



Chapitre 73

Choc anaphylactique

A. BELLOU¹, S. GIESE², M. STEFAN³, M.B. BISSCHOP⁴

Points essentiels

- La méconnaissance diagnostique de l'anaphylaxie sévère est un risque de surmortalité par absence de mise en route du traitement efficace.
- L'adrénaline reste le traitement de première ligne.
- Au décours de l'épisode aigu, la collaboration avec les allergologues est essentielle.
- L'élaboration d'un registre national devrait permettre de mieux cerner l'épidémiologie et les caractéristiques cliniques de cette pathologie (réseau Allergovigilance).

1. Introduction et définitions

Cette communication a pour objectif de rapporter les données épidémiologiques, la physiopathologie et les recommandations de prise en charge actuelles des réactions anaphylactiques graves. Le terme reconnu sur le plan international est « anaphylaxie sévère » supposant que les manifestations cliniques sont provoquées par la libération de médiateurs toxiques par les mastocytes et les basophiles.

1. Abdelouahab Bellou, Faculté de Médecine et CHRU de Rennes, 35000 Rennes, France.

E-mail : abdelouahab.bellou@chu-rennes.fr

2. Sylvia Giese, Faculté de Médecine et CHRU de Rennes, 35000 Rennes, France.

E-mail : sylvia.Giese@chu-rennes.fr

3. Marie Stefan, Faculté de Médecine et CHRU de Rennes, 35000 Rennes, France.

E-mail : m-stephan@hotmail.fr

4. Marie Bénédicte de Bisschop, Cliniques Universitaires Saint-Luc, 10, avenue Hippocrate, 1200 Bruxelles, Belgique. E-mail : marie_b01@hotmail.com

Le terme d’anaphylaxie a été introduit pour la première fois par deux français Richet et Portier en 1902 en le définissant comme une réaction systémique potentiellement létale affectant 2 ou plusieurs organes ou systèmes (1). Selon l’INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale), l’allergie représente actuellement la 4^e maladie chronique dans le monde par ordre de fréquence (classification de l’OMS) après les maladies néoplasiques, cardiovasculaires et le sida. Sa prévalence a considérablement augmenté dans les pays industrialisés au cours des 20-30 dernières années, puisqu’elle a été multipliée par 2 à 3 avec notamment une augmentation par 4 à 5 de la fréquence des formes graves et potentiellement fatales d’anaphylaxie. Classiquement, le terme « anaphylactique » est réservé aux réactions IgE-dépendantes et le terme « anaphylactoïde » aux réactions IgE-indépendantes. Ces deux types de réactions ne peuvent pas être différenciés sur le plan clinique. La World Allergy Organization qui regroupe des sociétés savantes et des organisations dédiées à l’amélioration de la prise en charge des maladies allergiques préconise d’utiliser le terme de réaction anaphylactique immunologique (IgE ou non IgE dépendante) ou non immunologique (2). Cette distinction sémantique reposant sur des données physiopathologiques ne peut pas être utilisée en situation de prise en charge en urgence au niveau préhospitalier au d’un service d’urgence. Le terme anaphylaxie est plus simple et correspond bien au processus de prise en charge en urgence où l’urgentiste est en situation de suspicion diagnostique dans laquelle il va proposer un traitement adapté sur un ensemble d’arguments cliniques. Les signes cliniques

Tableau 1 – Critères cliniques pour le diagnostic d’anaphylaxie (d’après refs 3 et 4)

Le diagnostic d’anaphylaxie est hautement probable quant au moins un des 3 critères est confirmé
<p><i>Critère 1</i> : Survenue brutale (minutes ou quelques heures) de signes pathologiques impliquant la peau et/ou les muqueuses (urticaire, prurit ou érythème, œdème des lèvres, de la langue ou de la luette) sans argument pour une exposition à un allergène. Associé à au moins un des signes suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Troubles respiratoires (dyspnée, bronchospasme, stridor, diminution du débit expiratoire de pointe, hypoxie) b) Diminution de la pression artérielle systolique (PAS < 90 mmHg) ou signes témoignant d’une dysfonction d’organe (hypotonie, syncope, incontinence)
<p><i>Critère 2</i> : Deux ou plusieurs signes après exposition à un probable allergène :</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Atteinte cutanée et ou muqueuse (urticaire, prurit ou érythème, œdème des lèvres, de la langue ou de la luette) b) Troubles respiratoires (dyspnée, bronchospasme, stridor, diminution du débit expiratoire de pointe, hypoxie) c) Baisse de la PAS < 90 mmHg ou une chute de plus de 30 % par rapport à la PAS de base chez l’adulte ou signes témoignant d’une dysfonction d’organe (hypotonie, syncope, incontinence) d) Troubles gastro-intestinaux persistants (douleur abdominale, vomissements)
<p><i>Critère 3</i> : Baisse de la PAS < 90 mmHg ou une chute de plus de 30 % par rapport à la PAS de base chez l’adulte* après exposition à un allergène connu</p>
<p>*Chez l’enfant une chute de la PAS est définie si : PAS < 70 mmHg de 1 mois à 1 an, moins de (70 mmHg + [2 x âge]) de 1 an à 10 ans, < 90mmHg de 11 ans à 17 ans</p>

observés sont (**tableau 2**) : un érythème diffus, un prurit, une urticaire, et/ou angioœdème ; un bronchospasme ; un œdème laryngé ; une hypotension ; des troubles du rythme cardiaques ; une sensation de mort imminente ; des troubles de la conscience et un choc. D'autres signes plus précoces ou concomitants peuvent être observés : picotements au niveau du nez, des yeux, du pharynx, des parties génitales, des paumes des mains et plantes des pieds ; rhinorrhée ; modification de la voix ; goût métallique dans la bouche ; nausée, vomissement, diarrhée, douleur abdominale, ballonnement abdominal ; sensation vertigineuse ; céphalées ; contractions utérines ; et sensation de chaleur. À la lumière de ces données, le terme « anaphylaxie sévère » doit être utilisé par les urgentistes. Le **tableau 1** définit précisément les conditions pour retenir ce diagnostic devant une réaction supposée allergique prise en charge en situation d'urgence.

L'hypotension artérielle n'est pas indispensable pour établir le diagnostic d'anaphylaxie. Plus les manifestations cliniques apparaissent rapidement après le contact avec l'allergène, plus le stade de sévérité est important (6) est donc indispensable de reconnaître précocement sa symptomatologie et d'en faire le diagnostic, afin d'administrer rapidement le traitement adapté. Tout retard au diagnostic et donc à la mise en route du traitement peut être préjudiciable au patient.

