

ANNÉE 2020

N° 2020-25

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Sophie MIR

Présentée et soutenue publiquement le 3 juillet 2020

**ENJEUX DE LA PRISE EN CHARGE DE L'ANAPHYLAXIE
ALIMENTAIRE**

Président : Pr. Jean-Michel ROBERT, Professeur de Chimie Médicinale & Drug Discovery

Membres du jury : Mme Christine BOBIN-DUBIGEON, Maître de Conférences de Pharmacologie

Mme Marie GUILLARD, Pharmacien Ajointe

Mme Laura PILLOT, Chef de Projet Médical Respiratoire & Immunologie

A Victor, Salomé et Mélissa

REMERCIEMENTS

A mon président de jury,

Pr Jean-Michel ROBERT, je vous remercie de l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de présider mon jury. Je vous témoigne mon plus grand respect.

A ma directrice de thèse,

Mme Christine BOBIN-DUBIGEON, je vous remercie d'avoir accepté après quelques années d'absence, d'encadrer ma thèse, de m'avoir fait confiance et de m'avoir soutenue dans la mise en place de mon projet de reconversion professionnelle. Je vous remercie de l'aide précieuse que vous m'avez apportée tout au long de cette thèse pour mener à bien mon travail.

A mon jury,

Marie GUILLARD, je te remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury et de me soutenir une fois encore dans un moment important de ma vie.

Laura PILLOT, je te remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury et de m'avoir encouragée à chacune de nos rencontres à avancer sur ma thèse. Je te remercie de m'avoir choisie dans ton jury il y a quelques années, c'est toujours une fierté de voir ses stagiaires évoluer ainsi.

Aux pharmaciens qui m'ont transmis cette passion du métier,

Mme DUCHIER, je vous remercie de m'avoir accueillie du haut de mes 15 ans dans votre pharmacie pour mon stage de 3^{ème}, ce qui m'a permis de trouver très rapidement l'orientation professionnelle à laquelle j'étais destinée.

M et Mme SERVANT, je vous remercie de m'avoir donné l'opportunité de travailler dans votre pharmacie toutes ces années. C'est à vos côtés et avec toute l'équipe que j'ai pu acquérir mes premières connaissances de délivrance et de conseil.

Mme PRIVAT, je vous remercie de m'avoir choisie pour travailler à vos côtés tout au long de mes études, grâce à vous j'ai pu approfondir mon expérience par la pratique.

A mes managers et collègues, que j'ai rencontré au sein de Schering-Plough, Lundbeck, Bausch+Lomb et avec lesquels je garde de précieux souvenirs.

A ma famille, que j'aime tellement,

A mes amies de longue date, pour tous ces moments passés ensemble,

A mes amis de pharma,

Ces 8 années passées ensemble resteront à jamais gravées dans ma mémoire. Je vous remercie d'être toujours là et de votre soutien de près ou de loin pour ma thèse.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES.....	8
LISTE DES TABLEAUX	9
LISTE DES ABBREVIATIONS.....	10
INTRODUCTION	11
PARTIE 1 : MIEUX CONNAITRE L'ANAPHYLAXIE ALIMENTAIRE	13
<i>I. Définition l'anaphylaxie</i>	14
<i>II. Physiopathologie de l'anaphylaxie alimentaire</i>	15
<i>III. Diagnostic clinique de l'anaphylaxie</i>	16
<i>III.1. Les critères cliniques définis par Sampson.....</i>	16
<i>III.2. Evaluation de la gravité</i>	17
<i>IV. Anaphylaxie alimentaire : allergènes en cause</i>	18
<i>IV.1. Les principaux allergènes en cause.....</i>	18
<i>IV.2. Problématique des allergènes émergents</i>	20
<i>V. Epidémiologie de l'anaphylaxie alimentaire.....</i>	21
<i>V.1. Bilan des hospitalisations aux urgences pour cause d'anaphylaxie.....</i>	21
<i>V.2. Bilan de la mortalité par anaphylaxie alimentaire</i>	22
<i>VI. Facteurs de risque de l'anaphylaxie alimentaire</i>	23
PARTIE 2 : ETAT DES LIEUX DE LA PRISE EN CHARGE DE L'ANAPHYLAXIE ALIMENTAIRE.....	24
<i>I. Les recommandations de prise en charge.....</i>	25
<i>I.1. L'éviction de l'allergène</i>	25
<i>I.2. La trousse d'urgence du patient allergique</i>	26
<i>I.2.1. L'auto-injecteur d'adrénaline : 1^{ère} ligne de traitement de l'urgence.....</i>	26
<i>I.2.1.1. Effets pharmacologiques de l'adrénaline</i>	26
<i>I.2.1.2. Injection de l'adrénaline par voie intramusculaire</i>	28
<i>I.2.1.3. Doses d'adrénaline à administrer</i>	28
<i>I.2.1.4. Effets secondaires et contre-indication de l'adrénaline.....</i>	30
<i>I.2.1.5. Indications de prescription des AIA</i>	31
<i>I.2.2. Intérêt des antihistaminiques, bronchodilatateurs et corticoïdes ?.....</i>	32

I.2.3. Modalités d'accompagnement.....	32
II. En pratique : une sous-utilisation de l'adrénaline.....	33
II.1. L'usage de l'adrénaline en milieu hospitalier	33
II.1.1. Données européennes.....	33
II.1.2. Données françaises.....	34
II.2. L'usage de l'adrénaline par les non-soignants	35
II.2.1. Données européennes.....	35
II.2.2. Données françaises.....	35
III. Cas particuliers du milieu scolaire.....	37
III.1. Le PAI	37
III.2. L'adrénaline à l'école	39
PARTIE 3 : QUELLES PISTES D'AMELIORATION POUR UNE MEILLEURE PRISE EN CHARGE DE L'ANAPHYLAXIE ALIMENTAIRE ?.....	41
I. Utilisation et prescription de l'adrénaline par les professionnels de santé	42
I.1. Les urgentistes	42
I.2. Les médecins généralistes.....	43
I.3. Les allergologues.....	45
II. Délivrance de l'adrénaline par l'équipe officinale.....	47
II.1. Informations à rappeler au cours de la délivrance d'AIA.....	47
II.1.1. Démonstration à la manipulation de l'AIA	47
II.1.2. Quand utiliser l'AIA ?	49
II.1.3. Garder en permanence 2 AIA sur soi.....	50
II.1.4. Conservation des AIA.....	50
II.1.5. Vérification de l'adrénaline	50
II.1.6. Anticipation du renouvellement de son AIA	52
II.2. Tensions d'approvisionnement et substitution.....	52
II.3. Gestion en pharmacie du stock d'AIA	54

III. Utilisation de l'AIA par les patients et son environnement proche	55
<i>III.1. Dans le cas d'un patient diagnostiqué allergique à un aliment comment améliorer l'utilisation de l'AIA à disposition ?</i>	<i>55</i>
III.1.1. Informer le patient et son entourage proche.....	55
III.1.2. Cas particuliers de l'adolescence.....	56
<i>III.2. Dans le cas d'une réaction inaugurale comment améliorer l'accès à un AIA ?</i>	<i>56</i>
CONCLUSION	58
ANNEXE 1 – Symptômes de l'anaphylaxie	59
ANNEXE 2 – Plan d'action d'urgence EMERADE	60
ANNEXE 3 – Algorithme de prise en charge d'une anaphylaxie en service d'urgence	61
BIBLIOGRAPHIE.....	62

LISTE DES FIGURES

Figure 1 - Mécanismes immunologiques de la réaction allergique IgE médiée - Phase de sensibilisation	15
Figure 2 - Mécanismes immunologiques de la réaction allergique IgE médiée - Phase d'activation	15
Figure 3 - Fréquence des allergènes alimentaires impliqués dans les cas d'anaphylaxies (13)...	18
Figure 4 - Répartition des principaux allergènes alimentaires pourvoyeurs de plus de 1 % des cas d'anaphylaxies, tout âge confondu entre 2002 et 2017 (12).....	19
Figure 5 - Hospitalisations pour anaphylaxie en Angleterre (18).....	21
Figure 6 - Effets pharmacologiques de l'adrénaline (5).....	27
Figure 7 - L'administration de l'adrénaline se pratique en IM sur la face latéro-externe de la cuisse	28
Figure 8 - Brochure ANAPHYLAXIE développée par l'AFPRAL	49

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I - Critères de Sampson et al (4,5).....	16
Tableau II - Classification de la gravité de l’anaphylaxie selon la classification en quatre grades de Ring et Messmer (7).....	17
Tableau III - Posologie des auto-injecteurs d’adrénaline dans l’anaphylaxie.....	29
Tableau IV - Indications de prescription des AIA selon les recommandations européennes et françaises (13,33)	31
Tableau V - Conditions d’établissements d’un projet d’accueil individualisé pour enfant allergique en milieu scolaire (42)	38
Tableau VI - Matériel de démonstration des différents AIA commercialisés à disposition des professionnels de santé et patients.	48
Tableau VII - Positionnement de la fenêtre de contrôle de l’adrénaline selon les différents AIA disponibles en France.....	51

LISTE DES ABBREVIATIONS

AFPRAL : Association Française pour la Prévention des Allergies

AIA : Auto-Injecteur d'Adrénaline

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

EAACI : European Academy of Allergy and Clinical Immunology

FMC : Formation Médicale Continue

GFRUP : Groupe Francophone de Réanimation et d'Urgences Pédiatriques

HAS : Haute Autorité de Santé

IM : Intramusculaire

IV : Intraveineuse

MG : Médecin Généraliste

PAI : Projet d'Accueil Individualisé

RAV : Réseau d'Allergo -Vigilance®

SFA : Société Française d'Allergologie

SFMU : Société Française de Médecine d'Urgence

SP2A : Société Pédiatrique de Pneumologie et d'Allergologie

INTRODUCTION

En tant que chef de produit d'un auto-injecteur d'adrénaline, traitement de 1^{ère} intention de l'anaphylaxie, j'ai acquis au cours de ces 3 dernières années une riche expertise dans le domaine de l'anaphylaxie.

J'ai développé des connaissances approfondies sur la pathologie et ses traitements pour former notre réseau de visite médicale et élaborer des outils de communication pertinents à destination des professionnels de santé. Je me suis intéressée au parcours de soin du patient à risque d'anaphylaxie pour identifier les éventuels dysfonctionnements dans la prise en charge et proposer des axes d'amélioration.

Cette richesse s'est construite avec le temps, mais aussi au travers des différents échanges que j'ai pu avoir avec des allergologues, des médecins généralistes, des pharmaciens, des membres de l'association de patients et des patients eux-mêmes à ce sujet.

Mon expérience dans le marketing en tant que chef de produit est plus large que l'anaphylaxie, j'ai travaillé dans des domaines très différents et variés : la maladie de Parkinson, la DMLA, la rhinite allergique, la chirurgie de la cataracte, le glaucome... Mais j'ai tout de suite été passionnée par l'anaphylaxie. La principale raison étant qu'un traitement existe face à cet enjeu vital : l'adrénaline, et qu'il reste encore sous-utilisé. En tant qu'industriel détenteur d'un auto-injecteur d'adrénaline, j'ai tout de suite identifié que nous avons un vrai rôle à jouer sur ce point en faisant connaître l'importance et la nécessité de ce traitement aux professionnels de santé concernés, mais aussi aux patients, voire au grand public d'une manière plus générale. Mais toute la difficulté repose sur l'investissement nécessaire pour informer la multitude de professionnels de santé impliqués dans la prise en charge de cette pathologie rare et la difficulté pour les industriels de produire de manière stable et efficace des auto-injecteurs d'adrénaline (AIA) en grande quantité.

J'ai donc souhaité faire partager la richesse de l'enseignement que j'ai tiré de ces trois dernières années au travers de ce travail construit en 3 parties et axé plus spécifiquement sur l'anaphylaxie alimentaire, première cause d'anaphylaxie chez les plus jeunes (1).

La première partie a pour objectif de définir le contexte de l'anaphylaxie alimentaire en reprenant sa définition, la pharmacologie, la clinique, les principaux allergènes en cause mais aussi sa fréquence au travers d'une revue des données épidémiologiques.

La seconde partie dresse, sur la base d'une revue bibliographique européenne et française, un état des lieux de la prise en charge de l'anaphylaxie alimentaire qui nous permettra d'identifier si la situation française actuelle est le reflet des recommandations.

Enfin, nous nous baserons sur ce bilan pour proposer dans la troisième et dernière partie de ce travail des pistes d'amélioration pour optimiser la prise en charge de l'anaphylaxie alimentaire par les professionnels de santé mais aussi par les patients eux-mêmes.

PARTIE 1 : MIEUX CONNAITRE L'ANAPHYLAXIE ALIMENTAIRE

I. Définition l'anaphylaxie

L'anaphylaxie est une réaction d'hypersensibilité (ou allergique) systémique, généralisée, sévère, pouvant engager le pronostic vital. C'est la forme la plus grave des réactions allergiques. Les 3 principaux facteurs déclenchants de l'anaphylaxie sont : les aliments, les médicaments et le venin d'hyménoptères. Dans le cadre de ce travail, nous nous intéresserons uniquement à l'anaphylaxie déclenchée par les aliments : l'anaphylaxie alimentaire.

L'urgence dans l'anaphylaxie relève de la rapidité à laquelle la réaction survient : les premiers symptômes apparaissent quelques minutes à quelques heures après l'exposition à un facteur déclenchant. Ils dépendent des organes impactés et évoluent rapidement. Dans le cas d'une anaphylaxie alimentaire, le temps de latence est de 15 à 30 min après l'exposition à l'allergène(2,3).

La gravité de l'anaphylaxie repose sur l'apparition brutale d'une atteinte des voies aériennes supérieures ou inférieures, ou cardiovasculaires potentiellement fatale.

En 2014, les recommandations internationales se sont accordées sur le fait que le terme « choc anaphylactique » ne doit plus être utilisé (4). Cette dénomination reflète plus particulièrement l'atteinte cardiovasculaire, qui n'est qu'une partie des symptômes en cause, et est responsable d'une sous-évaluation des symptômes respiratoires et digestifs, à l'origine d'un défaut de diagnostic. Ils se sont accordés sur la nouvelle dénomination ANAPHYLAXIE.

II. Physiopathologie de l'anaphylaxie alimentaire

Classiquement, l'anaphylaxie alimentaire est une réaction d'hypersensibilité allergique IgE médiée (5), qui se déroule en deux phases successives.

La première phase est la phase dite de sensibilisation. À la suite d'un premier contact avec l'antigène (allergène), des IgE spécifiques sont synthétisées par les lymphocytes B, et vont se lier aux récepteurs situés à la surface des mastocytes tissulaires et des basophiles circulants (Figure 1). Cette première phase est une phase cliniquement silencieuse.

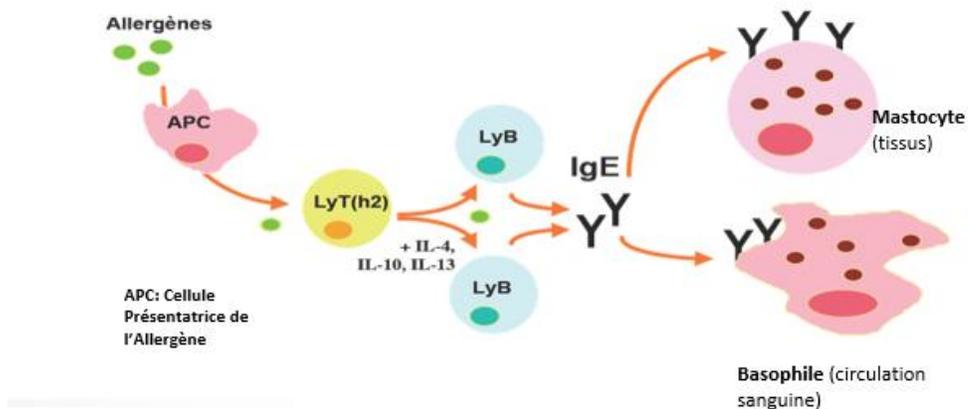


Figure 1 - Mécanismes immunologiques de la réaction allergique IgE médiée - Phase de sensibilisation - Extrait de documents confidentiels Bausch+Lomb

La deuxième phase est la phase d'activation avec l'apparition de manifestations cliniques. Lors de la réintroduction de l'allergène (Figure 2), un pontage des IgE spécifiques à l'allergène entraîne une activation des mastocytes, puis leur dégranulation, entraînant la libération massive des médiateurs préformés (histamine, sérotonine, chémokines, tryptase, chymase...etc.) puis néoformés (leucotriènes, prostaglandines, thromboxane, facteur d'activation plaquettaire, cytokines).

