



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com

Revue française d'allergologie xxx (2017) xxx–xxx

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Mise au point

Auto-injecteurs d'adrénaline : quel dosage ? Position du groupe de travail anaphylaxie sous l'égide de la Société française d'allergologie

Adrenaline auto-injectors: What dose? Position statement by the anaphylaxis working group of the French Allergology Society

G. Pouessel^{a,*,b}, E. Beaudouin^c, Groupe de travail « Anaphylaxie » de la Société française d'allergologie¹

^a Service de pédiatrie, pavillon médicochirurgical de pédiatrie, 59056 Roubaix, France

^b Unité de pneumologie et allergologie pédiatriques, université Lille 2, CHRU de Lille, hôpital Jeanne de Flandre, 59037 France

^c Service d'allergologie, centre hospitalier de Émile-Durkheim, 88021 Epinal cedex, France

Reçu le 16 mai 2018 ; accepté le 31 mai 2018

Résumé

Le traitement de l'anaphylaxie en pratique courante repose, en première ligne, sur l'utilisation sans délai de l'adrénaline par voie intramusculaire. Les auto-injecteurs d'adrénaline permettent une injection dans des conditions d'efficacité et de sécurité optimales, mais dans une gamme de doses restreinte, entre 0,15 et 0,50 mg, par injection. Toutes les recommandations internationales sur le traitement de l'anaphylaxie en pratique courante valident une même posologie d'adrénaline de 0,01 mg/Kg de poids par injection intramusculaire (dose maximale de 0,5 mg par injection) malgré l'absence d'étude de qualité sur ce thème. Cette mise au point du groupe de travail « Anaphylaxie » de la Société française d'allergologie analyse les données actuelles concernant le traitement par adrénaline avec les auto-injecteurs, en insistant sur la problématique de la posologie.

© 2018 Publié par Elsevier Masson SAS.

Mots clés : Adrénaline ; Anaphylaxie ; Auto-injecteur ; Décès ; Posologie ; Recommandations

Abstract

Intramuscular adrenaline is the first-line treatment for anaphylaxis. Adrenaline auto-injectors allow injection under conditions of optimal efficacy and safety, but commercially available formulations are restricted to a dose range of 0.15 and 0.50 mg per injection. All the international anaphylaxis guidelines recommend the administration of intramuscular adrenaline at a dose of 0.01 mg/Kg of body weight, with a maximum dose of 0.5 mg per injection, despite the lack of evidence-based data. This position statement, prepared by the Anaphylaxis working group of the French Allergology Society, attempts to analyse current data regarding the use of adrenaline auto-injectors as treatment of anaphylaxis with, in particular, emphasis on the dosage issue.

© 2018 Published by Elsevier Masson SAS.

Keywords: Adrenaline; Anaphylaxis; Auto-injector; Death; Dose; Recommendations

* Auteur correspondant.

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

¹ Groupe de travail « Anaphylaxie » de la Société française d'allergologie : J. Birnbaum, J. Corriger, L. Couderc, A. Deschildre, M. Dona, J.A. Flabbée, J. Just, S. Lefevre, S. Leroy, D. Mariotte, C. Meininger, P.M. Mertes, C. Neukirch, J.M. Renaudin, L. Tanno.

Le traitement de l'anaphylaxie en pratique courante, en dehors d'un contexte périopératoire, repose en première ligne sur l'utilisation sans délai de l'adrénaline par voie intramusculaire (IM). Les dispositifs auto-injecteurs d'adrénaline (AIA) sont conçus pour permettre d'administrer rapidement l'adrénaline par voie IM dans des conditions d'efficacité et de sécurité optimales, y compris par des non-soignants, avec un dosage adapté. Le retard à l'utilisation d'adrénaline dans une situation d'anaphylaxie est responsable de complications et accroît la mortalité [1,2]. Les principaux facteurs déterminant l'efficacité du traitement de l'anaphylaxie sont la précocité du traitement par adrénaline, dès les premiers signes de l'anaphylaxie, la nécessité d'une posologie adaptée, et la réalisation d'une injection IM, dans l'idéal sur la face antéro-latérale de la cuisse.

