



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com

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

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Fait clinique

Immunothérapie spécifique sous omalizumab en situation de maladie allergique respiratoire sévère. Quel impact ?

The impact of allergen-specific immunotherapy in a polysensitized child with severe respiratory allergy treated with omalizumab

C. Mbuila^{a,*,c}, C.L. Ponvert^b, L.K. Mangyanda^{a,c}, S. Goulamhoussen^a, A. Nzomvuama^d,
R. Kumbi^a, T.-L.-T. Nguyen^a, D. Grigorescu^a, M. Loire^a, N. Bentchikou^a, A. Mnif^a,
G. Savulescu^a, N. Beydon^e

^a Service de pédiatrie, groupe hospitalier Carnelle-Portes-de-l'Oise, 95260 Beaumont-sur-Oise, France

^b Service de pneumologie et d'allergologie, hôpital universitaire Necker-enfants-malades, 75015 Paris, France

^c Département de pédiatrie, cliniques universitaires de Kinshasa, République populaire du Congo

^d Service de chirurgie cardiovasculaire, hôpital universitaire, Amiens-Picardie, France

^e Service d'explorations fonctionnelles, hôpital universitaire Armand-Trousseau, 75012 Paris, France

Reçu le 18 juin 2016 ; accepté le 2 septembre 2016

Résumé

Avec l'éviction des allergènes, l'immunothérapie spécifique (ITS) est le seul traitement curatif pour les maladies allergiques. Les conditions d'application de l'ITS sont d'abord l'identification des allergènes en cause, à partir des résultats des tests d'allergie et de l'histoire clinique, mais aussi la stabilisation de la maladie. L'application de l'ITS chez les patients polysensibilisés avec une maladie allergique grave difficile à contrôler par un traitement optimal est un défi majeur. Nous rapportons le cas d'une jeune fille de 16 ans, atteinte d'une rhinite et d'un asthme sévère attribué aux acariens (*Dermatophagoides pteronyssinus* et *Dermatophagoides farinae*), pollens de graminées et squames de chat. L'adjonction d'omalizumab au traitement optimal préétabli a permis de contrôler la maladie et d'initier l'immunothérapie spécifique sublinguale (ITSL). L'ITSL a été bien tolérée pendant et après l'arrêt de l'omalizumab, et a conduit à un contrôle total de la maladie allergique [fonction respiratoire, clinique et tests immuno-allergologiques] qui a persisté après l'arrêt du traitement par omalizumab. Plusieurs études ont montré que l'omalizumab a augmenté la tolérance et l'efficacité de l'ITS chez les patients souffrant d'allergies respiratoires et aux venins d'hyménoptères. Cependant, dans la plupart des études, le traitement par omalizumab devait être maintenu pendant l'ITS. Nos résultats chez une jeune fille polysensibilisée souffrant d'asthme sévère, sont en accord avec ceux de quelques autres études montrant que le pré-traitement par omalizumab pourrait conduire à la tolérance et à l'efficacité de l'ITS. En outre, ils montrent également que l'ITS peut agir en synergie avec l'omalizumab et poursuivre seule l'induction des mécanismes d'immunoregulation.

© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Immunothérapie spécifique ; Omalizumab ; Polysensibilisation ; Maladie allergique sévère ; Enfant

Abstract

The avoidance of allergens and allergen-specific immunotherapy (AIT) are the only curative treatments of allergic diseases. This requires identification of the offending allergens based on the clinical history and the results of allergy tests, but also on prior attempts to stabilize the disease with drugs. AIT in polysensitized patients with severe allergic diseases which are difficult to control is a major challenge. We report the case of a 16-year-old girl with rhinitis and severe asthma attributed to mites (*Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae*), grass pollen and cat dander. The addition of Omalizumab to the pre-established optimal treatment helped to control the disease and allowed us to

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : cmbuila@yahoo.fr (C. Mbuila).

initiate sublingual immunotherapy (SLIT). SLIT was well tolerated during Omalizumab administration and also after the drug was discontinued, and the treatment led to complete control of her allergic disease (symptoms, respiratory function and immunoassays). Several studies have shown that omalizumab increases tolerance to and efficacy of AIT in patients with respiratory and hymenoptera venom allergies. However, in most studies, omalizumab treatment was maintained during AIT. Our results in this young polysensitized girl with severe asthma agree with results reported in other studies which showed that pretreatment with omalizumab could lead to better tolerance and efficacy of AIT. Moreover, it was also reported that AIT can act synergistically with omalizumab and involves only the induction mechanisms of immune-regulation.

© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Allergen-specific immunotherapy; Omalizumab; Polysensitization; Severe allergic disease; Case report

1. Introduction

Avec l'éviction allergénique, l'immunothérapie spécifique [ITS] est le seul traitement curatif des maladies allergiques IgE-médiées. Ses indications peuvent être étendues aux patients sensibilisés aux allergènes multiples et bien contrôlés par des mesures thérapeutiques optimales [1].

Chez certains patients, en particulier ceux sensibilisés à de multiples allergènes, les symptômes restent mal contrôlés malgré un traitement optimal correctement conduit. Chez ces patients, l'adjonction d'omalizumab peut améliorer le contrôle de la maladie et, par conséquent, permettre la conduite de l'ITS [1,2].

Nous rapportons le cas d'une jeune fille avec une allergie respiratoire (rhinoconjonctivite et asthme sévère) attribuée aux acariens, pollens de graminées et aux squames d'animaux, ces derniers ayant été maintenus au domicile malgré les recommandations d'éviction allergénique et le traitement médical optimal. L'adjonction d'omalizumab a induit une importante amélioration, persistant durant l'ITS et même après l'arrêt d'omalizumab.

Cette situation soulève la question de l'efficacité relative et complémentaire du traitement associant omalizumab et ITS. En effet, il a été clairement démontré que le traitement par omalizumab pourrait augmenter la tolérance de l'ITS et permettre son déroulement, mais à notre connaissance, ceci est une des rares études montrant que l'ITS peut agir en synergie avec l'omalizumab et poursuivre seule la mise en place des mécanismes de l'immunorégulation [1,2].

2. Observation

Cette patiente âgée de 16 ans, issue des parents asthmatiques et entourée d'animaux [chat, chien] présentait une rhinite et un asthme persistant sévère.

Le diagnostic de sa maladie avait été clinique et établi en ville depuis l'âge de 10 ans devant les épisodes de toux récurrente associée aux sibilants.

La prise en charge dans notre service avait débuté à l'âge de 12 ans, à l'occasion d'une crise d'asthme sévère.

On découvrait l'existence d'épisodes fréquents de rhinite à poussées saisonnières, de toux et d'essoufflement à l'effort, traités par salbutamol en aérosol-doseur. Au décours de l'hospitalisation, un traitement de fond inhalé associant fluticasone 500 µg par jour et salmétérol était instauré. La persistance des épisodes quotidiens de toux et de dyspnée à l'effort

associé à des sibilants, nécessitant l'inhalation pluriquotidienne de salbutamol parfois associée à une prise de corticoïde oral avait justifié, après près de 3 mois, l'indication d'un traitement de fond optimal par des nébulisations de bronchodilatateurs, de corticostéroïdes et de bromure d'ipratropium [terbutaline : 5 mg × 4/j ; budesonide : 1 mg × 2/j ; et ipratropium bromure : 0,25 mg × 2/j].

Malgré ce traitement suivi depuis 3 mois correctement et régulièrement sous le contrôle d'une infirmière à domicile, il persistait des épisodes pluriquotidiens de toux et de dyspnée avec sibilants aggravés par l'effort et en période nocturne ; le sommeil était perturbé et la scolarité devenue irrégulière avec un absentéisme scolaire majeur [plus de 4 jours/semaine] et des recours fréquents aux urgences pédiatriques. L'absence de réponse à un traitement optimal à des posologies bien respectées et à des modalités d'administration correctes, remettait en cause le diagnostic de l'asthme.

Après l'exclusion des diagnostics différentiels possibles (aspergillose pulmonaire, dilatation distale des bronches, corps étranger ou sténose intra-bronchiques, mucoviscidose), les résultats des *prick-tests* et des dosages des IgE sériques spécifiques des aéro-allergènes, concordant avec l'histoire clinique (début et/ou aggravation des symptômes associés à l'exposition aux allergènes) ont conduit au diagnostic d'une allergie aux acariens (*Dermatophagoides pteronyssinus* [Dp] et *Dermatophagoides farinae* [Df]), pollens de graminées et squames de chat.

