



Disponible en ligne sur  
**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

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

REVUE FRANÇAISE  
D'**Allergologie**

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

Mise au point

## 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

*Who should have an epinephrine autoinjector? Position statement of the French Allergology Society's Anaphylaxis, Food Allergy and Stinging insects working groups*

G. Pouessel<sup>a,\*,b</sup>, A. Deschildre<sup>b</sup>, E. Beaudouin<sup>c</sup>, J. Birnbaum<sup>d,e,f</sup>, C. Neukirch<sup>g</sup>, C. Meininger<sup>h</sup>, S. Leroy<sup>i</sup>, les groupes de travail « Anaphylaxie », « Allergie alimentaire » et « Insectes piqueurs » de la Société française d'allergologie

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

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

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

<sup>d</sup> Service de dermatologie-allergologie, hôpital La Timone, CHRU de Marseille, 264, rue Saint-Pierre, 13385 Marseille, France

<sup>e</sup> Service de pneumologie-allergologie, centre hospitalier Aubagne, 179, avenue des Sœurs-Gastine, 13400 Aubagne, France

<sup>f</sup> Centre hospitalier Aix-en-Provence, avenue des Tamaris, 13616 Aix-en-Provence, France

<sup>g</sup> Service de pneumologie, unité Inserm 1152, épidémiologie, université Paris Diderot, hôpital Bichat, 46, rue Henri-Huchard, 75018 Paris, France

<sup>h</sup> Service de médecine d'urgence, 216, avenue de Verdun, 36000 Châteauroux, France

<sup>i</sup> Service de pneumologie, hôpital Pasteur, BP 69, 30, avenue de la Voie-Romaine, 06002 Nice cedex 1, France

Reçu le 22 mars 2016 ; accepté le 3 juin 2016

### Résumé

L'adrénaline par voie intramusculaire est le traitement de première ligne de l'anaphylaxie. Dans certaines allergies, un stylo auto-injectable d'adrénaline doit être prescrit dans une trousse d'urgence et être accompagné d'une éducation thérapeutique individualisée. En 2014, une *task force* de l'Académie européenne d'allergologie et d'immunologie clinique (EAACI) sur l'anaphylaxie a établi des recommandations concernant le diagnostic, les facteurs de risque et la prise en charge de l'anaphylaxie. L'objectif de cet article est de proposer une mise au point sur les indications actuelles de prescription d'adrénaline chez l'enfant et l'adulte et sur les indications de prescription d'un stylo d'adrénaline supplémentaire, dans la même trousse d'urgence, à utiliser en cas d'échec d'une première injection. Cette prise de position des groupes de travail « Anaphylaxie », « Allergie alimentaire » et « Insectes piqueurs » sous l'égide de la Société française d'allergologie s'appuie sur les recommandations européennes de l'EAACI et fournit une lecture critique de ces recommandations.

© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés** : Allergie ; Anaphylaxie ; Adrénaline ; Stylo auto-injectable d'adrénaline ; Recommandations

### Abstract

Intramuscular epinephrine is the first-line treatment for anaphylaxis. For certain allergic patients, an epinephrine autoinjector (EAI) should be prescribed and educational training should be provided. In 2014, the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Taskforce on Anaphylaxis provided evidence-based guidelines for the diagnosis, risk factor assessment and management of anaphylaxis. Our aim here is to provide up-to-date guidelines for the prescription of an EAI for use in children and in adults as well, a prescription for a second EAI to be carried

\* Auteur correspondant.

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

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2016.06.001>

1877-0320/© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

in the same sack in case the initial injection is not successful. This position statement, prepared by the Anaphylaxis, Food Allergy and Stinging insects working groups of the French Allergology Society, is based on the EAACI anaphylaxis guidelines and it provides a critical review of their recommendations.

© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

**Keywords:** Allergy; Anaphylaxis; Epinephrine autoinjector; Recommendations

L'anaphylaxie est une réaction d'hypersensibilité immédiate systémique qui met potentiellement en jeu le pronostic vital [1]. La définition de l'anaphylaxie admise de façon consensuelle et proposée par Sampson et al. insiste sur la notion de rapidité de l'installation de signes systémiques respiratoires et/ou cardiovasculaires et/ou cutanéomuqueux et/ou digestifs après une exposition à un allergène connu ou non, voire de signes cardiovasculaires ou respiratoires isolés après contact avec un allergène connu [2] (Encadré 1). Dans cette définition, le bronchospasme et l'hypotension ne sont pas nécessairement présents pour que la réaction soit classée comme anaphylaxie. Ce terme « anaphylaxie » a maintenant remplacé celui de « choc anaphylactique » utilisé auparavant en France pour désigner une réaction allergique grave. Le « choc anaphylactique » désigne désormais seulement l'anaphylaxie avec une chute tensionnelle. Les résultats de dix études européennes suggèrent une incidence de l'anaphylaxie de 1,5 à 7,9 cas pour 100 000 personnes par an [3]. À partir des données de trois études européennes, la prévalence est estimée à 0,3 % (IC 95 % : 0,1–0,5). Le taux de mortalité de l'anaphylaxie reste inférieur à 1 cas par million d'habitants [3]. L'adrénaline est le traitement de première ligne de l'anaphylaxie et justifie la prescription au cas par cas, de dispositifs auto-injectables d'adrénaline dans des situations définies, accompagnée pour tous les patients d'une éducation thérapeutique.

En France, en 2003, dans le cadre de la mise en place du projet d'accueil individualisé, la commission tripartite (Société française d'allergologie et d'immunologie clinique [SFAIC], Association nationale de formation continue en allergologie [ANAFORCAL], Syndicat national des allergologues français [SNAF] et Association nationale des allergologues et immunologistes cliniciens exclusifs [ANAICE]) a défini cinq indications qui relèvent de la prescription obligatoire d'adrénaline et des indications pour lesquelles le contenu de la trousse d'urgence doit être discuté selon le contexte (Tableau 1) [4]. D'autres indications de prescription d'adrénaline de secours — hors allergie alimentaire — sont partagées par les médecins prescripteurs [5]. Nous avons constaté l'évolution des habitudes de prescription des allergologues, membres du Réseau allergeo-vigilance, concernant les dispositifs auto-injectables d'adrénaline [6]. En 2014, une *task force* de l'Académie européenne d'allergologie et d'immunologie clinique (EAACI) sur l'anaphylaxie a établi des recommandations concernant le diagnostic, les facteurs de risque et la prise en charge de l'anaphylaxie [5].

