

## Traitement du choc et bon usage de l'adrénaline

# Treatment of anaphylactic shock: the correct use of epinephrine

F. Rancé

*Service d'allergologie–pneumologie, hôpital des Enfants, 330, avenue de Grande-Bretagne, 31026 Toulouse, France*

Reçu le 12 janvier 2004 ; accepté le 13 janvier 2004

### Résumé

Le choc anaphylactique est un syndrome clinique grave, qui met en jeu le pronostic vital, et atteint tous les âges de la vie. Les données épidémiologiques sont peu nombreuses et l'incidence exacte de l'anaphylaxie n'est pas connue. Néanmoins, on peut estimer que le risque de choc anaphylactique concerne environ 1 % de la population générale. L'adrénaline est indiscutablement le traitement de choix du choc anaphylactique. L'adrénaline s'utilise à la dose de 0,01 mg/kg, par voie intramusculaire, dans la cuisse, à l'aide des dispositifs auto-injectables. La prescription d'adrénaline doit s'accompagner d'un programme d'éducation, d'information et de suivi thérapeutique.

© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

### Abstract

Anaphylaxis is a severe clinical syndrome, a life threatening systemic reaction that can occur at all ages. There are few epidemiological studies on the subject and the true incidence is unknown. Nevertheless, almost 1% of the general population could be at risk for anaphylaxis. Epinephrine is the recommended first line treatment for anaphylactic shock. The appropriate dose is 0.01 mg/kg body weight. The recommended route of administration is intramuscular in the thigh, using an auto-inject syringe. When epinephrine is prescribed, the patient needs to be informed, educated and then followed to confirm its correct use.

© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

*Mots clés* : Adrénaline ; Allergie sévère ; Choc anaphylactique ; Éducation ; Prévention

*Keywords*: Anaphylaxis; Epinephrine; Education; Prevention

Le choc anaphylactique est un syndrome clinique grave, qui met en jeu le pronostic vital, et concerne tous les âges de la vie [1,2]. Le terme anaphylaxie a été utilisé pour la première fois en 1902 par Richet et Portier pour décrire, chez le chien après injection de venin d'anémone de mer, les manifestations liées au développement d'une réaction d'hyper-sensibilité IgE-dépendante [3]. La prévalence exacte du choc anaphylactique n'est pas connue. Néanmoins, on estime qu'environ 1 % de la population générale est à risque de choc anaphylactique [4–12].

L'adrénaline est le traitement de choix du choc anaphylactique [13–26]. Les effets secondaires chez l'enfant sont tout au plus modérés et transitoires [10], et surtout le retard à son

emploi dans les accidents graves par allergie alimentaire est un des facteurs mis en avant pour expliquer les évolutions fatales [7,27–29]. La prescription d'adrénaline est variable selon les pays : large aux États-Unis et au Canada, elle est restreinte au choc anaphylactique et à l'asthme en Grande-Bretagne. La prescription d'adrénaline s'accompagne d'un diagnostic précis, d'un programme d'éducation, d'information et de suivi thérapeutique.

### 1. Définition du choc anaphylactique

Le terme d'anaphylaxie est aisément employé par les anglo-saxons pour des manifestations parfois même bénignes. Cette dénomination est source de confusion. Il convient donc de préciser la définition du choc anaphylactique [1,2].

Adresse e-mail : [rance.f@chu-toulouse.fr](mailto:rance.f@chu-toulouse.fr) (F. Rancé).

Tableau 1

Les stades de gravité cliniques du choc anaphylactique

- **Stade 1** : signes cutanéomuqueux généralisés.
- **Stade 2** : atteinte multiviscérale modérée, avec signes cutanéomuqueux, hypotension et tachycardie, toux et difficulté respiratoire.
- **Stade 3** : atteinte multiviscérale sévère menaçant la vie et imposant une thérapeutique spécifique = collapsus, tachycardie ou bradycardie, troubles du rythme cardiaque, bronchospasme, signes cutanés pouvant apparaître après la remontée tensionnelle.
- **Stade 4** : arrêt circulatoire ou respiratoire.