Les indications pour la prescription des AIA ont fait l'objet de recommandations de la Société française d'allergologie en adéquation avec les recommandations européennes [3,4]. En France, quatre AIA sont actuellement commercialisés : Anapen® (exploitant Bioprojet Pharma, fabricant Vetter Pharma-Fertigung GMBH & CO. KG, Allemagne), Emerade® (exploitant Bausch + Lomb, fabricant Rechon Lifesciences AB, Suède), EpiPen® (exploitant Mylan, fabricant Meda Pharma GMBH & CO. KG, Allemagne) et Jext® (exploitant ALK-ABELLÓ, fabricant ALK-ABELLO A/S, Danemark). D'autres AIA sont commercialisés dans le monde Auvi-Q® aux États-Unis, Epi-nephrine injection, USP auto-injector® (Lineage therapeutics), Allerject® (Sanofi Canada) aux États-Unis et au Canada, par exemple. Ces autres AIA ne sont pas distribués en France actuellement. Si la commission de transparence de la Haute Autorité de santé considère que le service médical rendu par chacun de ces dispositifs est important dans le traitement de l'anaphylaxie, elle considère néanmoins que les spécialités (Emerade®, EpiPen®, Jext®) n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'Anapen® qui existait antérieurement.

Deux dosages d'AIA étaient disponibles jusqu'à présent : 0,15 mg et 0,30 mg. Dernièrement, un nouvel AIA (Emerade®) propose en plus des dosages précédents un dosage à 0,5 mg. Ce nouveau dispositif et ce nouveau dosage sont aujourd'hui commercialisés en France, Suède, Allemagne, Angleterre, Irlande, Pays-Bas, République Tchèque et Espagne.

1. Quelle est la posologie adéquate d'adrénaline dans l'anaphylaxie ?

Les recommandations internationales dans le traitement de l'anaphylaxie valident une posologie de 0,01 mg/Kg de poids (dose maximale de 0,5 mg par injection d'adrénaline) par injection intramusculaire (IM) d'adrénaline [4–6]. La posologie précise nécessaire pour traiter une anaphylaxie n'est, cependant, pas connue. Ces recommandations partagées par de nombreuses sociétés savantes (américaine, canadienne, européenne, anglaise, française) s'appuient sur des données empiriques d'experts malgré des études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques [4–6]. Le libellé de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) des AIA prévoit l'utilisation du dosage 0,15 mg pour des enfants de poids entre 15 et 30 Kg, et celui de

0,30 mg pour des enfants de poids > 30 Kg et les adultes. Dans les recommandations nord-américaines, européennes et françaises, la bonne tolérance de l'adrénaline par voie IM chez l'enfant justifie même le choix d'un dosage de 0,30 mg dès le poids de 25 Kg [4,6]. L'Académie européenne d'allergologie et d'immunologie clinique et la Société française d'allergologie recommandent également 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 [3,4,6]. Ces recommandations hors du libellé de l'AMM s'appuient uniquement sur des avis d'experts.

Les recommandations de l'European Resuscitation Council proposent une posologie de 0,15 mg avant 6 ans, de 0,30 mg entre 6 et 12 ans et de 0,50 mg après 12 ans [7]. Le British National Formulary et de la British Society for Allergy and Clinical Immunology recommandent la posologie de 0,15 mg entre 6 mois et 6 ans, 0,30 mg entre 6 et 12 ans et 0,5 mg après 12 ans, lorsque l'administration est effectuée par des professionnels de santé [8]. Pour une auto-injection, la posologie est de 0,15 mg chez les enfants de moins de 30 Kg, y compris chez ceux de poids < 15 Kg (sans AMM), de 0,30 mg chez les adultes et enfants > 30 Kg, de 0,50 mg chez les adultes et enfants > 12 ans [8]. En France, le libellé de l'AMM pour l'AIA dosé à 0,50 mg prévoit une utilisation chez l'adulte ou l'adolescent de poids > 60 Kg. Les experts du groupe de travail « Anaphylaxie » de la Société française d'allergologie valident cette AMM.

