



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com

Revue française d'allergologie xxx (2014) xxx–xxx

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Article original

Intérêt d'un traitement par omalizumab dans le cadre d'une immunothérapie spécifique. Recueil d'expérience et analyse de la littérature

The interest of treatment with omalizumab in the framework of specific immunotherapy

J.-P. Oster^{a,*}, F. Lavaud^b, A. Bentaleb^c, Y. Bloch^d, J.-L. Bourrain^e, P. Carré^f, G. Devouassoux^g,
G. Newinger^h, M. Verdaguerⁱ, F. de Blay^j

^a Service de pneumologie, centre hospitalier Louis-Pasteur, 39, avenue de la Liberté, 68024 Colmar, France

^b Service des maladies respiratoires et allergiques, CHU Maison-Blanche, 45 rue Cognacq-Jay, 51092 Reims cedex, France

^c Clinique Victor Pauchet, 2, avenue d'Irlande, 80090 Amiens, France

^d 9, rue du Vieux-Marché-aux-Poissons, 67000 Strasbourg, France

^e Service de pneumologie et allergologie, CHRU de Montpellier, 191, avenue du Doyen-Gaston-Giraud, 34295 Montpellier cedex, France

^f Unité transversale d'allergologie, CHRU de Tours, hôpital Bretonneau, 37044 Tours cedex 9, France

^g Service de pneumologie, hôpital de la Croix-Rousse, 103, Grande-Rue de la Croix-Rousse, 69317 Lyon cedex 04, France

^h Service de pneumologie, centre hospitalier Emile-Muller, 20, avenue du Docteur-René-Laennec, 68100 Mulhouse, France

ⁱ Centre régional d'allergologie, service de pneumologie, CHU de Poitiers, 2, rue de La-Milêtrie, 86021 Poitiers cedex, France

^j Service de pneumologie, hôpitaux universitaires de Strasbourg, 1, place de l'Hôpital, BP 426, 67091 Strasbourg cedex, France

Reçu le 7 octobre 2013 ; accepté le 25 mars 2014

Résumé

L'objectif des auteurs a été d'apprécier l'impact éventuel d'un prétraitement par omalizumab sur la tolérance et l'efficacité d'une immunothérapie spécifique (ITS). Sur la base d'un recueil d'expérience, il a été colligé 10 observations de patients ayant bénéficié d'une telle association. Six observations concernaient des patients sensibilisés au venin d'abeille, chez qui la progression de l'ITS fut interrompue en raison de problèmes de tolérance. Dans ces 6 observations, le prétraitement par omalizumab, selon des modalités variables, a été considéré comme efficace, permettant la mise en route et le maintien de l'ITS au venin d'abeille. Aucun essai clinique randomisé n'a évalué l'impact du traitement par omalizumab sur la tolérance d'une ITS aux venins d'hyménoptères, mais de nombreuses observations ont été publiées, soulignant l'efficacité d'un tel prétraitement pour améliorer la tolérance de cette ITS. Quatre observations concernaient des patients ayant un asthme allergique sévère, en rapport avec une sensibilisation aux acariens. Dans 3 de ces observations, l'association omalizumab et ITS aux acariens a été considérée comme efficace, en termes de contrôle de l'asthme ou de tolérance de l'ITS. Cette association ne fut pas efficace dans la quatrième observation. Ce recueil d'expérience et cette analyse de la littérature ont permis de mettre en avant le rôle d'un prétraitement par omalizumab, afin d'améliorer la tolérance d'une ITS au venin d'hyménoptère. Dans le contexte des allergies respiratoires, il existe des arguments pour une synergie entre ces deux modalités thérapeutiques, difficile à mettre en pratique notamment dans le cadre de l'asthme sévère.

© 2014 Publié par Elsevier Masson SAS.