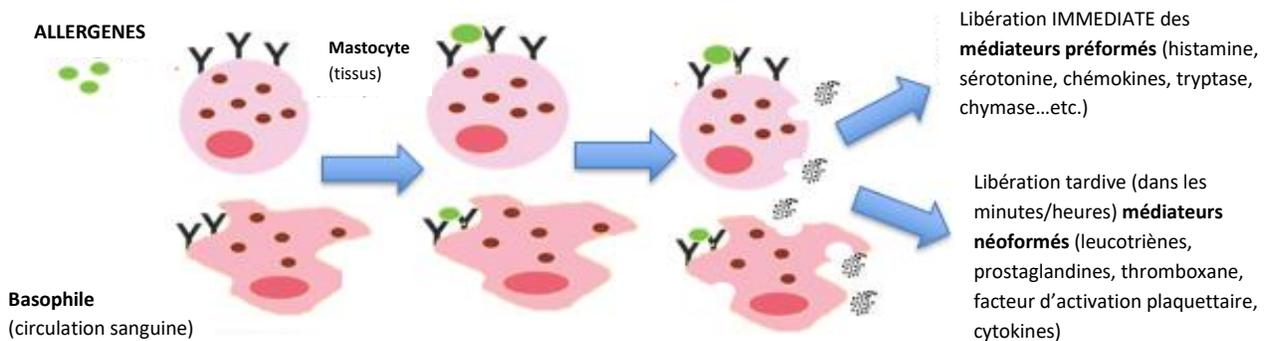


Figure 2 - Mécanismes immunologiques de la réaction allergique IgE médiée - Phase d'activation - Extrait de documents confidentiels Bausch+Lomb

Les manifestations cliniques résultent des actions biologiques initiées par les nombreux médiateurs libérés (6) :

- Contraction des muscles lisses du tractus digestif
- Bronchoconstriction
- Œdèmes des voies aériennes et hypersécrétion de mucus
- Vasodilatation associée à une augmentation de la perméabilité capillaire entraînant une extravasation plasmatique

III. Diagnostic clinique de l’anaphylaxie

III.1. Les critères cliniques définis par Sampson

Le diagnostic de l’anaphylaxie repose sur des critères cliniques définis par Sampson et al et repris dans le tableau ci-dessous (7,8). Une anaphylaxie est probable, lorsque l’une de ces 3 situations cliniques apparaît brutalement.

Tableau I - Critères de Sampson et al - Extrait des recommandations de prise en charge de l’anaphylaxie en médecine d’urgence(8).

<p>1 Installation aiguë (minutes à quelques heures) d’une atteinte cutanéomuqueuse de type urticarienne^a ET au moins un des éléments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atteinte respiratoire^b • Hypotension artérielle ou signe de mauvaise perfusion d’organes^c
<p>2 Au moins deux des éléments suivants apparaissant rapidement après exposition à un probable allergène pour ce patient (minutes à quelques heures) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atteinte cutanéomuqueuse^a • Atteinte respiratoire^b • Hypotension artérielle ou signes de mauvaise perfusion d’organes^c • Signes gastro-intestinaux persistants^d (douleurs abdominales, vomissements, etc.)
<p>3 Hypotension artérielle après exposition à un allergène connu pour ce patient (minutes à quelques heures) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • De 1 mois à 1 an, PAS < 70 mmHg • De 1 à 10 ans, PAS < 70 + (2 × âge) mmHg • De 11 à 17 ans, PAS < 90 mmHg • Adulte, PAS < 90 mmHg ou baisse de plus de 30 % par rapport à sa valeur habituelle
<p>PAS : pression artérielle systolique. ^a Éruption généralisée, prurit, flush, œdème des lèvres, de la langue ou de la luette, etc. ^b Dyspnée, bronchospasme, hypoxémie, stridor, diminution du débit expiratoire de pointe, etc. ^c Syncope, collapsus, hypotonie, incontinence. ^d Le groupe propose d’entendre par « persistant » une symptomatologie encore présente au moment du contact médical.</p>

Les symptômes exprimés peuvent varier d’un patient à l’autre, et même d’un épisode anaphylactique à un autre. Aucun facteur ne peut prédire la sévérité d’une anaphylaxie, et le décès peut survenir en quelques minutes quel que soit le symptôme inaugural, d’où l’importance de les connaître et de pouvoir les identifier. L’essentiel de ces symptômes et leur fréquence ont

été définis dans les recommandations de l'anaphylaxie en médecine d'urgence et repris dans l'Annexe 1.

L'atteinte cutanéomuqueuse, signe manifeste d'une allergie, est fréquente mais elle n'est pas à elle seule un symptôme diagnostique d'anaphylaxie. Elle doit être associée à une atteinte respiratoire et/ou à des signes cardiovasculaires, contrairement à l'hypotension artérielle. Néanmoins, son absence (dans environ 15 % des cas (9)) peut porter à confusion et retarder le diagnostic.

Des signes digestifs (douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées, dysphagie, régurgitations chez le nourrisson) peuvent également être présents, et ne doivent pas être négligés, notamment dans les cas d'allergies alimentaires.

L'anaphylaxie peut avoir une évolution biphasique, avec une réapparition des symptômes, parfois plus sévères, 4 à 12 heures après l'apparition des premiers symptômes et dans un maximum de 72 heures. Cette caractéristique justifie la nécessité d'un suivi et d'une hospitalisation d'au moins 6 heures dans un service d'urgence.

III.2. Evaluation de la gravité

L'évaluation de la gravité de l'anaphylaxie repose sur une classification de 1997 (Tableau II), mais qui, en pratique clinique dans la prise en charge initiale de l'anaphylaxie, n'est pas d'une grande utilité. En effet, l'urgence ne repose pas sur le stade de sévérité, mais sur la prise en charge imminente dès l'apparition d'un ou des premiers symptômes évoqués précédemment, afin d'éviter une évolution imprévisible et potentiellement fatale.

Tableau II – Classification de la gravité de l'anaphylaxie selon la classification en quatre grades de Ring et Messmer (10)

STADE DE SEVERITE	SYMPTÔMES
GRADE I	Signes cutanés, érythème généralisé, urticaire, angioœdème
GRADE II	Symptômes quantifiables mais ne menaçant pas le pronostic vital : signes cutanés, hypotension, tachycardie, difficultés ventilatoires, toux, difficultés à gonfler les poumons
GRADE III	Symptômes menaçant le pronostic vital : collapsus, tachycardie ou bradycardie, arythmies, bronchospasme
GRADE IV	Arrêt cardiaque et/ou respiratoire

Cette classification n'est d'ailleurs pas reprise dans les recommandations françaises et internationales, possiblement pour limiter le risque d'une mauvaise interprétation et d'un déclenchement trop tardif de la prise en charge de l'urgence.

IV. Anaphylaxie alimentaire : allergènes en cause

IV.1. Les principaux allergènes en cause

Pratiquement tous les aliments peuvent entraîner une anaphylaxie que ce soit par ingestion, ou plus exceptionnellement par inhalation ou contact cutané (11).

L'arachide, les fruits à coque, les protéines de lait de mammifères (vache, brebis et chèvre) et les fruits de mer sont les aliments les plus fréquemment incriminés dans les anaphylaxies alimentaires sévères, voire létales (1,12,13). La prévalence des allergènes dépend des habitudes de consommation, variable d'un pays à un autre et d'une culture à une autre, mais également de l'âge comme nous le montre la figure 3 ci-après.

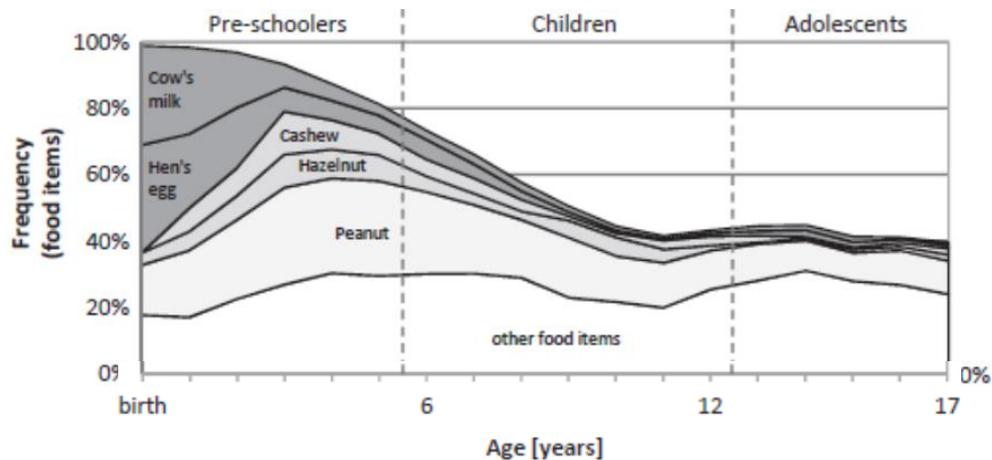


Figure 3 – Fréquence des allergènes alimentaires impliqués dans les cas d'anaphylaxies (n=1092) selon l'âge – Registre Européen (2007-2015) – 90 centres (10 pays) – Extrait de Grabenherich L.B and al 2015 (13).

Ce graphique extrait de la publication de 2016 de Grabenherich et al (14) illustre bien la différence de prévalence des allergènes en cause dans l'anaphylaxie alimentaire selon les âges, avec une tendance très élevée pour le lait de vache et les œufs chez les nourrissons, qui diminue très fortement à partir de 3 ans et est quasi inexistante à l'adolescence. La cacahuète, quant à elle, reste un aliment à haut risque, quel que soit l'âge.

En France, les données collectées par le Réseau d'Allergo -Vigilance® (RAV) ont permis d'identifier les allergènes alimentaires en cause dans la survenue de ces réactions allergiques graves et leur fréquence (12). De 2002 à 2017, le RAV a recensé 164 allergènes alimentaires différents pour 1951 cas d'anaphylaxies (enfants et adultes). Nous rapporterons ici uniquement les allergènes les plus fréquents et responsables de plus de 1 % des cas d'anaphylaxies recensées sur cette période (Figure 4).

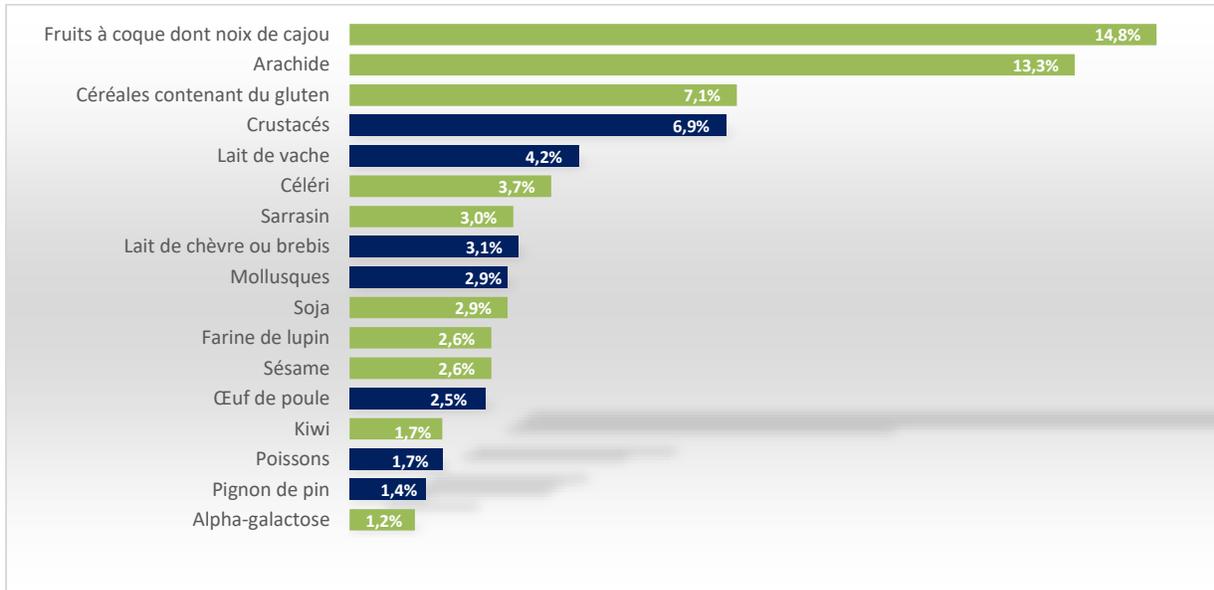


Figure 4 – Répartition des principaux allergènes alimentaires pourvoyeurs de plus de 1 % des cas d'anaphylaxies, tout âge confondu entre 2002 et 2017. En vert : allergènes d'origine végétale – En bleu : allergènes d'origine animale – D'après les données recueillies par le RAV (12)

Comme nous pouvons le voir sur cette figure, les allergènes alimentaires les plus fréquemment impliqués sont d'origine végétale. L'arachide est le premier allergène alimentaire identifié comme déclencheur d'anaphylaxie alimentaire en France. Parmi les fruits à coque, la noix de cajou est le plus souvent incriminée. Elle représente 6% du nombre total des signalements reçus et 38 % des cas impliquant des fruits à coque (12). Parmi les allergènes d'origine animale, on retrouve en tête de liste les crustacés, suivi du lait de vache, lait de chèvre et brebis, mollusques, œuf de poule et poissons.

IV.2. Problématique des allergènes émergents

A ce jour seulement 14 allergènes identifiés et reconnus officiellement comme à risque allergique doivent être portés à la connaissance du consommateur, selon le règlement européen n°1169/2011 (15). Cependant, les données recensées par le RAV soulignent l'émergence d'autres allergènes que ceux listés dans l'Annexe II du règlement européen n°1169/2011 et pour lesquels le risque anaphylactique se trouve supérieur à celui de certains allergènes de ce règlement.

Les allergènes identifiés comme émergents sont :

- Le sarrasin
- Le lait des petits ruminants (chèvre et brebis)
- Le kiwi
- Le pignon de pin
- L' α -galactose (présent dans la viande de mammifère)
- Les pois
- Les lentilles

Ces allergènes sont associés à au moins 1 % des cas d'anaphylaxie sévères recensés. A titre d'exemple le sarrasin est plus impliqué dans les réactions d'anaphylaxie que les allergènes à déclaration obligatoire comme le lupin, le sésame ou le soja.

Ces évolutions sont aussi une conséquence directe du changement des habitudes de consommation. C'est l'exemple du pois, très utilisé en tant qu'ingrédient pour ses propriétés d'émulsifiant, de gélifiant, de solubilisant, et qui connaît depuis quelques années un franc succès du fait de l'engouement pour les protéines végétales. De la même façon, des cas ont également été signalés pour les lentilles, en sachant que ces deux légumineuses présentent un fort risque d'allergie croisée avec l'arachide.

Les laits de chèvre et de brebis sont également concernés avec un engouement de ces boissons comme alternative au lait de vache.

L'émergence de ces nouveaux allergènes qui sont à ce jour non identifiables par le consommateur, car non identifiés comme allergène à « déclaration obligatoire », complexifie d'autant plus la prise en charge de l'anaphylaxie alimentaire.