2. Quelles propositions pour les nourrissons de poids inférieur à 7,5 Kg ?

Il n'existe pas, actuellement, d'auto-injecteur dont le dosage est adapté aux nourrissons de faible poids (< 7,5 Kg). En novembre 2017, aux États-Unis, la Food and Drug Administration (FDA) a émis un avis favorable sur la mise à disposition d'un auto-injecteur Auvi-Q® dont la posologie sera de 0,1 mg et la longueur d'aiguille plus courte. En France, la Haute Autorité de santé recommandait déjà en 2003, une forme d'auto-injecteur permettant de délivrer 0,10 mg pour couvrir une tranche d'âge < 4 ans (poids < 15 Kg). La Société canadienne d'allergologie et d'immunologie comme la Société britannique d'allergologie et d'immunologie clinique recommandent la prescription d'un auto-injecteur d'adrénaline à 0,15 mg pour les patients de moins de 15 Kg [9]. Le pédiatre et/ou l'allergologue doit évaluer la balance bénéfice-risque, au cas-par-cas, d'une prescription d'un auto-injecteur à 0,15 mg chez les enfants de moins de 7,5 Kg selon le contexte, les antécédents, la nature des réactions antérieures et des allergènes, les facteurs de risque et le milieu de vie (proximité ou non de structures de soins adaptées).

Les alternatives envisageables, à défaut d'auto-injecteur, sont de prescrire une ampoule d'adrénaline, une seringue et une aiguille, voire une seringue préremplie par le pharmacien à la posologie nécessaire [10]. La posologie d'adrénaline IM est alors de 0,01 mL/Kg de poids (dilution 1 mg/mL). 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, conduisent à privilégier en première intention les dispositifs auto-injecteurs dès que possible [11]. Une étude a

également montré les difficultés qu'ont les parents et les soignants à reconstituer rapidement une seringue d'adrénaline à la bonne dose dans un délai court, dans un contexte évident de stress [12]. Kerddonfak et al. ont néanmoins montré la stabilité et la stérilité de seringues préremplies à la demande après trois mois [13]. Cette option de seringues d'adrénaline préremplies à la posologie adéquate n'est, cependant, pas recommandée actuellement.

3. La dose d'adrénaline injectée pour une anaphylaxie avec un AIA n'est pas le seul facteur déterminant l'efficacité de l'injection

Si la dose d'adrénaline injectée est importante pour le traitement de l'anaphylaxie, d'autres facteurs jouent un rôle important dans la réponse thérapeutique : précocité de l'injection d'adrénaline, qualité de l'injection en IM (longueur et diamètre de l'aiguille, pression exercée, force de propulsion, épaisseur du tissu adipeux, site de l'injection IM).

L'injection d'adrénaline par voie IM doit être précoce. Dans l'étude de Pumphrey analysant 37 décès par anaphylaxie alimentaire au Royaume-Uni, le délai médian de l'arrêt cardiorespiratoire était de 30 minutes après l'exposition à l'aliment (extrêmes : 6–360 minutes) et seulement 8 patients recevaient l'adrénaline avant l'arrêt cardiorespiratoire [2]. Une analyse complémentaire a été publiée par la même équipe portant sur 48 patients décédés d'une anaphylaxie alimentaire entre 1996 et 2006 : si 19 d'entre eux avaient eu une prescription antérieure d'un AIA seulement 9 avaient utilisé leur AIA de façon adéquate [14]. Aux États-Unis, parmi 31 patients décédés d'une anaphylaxie alimentaire entre 2001 et 2006, seulement 4 avaient eu un accès précoce à l'adrénaline injectable [1]. En France, entre 2002 et 2017, 16 décès par anaphylaxie alimentaire ont été enregistrés par le réseau d'allergo-vigilance et un AIA n'a été utilisé précocement que dans 4 cas [15].

La voie IM est la voie d'administration recommandée pour le traitement initial de l'anaphylaxie, en dehors de la situation particulière d'une réaction périopératoire. Cette voie doit être préférée à l'injection sous-cutanée en raison de pics de concentration atteints plus rapidement par cette voie, à la fois chez l'enfant et l'adulte [12,16]. La voie IM doit aussi être préférée à la voie intraveineuse (IV) en raison des risques d'effets secondaires beaucoup moins fréquents [17]. Ainsi les données de 301 adultes recevant au total 362 injections d'adrénaline (68 % par auto-injecteur, 20 % par voie IM sans auto-injecteur, 8 % par voie sous-cutanée, 3 % par voie IV) ont été analysées en terme de complications cardiovasculaires. Des effets cardiovasculaires étaient notés pour 3 des 30 doses délivrées par voie IV et 4 des 316 doses délivrées par voie IM (10 % versus 1,3 %, OR 8,7 ; IC 95 % : 1,8–40,7 ; $p=0,006$). Une dose trop élevée était aussi notée pour 4 des 30 injections délivrées IV, mais aucune pour les doses IM. En situation de choc sévère ou d'arrêt cardiorespiratoire, en revanche, l'absence de circulation sanguine rend la voie intramusculaire peu efficace et le traitement repose alors sur les recommandations de prise en charge de l'arrêt cardiorespiratoire avec l'adrénaline administrée par voie IV, voire intra-osseuse [4,18].