Mots clés : Omalizumab ; Anti-IgE ; Immunothérapie spécifique ; Désensibilisation

Abstract

Our aim was to assess the eventual impact of pretreatment with omalizumab on the tolerance and efficacy of specific immunotherapy (SIT). Based on a collection of experiences, we report observations on 10 groups of patients who have received that therapeutic combination. Six of these observations involved patients sensitized to bees; their SIT was stopped because of problems with tolerance. In these six observations, different sorts of pretreatment with omalizumab was considered effective, which allowed bee venom SIT to be started and then maintained. While no randomized clinical trial has evaluated the effect of omalizumab treatment on tolerance to hymenoptera venoms, a number of published reports

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jeanphilippe.oster@ch-colmar.fr (J.P. Oster).

emphasize the efficacy of this pretreatment in improving tolerance to this SIT. Four observations concerned patients with severe allergic asthma due to sensitization to mites. In three of these observations, the association of omalizumab and mite SIT was considered effective in terms of control of the asthma and tolerance to the SIT; the combination was not considered effective in the fourth case. This collection of observations and an analysis of the literature have allowed us to emphasize the role of pretreatment with omalizumab in improving tolerance to SIT with hymenoptera venom. In the context of respiratory allergies, there are arguments for the combination of these two therapeutic modes in spite of the difficulty of applying it, especially in the case of severe asthma.

© 2014 Published by Elsevier Masson SAS.

Keywords: Omalizumab; Allergen immunotherapy; Hymenoptera venom allergy; Mite allergy; Asthma

1. Introduction

L'immunothérapie spécifique (ITS) représente avec l'éviction allergénique le seul traitement à visée étiologique susceptible de modifier l'histoire naturelle de la maladie allergique et potentiellement le seul traitement curateur [1].

Les mécanismes impliqués dans l'induction de cette réaction immunologique de tolérance sont de plus en plus connus. L'ITS s'accompagne d'une modulation des réponses lymphocytaires T CD4+ spécifique d'allergènes. Elle induit une réorientation du système Th2 vers le système Th1 : induction de lymphocytes Th1 et de lymphocytes T régulateurs (Treg). L'ITS réduit le recrutement et l'activation des cellules pro-inflammatoires (mastocytes, basophiles et éosinophiles) dans les organes cibles. L'administration d'allergène augmente, initialement, les taux sériques d'IgE spécifiques, augmentation suivie d'une diminution progressive. En parallèle, l'ITS conduit à une modification de la commutation de classe des IgE en faveur des IgG et notamment IgG4. Ces anticorps pourraient être les médiateurs d'un effet « bloquant » (anti-inflammatoire), en entrant en compétition avec les IgE pour la liaison aux allergènes [1–3].

L'omalizumab est un anticorps monoclonal de type IgG1 humanisé qui se fixe de manière sélective aux immunoglobulines E (IgE) circulantes. Cette liaison empêche la fixation des IgE spécifiques aux récepteurs de haute affinité (FcεRI) des cellules cibles permettant d'interrompre la cascade allergique dépendante. L'omalizumab est indiqué comme traitement additionnel pour améliorer le contrôle de l'asthme chez des patients atteints d'asthme allergique persistant sévère mal contrôlé par une corticothérapie inhalée à forte dose et un β2 agoniste de longue durée d'action inhalée. Son efficacité a été démontrée au travers d'études cliniques et d'études en vie réelle, en réduisant de manière significative la fréquence des exacerbations, associée à une épargne en corticostéroïdes tout en améliorant les symptômes de l'asthme [4,5].

Des améliorations du contrôle de la rhinite ont également été observées avec un traitement par omalizumab chez des patients ayant une rhinite allergique qu'elle soit perannuelle [6,7] ou saisonnière [8,9]. L'omalizumab n'a cependant, à ce jour, aucune indication dans aucun pays dans le traitement de la rhinite allergique.

Il paraît donc cohérent d'évaluer l'impact, en termes d'efficacité, d'une association de ces deux thérapeutiques aux mécanismes d'action différents et peut-être complémentaires, sur la prise en charge des différentes facettes de la maladie allergique.