V. Epidémiologie de l'anaphylaxie alimentaire

L'anaphylaxie est une pathologie rare. En Europe, l'incidence globale de l'anaphylaxie est estimée à 1,5 à 7,9 cas pour 100 000 personnes par an, et la prévalence à 0,3% (16,17). Le venin d'hyménoptère est la première cause d'anaphylaxie chez l'adulte, les aliments sont quant à eux la première cause d'anaphylaxie chez l'enfant et l'adolescent (65 %) (1). La fatalité des anaphylaxies alimentaires est néanmoins rare chez l'enfant, la période la plus à risque étant l'adolescence et l'âge adulte. Nous verrons plus en détails dans cette partie, la très forte progression qui s'observe depuis des dizaines d'années en lien avec la tendance à la hausse de l'incidence des allergies, notamment chez les enfants, ainsi que le bilan de la mortalité de cette réaction allergique sévère.

V.1. Bilan des hospitalisations aux urgences pour cause d'anaphylaxie

Pour illustrer la tendance à la hausse des cas d'anaphylaxies, nous allons reprendre l'analyse des données d'hospitalisations aux urgences pour causes d'anaphylaxie qui ont pu être faites au travers de plusieurs publications décrites ci-dessous.

Turner et al, montre une augmentation de 615 % d'anaphylaxies en Angleterre sur une période de 20 ans (1992 – 2012) – Figure 5 (18). Les aliments sont la première cause de ces hospitalisations avec une incidence particulièrement importante dans la tranche d'âge des moins de 14 ans.

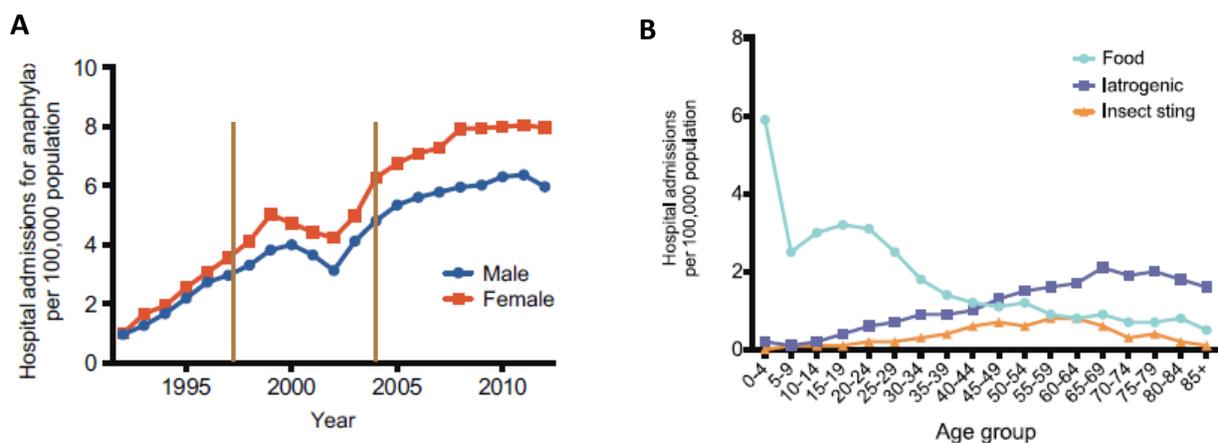


Figure 5 - Hospitalisations pour anaphylaxie en Angleterre - A) Tendance selon le sexe entre 1992 et 2012 B) Répartition par âge et selon l'agent causal entre 1998 et 2012– Figures extraites de Turner et al (18)

Mullins et al, confirment cette tendance sur le continent Australien (19).

En France, les données du RAV et les abstracts récents corroborent cette tendance (12,20,21). Comme à Nice, où le nombre de cas a été multiplié par 3 chez l'enfant en 7 ans, avec l'aliment comme principal allergène (20).

Cette très forte croissance est probablement le reflet d'une croissance des pathologies allergiques en général, mais aussi celle d'une meilleure connaissance de la définition, et donc du diagnostic de l'anaphylaxie.

V.2. Bilan de la mortalité par anaphylaxie alimentaire

Fort heureusement la très grande majorité des anaphylaxies ne se terminent pas tragiquement. Le taux de mortalité par anaphylaxie est inférieur à 1 cas/million d'habitants/an et 10 fois plus bas chez l'enfant (22).

En France, 1603 décès ont été répertoriés entre 1979 et 2011: 1564 chez l'adulte et 39 cas chez l'enfant (<19 ans) et l'aliment est la dernière cause de mortalité par anaphylaxie (0,6%) (23). Le nombre de décès par anaphylaxie alimentaire en France est stable. Cette tendance n'en reste pas moins surprenante au regard de la prévalence élevée de l'allergie alimentaire proche de 10 % à l'âge pédiatrique et de 2 à 3 % à l'âge adulte (24), et de la croissance des cas d'anaphylaxies rapportés chez les plus jeunes (12,20,21). On peut supposer que la fréquence des décès par anaphylaxie alimentaire est possiblement sous-estimée pour diverses raisons, comme la difficulté du diagnostic chez le jeune nourrisson, ou encore les difficultés de classification (22).

Néanmoins, il est important de signaler que ces décès concernent surtout les plus jeunes, alors que les autres causes (hyménoptères, médicaments) concernent les tranches d'âges plus âgées : 7 des 8 cas de décès par anaphylaxie alimentaire constatés en France concernaient des personnes de moins de 32 ans et deux étaient des enfants (23). Il n'y aucune explication consensuelle à cette particularité, à noter cependant que l'adolescence est identifiée comme facteur de risque d'anaphylaxie.

Dans la majorité des cas (dans deux tiers à trois quarts des cas) l'allergie alimentaire était connue(25). L'origine est le plus souvent un défaut de vigilance du patient, une consommation de l'allergène sous forme cachée (défaut de lecture ou d'étiquetage des produits consommés), voire une allergie induite par procuration (baisers).

Les principaux aliments à l'origine de l'anaphylaxie létale sont logiquement les allergènes les plus fréquents dans le déclenchement des anaphylaxies : laits (vache/chèvre/brebis), l'arachide et les fruits à coque (25).

VI. Facteurs de risque de l'anaphylaxie alimentaire

Les cofacteurs qui amplifient les manifestations cliniques de l'anaphylaxie, et donc le risque d'anaphylaxie, sont retrouvés dans un tiers des cas chez l'adulte. Ils sont en revanche moins fréquents chez l'enfant (1 sur 6) (26).

Les facteurs de risque reconnus à ce jour sont :

- Les pathologies respiratoires et l'asthme en particulier
- Certains traitements médicamenteux : AINS, β -bloquants et des IEC
- Les pathologies mastocytaires : mastocytoses, syndromes d'activation mastocytaire.
- L'adolescence
- Le sujet âgé
- L'exercice physique
- L'alcool
- Les épisodes infectieux, fièvre...
- Certains allergènes comme la noix de cajou

Même si ces facteurs sont à prendre en compte dans l'expression de la sévérité de l'allergie alimentaire, il n'en demeure pas moins que la sévérité d'une allergie alimentaire reste imprévisible.

**PARTIE 2 : ETAT DES LIEUX DE LA PRISE EN CHARGE DE L'ANAPHYLAXIE
ALIMENTAIRE**

I. Les recommandations de prise en charge

À la suite d'une première réaction allergique alimentaire, et ce quelle que soit la sévérité : légère, modérée ou sévère, la consultation vers un allergologue est primordiale afin d'identifier clairement l'agent allergénique et d'établir le niveau de risque suivant le profil du patient, l'allergène et les facteurs de risque identifiés. De là, le spécialiste pourra définir le régime d'éviction et définir les traitements de la trousse d'urgence nécessaires aux patients.

1.1. L'éviction de l'allergène

Le bilan établi par l'allergologue permettra de définir le type et le nombre d'aliments à exclure, et d'adapter l'éviction en autorisant par exemple la consommation de l'aliment sous forme cuite. Trois types de régimes seront recommandés par l'allergologue : l'éviction stricte (aucune trace), l'éviction lâche (traces autorisées) et l'absence d'éviction ; ce dernier régime n'étant pas proposé en cas d'antécédents de réactions anaphylactiques.

L'éviction stricte ou lâche aura des conséquences importantes pour le patient et sa famille : courses, préparation des repas, repas en collectivités, sorties extérieures, voyages.... Il peut s'avérer être un réel parcours du combattant avec la lecture très attentive des étiquettes et des menus. Des améliorations ont été récemment faites dans ce domaine avec la publication de deux nouvelles réglementations :

- Pour les produits préemballés : le règlement n°1169/2011 concernant l'information du consommateur sur les denrées alimentaires, dit INCO, prévoit que, la présence d'allergènes doit figurer sur la liste des ingrédients et être mise en exergue (15).
- Pour les produits non préemballés (restauration) le décret n°2015-447 du 17 avril 2015 oblige les restaurateurs à informer de manière claire et lisible le client, sur la présence des allergènes majeurs présents dans leur menu (27).

La mise en place de ces réglementations est un geste fort de la part des autorités et signe une prise de conscience du risque potentiel pour les patients allergiques. Mais malheureusement malgré ces nouvelles directives, l'information obligatoire sur les allergènes est insuffisamment suivie et mal comprise par les différents commerçants (28) et donc à risque pour les patients allergiques. De plus, les règles d'étiquetage ne concernent que les ingrédients introduits volontairement par le fabricant dans la recette du produit. La présence fortuite d'allergènes majeurs (contamination involontaire par contact avec d'autres produits sur la chaîne de

fabrication, lors de la préparation en cuisine, lors du stockage ou du transport) n'est pas impossible.

De ce fait, l'éviction de l'aliment à lui seul reste à ce jour impossible comme seul acte de prise en charge du patient à risque d'anaphylaxie, et impose dans certains cas, la prescription d'une trousse d'urgence contenant les médicaments indispensables à la prise en charge immédiate de la réaction anaphylactique.

1.2. La trousse d'urgence du patient allergique

Une trousse d'urgence doit être établie pour tout patient ayant un antécédent d'anaphylaxie, ou ayant une allergie identifiée (alimentaire, hyménoptères) afin de pouvoir prendre en charge rapidement et efficacement l'urgence vitale. Le contenu de la trousse d'urgence pour allergie, en dehors de l'adrénaline, n'est pas consensuel et doit se limiter à l'essentiel.

1.2.1. L'auto-injecteur d'adrénaline : 1^{ère} ligne de traitement de l'urgence

À la suite de l'exposition à l'allergène, l'anaphylaxie peut être rapidement et spontanément résolutive avec l'adrénaline par voie intramusculaire (IM), qui est, selon les recommandations françaises et européennes, le traitement de première ligne de l'anaphylaxie (8,16). L'anaphylaxie étant imprévisible et pouvant arriver n'importe où (domicile, milieu scolaire, restaurant, voyages, avion...etc.). Elle impose la nécessité pour le patient ou les personnes de l'entourage de pouvoir administrer rapidement l'adrénaline par voie IM. L'AIA permet de répondre à ce besoin avec une administration rapide d'adrénaline, à un dosage adapté, par voie IM, y compris par des non-soignants.

1.2.1.1. Effets pharmacologiques de l'adrénaline

L'adrénaline est une catécholamine active naturellement sécrétée par la médullosurrénale. C'est une amine sympathomimétique à action directe qui stimule aussi bien les récepteurs α - que β -adrénergiques et dont les effets sur les organes cibles sont complexes.

L'adrénaline constitue le premier choix pour le traitement d'urgence des réactions allergiques sévères et de l'anaphylaxie idiopathique ou induite par l'effort. Les autres sympathicomimétiques ne sont pas efficaces.

L'adrénaline a un effet vasoconstricteur puissant grâce à sa stimulation α -adrénergique (α_1). Cet effet combat la vasodilatation et la diminution de la perfusion vasculaire menant à un faible flux intravasculaire et à une hypotension, qui constituent les principaux effets pharmacotoxicologiques de l'anaphylaxie.

En stimulant les récepteurs β -adrénergiques (β_2) présents au niveau cardiaque, l'adrénaline aura un effet tonicardiaque (inotrope (+) et chronotrope (+)).

L'adrénaline aura également un effet bronchodilatateur puissant, qui diminue le sifflement respiratoire et la dyspnée par stimulation des récepteurs β -adrénergiques (β_2) présents dans les tissus pulmonaires.

L'ensemble de ces effets a été repris et synthétisé dans la figure 6 ci-dessous.

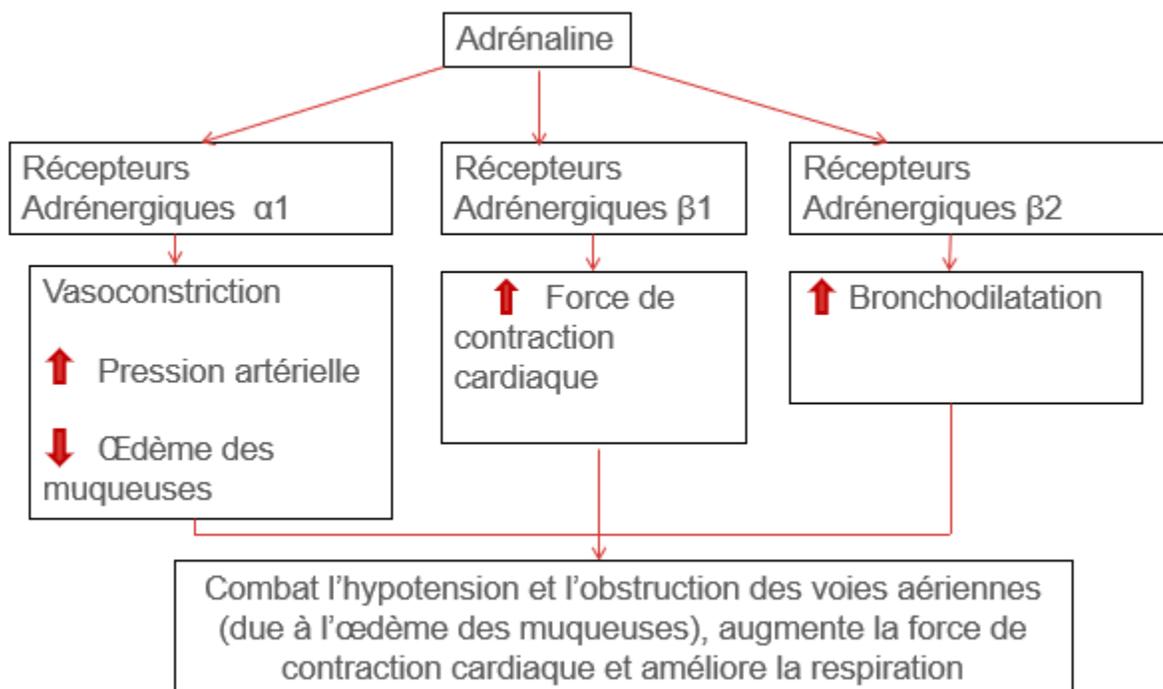


Figure 6 - Effets pharmacologiques de l'adrénaline (5)

1.2.1.2. Injection de l'adrénaline par voie intramusculaire

La voie IM est la voie d'administration recommandée par les autorités européennes et françaises, en 1^{ère} intention dans la prise en charge de l'anaphylaxie (8,16). Elle est à la fois plus efficace que la voie sous-cutanée avec des pics de concentration plus rapidement atteints chez l'enfant et chez l'adulte et est mieux tolérée que la voie intraveineuse (8,29,30).

La voie intraveineuse (IV) pourra être utilisée dans un second temps, de préférence en milieu hospitalier et sous monitoring électrocardiographique, du fait de troubles du rythme ventriculaire potentiels.

L'injection d'adrénaline en IM doit se faire au niveau de la face latéro-externe du tiers moyen de la cuisse (4). L'utilisation des AIA permet de répondre à ce besoin (figure 7) avec une injection qui pourra se faire même à travers les vêtements.



Figure 7 - L'administration de l'adrénaline se pratique en IM sur la face latéro-externe de la cuisse - Image extraite du Plan d'action d'urgence d'EMERADE® (Annexe 2).

1.2.1.3. Doses d'adrénaline à administrer

La dose d'adrénaline recommandée en cas d'anaphylaxie est à ce jour clairement définie dans tous les consensus internationaux et nationaux : 0,01 mg/kg avec un maximum de 0,50 mg par injection (8). Là encore les AIA répondent à ce besoin en permettant l'administration d'un dosage adapté de manière sécurisée.