L'anaphylaxie est une réaction clinique grave, potentiellement létale, généralisée ou systémique. Les présentations cliniques variées résultent de la libération de médiateurs par les mastocytes et basophiles et de leurs effets sur les organes cibles [30–32]. La réaction se produit rapidement avec le contact déclenchant, atteint plusieurs organes, et évolue en l'absence de traitement spécifique, vers des signes cardiovasculaires et neurologiques. Le délai d'apparition après le contact avec l'allergène est rapide, le plus souvent inférieur à une heure (moyenne 15,4 minutes). La forme la plus grave comporte un bronchospasme sévère et une hypotension.

Les manifestations cliniques sont diverses. L'urticaire est un signe prédominant relevé dans plus de 75 % des cas. L'hypotension est fort heureusement plus rare (une fois sur trois) ; elle est plus fréquente en cas de mécanisme IgE-médié. La sévérité de la réaction est classée en cinq stades allant jusqu'à l'arrêt circulatoire ou respiratoire (Tableau 1). Une réponse biphasique (réactions en deux temps avec récurrence au bout de deux à quatre heures) concerne 5 à 20 % des anaphylaxies de l'adulte et 2 à 3 % chez les enfants [8,33,34]. Elle peut survenir jusqu'à 24 heures après les premiers signes imposant une hospitalisation systématique au décours de toute anaphylaxie. Les causes de la réponse biphasique ne sont pas connues.

Le choc anaphylactique est souvent précédé de différents signes annonciateurs qui surviennent habituellement dans les minutes qui suivent l'exposition à l'allergène. La reconnaissance précoce de ces signes par le malade, son entourage ou l'équipe soignante permet une thérapeutique précoce évitant ainsi l'installation du choc.

Il convient de différencier l'anaphylaxie allergique de l'anaphylaxie non allergique [1]. Le mécanisme immunologique est dépendant des IgE ou non IgE-médié. Pour ces derniers, le rôle du complément, des complexes immuns IgG-dépendants ou des cellules immunitaires sont postulés. Il faut aussi différencier le choc anaphylactique d'une attaque de panique ou d'un malaise vagal [35]. L'absence de chute tensionnelle, de pâleur, des signes respiratoires ou cutanés et la bradycardie habituelle du malaise vagal permettent de redresser facilement le diagnostic.

Les causes du choc anaphylactique sont multiples, mais largement dominées par les aliments chez l'enfant [9,36–52]. Pumphrey et Stanworth, chez l'enfant et l'adulte, soit 172 patients âgés de cinq mois à 69 ans, estiment que 60 % des anaphylaxies et 91 % des anaphylaxies de l'enfant sont liées à l'ingestion d'un aliment [49]. Le latex, les piqûres d'hymé-

noptères, les médicaments, les vaccins et l'exercice représentent les principales autres étiologies.

## 2. Épidémiologie du choc anaphylactique

Les données épidémiologiques sont peu nombreuses et l'incidence exacte de l'anaphylaxie n'est pas connue. Une manière élégante de définir l'incidence de l'anaphylaxie se fonde sur les études de prescription d'adrénaline [4]. Dans la population générale, on estime que 0,95 % d'entre eux ont eu une prescription d'adrénaline. Le taux de prescription le plus élevé concerne les enfants jeunes : 2 % chez les enfants âgés entre zéro et cinq ans vs 0,32 % après l'âge de 65 ans. Globalement, le risque de choc anaphylactique concerne environ 1 % de la population générale [4]. Aux États-Unis [40], l'incidence de l'anaphylaxie est de 7,6 cas pour 100 000 personnes et par an. Elle est responsable de 150 à 200 décès annuels. Au Danemark, l'étude rétrospective sur 13 ans et chez 48 000 personnes, conduite par Sorensen et al. [41] enregistre 20 cas, ce qui représente une incidence annuelle de 3,2 cas pour 100 000 habitants par an. En France, l'incidence annuelle de l'anaphylaxie est estimée par Moneret-Vautrin en 1995 à 2,05 cas pour 100 000 habitants [39].

L'incidence de l'anaphylaxie est vraisemblablement sous-estimée [2,24]. Il est donc nécessaire de mettre en place un registre national des anaphylaxies fondé sur des critères diagnostiques certains.