Après avoir effectué un recueil auprès d'un groupe de pneumologues sur leur propre expérience d'associer ITS et traitement par omalizumab, nous verrons d'après les données de la littérature si l'adjonction d'un tel traitement par omalizumab peut améliorer les résultats d'une ITS, en termes de tolérance ou d'efficacité. Sur la base de ce recueil et de l'analyse de la littérature, nous évaluerons ainsi l'intérêt éventuel d'associer omalizumab et ITS dans le cadre de l'ITS au venin d'hyménoptères, bien que le traitement par omalizumab n'ait pas d'AMM dans cette indication. Nous évaluerons également l'apport d'une telle association dans le cadre de la prise en charge de l'asthme sévère, situation où l'ITS n'est habituellement pas indiquée selon les recommandations actuelles de bonne pratique.

2. Retour d'expérience

Une fiche de recueil d'expérience a été adressée à un groupe de pneumologues experts dans la prise en charge de l'asthme et de l'immunothérapie. Les données recueillies comprenaient les caractéristiques des patients, dont le poids et le taux d'IgE totales, le contexte de l'ITS (allergie au venin d'hyménoptères ou asthme), le type d'allergène, les motivations pour associer ces deux thérapeutiques, le schéma d'administration de l'omalizumab, et des données concernant son efficacité éventuelle.

Les observations de dix patients ayant bénéficié d'une association d'un traitement par omalizumab et d'une ITS ont été ainsi colligées : six dans le cadre d'une ITS au venin d'hyménoptères, et quatre dans le cadre du traitement d'un asthme persistant sévère (Tableau 1).

2.1. Omalizumab et immunothérapie aux venins d'hyménoptères

Six patients étaient sensibilisés au venin d'abeille. Dans chacune de ces 6 observations, l'ITS au venin d'abeille seule s'était compliquée de manifestations anaphylactiques allant de l'urticaire (2 patients) au choc anaphylactique (4 patients). Aucun de ces 6 patients n'était atteint de mastocytose. L'objectif de la mise en route d'un traitement par omalizumab fut pour les 6 cas d'améliorer la tolérance de l'ITS au venin d'abeille. Les modalités du prétraitement par omalizumab sont variables d'une observation à l'autre, l'omalizumab étant débuté entre 2 semaines et 3 mois avant la mise en route de l'ITS. La dose d'omalizumab n'est, par ailleurs, pas toujours en accord avec sa table de dosage, basée sur le poids et le taux

Tableau 1
ITS et omalizumab : recueil d'expérience.

Allergène ITS	Dose théorique omalizumab	Dose initiale omalizumab	Dose entretien omalizumab	Mastocytose	Tolérance ITS seule	Efficacité association ITS omalizumab	Asthme
Venin abeille	300 mg 1 fois/mois	150 mg 1 mois avant ITS	150 mg 1 h avant injection ITS	Non	Choc anaphylactique	Oui	Non
Venin abeille	150 mg 1 fois/mois	150 mg 1 fois/mois 3 mois avant ITS	150 mg 1 fois/mois	Non	Choc anaphylactique	Oui	Non
Venin abeille	225 mg 2 fois/mois	150 mg 1 fois/mois 1 mois avant ITS	150 mg 1 fois/mois Puis 75 mg 1fois/mois	Non	Anaphylaxie cutanée et respiratoire	Oui	Non
Venin abeille	375 mg 2 fois/mois	375 mg à J-15 et J-1 ITS	375 mg 2 fois/mois	Non	Choc anaphylactique	Oui (échec de la tentative d'arrêt de l'omalizumab)	Non
Venin abeille	300 mg 1 fois/mois	300 mg 1 fois/mois 2 mois avant ITS	150 mg 1 fois/mois 45 min avant injection ITS	Non	Choc anaphylactique	Oui	Non
Venin abeille	150 mg 1 fois/mois	150 mg 1 fois/mois 3 mois avant ITS	Néant	Non	Anaphylaxie cutanée et respiratoire	Oui	Non
Acariens (SL)	300 mg 1 fois/mois	300 mg 1 fois/mois	300 mg 1 fois/mois	Non	Non applicable	Non	Oui
Acariens (SC)	375 mg 2 fois/mois	375 mg 2 fois/mois	375 mg 2 fois/mois	Non	Non applicable	Oui	Oui
Acariens (SL)	225 mg 2 fois/mois	225 mg 2 fois/mois	225 mg 2 fois/mois	Non	Aggravation asthme lors d'une ITS SC antérieure	Oui	Oui
Acariens (SL)	375 mg 2 fois/mois	375 mg 2 fois/mois	375 mg 2 fois/mois	Non	Aggravation de l'asthme	Oui	Oui