Tableau 2 – Symptômes et signes cliniques en cas d'anaphylaxie

Symptômes et signes en cas d'anaphylaxie
<p>Peau, tissu sous-cutané et muqueuses</p> <ul style="list-style-type: none"> – rush cutané, prurit, urticaire, angio-œdème, érythème morbilliforme – prurit, érythème et œdème périorbitaires, érythème conjonctival, larmoiement – prurit des lèvres, de la langue, du palais, des conduits auditifs externes ; œdème des lèvres, de la langue et de la lèvre – prurit palmo-plantaire et génital
<p>Système respiratoire</p> <ul style="list-style-type: none"> – prurit nasal, congestion nasale, rhinorrhée, éternuement – prurit et gêne pharyngés, dysphonie, enrouement, stridor, toux sèche en staccato – augmentation de la fréquence respiratoire ou bradypnée, dyspnée, toux, bronchospasme, diminution du Peak Flow, gêne thoracique, difficulté à parler – cyanose – arrêt respiratoire
<p>Système gastro-intestinal</p> <ul style="list-style-type: none"> – douleur abdominale, nausée, vomissement, diarrhée, dysphagie
<p>Système cardiovasculaire</p> <ul style="list-style-type: none"> – douleur thoracique – tachycardie, bradycardie (moins fréquent), autres arythmies, palpitations – hypotension, malaise, incontinence urinaire ou fécale, choc – arrêt cardiaque
<p>Système nerveux central</p> <ul style="list-style-type: none"> – aura d'une menace imminente, inquiétude, irritabilité, céphalée (type battement), altération de la conscience, vertiges, confusion, vision de tunnel
<p>Autres</p> <ul style="list-style-type: none"> – goût métallique – contractions utérines (crampes, métrorragies)

2. Épidémiologie de l'anaphylaxie sévère

La prévalence de l'anaphylaxie sévère reste mal documentée. Trois indicateurs peuvent être étudiés : la prévalence de toutes les réactions supposées allergiques dans la population générale ayant nécessité une assistance médicale ; la prévalence des réactions sévères ; la prévalence des anaphylaxies sévères mortelles. Les résultats sont encore disparates car ils sont obtenus à partir d'études dont l'approche méthodologique est différente (registres, population hospitalière, population issue de services d'urgence, population issue de réseaux, population d'enfants scolarisés) (5-18). Les études épidémiologiques estiment la prévalence cumulée des maladies allergiques (urticaire, rhino-conjonctivite allergique, maladie asthmatique, œdème de quinke et anaphylaxie) à 30 %, soit 16 à 20 millions d'allergiques en France (13). L'évaluation de l'incidence et de la prévalence de l'anaphylaxie reste difficile car elle est encore sous-diagnostiquée et peu d'études homogènes du point de vue de leur méthodologie ont été rapportées. Toutefois, les études épidémiologiques réalisées estiment une prévalence de l'anaphylaxie autour de 50 pour 100 000 habitants (20, 21, 22), mais ces chiffres sont probablement sous-estimés par défaut d'identification des allergènes et de sous-diagnostic par un manque de reconnaissance de la symptomatologie, notamment dans les formes atypiques (23). L'incidence de l'anaphylaxie est estimée à 4-50 cas pour 100 000 personnes par an (24, 25) et est en constante progression quel que soit l'âge. La prévalence de l'anaphylaxie sur une vie est estimée à 0,05 à 2 % (22, 23, 26).

Dans une étude par questionnaire d'une population de 33 000 patients représentative de la population française âgée de moins de 60 ans, 3,2 % ont présenté une allergie alimentaire, 5 % ont été admis dans un SU et 17 % ont nécessité la visite à domicile d'un médecin généraliste (5). À partir de ces résultats, l'incidence de réaction allergique immédiate serait estimée à 70 pour 10 000 personnes (5). Des résultats similaires sont retrouvés dans d'autres pays, 0,5 à 1 pour 10 000 au Royaume-Uni, en Suisse et aux USA (7-9). Une analyse bibliographique de 1997 à 2007 réalisée par De Bisschop et Bellou a montré que l'anaphylaxie a été très peu étudiée au niveau des services d'urgence ou en préhospitalier (27). Treize publications ont été identifiées, rétrospectives dans la majorité (13, 28-38). L'ensemble de ces publications totalisaient 17 678 cas d'anaphylaxie (variation de 9 à 12 400) sur une période de 12 ans. L'étude de Gaeta *et al.* totalisait à elle seule 12 400 cas (29). Les allergènes incriminés étaient le plus souvent : des aliments dans 33 %, venin d'hyménoptère dans 28 % et des médicaments dans 26 %. L'analyse de ces publications montre que l'adrénaline est sous-utilisée par les urgentistes, 33 % en moyenne avec des taux variant de 0 à 83 %. La prescription d'adrénaline auto-injectable après prise en charge au SU était de 15 %. Un suivi allergologique était préconisé dans 19,5 %. Les patients étaient hospitalisés dans 29 % des cas. Gaeta *et al.* ont rapporté, dans leur étude à partir d'un registre national américain de 1992 à 2004, 12,4 millions de réactions allergiques soit 1 % de toutes les admissions au SU (29). L'anaphylaxie représenterait 1 % soit en moyenne 4 cas pour 1 000 admissions par an.

Le taux de mortalité par anaphylaxie est aussi difficile à interpréter que sa prévalence. Globalement, la mortalité est estimée à 0,65 à 2 % des anaphylaxies sévères avec une variation de 1 à 3 par million d’habitants (39). Neugut *et al.* estiment la mortalité par anaphylaxie à 20 pour 1 million aux USA (21). D’après les données du Réseau Allergo-Vigilance, la mortalité liée à l’anaphylaxie est en constante augmentation puisqu’elle était estimée à 0,7 % en 2001, 1,3 % en 2004 et de 1,48 % dans les statistiques cumulatives entre 2001 et 2007 (40). La mortalité au SU semble très faible, 3 patients sur les 17 678 cas d’anaphylaxie sur une période de 12 ans. Ces chiffres ne reflètent pas la réalité des décès qui surviennent en dehors de l’hôpital. La sévérité et le risque de décès par anaphylaxie dépend du type d’allergène en cause. Quatre-vingt-six pourcent des décès induits par une allergie alimentaire analysés par Pumphrey présentaient une dyspnée rapidement suivie par un arrêt respiratoire (41). Les adolescents et les jeunes sont plus souvent touchés en raison d’une augmentation considérable de l’allergie à l’arachide (42). Une partie significative de la population est à risque d’une réaction anaphylactique potentiellement mortelle, notamment en cas de terrain atopique, d’antécédent asthmatique ou de maladie respiratoire chronique, de cardiopathie sous-jacente et de prise de β -bloquants ou d’IEC, de mastocytose (23). D’autres facteurs semblent être des facteurs de risques d’anaphylaxie comme la prise concomitante d’alcool, le stress, la présence d’infection intercurrente et surtout le délai d’administration de l’adrénaline (23, 24). Comparée à l’anaphylaxie induite par les aliments, l’anaphylaxie d’origine médicamenteuse est caractérisée par la survenue fréquente de choc d’apparition brutale, dans les minutes qui suivent l’accident (43). Le risque de décès est augmenté en cas de cardiopathie sous-jacente et de prise de β -bloquants (44, 45).