Cet article a pour objet de proposer une mise au point sur les indications absolues et relatives actuelles de prescription d'un stylo d'adrénaline en cas de réactions allergiques de l'enfant et l'adulte et sur les indications de prescription d'un stylo

### Encadré 1 : Critères diagnostiques de l'anaphylaxie d'après Sampson et al. [2]

Une réaction anaphylactique est probable dans l'une des trois situations suivantes :

- début aigu (quelques minutes-quelques heures) avec atteinte cutanée et/ou muqueuse ET au moins un des éléments suivants :
  - atteinte respiratoire (stridor, bronchospasme/wheezing, hypoxémie, dyspnée, diminution du débit de pointe),
  - diminution de la pression artérielle ou symptômes faisant évoquer une dysfonction des organes cibles (hypotonie, syncope, incontinence) ;
- présence de deux des éléments suivants survenant rapidement (quelques minutes-quelques heures) après l'exposition à un probable allergène pour ce patient :
  - atteinte cutanée et/ou muqueuse,
  - atteinte respiratoire (stridor, bronchospasme/wheezing, hypoxémie, dyspnée, diminution du débit de pointe),
  - diminution de la pression artérielle ou symptômes faisant évoquer une dysfonction des organes cibles (hypotonie, syncope, incontinence),
  - symptômes gastro-intestinaux persistants (crampes, vomissements répétés) ;
- diminution de la pression artérielle après exposition à allergène connu chez ce patient.

Normes définissant la diminution de la pression artérielle systolique (PAS) :

- âge de 1 mois à 1 an : PAS < 70 mm Hg ;
- âge de 1 à 10 ans : PAS < 70 mm Hg + (2 × âge en année) ;
- âge après 10 ans : PAS < 90 mm Hg ou chute de plus de 30 % par rapport à la PAS de base.

d'adrénaline supplémentaire disponible en cas d'échec après l'injection du premier stylo d'adrénaline. Cette mise au point s'appuie sur les recommandations européennes de l'EAACI et émane des groupes de travail anaphylaxie, allergie alimentaire

Tableau 1

Indications de prescription d'adrénaline auto-injectable selon les recommandations française (2003) et européenne (2014).

Recommandations en France (dans le cadre de la mise en place d'un projet d'accueil individualisé) (Commission tripartite, 2003)	Recommandations Académie européenne d'allergologie et d'immunologie clinique (niveau de preuve, grade)
<i>Indications absolues</i>	
Choc anaphylactique par allergie alimentaire	Anaphylaxie liée à un aliment, au latex ou un aéroallergène (IV, C)
Asthme aigu grave par allergie alimentaire	
Angio-œdème laryngé par allergie alimentaire	
Choc anaphylactique idiopathique	Anaphylaxie induite par exercice (IV, C) Anaphylaxie idiopathique (IV, C) Allergie alimentaire <sup>a</sup> et asthme modéré ou sévère non contrôlé (IV, C)
Urticaire généralisée par allergie alimentaire	Allergie aux venins d'hyménoptère en cas de réaction systémique chez l'adulte (ne recevant pas d'immunothérapie spécifique) et en cas de réaction systémique autre que cutanéomuqueuse chez l'enfant (IV, C) Antécédent de mastocytose ou élévation de la tryptase de base sérique associée réaction systémique aux piqûres d'insectes (y compris pour ceux recevant une immunothérapie) (IV, C)
<i>Indications relatives</i>	
Allergie alimentaire liée à certains aliments particuliers : arachide, fruits à coque	Réaction allergique légère à modérée liée à l'arachide ou un fruit à coque <sup>a</sup> (IV, C)
Allergie alimentaire liée à certains aliments particuliers : sésame, moutarde, poissons, crustacés	
Allergie alimentaire sur terrain particulier : très faible dose réactogène	Réaction allergique légère à modérée liée à des traces d'aliments <sup>a</sup> (V, D)
Allergie alimentaire sur terrain particulier : asthme, syndrome des allergies alimentaires multiples, mastocytose	
	Allergie alimentaire chez l'adolescent ou l'adulte jeune <sup>a</sup> (IV, C) Eloignement de structure médicale et réaction allergique légère à modérée liée à un aliment, un venin, au latex ou un aéroallergène (V, D)

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

et insectes piqueurs de la Société française d'allergologie. Elle a été approuvée par les membres du conseil scientifique de la Société française d'allergologie.

## 1. Indications absolues de prescription d'un stylo auto-injectable d'adrénaline

### 1.1. Les indications absolues de prescription d'un stylo auto-injectable d'adrénaline ont évolué

Les indications absolues de prescription d'un stylo auto-injectable d'adrénaline définies par les recommandations européennes sont au nombre de six (Tableau 1) :

- antécédent d'anaphylaxie liée à un aliment, au latex ou à un aéroallergène ;
- antécédent d'anaphylaxie induite par l'exercice ;
- antécédent d'anaphylaxie idiopathique ;
- antécédent d'allergie alimentaire (à l'exclusion des syndromes oraux pollens-aliments) associée à un asthme modéré ou sévère non contrôlé ;
- antécédent d'allergie aux venins d'hyménoptères 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 (recevant ou non une immunothérapie) ;
- antécédent de mastocytose ou d'élévation de la tryptase sérique de base associé à une réaction systémique aux piqûres

d'insectes (y compris pour ceux recevant une immunothérapie).

Il n'existe pas de différence importante dans les indications entre l'enfant et l'adulte. Ces recommandations européennes s'appuient néanmoins sur des niveaux de preuve et des grades relativement faibles (Tableau 1) [5].

Elles diffèrent sur différents points des recommandations françaises relatives à la mise en place d'un projet d'accueil individualisé en milieu scolaire pour les enfants suivis pour une allergie alimentaire et décrivent de nouvelles indications (Tableau 1). La nomenclature ayant évolué en 2003, le terme d'anaphylaxie doit être privilégié car le terme de choc anaphylactique est trop restrictif. L'anaphylaxie intègre les présentations cliniques d'asthme aigu grave et d'angio-œdème laryngé. L'antécédent d'urticaire généralisée isolée qui figurait dans les indications absolues françaises n'est plus retenu dans les recommandations européennes. En effet, l'urticaire généralisée et l'angio-œdème isolés ne constituent pas stricto sensu une anaphylaxie. Ce point de discussion a d'ailleurs fait l'objet d'une controverse en France [7]. D'autre part, des indications — hors allergie alimentaire — qui ne figuraient donc pas dans les recommandations françaises sont désormais définies comme des indications absolues : anaphylaxie induite par l'exercice, antécédent d'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, mastocytose ou élévation de la tryptase sérique de base associée à une réaction systémique après piqûre

d'insectes, asthme persistant non contrôlé modéré à sévère chez un patient présentant une allergie alimentaire (en dehors des allergies par syndrome aliment-pollen).

Dans les recommandations européennes, l'allergie alimentaire exprimée par un syndrome oral pollen-aliment isolé n'est pas, a priori, une indication à la prescription d'adrénaline. Les auteurs ont aussi précisé que des spécificités géographiques pouvaient être considérées, comme par exemple une allergie alimentaire par sensibilisation aux LTP dans le bassin méditerranéen. Enfin, certains cofacteurs (anti-inflammatoires non stéroïdiens, effort physique) doivent aussi être pris en compte car ils peuvent moduler l'expression clinique d'une allergie alimentaire [8].