ITS : immunothérapie spécifique.

d'IgE totales. Pour les 6 observations, le prétraitement par omalizumab a permis d'améliorer la tolérance de l'ITS et a été considéré comme efficace, permettant la mise en route et le maintien de l'ITS au venin d'abeille. Dans 5 observations (patients 1 à 5), le traitement par omalizumab a été maintenu au long cours, parallèlement à l'ITS ; à la même dose que lors du prétraitement avant ITS dans 3 cas (patients 1, 2 et 4). Pour le patient 4, un essai d'arrêt de l'omalizumab fut tenté 2 mois après sa mise en route, lors de la phase d'entretien de l'ITS : cette interruption a eu pour conséquences la réapparition de manifestations anaphylactiques (urticaire et douleurs abdominales) secondaires à l'ITS, et le traitement par omalizumab fut repris. Dans 2 observations (patient 3,5), la dose d'entretien du traitement par omalizumab a été réduite de moitié par rapport à la dose initiale, a priori sans conséquence sur la tolérance de l'ITS. Dans une observation (patient 6), le traitement par omalizumab n'a consisté qu'en 3 injections à 1 mois d'intervalle avant l'ITS, sans traitement d'entretien au long cours, permettant tout de même une tolérance de l'ITS considérée comme satisfaisante.

2.2. Omalizumab et immunothérapie dans le traitement de l'asthme allergique

Nous avons colligé 4 observations de patients ayant tous un asthme persistant sévère et qui ont bénéficié d'une telle association thérapeutique. Dans tous les cas, il s'agissait d'un asthme allergique, en rapport avec une sensibilisation aux

acariens de la poussière domestique, prouvée dans un cas par un test de provocation nasal. L'ITS était effectuée par voie sous-cutanée dans un cas, par voie sublinguale dans les 3 autres observations.

Dans une seule observation (patient 9), l'ITS a été débutée avant la mise en route de l'omalizumab, alors caractérisée par une mauvaise tolérance respiratoire. Après deux tentatives d'ITS, l'une par voie sous-cutanée, l'autre par voie sublinguale, celle-ci est interrompue. Dans cette observation, la mise en route du traitement par omalizumab, un an après l'arrêt de l'ITS, est alors motivée par cette mauvaise tolérance préalable de l'ITS, d'une part, mais surtout par une perte de contrôle de l'asthme, d'autre part. La mise en route du traitement par omalizumab a dès lors permis d'améliorer de manière significative le contrôle de cet asthme. Trois ans après la mise en route du traitement par omalizumab, alors que le patient bénéficie toujours par ailleurs d'un traitement de fond par corticoïdes inhalés et bêta2-mimétiques de longue durée d'action, étant donné le bon contrôle de l'asthme, il est envisagé de reprendre une ITS aux acariens, par voie sublinguale. La tolérance de cette ITS fût très satisfaisante, et il a été constaté une nouvelle amélioration du contrôle de l'asthme, permettant dans un premier temps l'arrêt du traitement par omalizumab après quelques mois d'association avec l'ITS, et dans un second temps l'arrêt progressif du traitement de fond par voie inhalée. Cette association ITS et omalizumab sera donc considérée comme efficace dans cette observation, et permettra d'interrompre progressivement après

12 mois d'association toute autre thérapeutique de fond, pour ne poursuivre qu'une ITS sublinguale aux acariens seule. Dans les 3 autres observations, l'ITS n'est introduite qu'après la mise en route de l'omalizumab.