Trois dosages d’AIA sont actuellement disponibles en France : 0,15mg, 0,30 mg et 0,50 mg. Comme nous pouvons le voir dans le tableau III, les Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) des 3 dosages d’AIA sont reliés au poids du patient et diffèrent un peu des doses recommandées par l’Académie Européenne d’Allergologie et d’Immunologie Clinique (EAACI) (16) et la Société Française d’Allergologie (SFA) (31).

Tableau III – Posologie des auto-injecteurs d’adrénaline dans l’anaphylaxie.

AAI	AMM en France (32)	Recommandations des experts des Sociétés Savantes (16,31)
Dosage 0,15 mg	Enfants entre 15 et 30 kg	Enfants entre 7,5 kg et 25 kg
Dosage 0,30 mg	Adultes et enfants > 30 kg	Adultes et enfants > 25 kg
Dosage 0,50 mg	Adultes et adolescents > 60kg	Adultes et adolescents > 60 kg

Pour les nourrissons d’un poids < 7,5 kg, aucun AIA n’a d’AMM à ce jour. Cependant dans le cas où un AIA est indiqué, la prescription d’un AIA dosé à 0,15 mg est possible après avoir évalué la balance bénéfices / risques, en tenant compte de l’histoire allergologique, du contexte et du milieu de vie.

En cas d’absence d’amélioration, voire d’aggravation des symptômes dans un délai de 5 à 10 minutes, une deuxième injection avec le même dosage (y compris pour le dosage à 0,50 mg) doit être administrée (8). La nécessité d’une injection supplémentaire peut être liée :

- À l’inefficacité de la première (retard et/ou mauvaise technique d’administration, sous-dosage)
- À la sévérité de l’anaphylaxie
- À l’absence de retrait de l’exposition à l’allergène (médicament par voie IV, latex par contact)
- À une réaction biphasique

La prescription de 2 AIA dans la trousse d’urgence du patient permet de répondre à cette situation, et est une recommandation de la Haute Autorité de Santé (HAS) (33). A titre d’exemple, 6 à 19% des enfants recevant de l’adrénaline pour une anaphylaxie nécessitent une 2^{ème} injection (34).

Cette prise en charge immédiate permet à elle seule de stabiliser l’état du patient. Doit suivre un appel au SAMU (15 pour la France ou le 112 en Europe) afin qu’une évaluation médicale soit programmée dans un court délai. Celle-ci est justifiée en raison de la gravité des signes d’allergie ayant motivé l’adrénaline, et non par crainte d’éventuels effets secondaires liés à l’adrénaline.

1.2.1.4. Effets secondaires et contre-indication de l'adrénaline

Des effets secondaires mineurs sont fréquemment observés après une injection d'adrénaline par voie IM : palpitations et tachycardie, pâleur, nausées, céphalées. Ils sont habituellement très transitoires et ne doivent pas être confondus avec une persistance des signes d'anaphylaxie.

Les mots « injection », « adrénaline » véhiculent inconsciemment auprès du grand public, mais aussi aux médecins eux-mêmes, l'image d'un traitement très puissant et donc potentiellement dangereux qui a tendance à faire peur, et amènent parfois à retarder voire à ne pas faire l'injection d'adrénaline en urgence en attendant l'arrivée du SAMU ou l'arrivée aux urgences. Or, le retard à l'utilisation d'adrénaline dans une anaphylaxie est responsable de complications et accroît la mortalité. Parmi les décès par anaphylaxie alimentaire en France, 25 % des cas ont été reliés à une utilisation tardive de l'adrénaline (35). La non-utilisation de l'adrénaline est finalement plus à craindre que ses potentiels effets secondaires transitoires.

Enfin, face à l'enjeu vital, il n'existe aucune contre-indication absolue à l'utilisation d'adrénaline en IM en cas d'anaphylaxie, y compris chez les patients âgés, même s'il existe une comorbidité cardiovasculaire, ou en cas de grossesse.

1.2.1.5. Indications de prescription des AIA

Les indications absolues et relatives de la prescription d'un AIA à un patient allergique ont fait l'objet de recommandations par l'EAACI (16) et la SFA en 2016 (36) et sont reprises dans les tableau ci-dessous.

Tableau IV - Indications de prescription des AIA selon les recommandations européennes et françaises (16,36) - (Les chiffres latins indiqués entre parenthèses correspondent au niveau de preuve, les chiffres romains au grade)

INDICATIONS ABSOLUES	INDICATIONS RELATIVES
1 - Anaphylaxie liée à un aliment, le latex ou un aéroallergène (IV, C)	1 - Réaction allergique légère à modérée liée à l'arachide ou un fruit à coque* (IV, C)
2 - Anaphylaxie induite par exercice (IV, C)	2 - Réaction allergique légère à modérée liée à des faibles quantités d'allergènes* (V, D)
3 - Anaphylaxie idiopathique (IV, C)	3 - Allergie alimentaire chez l'adolescent ou adulte jeune* (IV, C)
4 - Allergie alimentaire et asthme modéré ou sévère non contrôlé (IV, C)	4 - Eloignement de structure médicale et réaction allergique légère à modérée liée à un aliment, un venin, le latex ou un aéroallergène (V, D)
5 - 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)	
6 - 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)	

*A l'exclusion des syndromes aliments-pollens

Dans le cadre de l'allergie alimentaire, il est admis que tout patient ayant eu une anaphylaxie liée à un aliment après une enquête allergologique approfondie, doit avoir une prescription d'AIA.

L'asthme modéré ou sévère non contrôlé chez le sujet ayant une allergie alimentaire est également une indication absolue de prescription d'un AIA pour l'EAACI. En pratique, tout sujet asthmatique ayant un traitement de fond continu devrait bénéficier de la même prudence, cette comorbidité étant associée à une augmentation du risque d'anaphylaxie grave et au décès par bronchospasme sévère.

Il est difficile de prédire la sévérité d'une réaction ultérieure à partir des signes observés lors de la réaction initiale. Ainsi, même en cas de réaction antérieure légère à modérée, la prescription

d'AIA apparaît utile pour des allergènes plus impliqués dans les réactions sévères tels que l'arachide ou les fruits à coque, mais également le lait de chèvre ou de brebis. De même, des réactions, même légères à modérées pour des faibles quantités d'allergènes fréquents dans le cadre d'une allergie persistante, sont également une indication.

1.2.2. Intérêt des antihistaminiques, bronchodilatateurs et corticoïdes ?

La plupart des allergologues prescrivent un antihistaminique oral (efficace sur les seules réactions cutanéomuqueuses) et des bronchodilatateurs inhalés, tenant compte de la fréquence importante des réactions allergiques graves comportant un bronchospasme (avec ou sans chambre d'inhalation selon l'âge, les antécédents, les habitudes et l'aptitude de l'enfant).

Les corticoïdes oraux, dont l'efficacité sur la réduction de la fréquence des réactions biphasiques n'est pas démontrée ne sont pas indispensables (37).

Cependant, la multiplicité des médicaments de la trousse ne doit pas engendrer de confusion et ni masquer le fait que l'adrénaline est la seule molécule indiquée dans une réaction allergique grave. Adopter un traitement progressif de l'anaphylaxie : antihistaminiques, puis corticoïdes, puis adrénaline en dernier recours est dangereux, en raison du risque d'aggravation soudaine de la situation.

1.2.3. Modalités d'accompagnement

La prescription de la trousse d'urgence doit être accompagnée *a minima* d'une éducation : en montrant l'utilisation de l'AIA prescrit avec un dispositif factice et en le faisant manipuler par le patient, l'enfant et/ou sa famille, en rappelant que le contenu de la trousse et les dates de péremption des médicaments doivent être vérifiées régulièrement, en précisant que l'AIA doit être conservé à température ambiante, à l'abri de la lumière et que le liquide doit rester limpide.

Cette éducation doit s'accompagner de la mise en place d'un protocole d'urgence (trace écrite) en cas de réaction allergique, clair et personnalisable, avec les coordonnées du patient et ses allergies, qui sera joint lors de la prescription de la trousse d'urgence (Annexe 2).

II. En pratique : une sous-utilisation de l'adrénaline

Face à ces recommandations européennes et françaises, il est intéressant de dresser un bilan sur le suivi de ces recommandations. C'est ce que nous allons étudier dans ce dernier paragraphe en évaluant successivement, sur la base des données européennes et françaises, la prise en charge en milieu hospitalier et par l'environnement proche du patient.

II.1. L'usage de l'adrénaline en milieu hospitalier

II.1.1. Données européennes

Un bilan de l'usage de l'adrénaline en Europe a été récemment publié par Grabenhenrich et al. (14) sur la base de l'European Anaphylaxis Register (EAR) (14). L'ensemble des cas évalués provenait d'Autriche, Bulgarie, France, Allemagne, Grèce, Irlande, Italie, Pologne, Espagne, Suisse et pour lesquels les recommandations de prise en charge de l'anaphylaxie sont toutes identiques : l'utilisation rapide d'adrénaline par voie IM (13).

En 10 ans, entre 2006 et 2017, 10 184 anaphylaxies ont été répertoriées quel que soit la cause, l'âge et la sévérité de la réaction (14). Parmi les cas pris en charge par des professionnels de santé sur cette période, seulement 1 patient sur 4 a reçu le traitement d'urgence de 1^{ère} ligne : l'adrénaline, alors que 85,7 % des cas ont été traités par corticoïdes et 77,5 % par antihistaminique (traitements de troisième ligne) (14). On peut cependant noter une amélioration sur les dernières années en lien avec la publication des recommandations en 2014. L'administration de l'adrénaline par un professionnel de santé a presque doublé pour atteindre 30,6% en 2015-2016 comparativement au début du recueil en 2006-2008 où seulement 16,1% des professionnels de santé utilisaient l'adrénaline (14). Même si cette tendance à la hausse est positive, le chiffre de 30,6 % de patients anaphylactiques traités par adrénaline par le personnel soignant reste insuffisant face au risque encouru.

Nous allons maintenant regarder séparément les données françaises afin de voir si elles ont tendance à s'aligner sur ces chiffres européens.

II.1.2. Données françaises

Sur la base de la même publication de Grabenhenrich et al (14), une analyse a été faite par pays avec un résultat supérieur pour la France comparativement à l'ensemble des pays européens. L'adrénaline aurait été utilisée dans 47 % des cas pris en charge par des professionnels de santé entre 2006 et 2017 (14). Il n'en reste pas moins que ce chiffre montre également une prise en charge insuffisante par le personnel soignant puisque 1 patient anaphylactique sur 2 n'aurait pas reçu d'adrénaline.

D'autres études françaises sur des périodes similaires (entre 2010 et 2015) corroborent les résultats obtenus avec une utilisation de l'adrénaline dans 17,3% à 34 % des cas selon les régions (38–40), et une tendance à adapter intuitivement l'utilisation de l'adrénaline selon la gravité de l'anaphylaxie. Or, comme il a été indiqué dans la première partie de ce travail, la prise en charge ne repose pas sur le stade de sévérité mais sur la prise en charge imminente par de l'adrénaline, dès l'apparition d'un ou des premiers symptômes afin d'éviter une évolution imprévisible et potentiellement fatale.

De plus la voie IM, voie recommandée, n'est pas toujours la voie majoritairement utilisée en 1^{ère} intention, au profit de l'IV légitime en milieu hospitalier mais qui reste une voie de 2^{ème} intention car plus à risque (cf. page 22). L'administration par voie sous-cutanée ou aérosols, voies dont l'efficacité n'a pas été démontrée reste encore utilisée (38).

Enfin, à la sortie de la structure des urgences, la prescription d'AIA et l'orientation vers une consultation allergologique semblent insuffisamment réalisées (38,39). Or tout patient sortant des urgences après une anaphylaxie, risque de se trouver à nouveau exposé à l'allergène et de réitérer cette réaction allergique sévère à l'enjeu vital.

En résumé, malgré des recommandations claires et simples, celles-ci sont encore loin d'être maîtrisées par le corps médical, lui-même. Cet écart peut s'expliquer par des recommandations existantes, mais méconnues des soignants, auxquelles s'ajoutent la complexité de l'anaphylaxie avec une identification parfois difficile du facteur déclenchant (allergènes alimentaires cachés, allergies alimentaires par procuration) et la symptomatologie atypique ou rapidement résolutive de cette pathologie. Ces constats mettent clairement en évidence la nécessité de sensibiliser davantage les professionnels de santé qui seront en première ligne dans la prise en charge de l'anaphylaxie.

II.2. L'usage de l'adrénaline par les non-soignants

Le deuxième cas de figure d'injection de l'adrénaline est la prise en charge de l'urgence par le patient lui-même ou son entourage, pour une administration précoce en attendant la prise en charge par les soignants (SAMU, services d'urgences).

II.2.1. Données européennes

L'analyse faite par Grabenhenrich et al. (14) que nous venons de voir pour dresser un bilan sur l'usage de l'adrénaline par les soignants en Europe, fait également état de l'utilisation de l'adrénaline par le patient ou son entourage. Là encore, on observe une lacune de l'usage de l'adrénaline qui a été utilisée uniquement par 14,7% des patients (14).

Dans la très grande majorité des cas ceci s'explique par la non-prescription en amont d'un AAI (anaphylaxie inaugurale ou l'absence de prescription à l'issue d'une réaction antérieure), mais dans près d'1 cas sur 4, l'adrénaline n'a pas été injectée, alors que l'AAI était disponible et dans une très faible proportion l'AAI n'était pas disponible (oubli).

A l'inverse, les corticoïdes et les antihistaminiques ont été largement utilisés par les patients : 48,2 % et 77,6 % (14).

Nous allons maintenant aborder les données françaises afin de voir si les patients français ont la même réticence à l'usage de l'adrénaline.

II.2.2. Données françaises

La France ne semble pas faire exception à la règle. D'après un sondage prospectif réalisé en France en 2016, l'adrénaline reste le traitement le moins connu par les personnes ayant décrits des antécédents d'anaphylaxie : les AIA ne sont cités que par 19 % des patients vs 40 % pour les antihistaminiques et 32 % pour les corticoïdes (41). De plus seulement 15 % des patients pour lesquels une prescription d'AIA a été faite, déclarent garder leur AIA en permanence avec eux.

Est-ce la peur du traitement « l'adrénaline », de l'injection elle-même ou tout simplement une méconnaissance des patients du risque associé à l'anaphylaxie ? Il est difficile de répondre à cette question, mais ces chiffres reflètent néanmoins le besoin nécessaire d'une meilleure information des patients sur l'importance de l'adrénaline et sur la démarche à suivre : l'injection rapide et en 1^{ère} intention de l'adrénaline.

Cette information doit être également faite auprès de l'entourage du patient (parents, frères/sœurs, amis, collègues, corps enseignant...) qui seront les seuls en capacité physique de faire l'injection face au patient dans un état critique.

III. Cas particuliers du milieu scolaire

Le milieu scolaire où l'enfant passe un temps important est un lieu « à risque » pour les enfants notamment la restauration collective et les temps périscolaires. Entre 2005 et 2015, 56 cas d'anaphylaxies alimentaires survenus chez l'enfant en milieu scolaire ont été rapportés au RAV (42). Depuis 2015, 23 nouveaux cas, ont été rapportés (42). Ils ont concerné des enfants déjà connus pour une allergie et bénéficiant d'un projet d'accueil individualisé (PAI) avec une trousse de secours mais dans 38 à 75 % des cas elles étaient inaugurales (42). Nous allons voir dans ce dernier paragraphe comment sont mis en place ces PAI, puis comment le Ministère de l'Education nationale répond à la problématique des anaphylaxies inaugurales avec le déploiement d'adrénaline à l'école.