## 3. Les facteurs de risque d'un choc anaphylactique

Les principales situations à risque [11,12,28,53–57] concernent les individus aux antécédents de réactions sévères, l'augmentation de la sévérité lors des réexpositions, la présence d'un asthme même équilibré, une réintroduction d'aliments après éviction [55], un traitement concomitant par bêtabloquants ou inhibiteur de l'enzyme de conversion, une mastocytose [57].

L'arachide, les fruits à coque, les poissons, les produits de la mer et le sésame sont les principaux aliments impliqués dans les anaphylaxies d'origine alimentaire [11,12]. L'arachide et les fruits à coque sont en cause dans la majorité des décès ou des menaces de décès par allergie alimentaire [6,7,10,28,29,53,54].

De plus, les leçons du passé issues des réactions fatales [6,7,10,58] précisent que la majorité des réactions anaphylactiques surviennent au restaurant et à l'extérieur du domicile et chez des patients qui n'ont pas à leur disposition d'adrénaline. Les 32 décès par allergie alimentaire rapportés par Bock et al. [7] enregistrent une survenue au restaurant ou à l'extérieur du domicile dans 56 % des cas, l'absence ou le retard à l'injection d'adrénaline dans 86 % des observations et la coexistence d'un asthme neuf fois sur dix.

Chez les patients décédés d'anaphylaxie, Pumphrey et al. [10] observent que les symptômes débutent plus tôt pour les

médicaments (cinq minutes), que pour les piqûres d'hyménoptères (moins de 15 minutes) ou pour les aliments (en moyenne 30 minutes). Les symptômes associés aux décès par allergies alimentaires sont surtout le bronchospasme (90 % des cas), alors qu'il s'agissait beaucoup plus souvent du collapsus pour les médicaments et les venins d'hyménoptères.

**4. Traitement curatif du choc**

L'adrénaline est indiscutablement le traitement de choix du choc anaphylactique par ses effets de stimulation des récepteurs alpha et bêta adrénergiques [2] (Tableau 2). Le délai d'administration de l'adrénaline conditionne le pronostic. L'incidence des complications et la mortalité augmente proportionnellement avec le retard d'utilisation de l'adrénaline [7,10,22,23]. Les premiers gestes de la prise en charge du patient comportent également l'arrêt de l'exposition à la substance déclenchante, une évaluation rapide pour déterminer la sévérité et l'extension de l'anaphylaxie, la perfusion tissulaire et le degré de tolérance cardiaque [26,51]. Le patient inconscient est allongé sur le dos, tête basse en extension, tourné sur le côté, l'oxygène administré dès les premiers si nécessaire. Il sera transféré, dès la mise en condition, en milieu hospitalier pour une surveillance minimale de 24 heures. Le traitement curatif sera suivi d'un traitement préventif pour éviter les récidi­ves et d'une recherche de la substance déclenchante (si elle n'est pas connue) un mois plus tard.

Les antihistaminiques sont habituellement administrés par voie orale ou parentérale. Certains préconisent les corticoï-

des pour moduler la réaction retardée à la posologie de 2 mg/kg ou 60 à 80 mg chez l'adulte d'équivalent de prednisolone. En cas de bronchospasme, les nébulisations de bronchodilatateurs sont utilisées. Un remplissage par macromolécules avec éventuellement utilisation de drogues vasopressives sont adaptés au degré d'hypovolémie. Le massage cardiaque externe s'impose en cas d'arrêt circulatoire ; il est associé rapidement à la ventilation assistée.