Cette association ne sera pas considérée comme efficace dans l'une des observations (patient 7), le patient étant répondeur à l'omalizumab, mais l'adjonction de l'ITS n'apportant rien de plus en termes de contrôle de l'asthme, ni en termes de pression thérapeutique. Dans les 2 autres observations (patients 8 et 10) où l'ITS aux acariens est débutée après prétraitement par omalizumab, cette association est considérée comme efficace, en termes de tolérance de l'ITS, de contrôle de la rhinite associée, et de contrôle de l'asthme. Pour le patient n° 9, l'omalizumab est donc interrompu après 4 années de traitement, de même que le reste du traitement de fond de cet asthme auparavant persistant sévère, dès lors uniquement traité par ITS sublinguale.

3. Revue de la littérature

3.1. Un traitement par omalizumab peut-il améliorer la tolérance d'une immunothérapie spécifique ?

3.1.1. Omalizumab et immunothérapie aux venins d'hyménoptères

L'intérêt d'un traitement par omalizumab dans le but d'améliorer la tolérance d'une immunothérapie spécifique (ITS) a surtout été décrit dans le cadre de la désensibilisation aux venins d'hyménoptères, essentiellement par le biais d'observations ponctuelles. Ces observations, colligées dans le [Tableau 2](#), relatent des observations de patients, chez lesquels la mauvaise tolérance de l'ITS aux venins d'hyménoptères, abeille ou guêpe, n'avait pas permis de la mener à terme, soit pendant son initiation, soit en maintenance.

Plusieurs observations démontrent qu'un prétraitement de ces patients par omalizumab peut permettre une progression satisfaisante des doses de l'ITS et une maintenance de celle-ci [\[10–19\]](#). Les schémas d'administration du traitement par omalizumab ne sont néanmoins pas univoques, allant de l'injection unique d'omalizumab quelques semaines avant la reprise de l'ITS [\[10,11,15\]](#), à un prétraitement de quelques mois avec une maintenance prolongée, parallèlement à la poursuite de l'ITS aux venins d'hyménoptères [\[12–14,16–19\]](#).

Dans l'observation de Galera [\[14\]](#), une tentative de diminution de la dose d'omalizumab en maintenance a eu pour conséquences la réapparition de manifestations anaphylactiques au décours de l'injection suivante de l'ITS. Ceci souligne la nécessité dans certaines situations de poursuivre au long cours le traitement concomitant par omalizumab. La dose d'omalizumab utilisée dans la plupart des observations a été initialement calculée en fonction du poids et du taux d'IgE totales selon la table de dosage correspondante. Les schémas d'administration du traitement par omalizumab étaient par ailleurs très variables d'une publication à l'autre. Dans plusieurs observations, cette désensibilisation au venin, associée à un traitement par omalizumab, s'est avérée efficace lors de nouvelles piqûres. Une seule observation a été rapportée

dans la littérature, décrivant l'absence d'efficacité d'un tel prétraitement par omalizumab, débuté 6 mois avant la reprise d'une ITS au venin d'abeille, initialement mal tolérée, et ce, malgré une dose adaptée au poids du patient et au taux d'IgE totales [\[20\]](#). Ce patient a effectivement présenté des manifestations anaphylactiques à la dose cumulée de 10 µg de venin d'abeille lors de l'ultra-rush.