Des efforts restent à faire afin d’améliorer les résultats des études épidémiologiques qui sont le plus souvent hétérogènes. Globalement, 70 à 85 % des anaphylaxies sévères sont pris en charge dans les services d’urgence mais peu de travaux scientifiques sont entrepris. De même, il y a peu de données au niveau préhospitalier, l’anaphylaxie représenterait 0,5 % des prises en charge avec envoi d’une ambulance et seulement 10 % des patients auraient été traités par adrénaline (46). Le développement de registres nationaux permettrait d’améliorer les données épidémiologiques internationales. À la lumière des données de la littérature, les 4 critères qualité des recommandations de pratique clinique ne semblent pas être complètement respectés : utilisation de l’adrénaline même s’il n’y a pas d’hypotension, prescription d’adrénaline auto-injectable, éducation du patient et programmation d’un suivi allergologique (3).

3. Physiopathologie

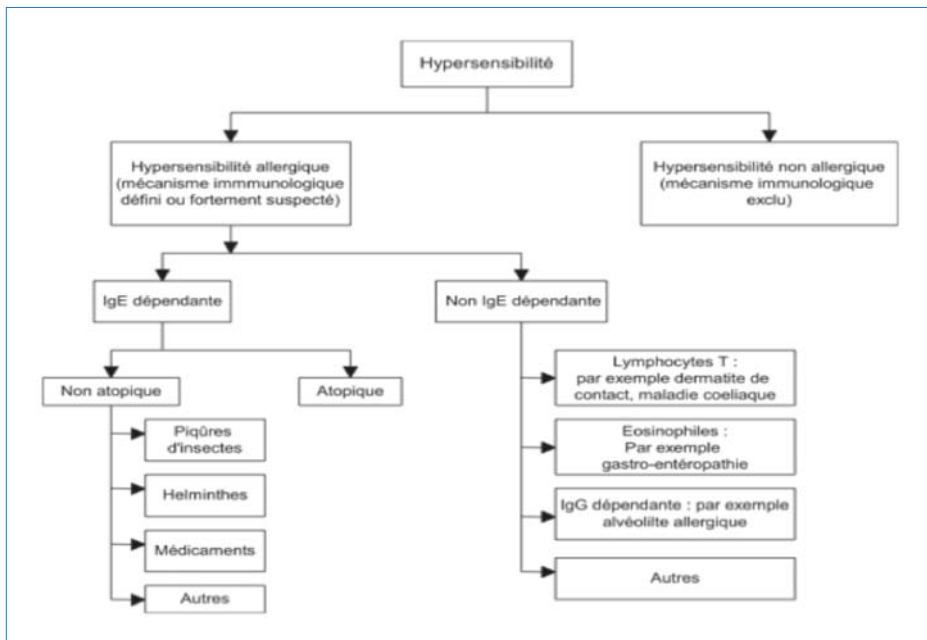
L’allergie est une réaction anormale et excessive du système immunitaire générée par un contact avec une substance généralement étrangère à l’organisme, l’allergène. Les allergènes sont responsables des réactions d’allergie

ou hypersensibilité immédiate. Sa définition a récemment été revue par Johansson *et al.* (2). L'hypersensibilité provoque des symptômes ou des signes cliniques reproductibles objectivement, initiés par une exposition à un stimulus défini, à une dose tolérée par des sujets normaux (2). L'hypersensibilité immédiate (HSI) regroupe des manifestations déclenchées par un conflit spécifique antigène-anticorps survenant dans un délai très bref (en général inférieur à 15 minutes) après la réintroduction de l'antigène dans un organisme sensibilisé.

La réaction d'HSI peut être allergique et liée à la présence d'IgE ou non allergique, anciennement appelée « réaction anaphylactoïde », dont la physiopathologie est mal connue mais serait liée à un mécanisme d'histamino-libération non spécifique, non IgE-dépendant (figure 1). L'anaphylaxie est classiquement IgE-dépendante, mais certaines réactions anaphylactiques résultent de phénomènes immunologiques non IgE-dépendants. Cliniquement, ces deux réactions ne peuvent pas être différenciées. À côté de ces réactions d'origine immunologiques, il existe également des mécanismes non immunologiques de libérations de l'histamine, appelés phénomènes d'histamino-libération non spécifiques (47).

Dans un premier temps, l'antigène pénètre dans l'organisme. Certaines voies sont plus allergisantes que d'autres : les antigènes inhalés ou pénétrant par voie oculaire sont plus régulièrement allergisants. Certains antigènes initient plus fréquemment que d'autres une réaction allergique, par exemple les antigènes

Figure 1 – Les réactions d'hypersensibilité (2)



ingérés et injectés tels les venins ou les médicaments comme l'iode. L'antigène entraîne l'apparition d'IgE qui vont rester 48 h dans la circulation générale avant de se fixer sur les récepteurs pour leur fragment FcεRI présents sur les mastocytes tissulaires et sur les basophiles circulants. Les IgE ont une demi-vie tissulaire de plusieurs semaines. Il s'agit de la phase de sensibilisation.

Chez ces sujets sensibilisés, lors d'un deuxième contact, l'antigène se lie aux IgE fixées sur les mastocytes et basophiles. La sensibilisation peut se faire vis-à-vis d'un allergène, mais aussi avec une molécule différente portant des déterminants moléculaires partagés avec l'antigène responsable de l'accident. C'est le cas des allergies aux curares ; dans 50 %, la réaction allergique peut survenir lors de la première administration de curare, suggérant une sensibilisation préalable avec une substance différente (48). Les allergies croisées les plus fréquemment rencontrées sont entre les curares et les ammoniums quaternaires présents dans divers produits notamment cosmétiques, entre les pénicillines et céphalosporines, et certaines allergies alimentaires notamment entre le bouleau et certains fruits comme la pomme. La fixation des IgE aux mastocytes et basophiles induit la polymérisation des récepteurs FcεRI aux IgE fixés sur les mastocytes et les basophiles mais aussi en nombre plus limité sur les éosinophiles et les macrophages, déclenchant ainsi l'activation d'enzymes membranaires, l'augmentation du taux de calcium intracellulaire et la dégranulation cellulaire, libérant des médiateurs préformés (histamine, tryptase, chymase, carboxypeptidase A₃, héparine, kallitréine) et néoformés (leucotriènes [B₄, C₄, D₄, E₄], prostaglandines D₂ et PAF-acéther), provenant de la dégradation des phospholipides membranaires (24, 27). Les manifestations cliniques observées proviennent de l'activité des médiateurs libérés par ces cellules.

Les mastocytes sont ubiquitaires dans le corps humain mais sont particulièrement abondants au niveau cutané, pulmonaire et gastro-intestinal (49). 70 % des stocks d'histamine se trouvent dans les mastocytes, présents dans les tissus conjonctifs et muqueux. La quantité de mastocytes intestinaux pourrait être corrélée à la sévérité des réactions anaphylactiques gastro-intestinales et systémiques après l'absorption orale d'un antigène (50). Des souris transgéniques ont été sensibilisées par des injections intrapéritonéales d'ovalbumine, et testées avec de l'ovalbumine orale. La densité des mastocytes intestinaux a été mesurée en post-mortem et une corrélation entre la densité cellulaire et la sévérité de l'anaphylaxie a été démontrée. Les mastocytes sont également présents dans le myocarde au voisinage des coronaires mais également dans l'interstitium myocardique. Ils peuvent libérer de l'histamine préformée, de la tryptase mais aussi des prostaglandines PGD₂, qui ont un pouvoir de vasoconstriction coronaire (51), d'où leur rôle particulier dans les manifestations cardiaques de l'anaphylaxie.