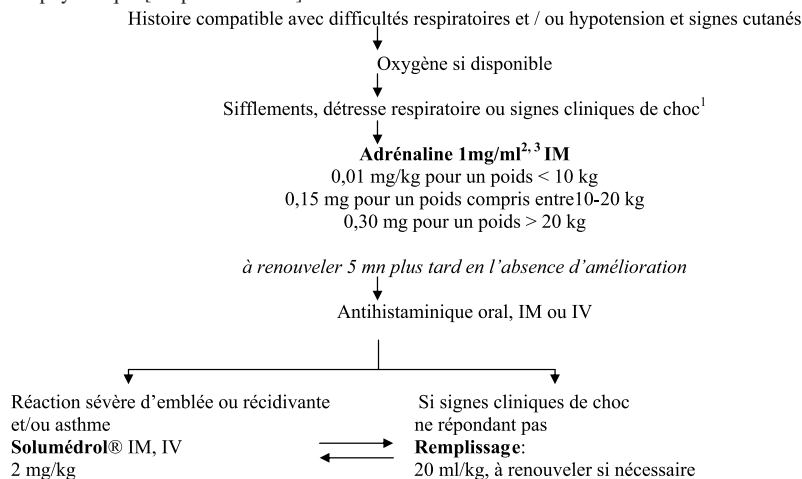
**5. Le bon usage de l'adrénaline**

L'adrénaline est encore sous-utilisée. Le rapport du programme de surveillance pédiatrique canadienne des anaphylaxies enregistre une utilisation d'adrénaline dans seulement 32 % des anaphylaxies alors que les antihistaminiques ont été utilisés dans 54 % des épisodes.

*5.1. La voie d'administration*

À la suite de 94 publications référencées sur l'utilisation de l'adrénaline par voie sous-cutanée, Simons et al. [59] démontrent l'efficacité supérieure de la voie intramusculaire. Les auteurs canadiens mentionnent également la supériorité du site d'injection dans la cuisse et des dispositifs auto-injectables [60]. La dose recommandée est de 0,01 mg/kg [59,60]. Chez l'enfant, la voie intramusculaire a un meilleur profil cinétique que la voie sous-cutanée. Simons et al. [59], chez 17 enfants aux antécédents d'anaphylaxie, enregistrent par voie sous-cutanée un pic plasmatique d'adrénaline de 1 802 pg/ml à 34 minutes (± 14 minutes) vs 2136 pg/ml à huit minutes (± deux minutes) par voie intramusculaire. La voie

Tableau 2  
Traitement curatif du choc anaphylactique [adapté de 2 et 26]



1. β2-adrénergiques inhalés, comme le salbutamol, en cas de bronchospasme sévère  
2. Réanimation cardiorespiratoire en cas de risque vital  
3. A adapter au poids et aux symptômes. Une dose d'un dispositif auto-injecteur est habituellement suffisante. Une seconde dose est parfois nécessaire.

1. β2-adrénergiques inhalés, comme le salbutamol, en cas de bronchospasme sévère.  
2. Réanimation cardiorespiratoire en cas de risque vital.  
3. A adapter au poids et aux symptômes. Une dose d'un dispositif auto-injecteur est habituellement suffisante. Une seconde dose est parfois nécessaire. La moitié de la dose sera délivrée au patient sous bêta-bloquants ou tricycliques.

intramusculaire est donc recommandée. La voie intraveineuse est parfois employée au cours des chocs sévères, même si elle est moins bien tolérée [10]. La voie inhalée a prouvé son inefficacité chez l'enfant : ils n'inhalent jamais la dose complète, le pic plasmatique d'adrénaline est retardé et les effets secondaires à type de mauvais goût ou de toux sont fréquents [61,62]. La voie sub-linguale n'est pas indiquée : la dose qu'il faudrait utiliser est largement supérieure à la dose toxique. De même, il est démontré qu'une injection dans la cuisse permet d'atteindre plus rapidement le pic d'adrénaline comparée avec un site d'injection dans le bras [4]. L'utilisation des ampoules d'adrénaline à reconstituer n'est pas recommandée : les parents perdent du temps et la dose administrée n'est jamais constante.

En résumé, l'adrénaline s'utilise avec les dispositifs auto-injectables, par voie IM, dans la cuisse, à la dose de 0,15 mg pour des poids inférieurs à 20 kg et à 0,3 mg pour des poids au-delà. Il reste à développer de nouvelles formulations permettant d'adapter mieux les doses aux poids du patient.

### 5.2. Les effets secondaires de l'adrénaline

Les effets secondaires indésirables d'une injection d'adrénaline sont en règle générale mineurs et transitoires : palpitations, difficultés respiratoires, pâleur, étourdissements, faiblesse, tremblements, anxiété, maux de tête, fièvre, hypertension artérielle brutale. Il a également été rapporté des manifestations plus sévères : arythmie cardiaque létale, œdème pulmonaire et hémorragie cérébrale [4,26].