Il est à noter qu'aucun essai clinique randomisé n'a évalué l'impact du traitement par omalizumab sur la tolérance d'une ITS aux venins d'hyménoptères.

3.1.2. Omalizumab, ITS et allergies respiratoires

Une étude nord-américaine de Casale et al. [\[21\]](#) s'est intéressée, dans le cadre d'un essai multicentrique randomisé en double aveugle, à l'impact que pouvait avoir un prétraitement par omalizumab sur la tolérance d'une ITS au pollen d'ambroisie dans une population d'adultes allergiques à l'ambroisie, atteints de rhinite sans asthme. Cent cinquante-neuf patients ont été prétraités soit par omalizumab soit par placebo pendant 9 semaines, avant la mise en route d'une ITS au pollen d'ambroisie ou ITS placebo débutée en rush, définissant ainsi les quatre bras de l'étude. La dose d'omalizumab et son rythme d'administration dépendaient du poids du patient et du taux d'IgE totales initial. Lors de la mise en route de l'ITS, on observe une diminution de la proportion de patients présentant une réaction allergique en rapport avec la désensibilisation lorsqu'ils bénéficiaient d'un prétraitement par omalizumab. Une comparaison des bras recevant l'ITS (omalizumab + ITS vs ITS seule) montre que le prétraitement par omalizumab a entraîné une diminution par cinq du risque d'anaphylaxie lié à l'ITS (odds-ratio : 0,17 ; $p = 0,026$). Pendant la phase de maintenance de l'ITS à l'ambroisie, il n'a pas été observé de diminution du risque d'effets secondaires liés à l'ITS, probablement par le biais d'un manque de puissance statistique de l'essai (faible effectif d'effets secondaires liés à l'ITS pendant cette phase de maintenance).

En 2010, une autre étude randomisée en double aveugle a évalué l'intérêt d'un prétraitement par omalizumab, en termes de tolérance d'une ITS, dans le cadre du traitement de l'asthme allergique [\[22\]](#). Il s'agissait d'une population adulte ($n = 248$), atteinte d'asthme allergique persistant modéré mal contrôlé sous corticoïdes inhalés, avec un VEMS néanmoins supérieur à 75 %, et sensibilisés aux allergènes de chat et/ou aux allergènes de chien et/ou aux allergènes d'acariens. Les patients asthmatiques les plus instables, sur des critères cliniques et de variabilité du débit expiratoire de pointe, ont été exclus de cette étude. Les patients étaient prétraités pendant 13 semaines par omalizumab ou placebo, avant la mise en route d'une ITS sous-cutanée, avec trois semaines supplémentaires de traitement combiné associant omalizumab et ITS. Après ces 16 semaines de traitement par omalizumab, celui-ci était interrompu au profit d'une ITS seule jusqu'à la 24^e semaine. Dans cette étude, où la dose d'omalizumab était calculée en fonction du poids du patient et de son taux d'IgE totales, l'ITS comprenait un allergène dans 20 % des cas, deux allergènes dans 34 % des cas, et trois allergènes dans 46 % des cas.

Tableau 2

Omalizumab et ITS au venin d'hyménoptères, les observations publiées dans la littérature.