### 1.2. L'asthme : un facteur de risque majeur en cas d'allergie alimentaire

De nombreuses études justifient la recommandation de prescrire l'adrénaline en cas d'antécédent d'asthme persistant, modéré à sévère, non contrôlé [5]. Au Royaume-Uni, Pumphrey et al. ont rapporté les circonstances de survenue et les facteurs de risque d'anaphylaxie létale dans un registre depuis 1992 [9,10]. Dans l'analyse menée de 1999 à 2006 concernant les décès par allergie alimentaire, 43 des 48 patients recevaient un traitement de fond, corticothérapie inhalée pour l'asthme, et trois ne prenaient pas ce même traitement pourtant prescrit. Dix de ces 48 patients décédés présentaient une exacerbation de leur asthme le jour de leur réaction fatale [10]. La plupart des décès par allergie alimentaire étaient liés à un bronchospasme, parfois associé à une atteinte des voies aériennes supérieures, conduisant à un arrêt respiratoire. D'après les données de ce registre entre 1992 et 2012, 78 % des patients décédés d'une anaphylaxie alimentaire avaient un asthme sous-jacent [11]. Dans l'étude italienne de Calvani et al. concernant 163 cas d'anaphylaxie chez l'enfant, un antécédent d'asthme était associé à un risque augmenté de sifflement (OR : 2,2 ; IC 95 % : 1,1-4,5) et surtout d'arrêt respiratoire lors de l'anaphylaxie (OR : 6,9 ; IC 95 % : 1,4-34,2) [12]. Une étude anglaise portant sur un suivi en médecine générale de patients âgés de un à 79 ans, confirmait que l'incidence de l'anaphylaxie était deux fois plus grande chez les patients asthmatiques [13]. Le risque d'anaphylaxie était d'autant plus important que les patients avaient un asthme sévère (OR : 2,07 ; IC 95 % : 1,65-2,60 pour les patients avec un asthme non sévère et OR : 3,29 ; IC 95 % : 2,47-3,47 pour ceux avec un asthme sévère). Summers et al. ont aussi montré que le bronchospasme sévère dans l'anaphylaxie alimentaire à l'arachide et aux fruits à coque était d'autant plus fréquent que le patient avait lui-même un antécédent d'asthme sévère (OR : 6,8 ; IC 95 % : 4,1-11,3) [14]. Dans cette même étude, l'asthme léger était également un facteur de risque de bronchospasme sévère en cas d'anaphylaxie (OR : 2,7 ; IC 95 % : 1,7-4,0). De plus, les comorbidités atopiques (dermatite atopique et rhinite allergique) sont aussi des facteurs de risque d'anaphylaxie et ceci, indépendamment de l'asthme [13,14]. Ces données sont confirmées par d'autres études : le décès par allergie alimentaire est majoritairement la conséquence d'un asthme aigu grave, manifestation de l'anaphylaxie chez les patients asthmatiques [3,15-17]. Il

est donc indispensable, en cas d'allergie alimentaire, de rechercher un asthme sous-jacent par l'entretien et la réalisation d'une exploration fonctionnelle respiratoire, de traiter l'asthme afin d'obtenir un contrôle optimal selon les recommandations [18]. Le suivi du contrôle de l'asthme dans le temps, la recherche de comorbidités allergiques, et, le cas échéant, une éducation thérapeutique sont indispensables.

### 1.3. Un taux élevé de tryptase sérique ou une mastocytose sont des facteurs de risque d'anaphylaxie

L'intérêt du dosage de la tryptase sérique en allergologie est multiple : aide au diagnostic a posteriori dans une situation compatible avec une anaphylaxie, détermination d'un facteur de risque d'anaphylaxie, essentiellement en cas d'allergie aux hyménoptères, détermination d'un risque d'effets secondaires ou de difficultés au cours d'une immunothérapie aux hyménoptères [19] et enfin, diagnostic d'une pathologie mastocytaire.

Dans une situation compatible avec une anaphylaxie, la comparaison des valeurs de tryptase sérique en phase aiguë (30 minutes à quatre heures après une anaphylaxie) et à distance de cette réaction est un argument diagnostique.

En matière de facteur de risque pour un patient allergique donné, l'existence d'une élévation de la tryptasémie ou de désordres mastocytaires (mastocytoses, syndrome d'activation mastocytaire) est un facteur de risque d'anaphylaxie. Les valeurs de la tryptase sérique de base sont stables dans le temps pour un individu donné et varient entre 1 et 11,5 ng/mL pour le fabricant (ImmunoCAP Thermo Scientific) voire 15 ng/mL [20]. Dans une population de 126 adolescents ou adultes, en apparence sains (61 hommes et 65 femmes âgés de 12 à 61 ans), le fabricant donne une valeur moyenne de la tryptase sérique de base de 3,8 ng/mL et une valeur au 95<sup>e</sup> percentile de 11,4 ng/mL (données du fabricant, ImmunoCAP Thermo Scientific). Chez l'enfant, le taux de tryptase sérique de base était identique à celui mesuré chez l'adulte parmi 113 patients individus, en apparence sains, âgés de 0 à 16 ans (médiane : 3,30 ng/mL ; quartiles : 2,38-4,36) à l'exception de la période nourrisson entre 0 et 1 an où ce taux était plus élevé (médiane : 4,67 ng/mL ; quartiles : 4,04-6,39) [21]. Ce taux était inversement lié à l'âge avec une diminution du taux dans le temps plus marquée chez les filles. Parmi 962 patients allergiques aux venins d'hyménoptères, les 21 % d'entre eux qui avaient présenté une anaphylaxie sévère avaient une tryptasémie significativement plus élevée [22]. La prévalence de la mastocytose parmi les patients ayant présenté une anaphylaxie, est élevée de 22 à 49 % chez l'adulte et 6 à 9 % chez l'enfant tout facteur déclenchant confondu [23]. Elle est aussi élevée, de 20 à 30 %, parmi les patients allergiques aux venins d'hyménoptères [23]. Dans l'étude de Bonadonna et al., 16 des 22 patients aux antécédents d'anaphylaxie liée aux venins d'hyménoptères avec hypotension et un taux de tryptase sérique de base normal (< 11,4 ng/mL) avaient néanmoins une mastocytose objectivée par une biopsie de moelle osseuse [24].

En dehors de l'allergie aux hyménoptères, Sahiner et al. ont aussi montré qu'une élévation du taux de tryptase sérique de base était un facteur de risque d'anaphylaxie plus sévère chez



des enfants ayant une allergie alimentaire [25]. Ainsi, un taux de tryptase sérique de base > 14,5 ng/mL était associé à une probabilité de 90 % de survenue d'une anaphylaxie modérée à sévère chez 167 enfants suivis pour une allergie alimentaire (arachide et fruits à coque, œuf de poule, lait de vache), dont 79 avaient déjà présenté une anaphylaxie.