L'histamine est un médiateur préformé, synthétisé dans l'appareil de Golgi des mastocytes et des basophiles par décarboxylation de l'histidine. Elle diffuse rapidement dans tout l'organisme pour atteindre ses cellules cibles et leurs récepteurs membranaires spécifiques (52). L'histamine se lie à 4 récepteurs

spécifiques. Les plus connus sont les récepteurs H_1 et H_2 . L'activation des récepteurs H_1 entraîne une vasodilatation artériolaire, une augmentation de la perméabilité capillaire, un effet chimiotactique sur les polynucléaires neutrophiles et les éosinophiles mais surtout un très puissant effet sur la contraction des muscles lisses des tractus respiratoire et digestif. L'activation du récepteur H_2 a un effet inotrope et chronotrope positif myocardique et entraîne une augmentation de la sécrétion gastrique acide et de mucus au niveau des voies aériennes. Les récepteurs H_3 et H_4 sont moins connus et sont impliqués dans la régulation de la réaction anaphylactique (la stimulation des récepteurs H_3 inhiberait la libération d'histamine (24)). L'histamine est également responsable d'une production d'oxyde nitrique (NO).

La tryptase est une sérine-protéase qui est sélectivement concentrée dans les granules sécrétoires des mastocytes. Ses effets comprennent l'activation de la cascade de la coagulation et de la voie du complément, le chimiotactisme et la production de médiateurs pro-inflammatoires provoquant des manifestations cliniques comme l'œdème et les désordres vasculaires (24).

Le PAF acéther est un médiateur phospholipidique sécrété par les mastocytes, les plaquettes, les macrophages alvéolaires et les polynucléaires neutrophiles. Ses activités biologiques induisent l'agrégation plaquettaire, des troubles de la coagulation et potentiellement une Coagulation Intra-Vasculaire Disséminé (CIVD), un puissant effet vasodilatateur, susceptible d'entraîner des hypotensions artérielles importantes, l'augmentation de la perméabilité vasculaire et des fuites liquidiennes extravasculaires, provoquant ainsi l'œdème (47, 53). Il contracte également directement ou indirectement la plupart des fibres lisses, à l'exception des fibres vasculaires. Il contracte donc les fibres bronchiques, en plus augmentant la réactivité des bronches aux autres bronchoconstricteurs. Chez l'homme, une augmentation du PAF acétylhydrolase a été retrouvée dans le sérum de 41 patients et corrélés à la sévérité du choc anaphylactique (54).

Les prostaglandines sont des substances dérivées de l'acide arachidonique et synthétisées essentiellement par les mastocytes pulmonaires. Leurs effets sont une modulation des fibres musculaires lisses vasculaires, bronchiques et utérines, une augmentation de la perméabilité vasculaire et une agrégation plaquettaire. La prostaglandine D_2 (PGD_2) est responsable d'une bronchoconstriction, d'une vasodilatation, augmente la perméabilité vasculaire, et l'activation des éosinophiles et des basophiles en majorant leur libération d'histamine. Le thromboxane A_2 (TxA_2) induit une bronchoconstriction, une vasoconstriction pulmonaire très puissante et une agrégation plaquettaire (47, 50, 53). Les leucotriènes augmentent la perméabilité vasculaire, la bronchoconstriction (D_4 , C_4 , E_4) et la dégranulation des mastocytes (C_4) (55). La chymase et l'héparine jouent un rôle inhibiteur. La chymase a aussi une activité d'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine I (ACE) transformant l'angiotensine I en angiotensine II. La conséquence de l'activation du système rénine angiotensine est l'activation du système adrénergique, susceptible de contribuer aux arythmies, aux infarctus du

myocarde et aux morts subites lors de l'anaphylaxie (49). Certains médiateurs comme l'histamine, les leucotriènes, la prostaglandine D₂ sont susceptibles d'entraîner une vasoconstriction des coronaires, des vasospasmes, pouvant être responsables d'ischémies myocardiques ou d'arythmies.

Des cytokines (TNF-alfa, IL-4, IL-6, IL-13) sont libérées quelques heures après l'activation mastocytaire et semblent être responsable de l'évolution biphasique du choc anaphylactique.

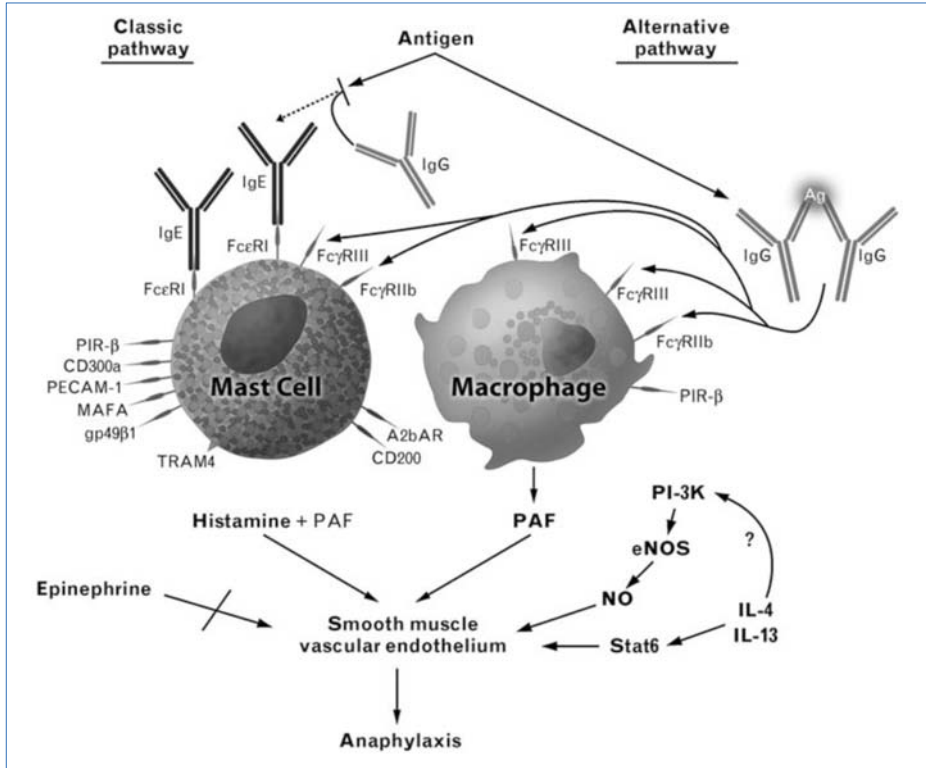
L'oxyde nitrique (NO) est impliqué dans les réactions anaphylactiques. Une production accrue de NO est observée au niveau de la paroi abdominale chez le lapin en cas d'anaphylaxie. Elle atteint un pic durant les quatre premières minutes suivant l'induction du choc et se prolonge durant 30 à 60 minutes pouvant être responsable de vasodilatation. Il a été montré également son action *via* la mobilisation de calcium et de la Nitrite Oxyde Synthétase endothéliale (eNOS) (27). Dans une étude expérimentale, il a été prouvé que l'inhibition de la NO-synthétase endothéliale (eNOS) couplée à l'inhibition de l'histamine et de la sérotonine améliore la tension artérielle mais ne réduit pas la mortalité des rats (56). L'activation des récepteurs de l'histamine augmente le taux de calcium intracellulaire par une action sur l'activité Ca²⁺-ATPase du réticulum sarco-endoplasmique. Un taux élevé de calcium combiné à la calmoduline active la eNOS, qui transforme la L-arginine en NO. Le NO active la guanylate cyclase, qui va produire du cGMP, induisant une vasodilatation. L'Oxyde Nitrique Synthétase inductible (iNOS) pourrait être impliquée dans l'anaphylaxie. L'expression de l'iNOS ARNm augmente dans le cœur et les poumons des souris après une exposition à un antigène. Le bleu de méthylène, un inhibiteur de la NO guanylate cyclase, a été utilisé dans plusieurs cas d'anaphylaxie réfractaire (24, 27). La figure 2 résume les voies physiopathologiques impliquées dans l'anaphylaxie (27).