III.1. Le PAI

En France, en 2013-2014 il existait plus de 60 000 PAI pour asthme et allergie, soit 63 % des PAI demandés (43). La plupart des indications de PAI pour allergie concernent les aliments. La mise en place du PAI pour allergie s'appuie sur un diagnostic allergologique précis :

- Allergène(s)
- Conseils d'éviction et modalités de la restauration
- Estimation du risque allergique
- Intérêt d'une trousse d'urgence (avec ou sans auto-injecteur d'adrénaline)

Le PAI doit être réévalué chaque année et adapté à l'histoire allergologique, aux besoins de l'enfant et sa famille, aux possibilités de la structure d'accueil. Cette démarche incombe à la famille qui doit en faire la demande auprès du responsable de la structure d'accueil.

Les recommandations pour la mise en place d'un PAI pour allergie ont été actualisées par la SFA (44) et sont reprises dans le tableau IV ci-après. Ces recommandations définissent les conditions d'établissement d'un PAI pour allergie alimentaire en individualisant 4 types de situations selon la nécessité ou non d'envisager une trousse d'urgence contenant de l'adrénaline : groupe I cas où le PAI doit être accompagné de la prescription obligatoire d'AIA, groupe II cas où le PAI doit être accompagné d'une trousse d'urgence dont le contenu doit être évalué selon l'expertise allergologique au cas par cas (la trousse d'urgence peut contenir ou non un AIA), groupe III cas où le PAI est prescrit pour une éviction allergique simple et enfin groupe IV qui ne révèle pas de demande de PAI.

Tableau V – Conditions d'établissements d'un projet d'accueil individualisé pour enfant allergique en milieu scolaire - Extrait de Pouessel et al (44)

<p>Groupe I :</p> <p><i>Cas où le PAI doit être accompagné de la prescription d'adrénaline</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Anaphylaxie liée à un aliment, le latex ou un aéroallergène • Anaphylaxie induite par exercice • Anaphylaxie idiopathique • Allergie alimentaire* et asthme modéré ou sévère non contrôlé • Allergie aux venins d'hyménoptère en cas de réaction systémique autre que cutanéomuqueuse chez l'enfant • Antécédent de mastocytose ou élévation de tryptase de base sérique associé à une réaction systémique aux piqûres d'insectes (y compris pour ceux recevant une immunothérapie)
<p>Groupe II :</p> <p><i>Cas où le PAI doit être accompagné d'une trousse d'urgence dont le contenu est prescrit selon l'expertise allergologique au cas par cas</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Réaction allergique* légère à modérée liée à l'arachide ou un fruit à coque • Réaction allergique légère à modérée liée à des faibles quantités d'allergènes* • Allergie alimentaire chez l'adolescent ou adulte jeune* • Eloignement de structure médicale et réaction allergique légère à modérée liée à un aliment, un venin, le latex ou un aéroallergène
<p>Groupe III :</p> <p><i>Cas où le PAI est prescrit pour éviction allergénique simple</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Allergie alimentaire ou au latex donnant des symptômes sans gravité (syndrome oral, poussées d'eczéma sur dermatite atopique), ou déclenchée par des quantités importantes (symptômes digestifs chroniques ou récidivants avec allergie alimentaire)
<p>Groupe IV :</p> <p><i>Ne relèvent pas de demande de PAI</i></p>	<ol style="list-style-type: none"> 1 - Sensibilisations à des allergènes découverts lors de bilans systématiques sans symptôme clinique associé 2 - Symptômes digestifs chroniques ou récidivants pour lesquels la procédure diagnostique a éliminé une allergie alimentaire 3 - Allergie alimentaire de la petite enfance cliniquement guérie 4 - Allergie aux venins d'insecte révélée par des réactions cutanées locales ou locorégionales. 5 - Allégations d'allergie alimentaire par l'entourage familial pour lesquelles l'enquête diagnostique ne confirme pas l'existence d'une allergie alimentaire.

* à l'exclusion des syndromes aliment pollen

Comme nous pouvons le voir également dans ce tableau, d'autres indications, hormis l'anaphylaxie alimentaire, peuvent justifier la mise en place d'un PAI avec adrénaline en milieu scolaire : l'anaphylaxie induite par l'effort, les réactions allergiques moins sévères mais avec un antécédent d'asthme persistant non contrôlé modéré à sévère, les réactions systémiques autres que cutanéomuqueuses chez l'enfant après piqûre d'hyménoptères, les allergies aux insectes associées à un antécédent de mastocytose ou avec tryptase sérique de base élevée.

Le PAI pour allergie alimentaire comporte plusieurs rubriques importantes que le prescripteur devra renseigner :

- Nature de (des) l'allergène(s) et éventuellement notion de tolérance pour une forme cuite
- Notion d'une éviction stricte pour les faibles quantités d'aliments ou d'ingrédients
- Modalités de la restauration scolaire proposées par le médecin prescripteur
- Besoins spécifiques éventuels : lors des activités d'arts plastiques ou ateliers ou sorties scolaires
- Conduite à tenir en cas d'urgence, personnalisée, avec mention des signes d'allergie légers et graves, accompagné d'une ordonnance pour la trousse d'urgence, si elle est indiquée.

Après les propositions de demande de PAI du médecin prescripteur, le médecin de l'Éducation nationale vérifie, ajuste si nécessaire, et coordonne le protocole en s'assurant des ressources locales auprès du chef d'établissement ou du directeur qui, *in fine*, est responsable de l'application pratique.

La circulaire datant de 2003 sur laquelle s'appuie actuellement le PAI devrait être réactualisée prochainement, permettant une mise à jour des procédures et documents, vers une harmonisation nationale et une simplification.

III.2. L'adrénaline à l'école

Dans le cas des anaphylaxies inaugurales aucun traitement n'était jusqu'alors disponible pour l'enfant. C'est la raison pour laquelle en septembre 2019, le Ministère de l'Éducation nationale et de la jeunesse a appelé l'ensemble des chefs d'établissements scolaires d'enseignement secondaire de France à équiper leurs établissements en AIA, de le laisser dans un endroit accessible, et de former le personnel à son usage. Pour cela, l'infirmier de l'établissement se procurera l'AIA en pharmacie comme prévu dans l'arrêté du 23 décembre 2013 fixant la liste des médicaments que les pharmaciens délivrent sur commande à usage professionnel d'un infirmier.

Ceci est une première démarche qui montre bien la prise de conscience des autorités face à la gravité de la pathologie et des solutions simples applicables pour en limiter les risques. Cet appel a été cependant limité aux établissements d'enseignement secondaire (collèges et lycées), qui sont les seuls établissements scolaires avec une présence régulière voire permanente d'infirmière, ce qui montre bien d'un autre côté une certaine crainte des autorités à laisser une personne non-soignante gérer l'administration de l'adrénaline.

**PARTIE 3 : QUELLES PISTES D'AMÉLIORATION POUR UNE MEILLEURE
PRISE EN CHARGE DE L'ANAPHYLAXIE ALIMENTAIRE ?**

Les deux premières parties de ce travail nous ont permis de voir que l'anaphylaxie reste une maladie rare, mais pour laquelle il existe un risque vital. Même si la fréquence de décès (0,001%) reste recevable en termes de statistique de santé publique, elle ne l'est évidemment pas d'un point de vue individuel. D'autant qu'il existe un traitement de première ligne efficace : l'injection rapide d'adrénaline par voie IM. Un traitement qui est facilement accessible grâce aux AIA mais qui reste encore insuffisamment utilisé, voire prescrit par les professionnels de santé, mais aussi sous-utilisé par les patients. C'est sur la base de ces deux constats et en élargissant à l'acte de délivrance par le pharmacien, point clé dans le parcours du patient, qu'il peut être proposé des pistes d'amélioration dans la prise en charge de l'anaphylaxie, notamment alimentaire cause d'anaphylaxie la plus fréquente chez les enfants.

Dans cette troisième et dernière partie, nous allons voir dans un premier temps, quelles actions peuvent être mises en place à l'échelle des professionnels de santé pour favoriser l'utilisation et la prescription du traitement de 1^{ère} intention dans l'anaphylaxie, avant d'aborder la question à l'échelle des patients eux-mêmes.

I. Utilisation et prescription de l'adrénaline par les professionnels de santé

1.1. Les urgentistes

Face à une anaphylaxie, un des premiers professionnels de santé en contact avec un patient est le médecin urgentiste. Mais comme nous avons pu le voir dans la deuxième partie de ce travail on observe une sous-utilisation et une sous-prescription de l'adrénaline par les professionnels de santé et notamment aux urgences. Plusieurs études françaises ayant analysées les cas d'anaphylaxies traités aux urgences entre 2010 et 2015 remontent une utilisation de l'adrénaline que dans 17,3% à 34 % des cas selon les régions (38–40) . A la sortie de la structure des urgences, la prescription d'AIA et l'orientation vers une consultation allergologique étaient insuffisamment réalisées (38,39).

Une première démarche visant à améliorer cette prise en charge a été faite en 2016 avec la publication de recommandations françaises de prise en charge en médecine d'urgence (8) établie en partenariat avec 4 sociétés savantes :

- Société Française de Médecine d'Urgence (SFMU)
- Société Française d'Allergologie (SFA)
- Groupe Francophone de Réanimation et d'Urgences Pédiatriques (GFRUP),
- Société Pédiatrique de Pneumologie et d'Allergologie (SP2A)

Néanmoins, au vu des dernières données (40) ces recommandations pourtant simples à mettre en place (Annexe 3) semblent encore loin d'être suivies. Une des explications à cette distorsion peut être la méconnaissance des recommandations par les services d'urgence. En effet l'anaphylaxie est une pathologie, certes à l'enjeu vital, mais très rare dans les services d'urgences, elle représente moins de 0,1 % des passages (38). Cette faible représentativité peut expliquer un moindre intérêt spontané de la part des urgentistes face aux multiples pathologies plus fréquentes auxquelles ils peuvent être confrontés quotidiennement : traumatologiques, cardiovasculaires, pneumologiques, gastro-entérologiques, psychiatriques...etc.

Ainsi pour susciter l'intérêt des médecins urgentistes, et *in fine* l'assimilation et donc la maîtrise de ces recommandations, il peut être utile d'appliquer le principe de répétition en multipliant la diffusion de ces recommandations au travers de multiples canaux de communication tels que :

- Communications scientifiques lors des congrès
- Formations par simulation
- Webconférence
- Articles de presse dans les revues de médecine urgentiste,
- Impressions de l'algorithme de prise en charge d'une anaphylaxie pour un affichage en service d'urgence (Annexe 3)
- Visite médicale

On peut supposer qu'une meilleure connaissance de ces recommandations pourrait potentiellement améliorer la prise en charge immédiate de l'anaphylaxie par les services d'urgence par :

- Une meilleure reconnaissance de l'anaphylaxie
- Une meilleure prise en charge avec l'injection d'adrénaline par voie IM en 1^{ère} intention,
- Mais aussi une meilleure prévention, par l'orientation vers une consultation chez l'allergologue et la prescription d'un auto-injecteur d'adrénaline accompagnée d'une éducation à son utilisation, comme indiqué dans les recommandations (8).

1.2. Les médecins généralistes

Les médecins généralistes (MG) ont un rôle dans la prise en charge de l'anaphylaxie, principalement par des actions de prévention mais aussi par la gestion de l'épisode aigu. Pour l'illustrer et dresser un état des lieux de leur connaissance dans ce domaine et ainsi proposer des axes d'amélioration, nous nous baserons sur une publication récente d'une enquête déclarative

réalisée par questionnaire électronique de février à avril 2017 auprès de 1301 Médecins Généralistes libéraux exerçant en Occitanie (45).

Au total 141 médecins ont répondu à cette enquête en ligne, soit 11 %. Parmi les MG répondants (n=141), 3/4 des MG avaient prescrit une trousse d'urgence dans l'année précédente (45), reflet d'une place importante des MG dans la prévention de la prise en charge. Ils étaient 80 % à connaître l'existence des 3 dispositifs présents sur le marché au moment de l'étude, cependant ils ne sont que 1/3 à vérifier au moins une fois par an avec leur patient la bonne connaissance de l'utilisation de leur auto-injecteur d'adrénaline (45). Moins de la moitié ont prescrit de l'adrénaline pour un patient allergique alimentaire et asthmatique (indication absolue) ou pour un patient ayant présenté une anaphylaxie de type urticaire et crise asthme (indication absolue) (45). Des lacunes qui sont le reflet d'une méconnaissance des indications de prescription de l'adrénaline par ces praticiens.

Toujours parmi les MG répondants à cette enquête (n=141) 34% (48/141) ont déclaré avoir été confrontés à une situation d'anaphylaxie dans l'année (45), illustration du rôle des MG dans la gestion de la crise aiguë. La prise en charge d'urgence a été bien faite puisque dans ¾ des cas les patients avaient reçu de l'adrénaline et dans la très grande majorité c'est le MG lui-même qui l'avait faite (45). Cependant 1/3 des patients n'ont pas été adressés en milieu hospitalier pour une surveillance (45). Pour le ¼ des patients ayant une anaphylaxie et n'ayant pas eu d'adrénaline, les hypothèses de non-administration sont : une appréhension à l'utilisation de l'adrénaline par le MG (effets secondaires) et un manque de connaissance

Ces résultats sont issus d'une enquête qui ne concerne qu'une région de la France, et où les MG ayant répondu peuvent majoritairement être des médecins ayant été concernés récemment par un cas d'anaphylaxie ou se sentant concernés pouvant amener une tendance à la hausse de ces résultats. Ils sont donc à prendre avec du recul, néanmoins ils illustrent le double rôle du MG dans l'anaphylaxie et le besoin d'améliorer la prise en charge dans l'urgence, mais aussi dans les indications de prescriptions des AIA. Ces besoins peuvent être simplement améliorés par une formation des MG sur ce sujet, d'autant que dans leur très grande majorité ils sont demandeurs d'information : 61,4 % des 141 répondants déclarent être insuffisamment formés et 68,9 % seraient intéressés par une formation pratique avec simulation et 41,4 % par une affichette récapitulative (45). Les formations peuvent être facilement déployées par les réseaux locaux régionaux de Formation Médicale Continue (FMC) ou lors de congrès avec l'intervention d'un allergologue spécialiste afin d'accompagner les MG sur :

- La reconnaissance d'une anaphylaxie et le traitement d'urgence
- L'utilisation de l'adrénaline en cas d'anaphylaxie
- Le contenu de la trousse d'urgence du patient allergique
- L'éducation sur l'utilisation de l'AIA et sur l'adrénaline

Dans le cas des allergies alimentaires, il est important de rappeler que la prise en charge ne doit pas se résumer à une simple prescription de trousse d'urgence. La prescription doit être associée à un régime d'éviction que seul un spécialiste pourra établir de manière précise. Un MG ne doit donc pas hésiter face à une allergie alimentaire supposée d'orienter rapidement le patient vers une consultation d'allergologie.

1.3. Les allergologues

En dehors de la mise en place du traitement de désensibilisation, les allergologues ne sont que très peu confrontés à la prise en charge en urgence d'une anaphylaxie d'un patient. Leur rôle premier est avant tout axé sur le diagnostic et la prévention. Les allergologues vont :

- Identifier l'agent causal
- Définir le régime d'éviction dans le cas d'une allergie alimentaire
- Etablir une trousse d'urgence avec la prescription d'un AIA accompagné d'une information à son utilisation

En tant que spécialiste, on peut s'attendre à ce que les recommandations sur la prescription d'AIA dans la trousse d'urgence soient connues et donc respectées. Pour le savoir, regardons l'enquête réalisée par G. Pouessel et ses collaborateurs en 2016 auprès des allergologues membres du RAV (46). Parmi les 299 membres ayant reçu le questionnaire, 40 % ont répondu (n=121). Les réponses de ces 121 allergologues, ont permis de mettre en lumière le bon respect des indications de prescription des AIA. Avec plus de 1033 médecins allergologues en France ces données ne sont le reflet que de 12 % des allergologues français et sont donc à mesurer et à revoir à une plus grande échelle. Mais en attendant elle montre bien une tendance favorable des allergologues à prescrire les AIA dans les bonnes indications.

