant présenté une manifestation anaphylactique, les indications pourraient être plus larges car le rapport bénéfice/risque est très largement favorable à l'utilisation de l'adrénaline y compris dans des situations de relative bénignité [6]. D'une manière générale les indications méritent donc d'être précisées. En France, dans le cadre de l'établissement d'un PAI chez les enfants à risque d'urgence allergique alimentaire, la commission tripartite (SFAIC, Anaforal, Syndicats) a récemment proposé cinq situations qui relèvent de la prescription obligatoire d'adrénaline : choc anaphylactique par allergie alimentaire, angio-œdème laryngé par allergie alimentaire, asthme aigu grave par allergie alimentaire, urticaire généralisée par allergie alimentaire et choc anaphylactique idiopathique [19].

2.3. Les limites des dispositifs auto-injectables

Plusieurs études ont montré que seuls 50 à 75 % des patients transportent en permanence leur dispositif auto-injectable [20,21]. Parmi eux 30 à 40 % seulement étaient capables d'utiliser correctement l'appareil. Vingt-trois pour cent des adultes avouent qu'ils n'auront pas le courage d'utiliser le système même en cas de besoin [18]. Une étude rétrospective a mis en évidence un taux anormalement bas d'utilisation du dispositif (23 %) devant une rechute d'un accident anaphylactique [22]. Même les médecins ne sont pas toujours très au fait de l'utilisation de l'auto-injecteur [21,23]. Tout ceci confirme l'importance de l'éducation thérapeutique du patient dans la prise en charge de sa pathologie. L'éducation thérapeutique est probablement un élément essentiel dans la gestion d'une éventuelle récidive.

3. Conclusion

L'adrénaline est indiscutablement le traitement de première ligne des manifestations anaphylactiques sévères. La prescription et l'utilisation d'un dispositif auto-injectable représentent un progrès indiscutable dans la prévention d'éventuelles récidives chez les sujets à risque. Il s'agit d'un outil performant, à condition que sa prescription s'accompagne d'une information et d'une éducation du patient allergique. La connaissance de l'utilisation correcte du dispositif par le patient doit être régulièrement réévaluée.

Références

- [1] Rancé F. Traitement du choc et bon usage de l'adrénaline. Rev Fr Allergol Immunol Clin 2004;44:336–41.
- [2] Yocum MW, Butterfield JH, Klein JS, Volcheck GW, Schoeder DS, Silverstein MD. Epidemiology of anaphylaxis in Olmsted county: a population based-study. J Allergy Clin Immunol 1999;104:452–6.
- [3] Stewart AJ, Ewan PJ. The incidence, aetiology and management of anaphylaxis in a community emergency room. J Allergy Clin Immunol 1995;95:637–8.
- [4] Klein JS, Yocum MW. Underreporting of anaphylaxis in a community emergency room. J Allergy Clin Immunol 1995;95:637–8.
- [5] Brown AFT, McKinnon D, Chu K. Emergency department anaphylaxis: a review of 142 patients in a single year. J Allergy Clin Immunol 2001;108:861–6.
- [6] McLean-Tooke APC, Bethune CA, Fay AC, Spickett GP. Adrenaline in the treatment of anaphylaxis: what is the evidence? BMJ 2003;327:1332–5.
- [7] Simons FER, Peterson S, Black CD. Epinephrine dispensing patterns for an out-of-hospital population: A novel approach to studying the epidemiology of anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 2002;110:647–51.
- [8] Moneret-Vautrin DA, Kanny G. L'anaphylaxie alimentaire. Nouvelle enquête multicentrique française. Bull Acad Natle Med 1995;79:161–84.
- [9] Wütrich B. Lethal or life-threatening allergic reactions to foods. J Allergy Clin Immunol 2001;107:191–3.

- [10] Brown AFT. Therapeutic controversies in the management of acute anaphylaxis. *J Accident Emerg Med* 1998;15:89–95.
- [11] Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med* 1992;327:380–4.
- [12] Soreide E, Buxrud T, Harboe S. Severe anaphylactic reactions outside hospital: aetiology, symptoms and treatment. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988;32:339–42.
- [13] Simons FER, Roberts JR, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:33–7.
- [14] Simons FER, Roberts JR, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:871–3.
- [15] Johnston SL, Unsworth J, Gompels M. Adrenaline given outside the context of life threatening allergic reactions. *BMJ* 2003;326:589–90.
- [16] Simons FER, Gu X, 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.
- [17] Simons FER, 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.
- [18] Unsworth DJ. Adrenaline syringes are vastly over prescribed. *Arch Dis Child* 2001;84:410–1.
- [19] 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;43:41–8.
- [20] Goldberg A, Confino-Cohen R. Insect sting inflicted systemic reactions: attitudes of patient with insect venom allergy regarding after sting behaviour and proper administration of epinephrine. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:1184–9.
- [21] Schicherer S. Self injectable epinephrine: no size fits all! *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:597–8.
- [22] Gold MS, Sainsbury R. First aid anaphylaxis management in children prescribed an epinephrine autoinjector device. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:171–6.
- [23] Hayman GR, Bansal JA, Bansal AS. Knowledge about using auto-injectable adrenaline: review of patient's case notes and interviews with general practitioners. *BMJ* 2003;327:1328.