D'autres études sur le traitement du choc anaphylactique ont montrées que les IgG ainsi que les neutrophiles sont impliqués dans l'anaphylaxie chez la souris. Des injections intraveineuses de neutrophiles humains ont permis de traiter l'anaphylaxie chez des souris résistantes. Cela confirme le rôle prédominant du PAF dans l'anaphylaxie. En effet, l'antagoniste des récepteurs du PAF peut réduire l'anaphylaxie chez la souris (27).

Dans les phénomènes d'histamino-libération non-spécifiques, le mécanisme consiste en une activation directe des voies métaboliques responsables de la libération des médiateurs par les mastocytes et par les basophiles. Ce mécanisme n'est pas immunologique car non médié par des anticorps. Seuls les médiateurs préformés (histamine et tryptase) seraient libérés. *In vitro*, la libération de ces médiateurs est dépendante de la dose de produit administrée.

Malgré toutes ces avancées sur le plan physiopathologique, il reste encore des mécanismes encore inexplorés.

Figure 2 – Voies classique et alterne de l’anaphylaxie. Utilisé sans modification avec la permission de Khan B., Kemp S. Pathophysiology of anaphylaxis. Current Opinion in allergy and clinical immunology. 2011 ; 11 : 319-325



Antigen causes anaphylaxis in the mouse by (a) cross-linking IgE bound to mast cell FcεRI receptors, which stimulates release of histamine and smaller amounts of PAF (IgE dependent, or “classic pathway”), or (b) binding in large quantities with IgG to form IgG-antigen immune complexes that cross-link macrophage FcγRIII receptors, which stimulates release of PAF but not histamine (IgG dependent, or “alternative pathway”). Basophil interactions are not depicted. Histamine and PAF both induce smooth muscle constriction and enhance vascular permeability associated with anaphylaxis. IgG provides negative feedback to the classic pathway. IL-4, IL-13, and nitric oxide exacerbate anaphylaxis by enhancing cellular responsiveness to proinflammatory mediators. Epinephrine relaxes smooth muscle and decreases vascular permeability. eNOS, endothelial nitric oxide synthase; IL, interleukin; NO, nitric oxide.

4. Recommandations actuelles

L’anaphylaxie est prise en charge par différents types de cliniciens (urgentistes, réanimateurs, anesthésistes, allergologues...) dans des lieux très variés intrahospitaliers et extrahospitaliers. Des groupes de travail, ont été formés à travers le monde pour proposer une définition consensuelle utilisable dans n’importe quelle situation (**tableau 1 (3)**). Quel que soit le lieu de prise en charge, l’adrénaline reste le

traitement de choix de l'anaphylaxie. Au niveau préhospitalier, les problèmes existent surtout dans les pays où le système d'alerte utilise des effecteurs paramédicaux qui ne peuvent pas administrer légalement de l'adrénaline dans l'ambulance ou sur les lieux de la prise en charge. En France, il s'agit d'une urgence vitale qui justifie l'envoi d'un SMUR.

Dans les SU, les recommandations sont les mêmes que celles proposées dans la littérature spécialisée dans l'allergie et l'immunologie clinique qui incluent la prise en charge de l'urgence vitale et l'injection d'adrénaline. Cependant, il persiste encore des controverses à propos du traitement des réactions allergiques sévères sans atteinte respiratoire et ou hémodynamique. À cause de ces considérations, l'adrénaline est probablement sous-utilisée et quand elle l'est, l'administration est souvent sous-cutanée (57, 58). Les corticoïdes sont souvent utilisés par les urgentistes dans la prise en charge de l'anaphylaxie alors qu'il n'y a pas d'évidence scientifique à le faire (34). Les quelques études publiées à partir des SU suggèrent que l'anaphylaxie est mal diagnostiquée et sous-traitée (28, 34). Une meilleure connaissance de l'anaphylaxie et l'éducation des personnels de la filière des urgences incluant le préhospitalier sont nécessaires pour standardiser la prise en charge. Une expérience d'enseignement de l'anaphylaxie et d'autres situations d'urgence basée sur la simulation utilisant différentes échelles de simulateurs a montré une amélioration des performances des professionnels (59). Le plan thérapeutique de l'anaphylaxie doit être efficace, simple et rapide.

Des recommandations émanant du Working Group of the Resuscitation Council du Royaume-Uni ont été publiées en février 2008 (60). Les dernières recommandations de la World Allergy Organisation (WAO) ont été publiées en 2011 (23). L'adrénaline reste le traitement de première ligne en recommandant la voie intramusculaire si le premier effecteur sur les lieux n'est pas spécialisé. En cas de situation d'urgence vitale, les manœuvres de réanimation sont entrepris selon les recommandations habituelles. En cas d'arrêt cardiaque le remplissage vasculaire est plus important entre 4 à 8 litres (61). La prise en charge de l'arrêt cardiaque suit les recommandations de 2010. La dose d'adrénaline de 1 mg en bolus toutes les 3 minutes suivies d'une perfusion par seringue électrique de 4 à 10 microgrammes par minute (61). En cas de bronchospasme, l'administration de bronchodilatateurs suit les recommandations habituelles. Le glucagon a un intérêt dans les réactions anaphylactiques résistantes à l'adrénaline chez des patients sous β -bloquants en bolus iv de 1 à 2 mg toutes les 5 minutes (60, 61). Dans certaines situations extrêmes, il a été proposé d'utiliser d'autres vasopresseurs comme la vasopressine, la noradrénaline et le métaraminol. Il s'agit d'études expérimentales chez l'animal ou de cas cliniques isolés (62-66).