Patient	Allergène et réaction allergique initiale	Facteurs de risque	ITS	Schéma de traitement omalizumab	Référence
15 ans	Abeille Dyspnée laryngée	Fils d'apiculteur	Rush : dyspnée laryngée à J3	150 mg J-15 Rush tolérée Maintenance tolérée Diminution réactivité cutanée	Schulze J. [10]
12 ans	Guêpe vespula	Néant	Rush : anaphylaxie à J4	300 mg à J-30 et J-15 Rush tolérée Maintenance tolérée ITS efficace (pique guêpe) Diminution réactivité cutanée	Taam R.A. [11]
15 ans	Abeille Manifestations allergiques systémiques	Fils d'apiculteur	Rush : choc anaphylactique après injection 10 µg	1 dose 150 mg Après 2 sem., rush tolérée Maintenance 100 µg tolérée ITS efficace (piqûre)	Taam R.A. [11]
F37 ans	Guêpe Réaction allergique stade 3	Néant Tryptase normale	Initiation SP Maintenance : urticaire, paresthésies, hypotension (50 µg)	1 dose (300 mg), 4 sem. avant nouvelle ultra rush 300 mg/mois 3 × Maintenance tolérée	Averbeck M. [12]
M32 ans	Abeille Anaphylaxie sévère	Néant	Initiation SP Maintenance : début SP Sting challenge : réaction anaphylactique Réaction anaphylactique après injection ITS maintenance	2 doses 150 mg à 2 sem. intervalle Après 1 sem., ultrarush tolérée 3 × 150 mg/4 sem., avant injection ITS Arrêt omalizumab après 5 doses Maintenance 100 µg tolérée Challenge toléré	Rerinck H.C. [13]
F33 ans	Abeille Anaphylaxie sévère	Épouse d'apiculteur Tryptase normale	Rush : anaphylaxie après 20 µg Rush modifié : anaphylaxie après 5 µg	150 mg/2 sem., 3 × Après 4 mois, dose tolérée 150 µg 150 mg 1 × /mois 75 mg après 24 mois : anaphylaxie 30 min après injection ITS	Galera C. [14]
M66 ans	Abeille Réaction anaphylactique sévère	Mastocytose	Anaphylaxie sévère après injection 100 µg venin abeille en maintenance à 2 reprises, et après injection 40 µg à 2 reprises	1 seule injection 150 mg 1 semaine avant ultra rush Bonne tolérance ITS (rush et maintenance)	Wedi B. [15]
M45 ans	Abeille Réaction anaphylactique sévère (<i>near fatal reaction</i>)	Mastocytose systémique indolente	Réaction anaphylactique sévère lors maintenance ITS, après 18 mois	1 injection 300 mg 1 semaine avant début ITS Maintenance : injection mensuelle Bonne tolérance ITS	Kontou-Fili K. [16]
F52 ans	Abeille Réaction anaphylactique sévère	Tryptase normale Épouse apiculteur	Rush : réaction anaphylactique sévère après injectionb 20 µg venin abeille	Omalizumab 150 mg : 3 doses à 2 semaines intervalle Rush toléré Maintenance par 150 mg omalizumab avant ITS (100 µg)	Lobera T. [18]
M63 ans	Guêpe Réaction anaphylactique sévère	Tryptase normale	Rush : réaction locale importante et prurit généralisé après 10 µg	Omalizumab 150 mg toutes les 2 semaines Début rush 2 mois après début omalizumab Rush et maintenance tolérées	Perez N. [19]

Le critère principal d'évaluation était la survenue ou non d'une réaction allergique systémique une heure après l'injection d'ITS.

Dans ce groupe de patients ayant un asthme allergique persistant modéré mal contrôlé, situation où l'ITS est selon les

recommandations de bonne pratique contre-indiquée, 13,5 % des patients traités par omalizumab ont eu des réactions allergiques systémiques à l'immunothérapie comparativement à 26,2 % dans le groupe placebo ($p = 0,017$). De plus, moins de réactions allergiques à expression respiratoire ont été observées

(6 vs 24, respectivement), et plus de patients ont pu atteindre la dose cible d'entretien de l'ITS (87,3 % vs 72,1 %, $p = 0,004$) dans le groupe omalizumab comparativement au groupe placebo.

Il n'a, par contre, pas été mis en évidence d'impact sur la fréquence des événements anaphylactiques à expression cardiovasculaire. Il a été constaté une diminution de l'administration de médicaments de secours dans le groupe omalizumab, utilisés pour traiter les manifestations allergiques induites par l'ITS.