Le rôle de l'allergologue ne doit pas se limiter à la seule prescription de l'AIA. L'acte de prescription doit être accompagné d'une éducation du patient, et de ses parents dans le cas d'un enfant, sur l'utilisation de l'AIA :

- Par la manipulation d'un auto-injecteur factice
- Par la reconnaissance des signes évocateurs de l'anaphylaxie, en rappelant que l'adrénaline doit être administrée rapidement, dès l'apparition de 2 symptômes ou d'une hypotension seule qui se traduit en langage patient par une grande sensation de fatigue, une pâleur, la sensation de partir, voire une perte de connaissance après une possible exposition à l'allergène

- Et surtout RASSURER le patient sur l'utilisation de l'adrénaline : il n'y a aucune contre-indication à l'utilisation de l'adrénaline, le seul risque est la non-utilisation ou l'utilisation trop tardive de l'adrénaline

Les résultats de l'enquête réalisée en 2016 par G. Pouessel dont nous venons de parler montrent que les allergologues sont fortement impliqués dans ce rôle : 98 % d'entre eux déclarent posséder des auto-injecteurs factices pour les démonstrations (46). Mon expérience professionnelle en tant que chef de produit d'un AIA m'a permise, depuis ces 3 dernières années, d'être en contact régulier avec des allergologues et de confirmer ce point. Cependant, j'ai aussi pu identifier un point d'amélioration nécessaire sur l'éducation des patients. Certes les allergologues possèdent tous un AIA factice, et ils ont une tendance pour la très grande majorité à éduquer les patients lors de la première prescription d'un AIA, mais cette éducation n'est pas toujours reprise lors de son renouvellement. Or l'utilisation des AIA est ni simple, ni intuitive, et avec le temps les patients et leur entourage ont tendance à oublier la manipulation (47). Le risque associé à cela est pour le patient ou son entourage, de ne pas savoir correctement utiliser l'AIA en cas d'anaphylaxie ou voire même de ne pas vouloir l'utiliser par crainte de mal faire. Une répétition régulière de la manipulation et des messages d'éducation par l'allergologue est donc un élément clé pour assurer une bonne prise en charge des patients. Le renouvellement de la trousse d'urgence est l'occasion de le faire.

II. Délivrance de l'adrénaline par l'équipe officinale

Pour un patient allergique à un aliment et à risque d'anaphylaxie, le pharmacien et son équipe ont un rôle clé à jouer lors de la délivrance des AIA. Même si ces patients représentent une très faible part de la clientèle d'une officine : 368 000 AIA ont été vendus en 2019 (Données GERS) soit une moyenne de 18 AIA par pharmacie par an. La délivrance au comptoir est un moment privilégié pour ces patients et leur entourage pour leur rappeler plusieurs informations importantes sur leur AIA.

Contrairement aux médecins, aucune publication ou enquête faisant un état des lieux sur la connaissance et la maîtrise de la gestion d'une anaphylaxie par l'équipe officinale n'a été à ma connaissance publiée à ce jour. Nous ne pourrions donc pas nous appuyer sur la littérature pour faire des recommandations d'amélioration de prise en charge. Néanmoins, mon expérience dans ce domaine et de multiples échanges avec des pharmaciens sur ce sujet au cours des dernières années, m'ont fait prendre conscience de trois points à améliorer concernant la délivrance des AIA en pharmacie :

- Le manque de connaissance des équipes dans ce domaine pour accompagner la délivrance d'AIA : manipulation des AIA, conditions de conservation, vérification de l'adrénaline....
- La difficulté des équipes face aux tensions d'approvisionnement très fréquentes sur ce marché
- La gestion de stock des AIA qui n'est pas toujours optimisée

Nous verrons dans ce paragraphe comment améliorer ces différents points, en rappelant de manière succincte et précise les différentes informations à connaître par l'équipe officinale pour accompagner la délivrance d'un AIA, pour une bonne gestion des stocks et des tensions d'approvisionnement de ces auto-injecteurs.

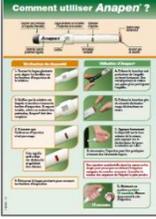
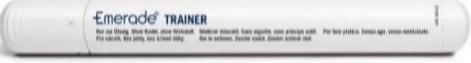
II.1. Informations à rappeler au cours de la délivrance d'AIA

II.1.1. Démonstration à la manipulation de l'AIA

Un des premiers rôles du pharmacien ou du préparateur en pharmacie lors de la délivrance de l'auto-injecteur devrait être de s'assurer de la bonne utilisation de l'AIA par le

patient et/ou son entourage. Même si celle-ci doit être logiquement faite par le médecin prescripteur, elle peut ne pas avoir été faite (par manque de temps, oubli, remise d'une simple brochure sans explication). Pour ce faire, chaque officine peut se procurer un ou plusieurs auto-injecteurs de démonstration et brochures patients associées sur simple demande auprès des laboratoires concernés. L'ensemble du matériel mis à disposition pour les 4 AIA actuellement commercialisés en France : Anapen[®], Emerade[®], EpiPen[®] et Jext[®] est repris dans le tableau IV, ci-après.

Tableau VI - Matériel de démonstration des différents AIA commercialisés à disposition des professionnels de santé et patients.

<p>ANAPEN[®] (Laboratoire Bioproject)</p>	 <p>Vidéo d'explication également disponible sur leur site.</p>	
<p>EMERADE[®] (Laboratoire Bausch + Lomb)</p>	 <p>Vidéo d'explication également disponible sur leur site.</p>	
<p>EPIPEN[®] (Laboratoire Mylan)</p>	 <p>Vidéo d'explication également disponible sur leur site.</p>	
<p>JEXT[®] (Laboratoire ALK)</p>	 <p>Vidéo d'explication également disponible sur leur site.</p>	

Comme pour les médecins, la vérification par le pharmacien de la bonne utilisation de l'AIA ne doit pas se faire uniquement lors de la 1^{ère} délivrance de l'AIA. Le renouvellement d'une année sur l'autre de la prescription d'AIA est une occasion de revoir avec le patient et son entourage s'ils n'ont pas oublié la bonne utilisation de l'AIA.

II.1.2. Quand utiliser l'AIA ?

Dans le cas où l'auto-injecteur est délivré dans la cadre d'une trousse d'urgence (association à d'autres spécialités type antihistaminique, corticoïdes et /ou bronchodilatateurs), il est important de rappeler le rôle de chacun, et notamment de l'AIA souvent trop peu connu et utilisé, en insistant sur l'absence de contre-indication à l'utilisation de l'adrénaline. Le principal risque étant, comme nous avons pu le voir dans la 2^{ème} partie de ce travail, la non-utilisation ou l'utilisation trop tardive de l'adrénaline.

L'Association Française pour la Prévention des Allergies (AFPRAL) a développé à destination des patients une brochure explicative sur l'anaphylaxie, en reprenant notamment les symptômes annonciateurs de l'anaphylaxie. Cette brochure peut être utilisée par l'équipe officinale comme support à l'explication aux patients et disponible par simple demande à l'AFPRAL.



Figure 8 - Brochure ANAPHYLAXIE développée par l'AFPRAL

II.1.3. Garder en permanence 2 AIA sur soi

Lors de la délivrance, il sera nécessaire de rappeler l'importance de garder en permanence sur soi 2 AIA. Le fait de garder ses AIA sur soi est évident, l'exposition à l'allergène étant imprévisible, notamment en cas d'allergie alimentaire, le patient ou son entourage doit, en cas d'exposition accidentelle, avoir rapidement accès aux AIA pour effectuer l'injection. Le fait de garder 2 AIA peut-être plus surprenant et sujet à questions. Ceci est une recommandation de l'HAS faite en 2013 (48) pour pouvoir répondre à la nécessité d'une deuxième injection (dose insuffisante, réaction biphasique ou dysfonctionnement du premier AIA). C'est d'ailleurs la raison pour laquelle les 4 AIA disponibles en France sont uniquement commercialisés par boîte de 2 AIA.

Il sera donc important pour les membres de l'équipe officinale de rappeler cette recommandation au patient lors de la délivrance, et lui déconseiller le déconditionnement (ex : un à l'école et un à la maison) pour les raisons évoquées.

II.1.4. Conservation des AIA

Autres informations qui sont importantes à rappeler aux patients lors de la délivrance des AIA : les conditions de conservation de ces AIA qui doivent se faire à une température ne dépassant pas 25 °C et ne pas être congelés. Ces conditions ne sont pas toujours simples à respecter notamment en période estivale, dans les transports, au cours de voyage/randonnée. Ainsi, pharmaciens et préparateurs peuvent accompagner les patients en recommandant durant les périodes de forte chaleur, de conserver leurs AIA dans une pièce fraîche de la maison, et dans un sac ou une poche isotherme lors des déplacements.

II.1.5. Vérification de l'adrénaline

La dernière information importante à délivrer aux patients, et selon mon expérience très souvent méconnue par les pharmaciens et préparateurs, est la vérification de l'adrénaline.

L'adrénaline doit rester limpide et incolore et doit être régulièrement vérifiée par le patient et son entourage. Chaque auto-injecteur dispose d'une fenêtre de contrôle pour identifier la

solution. Nous retrouverons dans le tableau VII ci-après le positionnement de la fenêtre de contrôle de l'adrénaline selon les AIA. Si la solution est colorée ou contient un précipité, l'AIA ne doit pas être utilisé et devra être remplacé.

Tableau VII - Positionnement de la fenêtre de contrôle de l'adrénaline selon les différents AIA disponibles en France.

<p>ANAPEN® (Laboratoire Bioproject)</p>		<p>La fenêtre de contrôle de l'AIA ANAPEN® est visible en tournant la bague pivotante pour aligner les lentilles sur la fenêtre.</p>
<p>EMERADE® (Laboratoire Bausch + Lomb)</p>	<p>La fenêtre de contrôle de l'AIA EMERADE® est visible en soulevant l'étiquette.</p>	
<p>EIPEN® (Laboratoire Mylan)</p>		<p>La fenêtre de contrôle de l'AIA EIPEN® est visible à tout moment dans la partie basse de l'AIA.</p>
<p>JEXT® (Laboratoire ALK)</p>	<p>La fenêtre de contrôle de l'AIA JEXT® est visible à tout moment dans la partie basse de l'AIA.</p>	

II.1.6. Anticipation du renouvellement de son AIA

Le marché des AIA est un marché saisonnier. En seulement 3 mois, de juillet à septembre, 40 % des AIA vendues dans l'année sort des pharmacies (Données GERS 2019). Deux explications sont reliées à ce phénomène :

- L'été avec l'afflux des hyménoptères et donc des anaphylaxies aux hyménoptères amenant à la prescription et au renouvellement des AIA.
- La rentrée scolaire avec la mise en place des PAI et le renouvellement des trousse d'urgence

Ce pic est anticipé par les industriels qui prévoient une production plus importante pour la saison. Néanmoins, force est de constater qu'il existe des ruptures de stock récurrentes sur ce marché et *a fortiori* sur cette période de forte demande, pour des raisons que nous évoquerons juste après dans le sous-paragraphe : *II.2. Tensions d'approvisionnement et substitution*. Pour cela le conseil qui peut être important de prodiguer notamment aux parents d'enfant ayant une allergie alimentaire et un PAI, c'est d'anticiper le renouvellement du PAI et de la trousse d'urgence avant la rentrée scolaire (ex sur les mois de mai ou juin) et de commander dans leur pharmacie habituelle, l'AIA dès le début de l'été.

II.2. Tensions d'approvisionnement et substitution

Les auto-injecteurs d'adrénaline sont des médicaments complexes à gérer sur le plan industriel. Tout d'abord en raison de la gestion de la production qui doit être optimisée pour limiter la délivrance de produits avec une durée de péremption trop courte. De ce fait, l'approvisionnement de l'ensemble des AIA sur le marché français mais aussi mondial est à flux tendu. S'ajoute à cela, la complexité de fabrication des auto-injecteurs (aiguille, manchon, déclencheur...etc.) qui sont une accumulation de différentes sources possibles de dysfonctionnement. D'ailleurs, tous les AIA actuellement disponibles ont connu à un moment donné depuis leur mise sur le marché une alerte qualité pouvant entraîner un dysfonctionnement de l'AIA. L'origine de ces défauts est confidentielle, mais on peut retracer l'ensemble des alertes à partir du site de l'ANSM (32) :

- **AVRIL 2012, Anapen®** alors seul AIA disponible sur le marché français annonçait à l'ANSM des difficultés d'approvisionnement dues à une suspicion de défaut de qualité qui porterait sur certaines seringues préremplies.
- **NOVEMBRE 2013**, le laboratoire ALK informe avoir identifié un défaut de qualité pour l'AIA **Jext®**. ALK et l'ANSM procéderont à un rappel de lots le mois suivant.
- **AVRIL 2017**, un rappel de lot **EPIPEN®** est mis en place suite à l'existence d'un défaut qualité signalé par le laboratoire.
- Depuis **SEPTEMBRE 2019**, c'est le dernier AIA arrivé sur le marché **EMERADE®** qui à son tour déclare un défaut qualité qui amènera à un rappel de lots en février 2020. A l'heure actuelle, le produit n'est toujours pas disponible.

Face à ces difficultés, il est courant qu'un ou plusieurs des AIA commercialisés se retrouvent en rupture de stock à laquelle le pharmacien doit faire face. A ce titre, la nouvelle loi de santé du 24 juillet 2019 a introduit un nouveau cas légal de substitution (49) : *« Lorsque le pharmacien se trouve en présence d'une rupture de stock d'un médicament d'intérêt thérapeutique majeur, figurant sur la liste établie et publiée par l'ANSM en application de l'article L. 5121-30 du code de la santé publique, il peut remplacer le médicament prescrit par un autre médicament, conformément à la recommandation établie par l'agence. Il doit alors inscrire le nom du médicament qu'il a délivré sur l'ordonnance et informer le prescripteur de ce remplacement. »*. En tant que traitement de 1^{ère} intention de l'anaphylaxie, les AIA rentrent parfaitement dans ce cadre ce qui permettra aux pharmaciens de gérer au mieux la rupture de ces AIA. Mais ce qui n'est pas précisé dans cette loi et qui s'applique dans cette situation très précise, est la nécessité d'éduquer le patient à l'utilisation du nouvel auto-injecteur afin de s'assurer de son bon usage en cas d'anaphylaxie. En effet, même si le principe actif reste le même (adrénaline) le système d'utilisation diffère d'un auto-injecteur à l'autre, et la substitution d'une marque vers une autre sans formation préalable est facteur d'échec à l'utilisation de l'AIA (50). Le pharmacien doit en cas de substitution d'AIA penser à former le patient à l'utilisation du nouvel auto-injecteur.

II.3. Gestion en pharmacie du stock d'AIA

Les AIA sont prescrits en prévention d'une éventuelle anaphylaxie, et sont finalement très peu utilisés. De ce fait, la date de péremption est une caractéristique du produit importante à prendre en compte afin que le patient n'ait pas à renouveler son auto-injecteur plusieurs fois par an ; notamment dans la cadre des PAI où les établissements réclament des AIA dont la date de péremption soit valable tout au long de l'année scolaire.

Les durées de conservation des 4 AIA disponibles varient de 24 mois à 18 mois, selon la marque. Cette durée est la durée de conservation des AIA en sortie de chaîne de production ; mais en pratique, les temps de transport, de stockage et de distribution réduisent considérablement cette durée qui oscille généralement entre 12 et 9 mois une fois livrés en pharmacie. Les AIA étant considérés comme des médicaments d'urgence, j'ai pu remarquer que les pharmaciens avaient tendance à en avoir en stock : un de chaque dosage, voire un de chaque marque. Or compte tenu de la faible sortie de ces spécialités en pharmacie, en moyenne 18 unités par an/pharmacie (données Gers 2019), garder en stock des AIA dans l'officine amène à réduire encore la durée de conservation des AIA pour les patients. Des patients m'ont rapporté avoir reçu de la part de leur pharmacien des AIA avec une durée de conservation restante d'uniquement 6, voire 3 mois.