Le site préférentiel d'injection IM reste la cuisse dans sa partie moyenne antéro-latérale dans l'ensemble des recommandations internationales, chez l'enfant et l'adulte [4,6]. Dans une population de 13 adultes âgés de 18 à 35 ans, le pic de concentration plasmatique d'adrénaline était plus important après une injection IM dans la cuisse par rapport à une injection IM ou SC dans le deltoïde [12].

Pour atteindre la diffusion dans le muscle, la longueur de l'aiguille joue un rôle important, mais elle n'est, cependant, pas le seul facteur. Il existe actuellement une controverse sur le risque d'injection d'adrénaline sous-cutanée, a priori moins efficace, en cas d'utilisation d'aiguilles plus courtes, voire d'injection intra-osseuse pour des aiguilles longues pour des enfants de petit poids [19–23]. La longueur de l'aiguille varie selon le dispositif : 10 mm pour Anapen[®] 0,15 et 0,30 mg, 15 mm pour Jext[®] 0,15 et 0,30 mg, 12,5 mm pour Epipen[®] 0,15 mg et 15,5 mm pour Epipen[®] 0,3 mg, 16 mm pour Emerade[®] 0,15, 23 mm pour Emerade[®] 0,3 mg et 0,50 mg (informations fournies par le fabricant et ANSM). Cependant, les longueurs des aiguilles précisées dans les études sont parfois différentes. Dans l'étude de Schwirtz et al., 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[®] [24].

La qualité de l'injection et notamment la pression exercée sur le membre lors de l'injection, le type de dispositif auto-injecteur (cartouche ou seringue) et donc la propulsion de l'adrénaline, le diamètre de l'aiguille (27G pour Anapen[®] et 22G pour les autres AIA) impactent aussi la vitesse et la profondeur à laquelle l'adrénaline va pénétrer dans les tissus [21,22,25,26]. La comparaison d'un dispositif à un autre est donc compliquée, car de nombreux paramètres doivent être pris en compte. Duvauchelle et al. ont comparé la profondeur d'injection dans la cuisse sur deux sites et les pics plasmatiques d'adrénaline entre Anapen[®] 0,3 mg (10 mm) et une seringue préremplie utilisée avec une aiguille de 25,4 mm chez des volontaires sains, 18 hommes non obèses et 12 femmes obèses [27]. Les injections diffusaient dans le compartiment intramusculaire chez les hommes non obèses pour les deux modalités d'injection, mais les injections étaient dans le compartiment sous-cutané chez 10 des 12 femmes obèses avec Anapen[®]. Le premier pic plasmatique d'adrénaline était obtenu 10 minutes après l'injection ; la concentration plasmatique maximale d'adrénaline et l'aire sous la courbe étaient plus importantes avec l'Anapen[®] que pour l'injection avec seringue et aiguille chez les hommes non obèses. Pour le second pic plasmatique, il n'existait pas de différence pharmacocinétique entre les deux types d'injections. De façon notable, les données pharmacologiques montrent que le pic plasmatique, la concentration et l'aire sous la courbe de l'adrénaline mesurés après une injection avec Anapen[®] dans le tissu sous-cutané chez les femmes obèses sont comparables à celles d'une injection intramusculaire.

L'ergonomie et la facilité d'utilisation pour le patient, non-soignant, voire pour le témoin d'une situation d'anaphylaxie sont également des facteurs déterminants dans le choix de prescription d'un AIA [28]. Différents aspects distinguent les AIA les uns des autres sur le plan ergonomique : choix des couleurs, mentions écrites, nombre d'étapes de manipulation pour réali-

ser l'injection, sens d'injection après avoir ôté le bouchon de sécurité, protection ou non de l'aiguille après utilisation.