Les recommandations européennes actuelles sont de prescrire un stylo d'adrénaline en cas de mastocytose ou de tryptasémie basale élevée chez des sujets ayant un antécédent de réaction systémique aux venins d'hyménoptères, y compris chez les patients recevant une immunothérapie. Dans les autres situations cliniques d'allergie, une mastocytose ou une élévation de la tryptase sérique de base ne sont pas en soi, actuellement, une indication absolue à la prescription d'adrénaline à titre préventif.

#### 1.4. Allergie aux venins d'hyménoptères

Les indications actuelles de l'immunothérapie dans les allergies aux hyménoptères concernent les enfants et les adultes avec un antécédent d'anaphylaxie et les adultes avec un antécédent de réactions cutanées généralisées (Grade A) [5,26]. Le risque de réaction systémique grave chez des enfants avec un antécédent de réaction cutanéomuqueuse même généralisée est faible, inférieur à 10 %, par rapport aux adultes, ce qui justifie de ne pas réaliser d'immunothérapie [27]. Les indications d'une immunothérapie chez l'enfant sont donc plus restreintes que chez les adultes. D'autres indications d'immunothérapie peuvent être discutées au cas par cas, essentiellement chez l'adulte, selon l'activité professionnelle et la proximité avec des hyménoptères, le retentissement sur la qualité de vie, l'éloignement géographique de soins médicaux, un antécédent d'asthme, etc. [28]. Les revues systématiques et méta-analyses ont montré l'efficacité de l'immunothérapie par voie sous-cutanée dans l'allergie aux hyménoptères chez l'enfant et l'adulte (Grade A) [29–31]. La qualité de vie des patients recevant une immunothérapie est meilleure que celle des patients disposant d'un stylo d'adrénaline seul [32–34]. Pour l'adulte, le stylo d'adrénaline est donc principalement réservé aux patients avec un antécédent de réaction systémique avant l'immunothérapie. La prescription d'un stylo d'adrénaline chez les adultes recevant une immunothérapie n'est pas a priori indiquée mais peut néanmoins être envisagée au cas par cas [26]. La Société britannique d'allergologie et d'immunologie clinique recommande, sur des avis d'experts, la prescription d'un stylo d'adrénaline dans les situations suivantes : phase d'initialisation de l'immunothérapie, persistance de réactions allergiques pendant l'immunothérapie, antécédent de mastocytose ou élévation de la tryptasémie, persistance d'un risque élevé de piqûre d'hyménoptère (activité professionnelle, loisirs. . .) après l'immunothérapie [28]. Dans les recommandations européennes, la prescription d'un stylo d'adrénaline est impérative pour les enfants avec un antécédent de réaction systémique plus importante qu'une réaction cutanéomuqueuse et, pour l'adulte, en cas d'antécédent de réaction systémique aux hyménoptères, en dehors de ceux recevant une immunothérapie [5].

## 2. Un stylo auto-injectable d'adrénaline peut être prescrit dans d'autres situations dans le contexte d'une prise en charge personnalisée

Dans les recommandations européennes, quatre indications relatives justifient une prescription d'adrénaline (en dehors d'un syndrome aliments-pollens) (Tableau 1) :

- une réaction allergique légère à modérée liée à l'arachide ou un fruit à coque ;
- une réaction allergique légère à modérée liée à des traces d'aliments ;
- une allergie alimentaire chez l'adolescent ou adulte jeune ;
- un éloignement d'une structure médicale associé à une réaction allergique légère à modérée liée à un aliment, à un venin, au latex ou à un aéroallergène.

L'association de deux ou plus de ces situations chez un même patient est une recommandation forte de prescription. Ces indications doivent s'intégrer dans le cadre d'une prise en charge personnalisée. Les deux premières indications figuraient dans les recommandations françaises et d'autres catégories d'aliments étaient également précisées (sésame, poissons, crustacés, moutarde. . .).

### 2.1. L'adolescence : une période à risque

L'étude menée auprès des allergologues du Réseau allergovigilance (<http://www.allergyvigilance.org>) a montré un défaut de prescription des stylos d'adrénaline auto-injectables chez l'adolescent avec une allergie alimentaire, malgré les recommandations européennes [6]. Au cours de la vie, en dehors de la personne âgée, les deux pics de décès par anaphylaxie sont constatés dans les tranches d'âge 10–14 ans et 15–19 ans [11]. L'adolescent et le jeune adulte sont particulièrement à risque probablement en raison de facteurs intriqués, non expliqués encore, physiologiques et psychologiques notamment [11,35,36]. Les conduites à risque identifiées à l'adolescence, associées à des cofacteurs comme l'alcool, et une susceptibilité physiologique particulière pourraient ainsi expliquer une plus forte vulnérabilité dans cette tranche d'âge.

### 2.2. Arachide et fruits à coque : des allergies sévères

Bock et al. ont confirmé l'importance de l'arachide et des fruits à coque comme facteurs de gravité d'une allergie en analysant les cas d'anaphylaxie létale : plus de 90 % étaient imputés à une réaction à l'arachide et aux fruits à coque [37,38]. Dans l'analyse du registre des décès par anaphylaxie au Royaume-Uni, 73 % des 95 décès par allergie alimentaire étaient liés à l'arachide et aux fruits à coque [11]. Environ 40 % des cas d'anaphylaxie d'origine alimentaire étaient aussi liés à l'arachide et aux fruits à coque dans l'analyse du registre de dix pays européens de 2011 à 2014 [16]. Ces données sont proches de celles rapportées chaque année dans le cadre du Réseau allergovigilance (<http://www.allergyvigilance.org>). Néanmoins, tous les allergènes alimentaires sont susceptibles de

Tableau 2  
Indications de prescription d'un second stylo d'adrénaline selon les recommandations européennes [5].

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

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

provoquer une réaction grave, les laits de mammifères notamment. De plus, la gravité de la réaction inaugurale ne permet pas de prédire la gravité d'une réaction ultérieure [16,35].

### 2.3. Cofacteurs et situations particulières à discuter

L'importance des cofacteurs (infection intercurrente, exercice, consommation d'alcool, prise médicamenteuse d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, de bêtabloquants ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion...) est bien montrée dans de nombreuses études et peut être un argument supplémentaire pour la prescription d'adrénaline à titre préventif dans certaines situations particulières [5].

Par conséquent, les indications relatives de prescription d'adrénaline sont à évaluer par le médecin spécialiste, au cas par cas pour une médecine personnalisée, tenant compte de l'âge, de l'histoire clinique, des habitudes alimentaires, des comorbidités, des traitements éventuels, des facteurs socioéconomiques, géographiques voire psychologiques...