Ainsi, pour respecter la date de péremption la plus longue possible pour les patients, il peut être conseillé aux pharmaciens de posséder un seul AIA dans sa pharmacie pour répondre à une éventuelle anaphylaxie à gérer en urgence (vaccination ou arrivée d'un patient en train de faire une anaphylaxie), mais dans le cas où sa rotation en délivrance d'AIA est faible, de ne pas stocker d'autres AIA pour la délivrance. Lorsqu'un patient se présentera avec une ordonnance d'AIA il lui suffira de les commander auprès du grossiste et il les recevra dans les 24 à 48H maximum.

Les patients sont également très vigilants à cette notion de date de péremption pour éviter d'avoir à renouveler leur prescription plusieurs fois dans l'année, mais aussi par simple souci d'économie du système de santé. Ils ne voient donc pas d'inconvénient à devoir attendre pour récupérer leur AIA, d'autant plus dans le cadre d'un renouvellement où ils ont toujours leurs AIA non périmés à disposition.

III. Utilisation de l'AIA par les patients et son environnement proche

Après avoir vu quelles actions peuvent être menées auprès des professionnels de santé pour améliorer la prise en charge de l'anaphylaxie alimentaire, nous allons aborder ce qui peut être mis en place pour les personnes de l'entourage du patient, qui ne sont pas soignants et sont souvent les premiers confrontés à la gestion de l'urgence. Pour cela deux cas de figure se présentent, gérer l'injection d'adrénaline chez des patients diagnostiqués allergique à un aliment et pour lesquels une prescription d'AIA a été défini, ou bien gérer une injection d'adrénaline dans le cas d'une réaction alimentaire inaugurale et pour laquelle le patient n'a pas d'AIA à disposition. Nous aborderons ce dernier axe de réflexion sur la base de ces deux situations.

III.1. Dans le cas d'un patient diagnostiqué allergique à un aliment comment améliorer l'utilisation de l'AIA à disposition ?

III.1.1. Informer le patient et son entourage proche

Rappelons que dans la majorité des cas de décès par anaphylaxie alimentaire (dans deux tiers à trois quarts des cas) l'allergène était connu et le retard à l'utilisation de l'adrénaline est le plus souvent à déplorer (25). On peut penser que l'amélioration de la connaissance des recommandations par les professionnels de santé et l'éducation des patients décrites précédemment, aideront activement à sensibiliser les patients sur l'importance d'avoir en permanence sur eux leur AIA, à mieux identifier les signes de l'anaphylaxie et à adopter précocement une réaction adaptée. C'est ensuite aux parents, et plus tard en grandissant au patient-lui-même d'informer et d'entraîner son entourage proche (enseignants, amis, famille) à sa pathologie, et au moyen d'administration de l'adrénaline. Pour cela, le matériel de démonstration remis par les professionnels de santé, que nous avons repris dans le tableau VI, peut être utilisé par les patients eux-mêmes.

Cependant n'importe qui peut un jour ou un autre se retrouver face à une anaphylaxie et devoir injecter l'adrénaline à un proche, collègue, voisin, client... sans en avoir été formé au préalable par le patient lui-même. Il n'existe pas en France, de campagne de sensibilisation à grande échelle sur l'anaphylaxie pour informer la population sur cette pathologie et le geste réflexe à avoir : l'utilisation de l'AIA. Une campagne d'ampleur, comme il a pu être fait en 2010 avec la campagne de sensibilisation aux gestes de premiers secours en cas d'arrêt cardiaque baptisée « 4 minutes », permettrait de répondre à cette problématique.

III.1.2. Cas particuliers de l'adolescence

Les données rapportées dans la deuxième partie de ce travail nous ont également enseigné que la majorité des décès par allergie alimentaire rapportée en France surviennent chez des adultes jeunes ou au cours de l'adolescence, période critique avec une tendance à la prise de risque. Il semble important d'accompagner ces patients plus à risque d'une manière différente en adaptant le canal de communication et le message à cette tranche d'âge. A titre d'exemple, je pense à :

- Un déploiement d'une application de partage d'expériences d'adolescents allergiques avec des vidéos et une plateforme de discussions
- Un lancement d'un jeu de simulation avec un adolescent allergique comme personnage central qui devrait retrouver ses traitements dans un univers inhabituel pour combattre l'anaphylaxie
- Une campagne de sensibilisation « choc » à destination des adolescents comme il peut en exister pour la sécurité routière. C'est la stratégie qui a été adoptée en Angleterre par l'association de patients anglais Allergy UK avec leur vidéo publiée sur [YouTube en 2015](#). Cette vidéo met en scène une adolescente allergique à la cacahuète laissant volontairement son AIA. Un peu plus tard, l'adolescente allergique va faire une anaphylaxie après avoir embrassé son petit-ami qui venait de manger des gâteaux apéritifs à base de cacahuètes (contamination par procuration). Elle n'a pas son AIA. L'adolescente décède d'une anaphylaxie entourée de ses camarades paniqués. La vidéo a été visionnée 32 866 fois, c'est la vidéo postée par l'association anglaise Allergy UK qui a été la plus visionnée.

III.2. Dans le cas d'une réaction inaugurale comment améliorer l'accès à un AIA ?

Nous avons vu comment améliorer l'utilisation de l'AIA par le patient et son entourage dans le cas où il y a un AIA, mais lors d'une réaction inaugurale, la problématique ne repose pas sur l'utilisation de l'AIA mais sur la disponibilité d'un AIA.

Une première anaphylaxie alimentaire peut survenir à tout âge, et à tout moment (à l'école, au restaurant, à la maison, chez les grands parents) et comme nous l'avons vu dans la première partie de ce travail, les enfants sont particulièrement exposés par rapport aux adultes. C'est sur cette base que le Ministère de l'Education nationale et de la jeunesse a appelé en Septembre

2019 ; l'ensemble des chefs d'établissements scolaires d'enseignement secondaire à équiper les établissements d'AIA. Mais comme nous avons pu le voir dans la deuxième partie de ce travail, cet appel a été limité aux établissements d'enseignement secondaire (collèges et lycées) pour lesquels il existe une présence régulière, voire permanente d'infirmière. A mon sens, il serait tout à fait envisageable d'élargir l'accès des AIA aux autres établissements scolaires et de pouvoir procéder à l'injection d'adrénaline même sans la présence d'une infirmière, après un appel au SAMU qui à distance est habilité à diagnostiquer l'anaphylaxie et à préconiser une injection d'adrénaline.

De même nous pourrions voir l'équipement en AIA s'élargir à d'autres collectivités, telles que les restaurants d'entreprises ou la restauration dans sa globalité, avec la mise à disposition d'un AIA en cas d'anaphylaxie comme nous pouvons mettre à disposition un défibrillateur cardiaque dans les lieux publics. Malheureusement, cette démarche est limitée par la difficulté de l'industrie à sécuriser la production de ses AIA comme nous l'avons évoquée dans le paragraphe précédent. De même, la présence d'un AIA dans chaque restaurant impliquerait une vigilance des restaurateurs sur la date de péremption et le renouvellement de l'AIA, qui est à mon sens difficilement applicable. Le premier pas le plus réaliste et atteignable pour sécuriser ces lieux publics, reste à ce jour, la mise en application plus fréquente par les restaurateurs du décret n°2015-447 du 17 avril 2015 les obligeant d'informer de manière claire et lisible le client sur la présence des allergènes majeurs présents dans leur menu, et l'élargissement de la liste des allergènes à déclaration obligatoire aux allergènes émergents de plus en plus incriminés dans des cas d'anaphylaxies.

CONCLUSION

L'anaphylaxie alimentaire, est une pathologie rare, mais d'intérêt de santé public face au pronostic vital qui peut être engagé et pour laquelle de grands progrès ont été faits en France ces dernières années, et notamment grâce à la mobilisation de la communauté des allergologues : mise en place de recommandations, multiplication des AIA disponibles sur le marché, actualisation en cours de la protocolisation des PAI et des trousse d'urgence, mise en place d'AIA dans les écoles.... Mais comme nous avons pu le voir au décours de ce travail, des améliorations restent à faire tant du côté professionnel de santé que du côté des patients.

Pour les médecins impliqués dans la prise en charge de l'anaphylaxie, les recommandations à suivre sont à ce jour clairement définies et simples, elles ne demandent finalement qu'à être plus largement diffusées pour avoir un impact. La complexité repose sur l'impact multidisciplinaire de cette pathologie au-delà de l'allergologie : médecine d'urgence et médecine généraliste ; deux spécialités peu accessibles mais aussi pour lesquelles l'anaphylaxie reste finalement très peu représentative de leur activité. Néanmoins, la mise en place d'actions simples de formation et d'information au travers des congrès, revues et FMC pourraient améliorer leur connaissance et donc la prise en charge qui s'en suit.

L'équipe officinale peut également lors de la délivrance des AIA participer activement et efficacement à l'optimisation de la bonne utilisation des AIA. Pour cela, il suffit d'équiper l'officine du matériel mis à disposition par les laboratoires pharmaceutiques commercialisant les AIA pour que pharmaciens et préparateurs reprennent à chaque délivrance d'AIA (première délivrance et renouvellement) le mode d'emploi de l'AIA et d'autres informations trop souvent oubliées : les modalités de conservation de l'AIA, la vérification de l'adrénaline et l'anticipation du renouvellement. De plus, une prise de conscience par les pharmaciens sur sa gestion de stock d'AIA, avec une commande des AIA uniquement lorsque le patient se présentera avec son ordonnance, permettra de délivrer aux patients de l'adrénaline avec une durée de conservation plus longue dans le temps et plus adaptée à ce traitement prescrit en prévention d'une éventuelle anaphylaxie.

La mise en place de ces différentes actions au niveau des professionnels de santé contribuera à une meilleure éducation des patients qui devrait les rassurer sur l'utilisation de l'adrénaline en cas d'anaphylaxie. Cependant, il est rare que le patient soit lui-même en état de se faire l'injection, le déploiement d'une campagne de sensibilisation peut-être d'un grand intérêt pour informer la population sur le geste réflexe à adopter dans cette situation qui peut vite devenir dramatique. Enfin, d'autres moyens simples peuvent également être déployés pour optimiser la prise en charge en limitant l'exposition aux aliments, avec la mise en application plus large par les restaurateurs du décret sur la déclaration des allergènes contenus dans les menus et l'introduction des allergènes émergents à la liste des allergènes à déclaration obligatoire.

ANNEXE 1 – Symptômes de l’anaphylaxie extrait de Gloaguen et al 2016 (8)

Symptômes et fréquence	
Signes subjectifs prodromiques et autres	<ul style="list-style-type: none"> • Sensation de malaise, d’angoisse, de chaleur ou de mort imminente • Goût métallique dans la bouche • Prurit palmoplantaire
Signes cutanéomuqueux (84 % des cas)	<ul style="list-style-type: none"> • Érythème ou rash cutané • Éruption maculopapuleuse, urticaire superficielle • Urticaire profonde (angio-œdème), souvent mieux visible sur les zones où la peau est fine (paupières, oreilles) • Paresthésies de l’oropharynx • Œdème des lèvres, de la langue ou de la luette • Larmolement, hyperhémie conjonctivale
Signes cardiovasculaires (72 % des cas)	<ul style="list-style-type: none"> • Tachycardie, bradycardie (réflexe de Bezold-Jarisch), arythmie, palpitations • Hypotension, collapsus, choc, perte de connaissance • Douleur thoracique, troubles de la repolarisation • Troubles de conduction • Arrêt cardiaque
Signes respiratoires (68 % des cas)	<ul style="list-style-type: none"> • Voies aériennes supérieures : rhinorrhée, congestion nasale, toux sèche, éternuements, prurit et gêne pharyngés, dysphonie, enrrouement, dyspnée laryngée, stridor • Voies aériennes inférieures : polypnée ou bradypnée, dyspnée, toux, bronchospasme, baisse du débit expiratoire de pointe, gêne thoracique, difficulté à parler • Cyanose, arrêt respiratoire
Signes digestifs (45 % des cas)	<ul style="list-style-type: none"> • Douleur abdominale, nausées, vomissements, diarrhées, dysphagie • Régurgitations chez le nourrisson
Signes neurologiques (15 % des cas)	<ul style="list-style-type: none"> • Confusion, modification du comportement, irritabilité, céphalées • Agitation, vertige • Somnolence, léthargie chez le nourrisson • Altération de la vigilance, convulsions

ANNEXE 2 – Plan d'action d'urgence EMERADE – Disponible sur www.allergies.fr ou www.sp2a.fr

ALLERGIES ALIMENTAIRES DE L'ENFANT = PLAN D'ACTION EN URGENCE	
ENFANT	
POIDS : kg	AGE :
ALIMENTS A EXCLURE :	

PENDANT OU JUSTE APRES AVOIR MANGÉ

1) INJECTER L'EMERADE (FACE EXTERIEURE DE LA CUISSE)

RÉACTION SÉVÈRE

- Ma voix change
- Je respire mal, je siffle, je tousse
- J'ai très mal au ventre, je vomis
- Je me gratte les mains, les pieds, la tête
- Je me sens mal ou bizarre, je fais un malaise



**ATTENTION ! CELA PEUT ÊTRE GRAVE
FAITES POUR MOI RAPIDEMENT
LES BONS GESTES**

2) APPELER LE SAMU (15 ou 112)

3) AIDER À RESPIRER :

- β2 mimétique courte action :
- à répéter toutes les minutes si besoin.
- corticoïde oral :

REACTION LEGERE

- Ma bouche pique ou gratte, mon nez coule
- Mes lèvres gonflent
- J'ai des plaques rouges qui grattent
- J'ai un peu mal au ventre et envie de vomir



1) ANTIHISTAMINIQUE:

2) SURVEILLER L'ENFANT

prévenir les parents

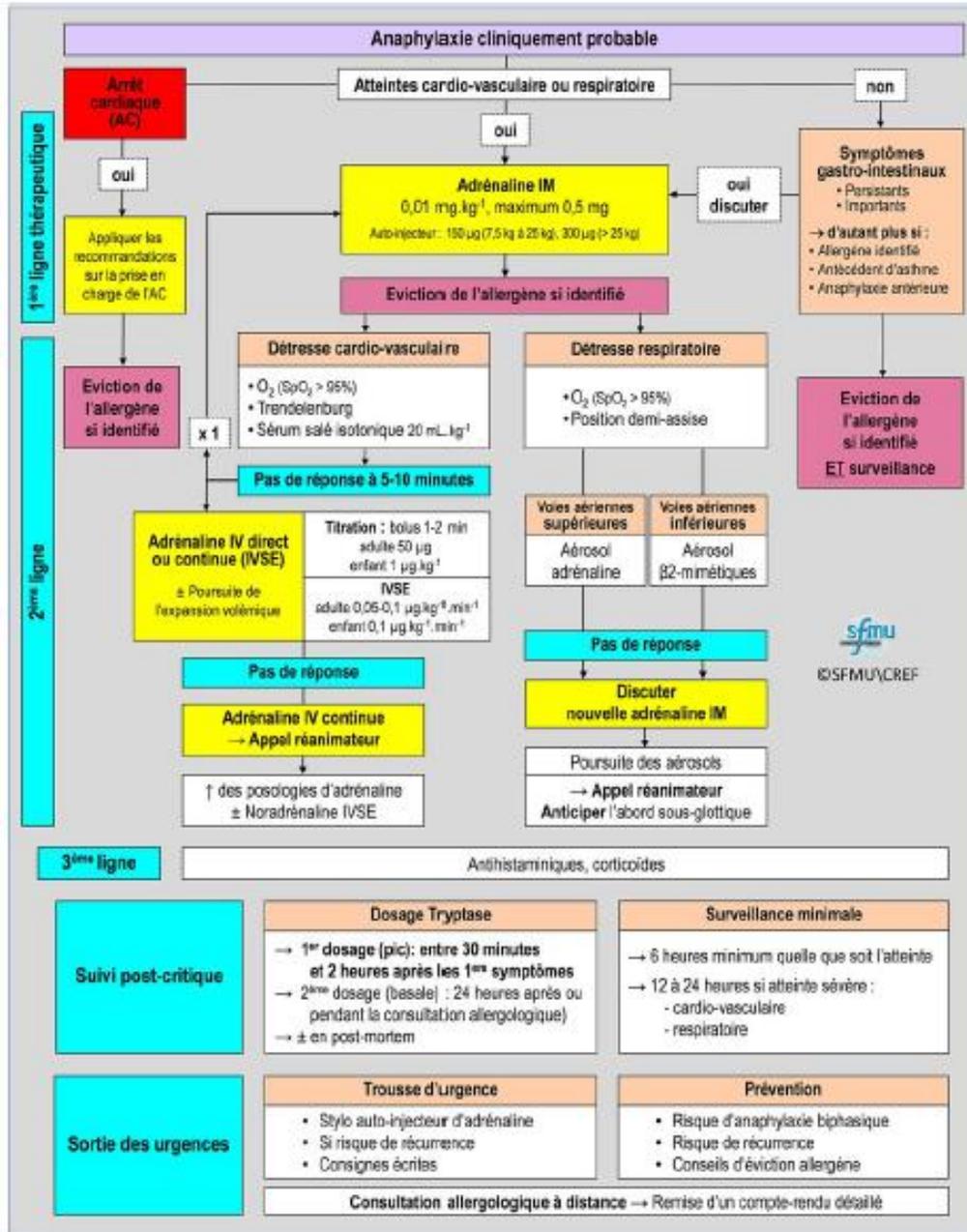
3) SI AGGRAVATION



MAIS JE PARLE ET RESPIRE BIEN

L'adrénaline sauve la vie, ma trousse doit toujours être avec moi

ANNEXE 3 – Algorithme de prise en charge d'une anaphylaxie en service d'urgence extrait de Gloaguen et al 2016 (8)