L'omalizumab avait été ajouté après un délai de réflexion par la patiente et ses parents sur deux options thérapeutiques complémentaires refusées : séparation avec le chat et séjour climatique. Le médicament avait été administré par voie sous-cutanée (SC, 2 injections de 225 mg à des intervalles de 2 semaines), sur la base du poids de la patiente et de la concentration initiale des IgE sériques totales, conformément aux recommandations du fabricant.

L'ITS sublinguale [ITSL] a été débutée douze mois après le début de l'omalizumab, avec un extrait d'acariens, en raison de la forte implication de ces allergènes dans la sévérité des symptômes et de leur impact annuel. Elle a été basée sur l'administration quotidienne de gouttes d'extrait OSIRIS 300 IR, 50 % Dp/50 % Df, (ALK Lab, Varennes-en-Argonne, France). Elle a commencé par une phase ascendante aux doses quotidiennes (de 2 gouttes de 300 IR, 14 jours) administrées jusqu'à ce que la dose d'entretien (20 gouttes par jour) ait été atteinte, puis maintenue pendant quatre ans.

L'analyse d'efficacité thérapeutique basée sur les critères de contrôle d'asthme de GINA (score moyen des symptômes respiratoires cliniques [toux, dyspnée, sibilants, élocution difficile, activité physique limitée] et respiratoires fonctionnels [débit expiratoire de pointe, VEMS], recours aux traitements et visites d'urgence) appuyés par le RAD Score (score clinique de gravité validé évaluant, sur une échelle de 0 à 1 en retenant la somme, chacun de ses 3 critères : fréquence respiratoire, mise en jeu des muscles accessoires [dyspnée] et murmure vésiculaire diminué) mesuré à chaque consultation et l'ACT [test auto-administré du contrôle de l'asthme validé évaluant sur une échelle de 1 à 5 en retenant la somme, chacun de ses 5 paramètres : activité physique limitée, Symptômes respiratoires diurnes (essoufflement ou dyspnée ou sibilants), réveils nocturnes et/ou matinaux précoces par au moins un symptôme respiratoire (toux, oppression thoracique, sibilants), recours à un traitement additionnel, auto-évaluation du niveau de contrôle de l'asthme] mesurés mensuellement [3–5], la tolérance locale et systémique de l'ITSL, les réponses aux *prick-tests*, les dosages sériques des IgE totales et spécifiques et la numération des éosinophiles et des basophiles avaient été évalués peu avant [T0], après 16 semaines [T1] et 12 mois [T2] de traitement par omalizumab, et 2 ans [T3] après l'arrêt de ce traitement. L'intervalle de temps entre T0, T1, T2 et T3 était successivement de 4, 12 et 60 mois, mais de 24 mois entre T2 et T3.

Conformément aux recommandations [4,5], un score RAD à 3 traduirait un niveau de sévérité élevé ; un score ACT < 15 serait en faveur d'une absence de contrôle, le contrôle partiel correspondant à un score ACT compris entre 15 $\geq$ et < 20 et le bon contrôle à un score ACT $\geq$ 20.

Sous le traitement de fond optimal [T0], les symptômes respiratoires étaient pluriquotidiens avec un score clinique et fonctionnel respiratoire médiocre. Le débit expiratoire de pointe (DEP) moyen journalier était < 80 % de la valeur prédite ; les valeurs du volume maximal expiratoire en 1 seconde (VEMS) (de base et après bronchodilatateur) étaient très basses (T0, Tableau 1).

Seize semaines après le début du traitement par omalizumab [T1], une diminution significative du score des symptômes respiratoires avait été observée allant d'un niveau très élevé [T0] à un niveau très bas (RAD = 0), associée à une amélioration notable du contrôle de l'asthme [score ACT > 20 ; (Tableau 1)]. Cette amélioration globale a persisté après l'introduction de l'ITSL malgré la réduction importante de la charge thérapeutique, désormais couverte par un corticostéroïde inhalé associé à un bronchodilatateur de longue durée d'action (turbuhaler budesonide 400 μ g/formotérol 24 μ g, deux fois par jour [T2]), et aussi après l'arrêt de l'omalizumab (T3) (Tableau 1). L'omalizumab aura été suivi pendant 3 ans, son arrêt ayant été motivé par la persistance d'une stabilité clinique après la réduction de la charge thérapeutique et la recherche d'un recul suffisant sans omalizumab avant le passage chez les adultes.