### 5.3. L'absence de réponse à l'adrénaline

Les dispositifs auto-injectables à usage unique d'adrénaline aux posologies de 0,15 et 0,3 mg sont à l'origine de surdosage dans 6,7 % des cas, et de sous-dosage dans 0,6 % des cas. L'absence de réponse à une injection d'adrénaline provient d'une des situations suivantes : retard à l'injection, erreur dans le choix de la voie d'administration ou de la dose, utilisation d'un dispositif périmé, traitement concomitant par inhibiteurs de l'enzyme de conversion, allergie aux sulfites ou bien évolution explosive. L'adrénaline n'arrête pas un choc établi avec troubles de l'hémodynamique.

### 5.4. Les dispositifs auto-injectables à usage unique

Anapen<sup>®</sup> est le seul dispositif auto-injectable disponible en France. Il se conserve à température ambiante. L'utilisation est unique et deux dosages sont disponibles (0,15 mg avant 20 kg et 0,30 mg au-delà de 20 kg) (Tableau 3). L'utilisation du dispositif auto-injectable n'est pas considérée comme un acte médical, d'après l'avis du Conseil national de l'ordre des médecins du 31 août 2000. Il convient de respecter la date de péremption pour une efficacité optimale [60]. Les dispositifs auto-injectables sont plus résistants au froid extrême en comparaison avec une exposition à une chaleur intense [60].

Tableau 3

Les différentes étapes de l'utilisation du dispositif auto-injectable Anapen<sup>®</sup>

- Enlever le capuchon noir de protection de l'aiguille.
- Enlever le deuxième capuchon noir de sécurité du bouton de déclenchement.
- Tenir correctement le stylo par l'extrémité du bouton déclencheur et laisser libre l'extrémité qui contient l'aiguille.
- Choisir correctement le site d'injection : face antéro-latérale de la cuisse.
- Effectuer une pression efficace du stylo contre la cuisse (avec un angle de 90°) et presser sur le bouton rouge de déclenchement (possible à travers un vêtement).
- Maintenir le stylo en place dix secondes.
- Masser le site d'injection pendant quelques secondes.
- Jeter le dispositif après utilisation.

Tableau 4

Les différentes présentations de l'adrénaline

- **Anapen<sup>®</sup>**
  - o 0,1 % (0,3 mg/0,3 ml) enfants de plus de 20 kg et adultes ;
  - o 0,05 % (0,15 mg/0,3 ml) enfants de moins de 20 kg.
- **Anahelp<sup>®</sup> 1 mg/ml** ; S/C et IM ; une seringue et un piston à quatre positions (3 ailettes enlevables, une ailette = 0,25 ml), conservation entre +2 et +8 °C à l'abri de la lumière, remboursement à 65 %.
- **Adrénaline Aguetant<sup>®</sup>** 0,25, 0,5 et 1 mg/ml ; IV ; S/C.
- **Adrénaline à 0,01 % B. Braun<sup>®</sup>** ; 1 mg/10 ml IV.
- **Adrénaline Cooper<sup>®</sup>** 0,25, 0,5 et 1 mg/ml ; IV et S/C.
- **Adrénaline Renaudin<sup>®</sup>** 0,25, 0,5 et 1 mg/ml ; 5 mg/5 ml ; IV et S/C.

### 5.5. Les interactions médicamenteuses et les précautions d'utilisation de l'adrénaline

Il n'existe pas de réelle contre-indication à l'utilisation de l'adrénaline, surtout en situation d'urgence. Toutes les présentations de l'adrénaline contiennent des sulfites (Tableau 4). Elles sont pourtant autorisées chez le patient intolérant aux sulfites en cas de choc anaphylactique.

L'adrénaline est déconseillée chez le patient cardiaque (insuffisance coronarienne sévère, myocardiopathie obstructive, trouble du rythme ventriculaire) du fait d'une augmentation de la réactivité cardiaque. Des précautions sont nécessaires chez le patient diabétique, hyperthyroïdien ou atteint d'athérosclérose. L'association de l'adrénaline aux thérapeutiques suivantes est déconseillée : anesthésiques volatils halogénés, antidépresseurs imipraminiques, antidépresseurs sérotoninergiques–noradrénergiques et guanéthidine.