Les doses d'adrénaline dépendent de l'âge et la voie d'administration. Le remplissage vasculaire est immédiatement débuté entre 500 à 1 000 ml chez l'adulte (jusqu'à 4 litres) et 20 ml/kg chez l'enfant où la voie intra-osseuse peut être utilisée si il n'y a pas d'accès au réseau veineux. Il est préférable d'utiliser des cristalloïdes ou du salé 0,9 % que des colloïdes qui sont eux-mêmes responsables

d'anaphylaxie. Les antihistaminiques H1 et les corticoïdes font partie du traitement de 2^e ligne. Les corticoïdes peuvent avoir un intérêt dans la prévention des réactions biphasiques.

Après le traitement de l'anaphylaxie, qui ne doit pas être retardée par la réalisation d'examen complémentaires, le seul examen biologique recommandé est le dosage de la tryptase sérique qui est détectée à partir de la 30^e minute de la réaction clinique avec un pic à 1-2 heures (60). Les concentrations se normalisent entre la 6^e et la 8^e heure. L'idéal serait de disposer de 3 prélèvements, le premier après la mise en route du traitement d'urgence, le 2^e, 1 à 2 heures après et le 3^e à la 24^e heure dans le service d'hospitalisation. Les prélèvements doivent être congelés à -20 °C. La tryptase sérique confirme l'anaphylaxie et peut avoir un intérêt médico-légal en cas d'arrêt cardiaque.

Après le temps de l'urgence, il est recommandé de surveiller le patient car il a été décrit la survenue de réactions biphasiques dans 1 à 20 % des réactions anaphylactiques (3) particulièrement en cas de réactions sévères. Le temps idéal de surveillance se situerait entre 8 et 12 heures pour la majorité des patients mais une hospitalisation d'une durée d'au moins 24 h doit être décidée si la réaction a été sévère ou si les symptômes sont réfractaires au traitement (3). L'admission en UHTCD est pertinente car elle permet une surveillance dans de bonnes conditions et surtout d'organiser le suivi allergologique et décider la prescription d'adrénaline auto-injectable. À leur sortie, les patients à risque (antécédents de réaction anaphylactique, de mastocytose systémique, allergène identifiés...) devraient toujours porter une carte d'identification d'allergique et être éduqué sur l'auto-injection d'adrénaline, en ayant sur eux un auto-injecteur d'adrénaline en permanence. Ils devraient être éduqués sur la conduite à tenir en cas de récurrence en ayant une trousse d'urgence disponible. Ils devraient également être prévenu des médicaments pouvant interférer avec leur traitement (β -bloquants, Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion ou IEC, inhibiteur de la monoamine oxydase et certains anti-dépresseurs tricycliques). La figure 3 propose une procédure de prise en charge publiée récemment (27).

5. Conclusion

L'épidémiologie de l'anaphylaxie pris en charge dans la filière des urgences restent encore mal connue. La prévalence semble rare représentant 1 % de l'ensemble des admissions dans les SU mais la méconnaissance diagnostique est un risque de surmortalité par absence de mise en route du traitement efficace, l'adrénaline qui reste le traitement de première ligne. Une meilleure connaissance de l'anaphylaxie telle qu'elle a été définie par Sampson *et al.* (3) devrait permettre d'améliorer sa prise en charge. L'absence d'hypotension ne doit pas retarder le traitement. L'implication des SU et des SAMU-SMUR dans l'élaboration d'un registre national devrait permettre de mieux cerner l'épidémiologie et les caractéristiques cliniques de cette pathologie. Enfin, la collaboration avec les allergologues est essentielle

pour permettre de confirmer l'allergène en cause, de commencer l'éducation du patient et le suivi à moyen et à long terme. Ce sont les objectifs que s'est fixé le réseau Allergovigilance en intégrant les urgentistes dans la déclaration des cas d'anaphylaxie sévère (14, 48).

Figure 3 – Procédure de Prise en Charge (27)

Diagnostic
<p>L'anaphylaxie est une réaction allergique sévère et généralisée. Elle est définie par les critères de Sampson et le diagnostic est clinique. Le choc anaphylactique est la manifestation la plus grave de l'anaphylaxie.</p>
Les critères de Sampson
<p>1) Installation aiguë (en minutes ou quelques heures) d'une pathologie avec atteinte cutanée et/ou des muqueuses (urticaire ou érythème généralisé, prurit, œdème facial (lèvres, langue, luvette) et AU MOINS UN DES CRITÈRES SUIVANTS :</p> <ul style="list-style-type: none"> – atteinte respiratoire (dyspnée, bronchospasme, stridor, Peak Flow diminué, hypoxémie) – hypotension ou signes d'hypoperfusion périphérique (hypotonie, collapsus, syncope, incontinence)
<p>2) Au moins 2 atteintes qui s'installent rapidement après exposition à un probable allergène ou autre facteur déclenchant* pour le patient (minutes ou quelques heures après l'exposition) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – atteinte cutanée et/ ou des muqueuses (urticaire ou érythème généralisé, œdème facial (lèvres, langue, luvette)) – atteinte respiratoire (dyspnée, bronchospasme, stridor, Peak Flow diminué, hypoxémie) – atteinte hémodynamique (hypotonie, collapsus, syncope, incontinence) – atteinte gastro-intestinale (crampes abdominales, vomissements, diarrhée)
<p>3) Hypotension après exposition à un allergène connu pour le patient (minutes ou quelques heures après l'exposition) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – TA systolique < 90 mmHg ou moins 30 % par rapport à la tension habituelle du patient

* p. ex. réaction anaphylactoïde par la voie alternative (IgE indépendant) ou activation mastocellulaire directe

Le diagnostic d'anaphylaxie est essentiellement clinique (tableaux 1 et 2). Le système cutané est atteint en 80-90 % des patients ayant une anaphylaxie, le système respiratoire est impliqué dans 70 % des cas, le système gastro-intestinal et cardiovasculaire dans 45 %, le système nerveux central dans 15 %. Le mode de présentation peut être un syndrome coronarien aigu ST+ (Syndrome de Kounis), par vasospasme et vasoconstriction des artères coronaires, surtout en cas d'antécédent de coronaropathie ischémique. Le traitement du Syndrome de Kounis est l'Adrénaline. Les examens complémentaires ne sont pas nécessaires pour débiter le traitement.

Trois dosages de tryptase sérique sont recommandés pour confirmer le diagnostic dans un deuxième temps après la prise en charge thérapeutique. Le dosage doit être réalisé à l'admission, 60 minutes et à H24. Ajouter une NFS, un ionogramme sanguin, TQ-TCA, lactates. **L'ECG doit être systématique dès l'admission du malade.**

Traitement

Le traitement doit être débuté immédiatement+++++++

Algorithme pour la Prise en Charge de l'Anaphylaxie

Diagnostic clinique avec l'aide des critères de Sampson

Enlever l'agent en cause

Réanimation
cardiopulmonaire
si nécessaire

Assurer le monitoring continu
du malade en SAUV

Position confortable,
surélévation des jambes

Première ligne du traitement

- **Adrénaline (1:1000, 1 mg/ml) 0,5 mg intramusculaire** (tiers moyen de la cuisse, en absence de voie intraveineuse), à répéter tous les 5 à 15 min en fonction de réponse clinique
- **Adrénaline (1:10000, 0,1m g/ml) : 50 µg en titration ou en perfusion à la seringue électrique (0,05-0,1 µg/kg/min)**, en fonction de la réponse clinique
- Autres médicaments vasopresseurs si résistance à l'Adrénaline **et forme grave** (Vasopressine, Noradrénaline 0,1 µg/kg/min)
- **Glugacon** si le patient est traité par β-bloquants ou résistance à l'Adrénaline (1-5mg IVL puis perfusion 5-15 µg/min en fonction de la réponse clinique)
- VVP de grand calibre si pas possible poser une voie veineuse fémorale, si pas possible poser une voie intra-osseuse
- Oxygénothérapie au MHC (> 10 l/min)
- Remplissage vasculaire : 500 ml-2 000 ml de NaCl 0,9 %