Le diamètre moyen de la papule des *prick-tests* aux aéro-allergènes avait été évalué et comparé avec la réactivité cutanée à l'histamine (témoin positif) et une solution saline (témoin négatif). Une diminution très significative de la réactivité cutanée

aux allergènes avait été observée à T1 (initiation du traitement par omalizumab), et avait persisté à T2 (ITSL + omalizumab), et après l'arrêt de l'omalizumab (T3) (Tableau 2).

Seuls les acariens avaient été considérés dans le dosage d'IgE spécifiques en raison du rôle décisif de ces allergènes dans la maladie de la patiente et du choix de l'extrait d'acariens pour ITSL. De très hauts niveaux d'IgE totales et spécifiques avaient été détectés à T0. Ces niveaux ont diminué progressivement après les injections d'omalizumab (T1) et ont continué à diminuer après le début de l'ITSL (T2) et après l'arrêt de l'omalizumab (T3) [Tableau 2]. Des résultats similaires ont été observés pour les basophiles et éosinophiles, mais avec une variation plus importante pour les basophiles, en particulier après l'introduction de l'omalizumab [Tableau 2].

3. Discussion

Selon les critères diagnostiques internationaux [3], nous rapportons le cas d'une patiente ayant une rhinite et un asthme sévère, associés à une polysensibilisation aux aéro-allergènes [acariens, pollens de graminées, et chat, maintenu au domicile de la patiente malgré des consignes formelles d'éviction], et résistant à la médication optimale et agressive. Celle-ci aurait dû passer par un schéma axé sur un mélange corticoïde inhalé à dose moyenne ou forte et un bronchodilatateur de longue durée d'action, renforcé par un anti-leucotriène et/ou la théophylline [3]. Dans le contexte de notre patiente, non contrôlée sous fluticasone 500 μ g–salméterol et en situation d'asthme persistant sévère avec une grande incapacité à l'effort, le recours aux nébulisations s'est avéré être la modalité d'administration le mieux adaptée. L'absence de contrôle, en dépit d'un traitement maximal nébulisé et bien conduit, et le recours à l'omalizumab confortent notre approche thérapeutique [T0, T1].

L'omalizumab est un anticorps anti-IgE qui neutralise les IgE circulantes, inhibe la liaison de ces anticorps avec leurs récepteurs et, par conséquent, inhibe l'activation des basophiles, mastocytes et éosinophiles [5,6]. Chez notre patiente, le traitement par omalizumab mis en œuvre selon les recommandations du GINA [3] a induit une amélioration rapide (16 semaines) de l'état respiratoire clinique et fonctionnel. Cette amélioration résulte probablement de :

- la diminution rapide et significative des concentrations sériques d'IgE totales et spécifiques, comme indiqué précédemment dans la littérature [6,7] ;
- une diminution significative du nombre des basophiles et des éosinophiles, consécutive à une diminution de la présentation des allergènes à des lymphocytes T (Th2) par les cellules présentatrices d'antigènes et, par conséquent, à une baisse de la production des cytokines impliquées dans la différenciation et la prolifération des cellules effectrices [6].

Notre observation concorde avec les résultats d'autres études rapportant des patients désensibilisés avec succès par les venins d'hyménoptères après une ou plusieurs injections d'omalizumab [1,2]. Il est probable que l'inhibition rapide de la liaison des IgE sur les cellules effectrices et de l'activation de ces cellules par

Tableau 1
Scores clinique et fonctionnel respiratoires aux différents schémas thérapeutiques.

Symptômes cliniques et fonctionnels respiratoires	Fréquence [nombre de jour/mois] aux différents schémas thérapeutiques			
	NebBud + Terb + IprBrom [T0]	NebBud + Terb + IprBrom + omalizumab [T1]	TurbBud/Formoterol + omalizumab + ITSL [T2]	TurbBud/formoterol + ITSL [T3]
Toux	30	7	6	4
Oppression thoracique	30	0	0	0
Dyspnée	30	0	0	0
Sibilants/Wheezing	30	0	0	0
Polypnée	15	0	0	0
MV diminué [en Cs : 1 × /semaine]	0	0	0	0
Trouble élocution	30	0	0	0
Activité physique limitée	30	0	0	0
DEP [% de la valeur prédite = 460L/min]				
< 80 %	30	0	0	0
> 80 %	0	30	30	30
VEMS (Pré- et post-BD) [1 × /mois]				
< 80 % de la théorique	1,9L ; 56,4 % (–3,06z score)	2,56L ; 76 % (–2,02 z score)	2,6L ; 77,1 % (–1,93 z score)	–
> 80 % de la théorique	–	–	–	2,75L ; 81,6 % (–1,56 z score)
Recours à un traitement additionnel [= β2-CDA et/ou CO]	30	7	0	0
Score				
RAD	2	0	0	0
ACT	7	23	25	25