4. Combien d'injection d'adrénaline sont-elles habituellement nécessaires pour traiter une anaphylaxie ?

Les recommandations internationales et françaises pour le traitement de l'anaphylaxie en médecine d'urgence prévoient le recours à une nouvelle injection d'adrénaline IM, à la même posologie, dans un délai de 5 à 10 minutes après une première injection en l'absence de réponse clinique suffisante[4–6]. Six à 19 % pour cent des enfants recevant de l'adrénaline pour une anaphylaxie nécessitent une deuxième injection [29,30]. La nécessité d'une injection supplémentaire est habituellement liée à la survenue d'une anaphylaxie sévère, à une évolution rapide des symptômes, à l'inefficacité d'une première injection (retard à la première injection posologie inadaptée, injection initiale sous-optimale), à des réactions biphasiques ou à une anaphylaxie « protractée » (« protracted anaphylaxis » des Anglo-saxons).

Les réactions biphasiques sont définies comme la survenue de nouveaux signes ou symptômes d'allergie plusieurs heures après la résolution des symptômes initiaux malgré l'absence d'une réexposition ultérieure à l'allergène. La fréquence de ces réactions varierait entre 3 et 20 % des patients vus aux urgences ou dans les cliniques spécialisées en allergologie [31]. Dans une méta-analyse, Lee et al. ont calculé une fréquence de survenue des réactions biphasiques à 5 % et un délai médian de 11 heures (extrêmes : 0,2–72 heures) après les premiers signes d'anaphylaxie [31]. Le risque de réaction biphasique était plus élevé pour un trigger inconnu (OR 1,72 ; IC 95 % : 1,0–2,95), en cas d'hypotension initiale (OR 2,18 ; IC 95 % : 1,14–4,15). Au contraire, ce risque était diminué en cas d'allergène alimentaire. Dans cette méta-analyse, ni les antécédents d'asthme ou de bronchospasme initial, ni le recours aux corticoïdes n'influençaient la survenue des réactions biphasiques. Le plus souvent, la réaction biphasique est moins grave que la réaction initiale [31]. Cependant, Sampson et al. ont décrit une série de réactions biphasiques sévères, fatales ou non, chez des enfants dans les 2 heures suivant la réaction initiale [32]. Järvinen et al. ont aussi analysé le nombre d'injections d'adrénaline administrées par des familles d'enfants suivis pour une allergie dans un centre de référence à partir de questionnaires [33]. Sur 95 injections d'adrénaline pour 78 enfants, 12 (13 %) enfants recevaient deux doses et 6 (6 %) 3 doses. Les enfants recevant plus d'une dose avaient plus souvent un antécédent d'asthme ($p = 0,027$). Le risque d'une injection supplémentaire n'était pas corrélé au surpoids ou à une obésité. Dans une étude portant sur 789 cas d'anaphylaxie, les patients sous β -bloquant (11 %) ne recevaient pas plus souvent une injection supplémentaire d'adrénaline que ceux ne recevant pas de β -bloquant [34].

Il est indispensable de rappeler qu'il n'existe aucune contre-indication à l'utilisation d'adrénaline par voie intramusculaire dans l'anaphylaxie. Le bénéfice de l'injection d'adrénaline par voie intramusculaire est supérieur aux risques en cas d'anaphylaxie, y compris chez le sujet âgé ou porteur de maladie cardiovasculaire. Il faut néanmoins avertir le patient

et son entourage des symptômes ressentis fréquemment, mais de façon très transitoire après l'injection d'adrénaline (tremblements, nausées, pâleur, céphalées...).

5. Une éducation thérapeutique du patient doit accompagner toute prescription d'un auto-injecteur d'adrénaline

Malgré une amélioration des pratiques, moins de la moitié des patients qui ont eu une prescription d'un AIA savent utiliser correctement leur dispositif [8]. L'éducation thérapeutique du patient doit accompagner toute prescription d'un AIA et avoir pour objectifs au minimum : savoir conserver et manipuler correctement son AIA, savoir dans quelles indications l'utiliser, installer le patient dans la position adéquate, savoir appeler ensuite les secours.

Ainsi, il faut rappeler au patient la nécessité de conserver sur lui en permanence la trousse d'urgence, de vérifier les dates de péremption, de respecter les conditions de conservation (à température ambiante) et de vérifier l'aspect du liquide qui doit rester incolore et limpide, sans précipité. La manipulation avec un AIA factice doit être montrée et répétée fréquemment, même pour un patient suivi de longue date. Un protocole d'urgence personnalisé en cas de réaction allergique doit être remis, expliqué et commenté avec le patient, puis actualisé au fil du suivi.