## 6. Traitement à long terme

Le choc anaphylactique met en jeu le pronostic vital. Il est donc essentiel de mettre en place des mesures éducatives pour prévenir les récurrences. En fait, il est aussi important de prescrire de l'adrénaline que de remettre un plan d'action clair et précis en cas de réaction allergique par exposition accidentelle [63–70].

Les mesures principales reposent sur l'éviction de l'allergène identifié par les tests standardisés. La connaissance des facteurs de risque de réaction sévère oriente vers une éduca-



tion thérapeutique adaptée. L'éducation est une étape essentielle qui permet de mettre en place différentes mesures : plan d'action en cas de réaction par exposition accidentelle, carte d'identité précisant les allergies, protocole d'accueil individualisé en milieu scolaire et péri-scolaire. Il est indispensable d'améliorer l'éducation des patients allergiques et également des médecins amenés à les suivre régulièrement à l'utilisation des dispositifs auto-injectables d'adrénaline.

## 7. Conclusion

Le geste d'urgence du choc anaphylactique est l'injection précoce d'adrénaline. Néanmoins, elle reste encore peu utilisée. Il convient d'enseigner les modalités d'utilisation de l'adrénaline : dose, lieu d'injection, voie d'administration, et vérification des dates de péremption. L'incidence de l'anaphylaxie est mal estimée. Il faut donc développer les registres nationaux sur les anaphylaxies avec création de réseaux d'allergovigilance [37,38]. Enfin, il est essentiel de connaître les situations à risque d'anaphylaxie pour mettre en place des mesures éducatives et prévenir les récurrences.