T0 : NebBud + Terb + IprBrom = nébulisation de budesonide (1mg × 2/j) + terbutaline (5mg × 4/j) + ipratropium bromide (0,25 mg × 2/j) ; T1 : NebBud + Terb + IprBrom + omalizumab = nébulisation de budesonide (1mg × 2/j) + terbutaline (5mg × 4/j) + ipratropium bromide (0,25 mg × 2/j) et omalizumab ; T2 : TurbBud/formoterol + omalizumab + ITSL = turbuhaler budesonide 400 µg + formoterol 24 µg (= 2 doses × 2/j) et omalizumab + immunothérapie spécifique par voie sublinguale ; T3 : TurbBud/formoterol + ITSL = turbuhaler budesonide 400 µg + formoterol 24 µg (= 2 doses × 2/j) + immunothérapie spécifique par voie sublinguale ; DEP : débit expiratoire de pointe ; VEMS : volume maximal expiré en une seconde ; β2-CDA : β2-agoniste de courte durée ; CO : corticoïde oral ; RAD : *respiratory rate* (fréquence respiratoire), *accessory muscle use* (muscles accessoires mis en jeu = dyspnée), *decreased breath sounds* (murmure vésiculaire diminué) ; ACT : test de contrôle de l'asthme.

un allergène, induite par omalizumab, permet aux patients de tolérer les premières administrations des extraits allergéniques, et à poursuivre l'ITS, ce qui induit la génération de cellules régulatrices produisant l'interleukine-10 et du *transforming growth factor*. Ces cytokines inhibent la production et l'activation des lymphocytes Th2 spécifiques et, par conséquent, permettent de diminuer la production d'IgE, la production et l'activation des cellules effectrices [6–9] conduisant à un éventuel arrêt du traitement par omalizumab. Admettre cette hypothèse peut justifier la diminution du taux d'IgE totales et spécifiques, mais aussi celle des polynucléaires basophiles et éosinophiles observée chez notre patiente. Les réserves inhérentes à nos résultats proviendraient de l'absence de discrimination entre le taux d'IgE totales ou spécifiques libres et les complexes IgE-omalizumab ; cependant, la poursuite de la diminution des IgE observée sous ITS seule, plus d'un an après l'arrêt de l'omalizumab, plaiderait en faveur de l'effet positif de l'ITS sur les mécanismes immunorégulateurs et renforcerait l'existence de son rôle de complémentarité au côté de l'omalizumab [6,7]. Les autres réserves porteraient sur l'absence des critères validés dans ce contexte pour interpréter nos valeurs sur l'évolution

des polynucléaires éosinophiles et basophiles illustrée dans le [Tableau 2](#). Le point commun à ces valeurs est qu'elles passent d'un niveau très élevé avant l'instauration de l'omalizumab à un niveau bas sous omalizumab et resté bas sous ITS seule. Si on se réfère au travail de P. Nair et al. [10] ayant observé chez les patients asthmatiques une baisse considérable de l'éosinophilie sanguine après administration de mepolizumab, anticorps monoclonal dirigé contre le Th2, il y a lieu de transposer la diminution de nos cellules cibles à une action similaire et de l'associer aux effets bénéfiques de l'omalizumab et de l'ITS.

Notre observation se distingue des autres rapports dans lesquels l'ITS n'a été tolérée que par les patients traités par des injections itératives d'omalizumab. Chez ces patients, la tolérance des piqûres d'hyménoptères accidentelles résulte probablement des effets de l'omalizumab plutôt que de l'efficacité de l'ITS [9]. Le cas de notre patiente diffère également des cas signalés de défaillance complète de l'ITS malgré un traitement continu par l'omalizumab [7], mais se rapproche du cas décrit dans une méta-analyse rapportée en 2014 par J.-P. Oster et al. [7] : patient avec asthme sévère bien contrôlé sous omalizumab et resté stable sous ITS seule.