Deuxième ligne du traitement

- **Corticoïdes : Methylprednisolone 2 mg/kg**
- **Antihistaminiques H1 : Diphenhydramine 25-50 mg**
- **Bronchodilatateurs en cas ce bronchospasme** (aérosol Salbutamol + anticholinergique, si bronchospasme réfractaire Salbutamol 100-200 µg IV puis 5-25 µg/min IVSE et intubation si nécessaire)

Hospitalisation (d'au moins 24h)

- Doit être systématique à cause de risque de récurrence (formes biphasiques)
 - Surveillance initiale en SAUV pendant au moins 4 heures sauf pour les formes graves d'emblée à hospitaliser en réanimation
 - Réanimation ou soins intensifs dans les formes graves
 - UHTCD pour les malades ayant bien répondu au traitement
- Contactez systématiquement l'allergologue :
 - Prescription de l'Adrénaline auto-injectable pour les malades classés dans les critères 2 et 3 après discussion avec l'allergologue car le malade doit être éduqué
 - Prescription d'antihistaminiques (1 cp/j) et de corticoïde per os (1mg/kg/j) pendant une semaine
- Programmer une consultation avec un allergologue, dans la semaine

Références

1. Portier P., Richet C. De l'action anaphylactique de certains venins. CR Séances Mem Soc Biol Paris 1902 ; 54 : 170.
2. Johanson S.G.O., Bieber T., Dahl R., Friedmann P.S., Lanier B.Q., Lockey R.F., et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. J Allergy Clin Immunol 2004 ; 113 : 832-836.
3. Sampson H.A., Munoz-Furlong A., Campbell R.A., Franklin Adkinsob N., Allan Bock S., et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: Summary report-Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. J Allergy Clin Immunol 2006 ; 117 : 391-7.
4. Kemp S.F., Lockey R.F., Simons F.E.R. Epinephrine: the drug of choice for anaphylaxis. A statement of the World Allergy Organization. Allergy 2008 ; 63 : 1061-1070.
5. Kanny G., Moneret-Vautrin D.A., Flabbee J., Beraudoin E., Morisset M., Thevenin F. Population study of food allergy in France. J Allergy Clin Immunol 2001 ; 108 : 133-140.
6. Lieberman P., Nicklas R.A., Oppenheimer J., et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. J Allergy Clin Immunol 2010 ; 126 : 477-80.
7. Helbling A., Hurni T., Mueller L.R., Pichler W.J. Incidence of anaphylaxis with circulatory symptoms: a study over a 3-year period comprising 940,000 inhabitants of the Swiss Canton Bern. Clin Exp Allergy 2004 ; 34 : 285-290.
8. Peng M.M., Jick H. A population-based study of the incidence, cause, and severity of anaphylaxis in the United Kingdom. Arch Intern Med 2004 ; 164 : 317-319.
9. Bohlke K., Davis R.L., De Stefano R.S. Epidemiology of anaphylaxis among children and adolescents enrolled in a health maintenance organization. J Allergy Clin Immunol 2004 ; 113 : 536-542.
10. Mullins R.J. Anaphylaxis: risk factors for recurrence. Clin Exp Allergy 2003 ; 33 : 1033-1040.
11. Sheikh A., Alves B. Hospital admissions for acute anaphylaxis: time trend study. BMJ 2000 ; 27 : 1441.
12. Sheikh A., Alves B. Age, sex, geographical and socio-economic variations in admissions for anaphylaxis: analysis of four years of English hospital data. Clin Exp Allergy 2001 ; 31 : 1571-1576.
13. Wilson R. Upward trend in acute anaphylaxis continued in 1998-9. BMJ 2000 ; 321 : 1021-1022.
14. Bellou A., Manel J., Samman-Kaakaji H., de Korwin J.D., Moneret-Vautrin D.A., Bollaert P.E., et al. Spectrum of acute allergic diseases in an emergency department: an evaluation of one's year experience. Emerg Med 2003 ; 15 : 341-347.
15. Moneret-Vautrin D.A., Kanny G., Morisset M., Rance F., Fardeau M.F., Beaudouin E. Severe food anaphylaxis: 107 cases registered in 2002 by the Allergy Vigilance Network. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2004 ; 36 : 46-51.
16. Moneret-Vautrin D.A., Romano M.C., Kanny G., Morisset M., Beaudouin E., Parisot L., et al. The individual reception project (IRP) for anaphylactic emergencies. The situation in France and French overseas territories in 2002. Presse Med 2003 ; 32 : 61-66.

17. Mertes P.M., Laxenaire M.C., Alla F. Groupe d'études de réactions anaphylactoïdes peranesthésiques. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999-2000. *Anesthesiology* 2003 ; 99 : 536-545.
18. Simons F., Peterson S., Black C.D. Epinephrine dispensing patterns for an out of hospital population: novel approach to studying the epidemiology of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2002 ; 110 : 647-651.
19. International Collaborative Study of Severe Anaphylaxis. An epidemiologic study of severe anaphylactic and anaphylactoid reactions among hospital patients: methods and overall risks. *Epidemiology* 1998 ; 9 : 141-146.
20. Worm M. Epidemiology of Anaphylaxis. In: Ring J (ed). *Anaphylaxis. Chem Immunol Allergy. Basel, Karger. 2010 ; vol. 95, pp. 12-21.*
21. Neugut A.I., Ghatak A.T., Miller R.L. Anaphylaxis in the United States: an investigation into its epidemiology. *Arch Intern Med* 2001 ; 161 : 15-24.
22. Lieberman P.L., Camargo Can Bohlke K., et al. Epidemiology of anaphylaxis: findings of the ACAAI Epidemiology of Anaphylaxis Working Group. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006 ; 97 : 596-602.
23. Simons R., Arduso R.F., Bilò B., et al. World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis. *WAO J* 2011 ; 4 : 13-37.
24. Lee J.K., Vadas P. Anaphylaxis: mechanisms and management. *Clin Exp Allergy* 2011 ; 41 : 923-938.
25. Gonzalez-Perez P., Aponte Z., Vidaurre C.F., Rodriguez L.A. Anaphylaxis epidemiology in patients with and patients without asthma: A United Kingdom database review. *J Allergy Clin Immunol* 2010 ; 125 : 1098-1104.
26. Simons F.E. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2010 ; 125 : S161-S181.
27. De Bisschop M.B., Bellou A. Anaphylaxis. *Curr Opin Crit Care* 2012 ; 18 (4) : 308-317.
28. Klein J.S. & Yocum M.W. Underreporting of anaphylaxis in a community emergency room. *J Allergy Clin Immunol* 1995 ; 95 : 637-638.
29. Schwartz H.J. Acute allergic disease in a hospital emergency room: a retrospective evaluation of one year's experience. *Allergy. Proc.* 1995 ; 16 : 247-250.
30. Stewart A.G. & Ewan P.W. The incidence, aetiology and management of anaphylaxis presenting to an accident and emergency department. *Q J Med.* 1996 ; 89 : 859-864.
31. Brown A.F., McKinnon D., Chu K. Emergency department anaphylaxis: a review of 142 patients in a single year. *J Allergy Clin Immunol* 2001 ; 108 : 861-866.
32. Pastorello E.A., Rivolta F., Bianchi M., Mauro M., Pravettoni V. Incidence of anaphylaxis in the emergency department of a general hospital in Milan. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 2001 ; 25 : 11-7.
33. Brown S.G.A. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2004 ; 114 : 371-376.
34. Clark S., Bock S.A., Gaeta T.J., Brenner B.E., Cydulka R.K., Camargo C.A. Multicenter study of emergency visits for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004 ; 113 : 347-352.
35. Clark S., Long A.A., Gaeta T.J., Camargo C.A. Multicenter study of emergency visits for insect sting allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2005 ; 116 : 643-649.
36. De Villiers S., Cameron P.A., Rainer T.H. Anaphylaxis presentations to an emergency department in Hong Kong: incidence and predictors of biphasic reactions. *J Emerg Med* 2005 ; 28 : 381-388.