### 3. Indications de stylo d'adrénaline supplémentaire

Il n'existe pas d'étude de qualité méthodologique suffisante permettant de préciser les situations qui doivent faire prescrire un stylo d'adrénaline supplémentaire à disposition en cas d'échec d'une première injection d'adrénaline. Le nombre de patients qui nécessitent une dose supplémentaire d'adrénaline par voie intramusculaire après une réaction allergique varie de 0 à 32 % selon les études [5]. Dans l'étude de Järvinen et al., 413 questionnaires adressés à des familles d'enfants suivis pour une allergie alimentaire étaient analysés : 13 % des réactions allergiques nécessitaient deux doses d'adrénaline et 6 % trois doses [39]. Les patients nécessitant plusieurs doses d'adrénaline étaient plus souvent asthmatiques ( $p=0,027$ ).

La *task force* européenne de l'EAACI propose des indications de prescription d'un deuxième stylo d'adrénaline supplémentaire pour la même trousse mais les niveaux de preuve et les grades de recommandations sont faibles (Tableau 2) [5]. L'Académie américaine d'allergologie recommande la

prescription d'au moins deux stylos auto-injectables par trousse d'urgence pour chaque patient [40].

Pour le cas particulier des enfants, la vie en collectivité, en dehors du milieu familial, justifie en soi, la prescription d'un ou plusieurs stylos d'adrénaline supplémentaires mais pour assurer la permanence de la disponibilité de l'adrénaline à domicile (et dans les déplacements de l'enfant avec sa famille) et en collectivité (crèche, école, activités extra-scolaires...). De plus, il convient de tenir compte des familles recomposées, situation pouvant nécessiter la prescription d'une trousse supplémentaire. Les réactions allergiques en milieu scolaire sont fréquentes. L'analyse du registre des anaphylaxies létales au Royaume-Uni entre 1992 et 2012, montre que 17 % des 48 enfants âgés de quatre à 18 ans sont décédés d'une anaphylaxie alimentaire en milieu scolaire [11]. En Ontario, de 1986 à 2011, 10 % des enfants victimes d'une anaphylaxie létales sont décédés en milieu scolaire [41]. Par ailleurs, le nombre d'admissions hospitalières pour allergie alimentaire est en hausse sans qu'il soit possible de l'expliquer réellement [11].

Néanmoins, la prescription d'un stylo d'adrénaline supplémentaire en cas d'échec de l'injection du premier stylo, à la fois pour le domicile et pour la collectivité, pose alors la question du coût et de la multiplication en collectivité de ces dispositifs, d'éventuelles difficultés d'approvisionnement par les industriels. Dans tous les cas, la consigne doit être donnée aux parents de prévenir le SAMU dès la première injection d'adrénaline.

Par conséquent, l'allergologue doit définir la nécessité de prescrire un deuxième stylo d'adrénaline dans la trousse selon le profil de sévérité du patient et en tenant compte de nombreux facteurs anamnestiques, psychologiques, géographiques, etc.

### 4. Dispositifs auto-injectables d'adrénaline disponibles en France en 2016

#### 4.1. Les caractéristiques des stylos auto-injectables d'adrénaline ne sont pas identiques

En janvier 2016, en France, les dispositifs auto-injectables d'adrénaline disponibles en pharmacie sont les suivants : Anapen<sup>®</sup> (Bioprojet Pharma), EpiPen<sup>®</sup> (Meda Pharma) et Jext<sup>®</sup> (ALK-ABELLO). Deux dosages sont disponibles pour ces différents stylos (0,15 mg et 0,30 mg). Les recommandations du laboratoire publiées dans le Vidal sont d'utiliser le dosage de 0,30 mg à partir de 30 kg. Il n'existe qu'une seule étude de qualité contrôlée randomisée évaluant l'efficacité de l'EpiPen<sup>®</sup> selon le poids [42]. Les longueurs des aiguilles varient selon le dispositif : 7,5 mm pour Anapen<sup>®</sup> 0,15 et 0,30 mg, 13 mm pour Jext<sup>®</sup> 0,15 mg, 15 mm pour Jext<sup>®</sup> 0,30 mg, 12,5 mm pour EpiPen<sup>®</sup> 0,15 mg et 15,5 mm pour EpiPen<sup>®</sup> 0,3 mg (informations fournies par le fabricant). Cependant, les longueurs des aiguilles précisées dans les études sont différentes [43-47]. Plusieurs études montrent que l'injection pourrait ne pas être efficace en raison d'une longueur d'aiguille insuffisante pour une injection intramusculaire du fait de l'épaisseur du pannicule adipeux, notamment chez les femmes obèses, même en respectant les posologies [43-46]. Schwirtz et al. ont comparé les performances techniques des trois AIA disponibles en France

Tableau 3

« Pour la pratique ».

En cas d'anaphylaxie, quel que soit l'allergène. . .	<p>Prévoir dans les meilleurs délais une consultation spécialisée en allergologie</p> <p>Définir les mesures d'éviction de(s) l'allergène(s) et/ou l'intérêt d'une immunothérapie spécifique (hyménoptères principalement)</p> <p>Prescrire une trousse d'urgence avec au moins un stylo d'adrénaline pour tout antécédent d'anaphylaxie (sauf pour l'anaphylaxie médicamenteuse quand l'allergène est clairement identifié et l'éviction facilement réalisable)</p>
En cas d'allergie alimentaire. . .	<p>Identifier les situations de prescription d'adrénaline en prévention (anaphylaxie et asthme principalement)</p> <p>Identifier les facteurs de risque de sévérité (asthme et comorbidités allergiques, adolescent et jeune adulte, arachide et fruits à coque, isolement géographique) et traiter les comorbidités allergiques</p> <p>Proposer un projet de soins individualisé (régime d'éviction, indication d'une immunothérapie. . .)</p>
En cas de prescription de stylo auto-injectable d'adrénaline. . .	<p>Choisir la marque du stylo, son dosage et le nombre de dispositif(s) par trousse d'urgence selon les particularités du patient (âge, poids, morphotype. . .)</p> <p>Proposer une éducation thérapeutique individualisée et réitérée : reconnaissance des signes d'allergie, circonstances d'utilisation du stylo d'adrénaline, maniement du (des) stylo(s) avec un dispositif factice. . .</p> <p>Demander au patient de vérifier régulièrement la date de péremption et de le conserver à température ambiante (au besoin dans une pochette isotherme notamment en cas de température élevée au-delà de 25 à 30 °C)</p>
Particularités de l'enfant	<p>L'adolescence est en soi un facteur de risque d'anaphylaxie et de réaction allergique plus sévère</p> <p>La scolarité et les activités périscolaires doivent être encadrées par un projet d'accueil individualisé dans toutes les situations où la trousse d'urgence requiert un stylo d'adrénaline et, au cas par cas, dans d'autres situations</p> <p>L'enfant doit aussi bénéficier, dès que possible, d'une éducation thérapeutique individualisée, notamment en raison du risque de réaction en milieu scolaire et périscolaire</p> <p>Le stylo auto-injectable d'adrénaline peut être prescrit dès 7,5 kg à la dose de 0,15 mg</p>