## Références

- [1] Johansson SGO, Hourihane JO'B, Bousquet J, et al. A revised nomenclature for allergy; An EAACI position statement for the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56:813–24.
- [2] McLean-Tooke APC, Bethune CA, Fay AC, Spickett GP. Adrenaline in the treatment of anaphylaxis: what is the evidence? *BMJ* 2003;327:1332–5.
- [3] Portier P, Richet C. De l'action anaphylactique de certains venins. *C R Soc Biol (Paris)* 1902;54:170–2.
- [4] Simons FER, Peterson S, Black CD. Epinephrine dispensing patterns for an out-of hospital population: a novel approach to studying the epidemiology of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:647–51.
- [5] Moneret-Vautrin DA. Urgences allergiques chez l'enfant : prise en charge en milieu scolaire. *Allerg Immunol* 2000;32:237–41.
- [6] Wüthrich B. Lethal or life-threatening allergic reactions to food. *Invest Allergol Clin Immunol* 2000;10:59–65.
- [7] Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:191–3.
- [8] Lee JM, Greenes DA. Biphasic anaphylactic reactions in pediatrics. *Pediatrics* 2000;106:762–6.
- [9] Novembre E, Cianferoni A, Bernardini R, Mugnaini L, Caffarelli C, Cavagni G, et al. Anaphylaxis in children: clinical and allergologic features. *Pediatrics* 1998;101:E8.
- [10] Pumphrey RSH. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1144–50.
- [11] Sicherer SH. Determinants of systemic manifestations of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105(Suppl):S251–7.
- [12] Sicherer SH. Advances in anaphylaxis and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insect venom. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111: S829–34.
- [13] AAAAI. Anaphylaxis in schools and other child-care settings. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:173–6.
- [14] American Academy of Pediatrics, Committee on School Health. Guidelines for emergency medical care in school. *Pediatrics* 2001; 107:435–6.
- [15] AAAAI boards of directors. The use of epinephrine in the treatment of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:666–8.
- [16] Ewan PW. ABC of allergies. Anaphylaxis. *Br Med J* 1998;316:1442–5.
- [17] Hourihane JO, Warner JO. Management of anaphylactic reactions to food. *Arch Dis Child* 1995;72:274.
- [18] Joint task force on practice parameters, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma, and Immunology and the Joint Council of Allergy Asthma and Immunology. The diagnosis and management of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:S465–528.
- [19] Lucke LC. Treatment of acute anaphylaxis. *Br Med J* 1995;311:1434.
- [20] Patel L, Ravidan FS, David TJ. Management of anaphylactic reactions to food. *Arch Dis Child* 1994;71:370–5.
- [21] Vickers DW, Maynard L, Ewan PW. Management of children with potential anaphylactic reactions in the community: a training package and proposal for good practice. *Clin Exp Allergy* 1997;27:898–903.
- [22] Rancé F, Dutau G. L'accueil des enfants atteints d'allergies alimentaires à l'école et dans les structures périscolaires. *Arch Pédiatr* 2000; 7:209–11.
- [23] Kemp A. EpiPen epidemic: suggestions for rational prescribing in childhood food allergy. *J Paediatr Child Health* 2003;39:372–5.
- [24] Johnston SL, Gompels MM. Adrenalin given outside the context of life threatening allergic reactions. *BMJ* 2003;326:589–90.
- [25] Rancé F. La prescription de l'adrénaline dans les allergies alimentaires de l'enfant : doit-elle être systématique ? *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2001;41:1–7.
- [26] Sampson HA. Anaphylaxis and emergency treatment. *Pediatrics* 2003;111:1601–8.
- [27] Roberts G, Patel N, Levi-Schaffer F, Habibi P, Lack G. Food allergy as a risk factor for life-threatening asthma in childhood: a case-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:168–74.
- [28] Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med* 1992;327:380–4.
- [29] Yunginger JW, Sweeney Y, Sturmer WQ, Gianandrea LA, Teigland JD, Bray M, et al. Fatal food-induced anaphylaxis. *JAMA* 1988;260: 1450–2.
- [30] Montanora A, Bardana EJ. The mechanisms, causes and treatment of anaphylaxis. *J Invest Clin Immunol* 2002;2:2–11.
- [31] Kemp SF, Lockey RF. Anaphylaxis: a review of causes and mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:341–8.
- [32] Ring J, Behrendt H. Anaphylaxis and anaphylactoid reactions. Classification and pathophysiology. *Clin Rev Allergy Immunol* 1999;17: 387–99.
- [33] Brazil E, Mac Namara AF. "Not so immediate" hypersensitivity. The danger of biphasic anaphylactic reactions. *J Accid Emerg Med* 1998; 15:252–3.
- [34] Douglas DM, Sukenick E, Andrade WP, Brown JS. Biphasic systemic anaphylaxis: an inpatient and outpatient study. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:977–85.
- [35] Noé E, Vila L, Iriarte J, Martinez-Vila E. Anaphylaxis should be considered to be a potential cause of stuporous state. *Invest Allergol Clin Immunol* 1999;9:335–6.
- [36] MacDougall CF, et al. How dangerous is food allergy in childhood? The incidence of severe and fatal allergic reactions across the UK and Ireland. *Arch Dis Child* 2002;86:236–9.
- [37] Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Parisot L, pour le Réseau d'allergovigilance. Accidents graves par allergie alimentaire en France : fréquence, caractéristiques cliniques et étiologiques. Première enquête du Réseau d'allergovigilance, avril–mai 2001. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2001;41:696–700.
- [38] Morisset M, Boulègue M, Beaudoin E, Pirson F, Rancé F, Gallen C, Moneret-Vautrin DA. Anaphylaxie alimentaire sévère et létale : cas rapportés en 2002 par le réseau d'allergovigilance. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2003;43:480–5.