Le patient recevant l'injection d'adrénaline doit être installé de façon confortable sans mobilisation intempestive, en respectant la position allongée en Trendelenburg en cas d'atteinte cardiovasculaire prédominante, en position demi-assise en cas d'atteinte respiratoire prédominante [6]. Chez l'enfant surtout, le membre inférieur doit être maintenu lors de l'injection comme pour une vaccination. De rares accidents ont été décrits dans la manipulation des différents AIA : injections d'adrénaline dans la pulpe du pouce sans séquelle liées au fait d'utiliser l'auto-injecteur à l'envers, lacérations des tissus cutanés lors de l'injection chez des enfants dont le membre n'était pas maintenu lors de l'injection (Epipen®) [35]. Enfin, des cas de défaut de déclenchement d'un dispositif (Epipen®) ont été rapportés à la FDA et incriminés dans le décès de patients (www.bloomberg.com).

En conclusion, il est urgent de proposer des études scientifiques de qualité permettant de valider les recommandations internationales actuelles basées sur les avis d'experts concernant la posologie de l'adrénaline par voie IM, dans le traitement de l'anaphylaxie. Des études validant l'intérêt des AIA pour le traitement de l'anaphylaxie en vie réelle sont également nécessaires. La mise à disposition d'AIA avec une dose d'adrénaline de 0,5 mg est une avancée. Une éducation thérapeutique spécifique doit permettre au patient et à la famille d'un enfant allergique d'acquérir les connaissances et le savoir-être pour reconnaître et traiter une réaction allergique avec un AIA. Les médecins, allergologues et urgentistes en premier lieu, doivent être convaincus de l'intérêt de l'adrénaline dans l'anaphylaxie [36]. Certaines innovations possibles sont en cours d'évaluation : instructions vocales guidant l'injection, dosage et longueur d'aiguille adaptés aux nourrissons, miniaturisation des dispositifs... Des études

sont également en cours pour évaluer la faisabilité et l'efficacité de l'administration d'adrénaline par voie sublinguale [37].

Déclaration de liens d'intérêts

Dans les cinq dernières années, le Dr Pouessel déclare avoir pour conflits d'intérêt : interventions ponctuelles (activités de conseil pour Bausch + Lomb, interventions scientifiques pour ALK-Abello, Novartis, Mylan, Bausch + Lomb), soutien financier (activités de recherche clinique pour ALK-Abello et Stallergenes), invitations pour des congrès (Bausch + Lomb, Mylan, Novartis, Stallergenes).

Dans les cinq dernières années, le Dr Beaudouin déclare avoir pour conflits d'intérêt : interventions ponctuelles (activités de conseil pour Bausch + Lomb, interventions scientifiques pour ALK-Abello, Novartis, Mylan, ThermoFisher, AstraZeneca), invitations pour des congrès (ALK-Abello).