dans leur modèle 0,3 mg : volume injecté (dans l'air et dans la gélatine), rapidité de l'injection, longueur de l'aiguille exposée, force nécessaire pour ôter le capuchon protecteur [43]. La force nécessaire pour ôter le capuchon était moins importante avec Jext® et EpiPen® par rapport à Anapen®. Dans cette étude, la longueur de l'aiguille exposée était de 15,36 mm (SD=0,04) pour Jext®, 15,02 mm (SD=0,05) pour EpiPen® et 7,49 mm (SD=0,15) pour Anapen®. La moyenne de la profondeur maximale de l'injection dans la gélatine était de 28,87 mm (SD=0,73) pour Jext®, 29,68 mm (SD=2,08) pour EpiPen® et 18,74 mm (SD=1,25) pour Anapen®. La quantité d'adrénaline injectée dans la gélatine dans un délai de dix secondes était moins rapide et moins importante pour l'Anapen® que pour les deux autres dispositifs. Après 0,5 secondes, 50 % de la dose d'adrénaline était injectée pour Jext® ou EpiPen® contre seulement 5 % de la dose pour Anapen®. Après dix secondes, seulement 60 % de la dose d'Anapen® était délivrée dans la gélatine. Dans cette étude, les auteurs concluaient à une supériorité de Jext® et EpiPen® en termes de robustesse et d'efficacité pour injecter la dose adéquate dans la gélatine dans un délai de dix secondes par rapport à l'Anapen®.

La bonne tolérance de l'adrénaline chez l'enfant par voie intramusculaire et ces données justifient le choix d'un dosage d'adrénaline de 0,30 mg au-delà du poids de 20 à 25 kg. L'EAACI recommande justement d'utiliser la dose de 0,15 mg pour un poids de 7,5 à 25 kg et celle de 0,30 mg au-delà [5]. Ces recommandations hors du libellé de l'autorisation de mise sur le marché (à partir de 15 kg) s'appuient sur des avis d'experts. Ainsi, la posologie de 0,15 mg d'adrénaline par voie intramusculaire est celle retenue dans les recommandations de l'European Resuscitation Council pour traiter une réaction anaphylactique chez les enfants de 0 à 6 ans [48]. La Société canadienne d'allergologie et d'immunologie recommande la prescription d'un stylo d'adrénaline auto-injectable à 0,15 mg

pour les patients de moins de 15 kg [49]. Il n'existe pas, actuellement, d'autre dosage de stylo auto-injectable d'adrénaline. Les alternatives envisageables, à défaut de stylo auto-injectable, sont de prescrire une ampoule d'adrénaline, une seringue et une aiguille, voire une seringue pré-remplie par le pharmacien à la posologie nécessaire [50]. La posologie d'adrénaline intramusculaire est alors de 0,01 mL/kg de poids (dilution 1 mg/mL) jusqu'à 0,5 mL maximum par injection. Cependant, la technique de préparation et les erreurs possibles d'administration par des non-soignants, la durée de stabilité après reconstitution par le pharmacien de trois à quatre mois seulement, conduit à privilégier en première intention les dispositifs auto-injectables dès que possible [36].

#### 4.2. Une éducation thérapeutique individualisée doit accompagner la prescription d'un stylo d'adrénaline

Prescrire un stylo d'adrénaline à bon escient ne suffit pas (Tableau 3). Les études confirment les connaissances insuffisantes et les pratiques médicales inadéquates caractérisées par un sous-diagnostic de l'anaphylaxie et de sa gravité, une sous-utilisation de l'adrénaline par méconnaissance ou crainte, un délai d'observation médicale après une réaction anaphylactique trop court, une méconnaissance du maniement des stylos d'adrénaline [51,52]. Après une anaphylaxie motivant une prise en charge aux urgences et en cas de risque de récurrence, il convient de prescrire avant la sortie des urgences au moins un stylo d'adrénaline, de montrer son maniement, de fournir une conduite à tenir écrite précisant les consignes d'éviction allergénique et les conditions d'utilisation de l'adrénaline, de fournir un courrier détaillant les circonstances de survenue de la réaction (allergène, dose, lieu, voie), les symptômes subjectifs et les signes cliniques avec leur chronologie, les facteurs associés — effort, prise de médicaments, fièvre, etc. — le

Tableau 4

Questions non résolues sur la prescription des stylos auto-injectables d'adrénaline.

Questions non résolues

- Un stylo d'adrénaline est-il nécessaire pour un patient ayant un asthme contrôlé (avec ou sans traitement) ou présentant des comorbidités allergiques quel que soit l'allergène ?
- Quels patients aux antécédents d'allergie aux hyménoptères en cours de désensibilisation ou déjà désensibilisés devraient bénéficier d'un stylo d'adrénaline ?
- Un patient ayant un antécédent d'allergie alimentaire sans anaphylaxie associé à une élévation de la tryptase sérique de base ou une mastocytose doit-il avoir un stylo d'adrénaline ?
- Quel est le nombre optimum de stylos d'adrénaline nécessaires pour un patient prenant en compte ses particularités ?
- En particulier, combien de stylos d'adrénaline proposer aux patients obèses ?
- Quel dispositif recommander aux enfants dont le poids est inférieur à 7-8 kg ?
- Quelle modalité de recours aux soins et de surveillance proposer aux familles ayant utilisé leur stylo d'adrénaline hors structure de soins avec une bonne évolution ?

traitement et l'évolution des signes, les résultats des examens biologiques (tryptase) [5,53]. Il est nécessaire d'inciter le patient ou sa famille à programmer une consultation spécialisée dans les meilleurs délais et de bénéficier idéalement d'une filière de soins organisée. Ces recommandations sont rappelées par la Haute Autorité de santé (<http://www.has-sante.fr>) [54].

Du point de vue des patients, la trousse d'urgence est encore trop souvent oubliée dans la vie quotidienne et lors des déplacements du patient. Le recours à l'adrénaline reste aussi insuffisant chez des patients disposant déjà d'un kit d'urgence, par méconnaissance des signes de l'anaphylaxie, par peur de l'utilisation du stylo d'adrénaline, crainte de la douleur d'une piqûre ou des effets secondaires éventuels. Il reste indispensable de rappeler qu'il n'existe aucune contre-indication pour l'utilisation d'adrénaline par voie intramusculaire dans l'anaphylaxie, y compris chez le sujet âgé ou porteur de maladie cardiovasculaire, le bénéfice de l'injection d'adrénaline intramusculaire est supérieur aux risques. L'utilisation chez l'enfant est a fortiori sans danger par voie intramusculaire. En Suède, Hellstrom et al. ont même initié des séances éducatives pendant lesquelles une injection intramusculaire était réalisée chez l'enfant par un des parents à l'aide d'un stylo auto-injectable non factice [5]. Il faut néanmoins avertir les patients et les familles des symptômes ressentis fréquemment mais de façon très transitoire après l'injection d'adrénaline (tremblements, nausées, pâleur, céphalées...). L'éducation thérapeutique, en séance individuelle ou collective, doit accompagner toute prescription d'adrénaline [55]. Elle doit être individualisée et ajustée au fur et à mesure du suivi et des éventuels accidents allergiques. Il faut rappeler au patient la nécessité de conserver sur lui en permanence la trousse d'urgence, à défaut le stylo d'adrénaline, de vérifier les dates de péremption des médicaments de la trousse d'urgence et de conserver le stylo d'adrénaline à température ambiante en vérifiant le caractère limpide et incolore de la solution d'adrénaline.