BIBLIOGRAPHIE

1. 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*. oct 2014;69(10):1397-404.
2. Dutau G, Lavaud F, Girodet E, Bourrain J-L. De l'allergie au poisson à l'allergie aux hyménoptères : un travelling horizontal. /data/revues/18770320/v59i5/S1877032019303215/ [Internet]. 29 août 2019 [cité 13 avr 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/1316183>
3. Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. août 2000;30(8):1144-50.
4. Simons FER, Arduzzo LR, Bilò MB, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal YM, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J*. 2014;7(1):9.
5. Simons FER. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. févr 2010;125(2 Suppl 2):S161-181.
6. Brown SGA, Stone SF, Fatovich DM, Burrows SA, Holdgate A, Celenza A, et al. Anaphylaxis: Clinical patterns, mediator release, and severity. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 1 nov 2013 [cité 13 mars 2020];132(5):1141-1149.e5. Disponible sur: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(13\)00983-4/abstract](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(13)00983-4/abstract)
7. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol*. févr 2006;117(2):391-7.
8. Gloaguen A, Cesareo E, Vaux J, Valdenaire G, Ganansia O, Renolleau S, et al. Prise en charge de l'anaphylaxie en médecine d'urgence. Recommandations de la Société française de médecine d'urgence (SFMU) en partenariat avec la Société française d'allergologie (SFA) et le Groupe francophone de réanimation et d'urgences pédiatriques (GFRUP), et le soutien de la Société pédiatrique de pneumologie et d'allergologie (SP2A). *Ann Fr Médecine Urgence* [Internet]. 1 sept 2016 [cité 12 mars 2020];6(5):342-64. Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s13341-016-0668-2>
9. Simons FER. Anaphylaxis: Recent advances in assessment and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. oct 2009;124(4):625-36; quiz 637-8.

10. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet Lond Engl.* 26 févr 1977;1(8009):466-9.
11. Muraro A, Agache I, Clark A, Sheikh A, Roberts G, Akdis CA, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: managing patients with food allergy in the community. *Allergy.* août 2014;69(8):1046-57.
12. Renaudin J-M, Beaumont P, Sabouraud D, Dumond P, Liabeuf V, Tscheiller S, et al. Anaphylaxie alimentaire sévère : données recueillies par le Réseau d'Allergo-Vigilance® (2002–2017) et allergènes émergents. *Rev Fr Allergol [Internet].* 1 nov 2017 [cité 13 mars 2020];57(7):e3-7. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877032017304517>
13. Grabenhenrich LB, Dölle S, Moneret-Vautrin A, Köhli A, Lange L, Spindler T, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol.* avr 2016;137(4):1128-1137.e1.
14. Grabenhenrich LB, Dölle S, Ruëff F, Renaudin J-M, Scherer K, Pföhler C, et al. Epinephrine in Severe Allergic Reactions: The European Anaphylaxis Register. *J Allergy Clin Immunol Pract.* déc 2018;6(6):1898-1906.e1.
15. Règlement (UE) n o 1169/2011 du Parlement européen et du Conseil du 25 octobre 2011 concernant l'information des consommateurs sur les denrées alimentaires, modifiant les règlements (CE) n o 1924/2006 et (CE) n o 1925/2006 du Parlement européen et du Conseil et abrogeant la directive 87/250/CEE de la Commission, la directive 90/496/CEE du Conseil, la directive 1999/10/CE de la Commission, la directive 2000/13/CE du Parlement européen et du Conseil, les directives 2002/67/CE et 2008/5/CE de la Commission et le règlement (CE) n o 608/2004 de la Commission Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE.
16. 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.* août 2014;69(8):1026-45.
17. Panesar SS, Javad S, Silva D de, Nwaru BI, Hickstein L, Muraro A, et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy [Internet].* 2013 [cité 16 mars 2020];68(11):1353-61. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/all.12272>
18. 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.* avr 2015;135(4):956-963.e1.

19. Mullins RJ, Wainstein BK, Barnes EH, Liew WK, Campbell DE. Increases in anaphylaxis fatalities in Australia from 1997 to 2013. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* 2016;46(8):1099-110.
20. Verdoire PV, Leroy SL, Bourrier TB. Anaphylaxie aux urgences pédiatriques et adultes niçoises. *Abstr CFA 2019 Aller-04.* 2019;(59):242-307.
21. Pouessel G, Chagnon F, Trochu C, Labreuche J, Lejeune S, Recher M, et al. Hospitalisation pour anaphylaxie en réanimation pédiatrique en France (2003–2013) : épidémiologie et facteurs de sévérité. *Rev Fr Allergol [Internet].* 1 avr 2018 [cité 16 mars 2020];58(3):270. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S187703201830160X>
22. Pouessel G, Turner PJ, Worm M, Cardona V, Deschildre A, Beaudouin E, et al. Food-induced fatal anaphylaxis: From epidemiological data to general prevention strategies. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* 2018;48(12):1584-93.
23. Pouessel G, Claverie C, Labreuche J, Dorkenoo A, Renaudin J-M, Eb M, et al. Fatal anaphylaxis in France: Analysis of national anaphylaxis data, 1979-2011. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(2):610-612.e2.
24. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* sept 2007;120(3):638-46.
25. Pouessel G, Lejeune S, Deschildre A. La mortalité dans l'anaphylaxie. </data/revues/18770320/v59i3/S1877032019300284/> [Internet]. 4 avr 2019 [cité 12 mars 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/1286169>
26. Beaudouin E, Lavaud F. Rôle des cofacteurs dans l'anaphylaxie alimentaire. </data/revues/18770320/v57i8/S187703201730430X/> [Internet]. 8 déc 2017 [cité 28 mars 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/1184234>
27. Décret n° 2015-447 du 17 avril 2015 relatif à l'information des consommateurs sur les allergènes et les denrées alimentaires non préemballées. 2015-447 avr 17, 2015.
28. Étiquetage des denrées alimentaires : contrôle de l'application du règlement « INCO » [Internet]. [cité 28 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/etiquetage-des-denrees-alimentaires-controle-lapplication-reglement-inco>
29. Simons FE, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. *J Allergy Clin Immunol.* nov 2001;108(5):871-3.

30. Simons FE, Roberts JR, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* janv 1998;101(1 Pt 1):33-7.
31. Pouessel G, Beaudouin E, d'allergologie 1 G de travail « A » de la S française. Auto-injecteurs d'adrénaline : quel dosage ? Position du groupe de travail anaphylaxie sous l'égide de la Société française d'allergologie. /data/revues/18770320/unassign/S187703201830335X/ [Internet]. 22 juill 2018 [cité 28 mars 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/1230124>
32. Accueil - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 28 mars 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>
33. HAS. Fiche mémo - Conduite à tenir après le traitement d'urgence d'une suspicion d'anaphylaxie [Internet]. 2013 oct. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_1695747
34. Järvinen KM, Sicherer SH, Sampson HA, Nowak-Wegrzyn A. Use of multiple doses of epinephrine in food-induced anaphylaxis in children. *J Allergy Clin Immunol.* juill 2008;122(1):133-8.
35. Pouessel G, Renaudin J-M, Deschildre A. Anaphylaxie alimentaire létale : analyse des données françaises. /data/revues/18770320/unassign/S1877032017303974/ [Internet]. 6 sept 2017 [cité 28 mars 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/1138693>
36. Pouessel G, Deschildre A, Beaudouin E, Birnbaum J, Neukirch C, Meininger C, et al. À qui prescrire un dispositif auto-injectable d'adrénaline ? Position des groupes de travail « Anaphylaxie », « Allergie alimentaire », « Insectes piqueurs » sous l'égide de la Société française d'allergologie. /data/revues/18770320/v56i6/S187703201630046X/ [Internet]. 18 oct 2016 [cité 28 mars 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/1087744>
37. Lee S, Bellolio MF, Hess EP, Erwin P, Murad MH, Campbell RL. Time of Onset and Predictors of Biphasic Anaphylactic Reactions: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* juin 2015;3(3):408-416.e1-2.
38. Corriger J, Beaudouin E, Rothmann C, Penven E, Haumonte Q, Thomas H, et al. Anaphylaxie et médecine d'urgence : données en région Lorraine et recommandations. /data/revues/18770320/v57i7/S1877032017304335/ [Internet]. 23 nov 2017 [cité 29 mars 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/1178765>
39. Dubus JC, Lê MS, Vitte J, Minodier P, Boutin A, Carsin A, et al. L'administration de l'adrénaline aux Urgences pédiatriques est adaptée intuitivement à la gravité, contribuant à la

sous-utilisation. Rev Fr Allergol [Internet]. 1 avr 2019 [cité 29 mars 2020];59(3):287. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877032019301605>

40. Pouessel G, Antoine M, Dubos F, Pierache A, Deschildre A. Prise en charge de l'anaphylaxie dans les services d'urgences pédiatriques dans le Nord-Pas-de-Calais (2015–2017). Rev Fr Allergol [Internet]. 1 avr 2019 [cité 29 mars 2020];59(3):288. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877032019301617>

41. Tanno LK, Demoly P. Anaphylaxis in France: Rate, characteristics and unmet needs. Rev Fr Allergol [Internet]. 1 déc 2017 [cité 29 mars 2020];57(8):519-24. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877032017303251>

42. Sabouraud-Leclerc D, Pouessel G, Beaudouin E, Bradatan E, Sullerot I, Le Pape-Brouillet F, et al. Urgences anaphylactiques en milieu scolaire : quelle gestion en pratique ? Rev Fr Allergol [Internet]. 1 nov 2017 [cité 29 mars 2020];57(7):481-6. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877032017304104>

43. L'accueil des élèves à besoins spécifiques : la mise en place d'un projet d'accueil individualisé [Internet]. Ministère de l'Education Nationale et de la Jeunesse. [cité 29 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.education.gouv.fr/l-accueil-des-eleves-besoins-specifiques-la-mise-en-place-d-un-projet-d-accueil-individualise-6695>

44. Pouessel G, Deschildre A, Beaudouin E, Birnbaum J, Neukirch C, Meininger C, et al. Conditions d'établissement du projet d'accueil individualisé pour l'enfant allergique : position des groupes de travail « anaphylaxie », « allergie alimentaire » et « insectes piqueurs » sous l'égide de la Société française d'allergologie. Rev Fr Allergol [Internet]. 1 sept 2016 [cité 29 mars 2020];56(5):434-40. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S187703201630032X>

45. Ung L, Amouyal M, Costa D, Demoly P, Chiriach AM. Prise en charge de l'anaphylaxie en médecine générale en région Occitanie, à partir d'un questionnaire. Rev Fr Allergol [Internet]. 1 mars 2019 [cité 6 avr 2020];59(2):75-82. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877032019300077>

46. Pouessel G, Beaudouin E, Renaudin J-M, Drumez E, Moneret-Vautrin D-A, Deschildre A. Pratiques et adhésion aux recommandations pour la prescription des dispositifs auto-injectables d'adrénaline : enquête auprès des allergologues du réseau allergeo-vigilance. /data/revues/18770320/v56i1/S187703201500442X/ [Internet]. 1 févr 2016 [cité 7 avr 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/1029050>

47. Umasunthar T, Procktor A, Hodes M, Smith JG, Gore C, Cox HE, et al. Patients' ability to treat anaphylaxis using adrenaline autoinjectors: a randomized controlled trial. *Allergy*. juill 2015;70(7):855-63.
48. Conduite à tenir après le traitement d'urgence d'une suspicion d'anaphylaxie [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 11 avr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1695744/fr/conduite-a-tenir-apres-le-traitement-d-urgence-d-une-suspicion-d-anaphylaxie
49. Code de la santé publique - Article L5125-23. Code de la santé publique.
50. Carneiro-Leão L, Badas J, Amaral L, Coimbra A. Do patients know how to use adrenaline auto-injectors ? Oral Abstract Session 1- OP5 présenté à: Food Allergy and Anaphylaxis Meeting (FAAM); 2016 oct; Rome, Italy.

Vu, le Président du jury,

Pr Jean Michel ROBERT

Vu, le Directeur de thèse,

Mme Christine BOBIN-DIBIGEON

Vu, le Directeur de l'UFR,

Nom - Prénoms : MIR Sophie, Caroline

Titre de la thèse : ENJEUX DE LA PRISE EN CHARGE DE L'ANAPHYLAXIE ALIMENTAIRE

Résumé de la thèse : L'anaphylaxie est une pathologie rare mais pas moins alarmante au cours de laquelle le pronostic vital peut être engagé. Le nombre d'hospitalisations aux urgences pour cause d'anaphylaxie connaît depuis ces 20 dernières années une réelle recrudescence. Le taux de mortalité est très faible, notamment grâce à une possible réversibilité de la situation par l'administration rapide d'adrénaline par voie intramusculaire, traitement de 1^{ère} ligne. Il n'en reste pas moins que dans le cas d'anaphylaxies alimentaires ces cas sont potentiellement évitables car souvent à l'origine d'une administration trop tardive de l'adrénaline. Les obstacles sont nombreux : l'absence d'auto-injecteur, la peur de l'aiguille, la peur de l'adrénaline... mais potentiellement surmontables. De grands progrès ont été fait en France ces dernières années, notamment grâce à la mobilisation de la communauté des allergologues avec la mise en place de recommandations, la multiplication des auto-injecteurs d'adrénaline disponibles sur le marché, l'actualisation en cours de la protocolisation des PAI et des trousse d'urgence, la mise en place d'auto-injecteurs dans les écoles.... D'autres actions simples comme une diffusion plus large des recommandations auprès des médecins urgentistes, la mise en place de formation médicale continue sur l'anaphylaxie pour les médecins généralistes, l'équipement des officines en matériel d'éducation, la mise en application plus large par les restaurateurs de la déclaration des allergènes obligatoires dans leur menu et l'intégration des allergènes émergents à la liste des allergènes à déclaration obligatoire permettraient de continuer à optimiser la prise en charge de l'anaphylaxie alimentaire.

MOTS CLÉS : Anaphylaxie, adrénaline, auto-injecteur, recommandations, formation

JURY

PRÉSIDENT : Pr Jean-Michel ROBERT, Professeur de Chimie Médicinale & Drug Discovery, Faculté de Pharmacie de Nantes

**ASSESEURS : Mme Christine BOBIN-DUBIGEON, Maître de Conférences de Pharmacologie, Faculté de Pharmacie de Nantes
Mme Marie GUILLARD, Pharmacien, Chauvigny
Mme Laura PILLOT, Chef de projet Médical Respiratoire & Immunologie, Courbevoie**

Adresse de l'auteur : *mirsoophie@hotmail.com*