Références

- [1] Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:191–3.
- [2] Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1144–50.
- [3] Pouessel G, Beaudouin E, Just J, 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. *Rev Fr Allergol* 2016;56:477–86.
- [4] Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas M, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014;69:1026–45.
- [5] 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(1):9. <http://dx.doi.org/10.1186/1939-4551-7-9>.
- [6] Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol* 2010;7:477–80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.06.022>.
- [7] Monsieurs KG, Nolan JP, Bossaert LL, Greif R, Maconochie IK, Nikolaou NI, et al. ERC Guidelines 2015 Writing Group. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: section 1. Executive summary. *Resuscitation* 2015;95:1–80.
- [8] Ewan P, Brathwaite N, Leech S, Luyt D, Powell R, Till S, et al. Prescribing an adrenaline auto-injector – personalized care recommended. *Clin Exp Allergy* 2016;46:1621–2.
- [9] Halbrich M, Mack DP, Carr S, Watson W, Kim H. CSACI position statement: epinephrine auto-injectors and children < 15 Kg. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2015;11:20.
- [10] Westermann-Clark E, Fitzhugh DJ, Lockey RF. Increasing cost of epinephrine autoinjectors. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:822–3.
- [11] Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. Organization anaphylaxis guidelines: summary. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:587–93.
- [12] 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.
- [13] Kerddonfak S, Manuyakorn W, Kamchaisatian W, Sasisakulporn C, Teaw-somboonkit W, et al. The stability and sterility of epinephrine prefilled syringe. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2010;28:53–7.
- [14] Pumphrey RS, Gowland MH. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999–2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1018–9.
- [15] Pouessel G, Clavier C, Labreuche J, Dorkenoo A, Renaudin JM, Lejeune S, et al. Mortalité par anaphylaxie en France métropolitaine : analyse des données nationales de 1979 à 2011. *Rev Fr Allergol* 2017;57:525–32.
- [16] Simons FE, Roberts JR, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:33–7.
- [17] Campbell RL, Bashore CJ, Lee S, Bellamkonda VR, Li JT, Hagan JB, et al. Predictors of repeat epinephrine administration for emergency department patients with anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:576–84.
- [18] Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, Dimov V, Ebisawa M, El-Gamal YM, et al. World Allergy Organization 2012 update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:389–99.
- [19] Song TT, Lieberman P. Epinephrine auto-injector needle length: what is the ideal length? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2016;16:361–5.
- [20] Song TT, Worm M, Lieberman P. Anaphylaxis treatment: current barriers to adrenaline auto-injector use. *Allergy* 2014;69:983–91.
- [21] Diacono D, Pumphrey RS, Sharma V, Arkwright PD. The deep fascia of the thigh forms an impenetrable barrier to fluid injected subcutaneously by autoinjectors. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:297–9.
- [22] Kim L, Nevis IF, Tsai G, Dominic A, Potts R, Chiu J, et al. Children under 15 Kg with food allergy may be at risk of having epinephrine auto-injectors administered into bone. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014;10:40.
- [23] Kim H, Dinakar C, McInnis P, Rudin D, Benain X, Daley W, et al. Inadequacy of current pediatric epinephrine autoinjector needle length for use in infants and toddlers. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;118 [719e1–725e1].
- [24] Schwartz A, Seeger H. Comparison of the robustness and functionality of three adrenaline auto-injectors. *J Asthma Allergy* 2012;5:39–49.
- [25] Frew AJ. What are the “ideal” features of an adrenaline (epinephrine) auto-injector in the treatment of anaphylaxis? *Allergy* 2011;66:15–24.
- [26] Song TT, Nelson MR, Chang JH, Engler RJ, Chowdhury BA. Adequacy of the epinephrine autoinjector needle length in delivering epinephrine to the intramuscular tissues. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:539–42.
- [27] Duvauchelle T, Robert P, Donazzolo Y, Loyau S, Orlandini B, Leheret P, et al. Bioavailability and cardiovascular effects of adrenaline administered by anapen autoinjector in healthy volunteers. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2017.09.021> [Pii: S2213-2198(17)30747-X].
- [28] Pouessel G, Beaudouin E, Renaudin JM, Moneret-Vautrin AM, Deschildre A. Allergy vigilance network. Adherence to the guidelines for adrenaline auto-injector prescription should be improved. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27:430–3.
- [29] Sicherer SH, Simons FER. Epinephrine for first-aid management of anaphylaxis. *Pediatrics* 2017;139(3) [pii: e20164006].
- [30] Grabenhenrich LB, Dölle S, Rüff F, Renaudin JM, Scherer K, Pföhler C, et al. Epinephrine in severe allergic reactions: the European Anaphylaxis Register. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018 [pii: S2213-2198(18)30126-0].
- [31] 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* 2015;3:408–16 [e1–e2].
- [32] Sampson HA, Mendelson LM, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med* 1992;327:830–4.
- [33] 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.
- [34] White JL, Greger KC, Lee S, Kahoud RJ, Li JT, Lohse CM, et al. Patients taking β -blockers do not require increased doses of epinephrine for anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018 [pii:S2213-21981830005-9].
- [35] Brown JC, Tuuri RE, Akhter S, Guerra LD, Goodman IS, Myers RRET, et al. Lacerations and embedded needles caused by epinephrine autoinjector use in children. *Ann Emerg Med* 2016;67 [307.e8–315.e8].
- [36] Lanser BJ. Allergists' use of epinephrine for food-induced anaphylaxis. Time to practice what we preach. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;120:229–31.
- [37] Rachid O, Rawas-Qalaji M, Simons KJ. Epinephrine in anaphylaxis: preclinical study of pharmacokinetics after sublingual administration of taste-masked tablets for potential pediatric use. *Pharmaceutics* 2018;10(1) [pii: E24].