## 5. Questions non résolues

Certaines indications sont absolues et consensuelles. D'autres indications relatives sont à évaluer au cas par cas par le spécialiste. Des études complémentaires sont nécessaires pour mieux préciser et valider l'intérêt d'une prescription en prévention dans certaines situations à risque très fréquentes : les antécédents d'asthme et de comorbidités atopiques, l'adolescence, les pathologies mastocytaires et l'élévation de la tryptase sérique de base, la nature des allergènes alimentaires, etc. (Tableau 4). L'impact médico-économique de la prescription des stylos d'adrénaline dans la communauté doit aussi être évalué.

## 6. Conclusion

Après la diffusion des nouvelles recommandations de l'EAACI sur l'anaphylaxie, nous proposons d'actualiser les recommandations françaises sur les indications de prescription d'adrénaline de secours, les indications de prescription éventuelle d'un stylo auto-injectable supplémentaire. La diversité des pratiques médicales et des situations motivant la prescription d'une trousse d'urgence en cas de réaction allergique nous incite à diffuser ces recommandations à l'ensemble des intervenants médicaux, aux patients, à leurs familles, aux personnels d'accueil de la petite enfance, en milieu scolaire et en restauration collective. À terme, il sera utile d'évaluer l'impact de ces propositions dans la prise en charge de l'anaphylaxie ou des situations à risque d'anaphylaxie.

### Annexe 1.

Groupe de travail Anaphylaxie de la Société française d'allergologie (par ordre alphabétique) : Etienne Beaudouin, Joëlle Birnbaum, Jean Charles Bonneau, Denis Charpin, Fanny Codreanu, Antoine Deschildre, Micaela Dona, Jenny Flabbée, Ytaf Larroche, Brigitte Lemauff, Sylvie Leroy, Delphine Mariotte, Catherine Meiningner, Paul Michel Mertes, Martine Morisset, Catherine Neukirch, Nhat Pham-Thi, Guillaume Pouessel, Jean-Marie Renaudin, Leila Tazi-Daoudi.

Groupe de travail Allergie alimentaire de la Société française d'allergologie (par ordre alphabétique) : Etienne Bidat, Thierry Bourrier, Michel Bouvier, Elena Bradatan, Anne Broué-Chabbert, Christine Castelain, Laure Couderc, Delphine De Boissieu, Antoine Deschildre, Martine Drouet, Virginie Doyen, Catherine Feuillet-Dassonval, Sylvie-Anne Gomez, Anne Hoppé, Virginie Jubin, Agnès Juchet, Jocelyne Just, Kai Kassmann, Clarisse Santos-Lapeyre, Sébastien Lefevre, Bénédicte Michaud, Martine Morisset, Ariane Nemni, François Payot, Hugues Piloquet, Dominique Sabouraud, Christine Sauvage, Anne-Christine Vilain, Florence Villard-Truc.

Groupe de travail Insectes piqueurs de la Société française d'allergologie (par ordre alphabétique) : Joëlle Birnbaum, Evelyne Bloch Morot, Jean Luc Bourrain, Jean Louis Brunet, Colette Chappard, Martine Drouet, Charles Dzvinga, Bruno Girodet, Marie Thérèse Guinépain, Nicolas Hutt, Claude Lambert, François Lavaud, Catherine Neukirch, Nhan



Pham-Thi, Jean Marc Rame, Claire Schwartz, Isabelle Sullerot, Xavier Van Der Brempt.