- [39] Moneret-Vautrin DA, Kanny G. L'anaphylaxie alimentaire. Nouvelle enquête multicentrique française. *Bull Acad Natle Méd* 1995;79:161–84.
- [40] Yocum MW, Butterfield JH, Klein JS, Volcheck GW, Schroeder DR, Silverstein MD. Epidemiology of anaphylaxis in Olmsted County: a population-base study. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:452–6.
- [41] Sorensen HY, Nielsen B, Ostergaard Nielson J. Anaphylactic shock occurring outside hospitals. *Allergy* 1989;44:288–90.
- [42] Bourrier T. Choc anaphylactique chez l'enfant. *Arch Pédiatr* 2000;7:1347–52.
- [43] Dibs SD, Baker MD. Anaphylaxis in children: a 5-year experience. *Pediatrics* 1997;99:E7.
- [44] Ewan PW, Clark AT. Long-term prospective observational study of patients with peanut and peanut allergy after participation in a management plan. *Lancet* 2001;357:111–5.
- [45] Kemp SF, Lockey RF, Wolf BL, Lieberman P. Anaphylaxis: a review of 266 cases. *Arch Intern Med* 1995;155:1749–54.
- [46] Mantz JM, Pauli G, Meyer P, Tempé JD, Jaeger A, Kopferschmitt J, et al. Le choc anaphylactique. Résultats d'une enquête nationale portant sur 1047 cas. *Rev Méd Interne* 1983;3:331–8.
- [47] Marguet C, Couderc L, Blanc T, Amar RN, Leloet C, Feray D, et al. Anaphylaxie de l'enfant et de l'adolescent : à propos de 44 patients âgés de deux mois à 15 ans. *Arch Pédiatr* 1999;6(Suppl 1):72–8.
- [48] Pumphrey RSH. Epinephrine-resistant food anaphylaxis. *Lancet* 2000;355:1099.
- [49] Pumphrey RSH, Stanworth SJ. The clinical spectrum of anaphylaxis in north-west England. *Clin Exp Allergy* 1996;26:1364–70.
- [50] Rancé F, Juchet A, Brémont F, Dutau G. Chocs anaphylactiques chez l'enfant et l'adolescent. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 1993;33:343.
- [51] Bochner B, Lichtenstein L. Anaphylaxis. *N Engl J Med* 1991;324:1785–90.
- [52] Dutau G, Juchet-Gibon A, Rancé F, Fejji S, Nouilhan P, Brémont F. Chocs anaphylactiques d'origine alimentaire. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 1994;34:409–17.
- [53] Bidat E, Tannery B, Lagardère B. Choc anaphylactique par allergie alimentaire : issue fatale malgré l'injection très précoce d'adrénaline. *Arch Fr Pédiatr* 1993;50:361.
- [54] Sicherer SH, Burks AW, Sampson HA. Clinical features of acute allergic reactions to peanut and tree nuts in children. *Pediatrics* 1998;102:E6.
- [55] David TJ. Anaphylactic shock during elimination diets for severe atopic eczema. *Arch Dis Child* 1984;59:983–6.
- [56] Hourihane JO'B. Peanut allergy. Current status and future challenges. *Clin Exp Allergy* 1997;27:1240–6.
- [57] Oude Elberink JNK, de Monchy JGR, Kors JW, van Doormal JJ, Dubois AEJ. Fatal anaphylaxis after yellow jacket sting, despite venom immunotherapy, in two patients with mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:153–4.
- [58] Mullins RJ. Anaphylaxis: risk factors for recurrence. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1033–40.
- [59] Simons FER, Roberts JR, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:33–7.
- [60] Simons FE, Gu X, Simons KJ. Outdated EpiPen an EpiPen Jr autoinjectors: past their prime? *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:1025–30.
- [61] Gu X, Simons FE, Simons KJ. Epinephrine absorption after different routes of administration in an animal model. *Biopharm Drug Dispos* 1999;20:401–5.
- [62] Simons FE, Gu X, Johnston LM, Simons KJ. Can epinephrine inhalations be substituted for epinephrine injection in children at risk for systemic anaphylaxis? *Pediatrics* 2000;106:1040–4.
- [63] Hughes G, Fitzharris P. Managing acute anaphylaxis. *Br Med J* 1999;319:1–2.
- [64] Gold MS, Sainsbury R. First aid anaphylaxis management in children who were prescribed an epinephrine autoinjector device (EpiPen®). *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:171–6.
- [65] Huang SW. A survey of EpiPen® use in patients with a history of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:525–6.
- [66] Grouhi M, Alseheri M, Hummel D, Chaim R. Anaphylaxis and epinephrine auto-injector training: who will teach the teachers. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:190–3.
- [67] Sicherer SH, Forman JA, Noone SA. Use assessment of self-administered epinephrine among food-allergic children and pediatricians. *Pediatrics* 2000;195:359–62.
- [68] Eigenmann PA, Pastore FD, Zamora SA. An internet-based survey of anaphylactic reactions to foods. *Allergy* 2001;56:540–3.
- [69] Klein JS, Yocum MW. Underreporting of anaphylaxis in a community emergency room. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:637–8.
- [70] Rancé F, Bidat E. Educational program for children with peanut allergy. *Allerg Immunol* 2000;32:209–11.