Tableau 2

Profil des IgE totales et spécifiques, des cellules effectrices et de la réactivité cutanée [=Prick-tests] selon l'allergène, aux différents schémas thérapeutiques.

	Différents schémas thérapeutiques			
	NebBud + Terb + Ipr Brom [T0]	NebBud + Terb + Ipr Brom + omalizumab [T1]	TurbBud/Formoterol et omalizumab et ITSL [T2]	TurbBud/formoterol et ITSL [T3]
IgE				
IgE totales [UI/l]	400	103	88	25
IgE spécifiques [UI/l]	> 100	8,10	4,23	0,25
Df				
IgE spécifiques [UI/l]	> 100	4,47	2,50	0,30
Dp				
Cellules effectrices				
Basophiles [%]	2	0,3	0,9	1,2
Eosinophiles [%]	13	2	1	1,1
Réactivité cutanée [Taille de la papule = mm]				
Acariens Df [mm]	12	2	2	0
Acariens Dp [mm]	15	4	3	2
Pollens des graminées [mm]	10	2	2	2
Chat [mm]	8	1	1	0
Total	45	9	8	4

T0 : NebBud + Terb + IprBrom = nébulisation de budesonide + terbutaline + bromure d'ipratropium ; T1 : NebBud + Terb + IprBrom et omalizumab ; T2 : TurbBud + formoterol et omalizumab + ITSL = turbuhaler budesonide/formoterol et omalizumab + immunothérapie spécifique par voie sublinguale ; T3 : TurbBud/formoterol et ITSL ; IgE totales = immunoglobulines E libres [T0, T3] ; = mélange IgE libres + complexes IgE-omalizumab [T1, T2] ; IgE spécifiques = immunoglobulines E spécifiques libres [T0, T3] ; = mélange IgE spécifiques libres + IgE spécifiques-omalizumab [T1, T2] ; Df : *Dermatophagoides farinae* ; Dp : *Dermatophagoides pteronyssinus*.

4. Conclusion

À notre connaissance, nous rapportons un des rares cas montrant que :

- chez notre patiente ayant un asthme allergique sévère associé à une rhinite, omalizumab a permis la conduite de l'ITS et ;
- l'ITS a agi en synergie avec omalizumab, tandis que les effets bénéfiques de l'ITS ont persisté après l'arrêt du traitement par omalizumab. D'autres essais similaires doivent être encouragés à la fois dans l'intérêt des patients et pour confirmer nos données.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Kopp MV, Hamelmann E, Zielen S, Kamin W, Bergmann KC, Sieder C, et al. Combination of omalizumab and specific immunotherapy is superior to immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis and co-morbid seasonal allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2009;39(2):271–9.
- [2] Klunker S, Saggar LR, Seyfert-Margolis V, Asare AL, Casale TB, Durham SR, et al. Combination treatment with omalizumab and rush

immunotherapy for ragweed-induced allergic rhinitis: inhibition of IgE-facilitated allergen binding. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(3):688–95.

- [3] Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention 2015;2012 [revised 2006] www.ginasthma.com.
- [4] Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus PH, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(1):59–65.
- [5] Arnold DH, Gebretsadik T, Abramo TJ, Moons KG, Sheller JR, Harter TV. The Rad score: a simple acute asthma severity score compares favorably to more complex scores. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107(1):22–8.
- [6] Djukanovic R, Wilson SJ, Kraft M, Jarjour NN, Steel M, Chung KF, et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(6):583–93.
- [7] Oster JP, Lavaud F, Bentaleb A, Bloch Y, Bourrain JL, Carré P, et al. Intérêt d'un traitement par omalizumab dans le cadre d'une immunothérapie spécifique. Recueil d'expérience et analyse de la littérature. *Rev Fr Allerg* 2014;54(5):347–55.
- [8] Jutel M, Pichler WJ, Skrbic D, Urwyler A, Dahinden C, Müller UR. Bee venom immunotherapy results in decrease of IL-4 and IL-5 and increase of IFN-gamma secretion in specific allergen-stimulated T cell cultures. *J Immunol* 1995;154(8):4187–94.
- [9] Schulze J, Rose M, Zielen S. Beekeepers anaphylaxis: successful immunotherapy covered by omalizumab. *Allergy* 2007;62(8):963–4.
- [10] Nair P, Pizzichini MMM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med* 2009;360:985–93.