37. Braganza S.C., Acworth J.P., Mckinnon D.R.L., Peake J.E., Brown A.F.T. Paediatric emergency department anaphylaxis: different patterns from adults. *Arch Dis Child* 2006 ; 91 : 159-163.
38. Gaeta T.J., Clark S., Pelletier A.J., Camargo C.A. National study of US emergency department visits for acute allergic reactions, 1993 to 2004. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007 ; 98 : 360-365.
39. Moneret-Vautrin D.A., Morisset M., Flabbee J., Beaudouin E., Kanny G. Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. *Allergy* 2005 ; 60 : 443-451.
40. Larcen A., Monneret-Vautrin A. Prise en charge des urgences allergiques sévères. *Bull Acad Natle Méd* 2009 ; 193(9) : 2087-2092.
41. Pumphrey R. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 2000 ; 30 : 1144-1150.
42. Bock S.A., Munoz-Furlong A., Sampson H.A. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 2001 ; 107 : 191-193.
43. Pumphrey R.S. Fatal anaphylaxis in the UK, 1992-2001. *Novartis Found Symp* 2004 ; 257 : 116-128 ; discussion 128-132, 157-160, 276-285.
44. International Study. Risk of anaphylaxis in a hospital population in relation to the use of various drugs: an international study. *Pharmaco Epidemiol Drug Saf* 2003 ; 12 : 195-202.
45. Laxenaire M.C., Torrens J., Moneret-Vautrin D.A. Fatal anaphylactic shock in a patient treated with beta-blockers. *Ann Fr Anesth Reanim* 1984 ; 3 : 453-455.
46. Kane K.E., Cone D.C. Anaphylaxis in the pre hospital setting. *J Emerg Med* 2004 ; 27 : 371-377.
47. Kim H., Fisher D. Anaphylaxis. *Allergy, Asthma Clin Immunol* 2011 ; 7 (Suppl 1) : S6.
48. Laxenaire M.C., Mertes P.M. Accidents anaphylactiques. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Médecine d'Urgence 2007, 25-020-A-30.
49. Khan B., Kemp S. Physiopathology of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011 ; 11 : 319-325.
50. Ahrens R., Osterfeld H., Wu D., Chen C.Y., Arumugam M., Groschwitz K., Strait R., Wang Y.H., Finkelman F.D., Hogan S.P. Intestinal mast cell levels control severity of oral antigen-induced anaphylaxis in mice. *Am J Pathol.* 2012 ; 180 (4) : 1535-46.
51. Triggiani M., Patella V., Staiano R.I., Granata F., Marone G. Allergy and the cardiovascular system. *Clinical and experimental immunology* 2008 ; 153 Suppl 1 : 7-11.
52. Patella V., Marino L., Lampter B., et al. Immunologic and non-immunologic release of histamine and tryptase from human heart mast cells. *Inflamm Res.* 1995, 44 : S22-3.
53. Bakker R.A., Timmerman H., Leurs R. Histamine receptors: specific ligands, receptor biochemistry, and signal transduction. *Clin Allergy, Immunol.* 2002, 17 : 27-64
54. Christie P.E., Henderson W.R. Lipid inflammatory mediators: leucotrienes, prostaglandins, platelet-activating factor. *Clin Allergy Immunol.* 2002, 16 : 233-254.
55. Vadas P., Gold M., Perelman B., Liss G.M., Lack G., Blyth T., et al. Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 28-35.
56. Cauwels A., Janssen B., Buys E., Sips P., Brouckaert P. Anaphylactic shock depends on PI3K and eNOS-derived NO. *J Clin Invest.* 2006 Aug ; 116(8) : 2244-51.
57. Simons F.E., Roberts J.R., Gu X., Simons K.J. Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1998 ; 101 : 33-37.
58. Simons F.E., Gu X., Simons K.J. Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. *J Allergy Clin Immunol* 2001 ; 108 : 871-873.

59. Gaba D.M., Howard S.K., Fish K.J., Smith BE, Sowb Y.A. Simulation-based training in Anesthesia Crisis Resource Management (ECMR): a decade of experience. *Simulation Gaming* 2001 ; 32 : 175-193)
60. Jasmeet S., Pumphrey R., Cant A., Clarke S., Corbett A., et al. Emergency treatment of anaphylactic reactions-Guidelines for healthcare providers. *Resuscitation* 2008 ; 77 : 157-169.
61. Part 10.6: Anaphylaxis. *Circulation* 2005 ; 112 : 143-145.
62. Deawachter P., Raeth-Fries I., Juan-Hureauux V., et al. A comparison of epinephrine only, arginine vasopressin on the survival rate in a rat model of anaphylactic shock. *Anesthesiology* 2007 ; 106 : 977-983.
63. Heytman M., Rainbird A. Use of alpha-agonists for management of anaphylaxis occurring under anaesthesia: case studies and review. *Anaesthesia* 2004 ; 59 : 1210-1215.
64. Kill C., Wranze E., Wulf H. Successful treatment of severe anaphylactic shock with vasopressin. Two case reports. *Int Arch Allergy Immunol* 2004 ; 134 : 260-261.
65. Schummer W., Schummer C., Wippermann J., Fuchs J. Anaphylactic shock: is vasopressin the drug of choice? *Anesthesiology* 2004 ; 101 : 1025-1027.
66. Flabbee J., Petit N., Jay N., Guénard L., Codreanu F., Mazeyrat R., Kanny G., Moneret-Vautrin D.A. *Allergy* 2008 ; 63 : 360-365.