## Références

- [1] Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56:813–24.
- [2] Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Bock SA, Schmitt C, Bass R, Chowdhury BA, et al. Symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:584–91.
- [3] Panesar SS, Javad S, de Silva D, Nwaru BI, Hickstein L, Muraro A, et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy* 2013;68:1353–61.
- [4] Commission tripartite. Conditions d'établissement d'un projet d'accueil individualisé en cas de risque d'urgences allergiques alimentaires. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2003;43:415–8.
- [5] Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014;69:1026–45.
- [6] Pouessel G, Beaudouin E, Renaudin JM, Drumez E, Moneret-Vautrin DA, Deschildre A. Pratiques et adhésion aux recommandations pour la prescription des dispositifs auto-injectables d'adrénaline : enquête auprès des allergologues du réseau allergeo-vigilance. *Rev Fr Allergol* 2016;56:3–9.
- [7] Bidat E. Commentaires à : conditions d'établissement d'un projet d'accueil individualisé en cas de risque d'urgences allergiques alimentaires. *Rev Fr Allergol* 2004;44:486–7.
- [8] Pascal M, Muñoz-Cano R, Reina Z, Palacín A, Vilella R, Picado C, et al. Lipid transfer protein syndrome: clinical pattern, cofactor effect and profile of molecular sensitization to plant-foods and pollens. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1529–39.
- [9] Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1144–50.
- [10] Pumphrey RS, Gowland MH. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999–2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1018–9.
- [11] Turner PJ, Gowland MH, Sharma V, Ierodiakonou D, Harper N, Garcez T, et al. Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: an analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992–2012. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:956–63.
- [12] Calvani M, Cardinale F, Martelli A, Muraro A, Pucci N, Savino F, et al. Risk factors for severe pediatric food anaphylaxis in Italy. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:813–9.
- [13] González-Pérez A, Aponte Z, Vidaurre CF, Rodríguez LA. Anaphylaxis epidemiology in patients with and patients without asthma: a United Kingdom database review. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1098–104.
- [14] Summers CW, Pumphrey RS, Woods CN, McDowell G, Pemberton PW, Arkwright PD. Factors predicting anaphylaxis to peanuts and tree nuts in patients referred to a specialist. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:632–63.
- [15] Moneret-Vautrin DA. Épidémiologie de l'allergie alimentaire. *Rev Fr Allergol* 2008;48:171–8.
- [16] Worm M, Moneret-Vautrin A, Scherer K, Lang R, Fernandez-Rivas M, Cardona V, et al. First European data from the network of severe allergic reactions (NORA). *Allergy* 2014;69:1397–404.
- [17] Brown SG, Stone SF, Fatovich DM, Burrows SA, Holdgate A, Celenza A, et al. Anaphylaxis: clinical patterns, mediator release, and severity. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1141–9.
- [18] de Blic J, Deschildre A. Groupe de Recherche sur les Avancées en Pneumopédiatrie (GRAPP). Suivi de l'enfant asthmatique : définition et outils de mesure. *Rev Mal Respir* 2008;25:695–704.
- [19] Ruëff F, Vos B, Oude Elberink J, Bender A, Chatelain R, Dugas-Breit S, et al. Predictors of clinical effectiveness of Hymenoptera venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2014;44:736–46.
- [20] Valent P. Risk factors and management of severe life-threatening anaphylaxis in patients with clonal mast cell disorders. *Clin Exp Allergy* 2014;44:914–20.
- [21] Sahiner UM, Yavuz ST, Buyuktiryaki B, Cavkaytar O, Arik Yilmaz E, Tuncer A, et al. Serum basal tryptase levels in healthy children: correlation between age and gender. *Allergy Asthma Proc* 2014;35:404–8.
- [22] Ruëff F, Przybilla B, Bilò MB, Müller U, Scheipl F, Aberer W, et al. Serum basal tryptase levels in healthy children: correlation between age and gender. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase—A study of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1047–54.
- [23] Bonadonna P, Lombardo C, Zanotti R. Mastocytosis and allergic diseases. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014;24:288–97.
- [24] Zanotti R, Lombardo C, Passalacqua G, Caimmi C, Bonifacio M, De Matteis G, et al. Clonal mast cell disorders in patients with severe Hymenoptera venom allergy and normal serum tryptase levels. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:135–9.
- [25] Sahiner UM, Yavuz ST, Buyuktiryaki B, Cavkaytar O, Yilmaz EA, Tuncer A, et al. Serum basal tryptase may be a good marker for predicting the risk of anaphylaxis in children with food allergy. *Allergy* 2014;69:265–8.
- [26] Birnbaum J. Allergie aux venins d'hyménoptères. Qui, comment et combien de temps désensibiliser ? *Rev Fr Allergol* 2005;45:489–92.
- [27] Golden DB, Moffitt J, Nicklas RA, Freeman T, Graft DF, Reisman RE, et al. Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update 2011. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:852–4.
- [28] Krishna MT, Ewan PW, Diwakar L, Durham SR, Frew AJ, Leech SC, et al. Diagnosis and management of hymenoptera venom allergy: British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI) guidelines. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1201–20.
- [29] Boyle RJ, Elremeli M, Hockenhull J, Cherry MG, Bulsara MK, Daniels M, et al. Venom immunotherapy for preventing allergic reactions to insect stings. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23076950> [2012 Oct 17;10:CD008838.pub2].
- [30] Ross RN, Nelson HS, Finegold I. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of hymenoptera venom hypersensitivity: a meta-analysis. *Clin Ther* 2000;22:351–8.
- [31] Hockenhull J, Elremeli M, Cherry MG, Mahon J, Lai M, Darroch J, et al. A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of Pharmedin® for the treatment of bee and wasp venom allergy. *Health Technol Assess* 2012;16:1–110 [III–IV].
- [32] Ludman SW, Boyle RJ. Stinging insect allergy: current perspectives on venom immunotherapy. *J Asthma Allergy* 2015;8:75–86.
- [33] Oude Elberink JN, De Monchy JG, Van Der Heide S, Guyatt GH, Dubois AE. Venom immunotherapy improves health-related quality of life in patients allergic to yellow jacket venom. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:174–82.
- [34] Oude Elberink JN, van der Heide S, Guyatt GH, Dubois AE. Analysis of the burden of treatment in patients receiving an EpiPen for yellow jacket anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:699–704.
- [35] Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Flabbee J, Beaudouin E, Kanny G. Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. *Allergy* 2005;60:443–51.
- [36] Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:587–93.
- [37] Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:191–3.
- [38] Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001–2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1016–8.
- [39] Järvinen KM, Sicherer SH, Sampson HA, Nowak-Węgrzyn A. Use of multiple doses of epinephrine in food-induced anaphylaxis in children. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:133–8.
- [40] Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal YM, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J* 2014;7:9.

- [41] Xu YS, Kastner M, Harada L, Xu A, Salter J, Wasserman S. Anaphylaxis-related deaths in Ontario: a retrospective review of cases from 1986 to 2011. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014;10:38.
- [42] Simons FE, Chan ES, Gu X, Simons KJ. Epinephrine for the out-of-hospital (first-aid) treatment of anaphylaxis in infants: is the ampule/syringe/needle method practical? *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:1040–4.
- [43] Schwirtz A, Seeger H. Comparison of the robustness and functionality of three adrenaline auto-injectors. *J Asthma Allergy* 2012;5:39–49.
- [44] Bewick DC, Wright NB, Pumphrey RS, Arkwright PD. Anatomic and anthropometric determinants of intramuscular versus subcutaneous administration in children with epinephrine autoinjectors. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:692–4.
- [45] Stecher D, Bulloch B, Sales J, Schaefer C, Keahey L. Epinephrine auto-injectors: is needle length adequate for delivery of epinephrine intramuscularly? *Pediatrics* 2009;124:65–70.
- [46] Bhalla MC, Gable BD, Frey JA, Reichenbach MR, Wilber ST. Predictors of epinephrine autoinjector needle length inadequacy. *Am J Emerg Med* 2013;31:1671–6.
- [47] Tsai G, Kim L, Nevis IF, Dominic A, Potts R, Chiu J, et al. Auto-injector needle length may be inadequate to deliver epinephrine intramuscularly in women with confirmed food allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014;10:39.
- [48] European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2015 section 1. Executive summary. *Resuscitation* 2015;95:1–80.
- [49] Halbrich M, Mack DP, Carr S, Watson W, Kim H. CSACI: position statement: epinephrine auto-injectors and children < 15 kg. *Asthma Allergy Clin Immunol* 2015;11:20.
- [50] Westermann-Clark E, Fitzhugh DJ, Lockey RF. Increasing cost of epinephrine autoinjectors. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:822–3.
- [51] Derinoz O, Bakirtas A, Arga M, Catal F, Ergöçen S, Turktas I, et al. Pediatricians manage anaphylaxis poorly regardless of episode severity. *Pediatr Int* 2014;56:323–7.
- [52] Wang J, Young MC, Nowak-Węgrzyn A. International survey of knowledge of food-induced anaphylaxis. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:644–50.
- [53] [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1695744/fr/conduite-a-tenir-apres-le-traitement-d-urgence-d-une-suspicion-d-anaphylaxie](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1695744/fr/conduite-a-tenir-apres-le-traitement-d-urgence-d-une-suspicion-d-anaphylaxie).
- [54] Hellstrom A, Eriksson K, Efraimsson EO, Svedmyr J, Borres MP. Assessment of self-administered epinephrine during a training session. *Acta Paediatr* 2011;100:e34–5.
- [55] Bidat E, El Zoobi M, Benoist G, Feuillet Dassonval C. La trousse d'urgence de l'anaphylaxie : comment éduquer les patients ? *Rev Fr Allergol* 2014;54:203–6.