4. Un traitement par omalizumab peut-il améliorer l'efficacité d'une immunothérapie spécifique ?

La première étude est une étude pédiatrique allemande de Rolinck-Werninghaus et al. [23,24] qui s'est intéressée au traitement de la rhinite allergique saisonnière par ITS aux pollens de graminées ou au bouleau et/ou par omalizumab.

Cette étude multicentrique randomisée en double insu contre placebo comparait 4 bras : ITS aux graminées seule, omalizumab seul, un traitement combiné associant ITS aux graminées + omalizumab, et un bras contrôle sans traitement de la pollinose aux graminées (ITS au bouleau seule). Deux cent vingt et un enfants âgés de 6 à 17 ans ont été inclus dans cette étude. L'ITS au pollen de bouleau (groupe A + B) ou aux pollens de graminées (groupe C + D) était mise en route avant le traitement par omalizumab ou placebo et ceci pendant 12 semaines. Quatre semaines avant le début de la saison pollinique, un placebo (groupe A + C) ou l'omalizumab (groupe B + D) a été ajouté. L'efficacité de l'ITS est alors évaluée lors de la première saison pollinique des graminées. Cette étude met en évidence une importante réduction des scores symptômes, à la fois nasaux et oculaires, dans le groupe ITS aux graminées et omalizumab, traduisant probablement un effet synergique de ces deux modalités thérapeutiques (Schéma 1).

Associer l'omalizumab à l'ITS permet d'obtenir un chiffre de 27 % de patients sans aucun symptôme oculaire pendant la saison pollinique des graminées, largement supérieur à la désensibilisation seule (11 %) ou au traitement par omalizumab seul (9 %). Le nombre de jours sans utilisation de médicaments de secours pour le traitement de la pollinose est également

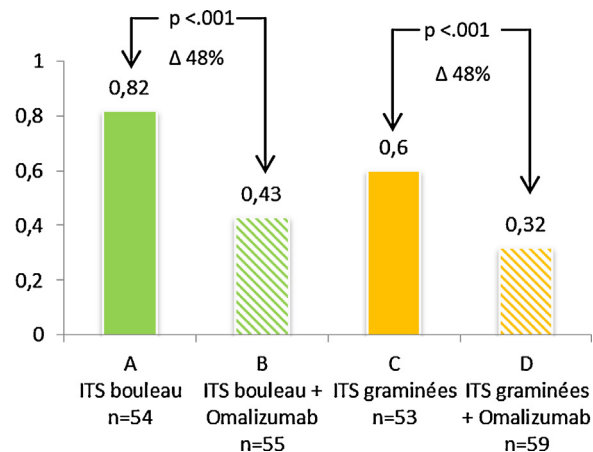


Schéma 2. Score global des symptômes pendant toute la saison pollinique (bouleau + graminées).
D'après la référence [23].

réduit de 90 % dans le groupe ITS et omalizumab, alors qu'il n'est réduit que de 63 % dans le groupe omalizumab seul.

Lorsque l'efficacité de l'ITS est évaluée sur les deux saisons polliniques (bouleau et graminées), le traitement combiné Omalizumab + ITS a réduit de 48 % ($p < 0,001$) le score global des symptômes (score de sévérité des symptômes oculaires et de rhinite + score de recours aux traitements de secours) par rapport à l'ITS seule (Schéma 2).

La tolérance de cette association ITS + Omalizumab a été jugée comme globalement bonne (chez 82 % des patients) ; pas de différence avec les groupes placebo ($p = 0,174$) [25].

Cette amélioration symptomatique n'a plus été constatée dans cette population de patients, lors des deux saisons polliniques suivantes, lorsqu'ils ne sont traités que par immunothérapie, qu'ils aient été prétraités par omalizumab ou par placebo lors de la saison pollinique initiale [26].

La corrélation entre le taux initial d'IgE et les symptômes cliniques pendant la saison pollinique a également été évaluée chez les patients recevant ou non de l'omalizumab [27]. Les patients avec des taux élevés d'IgE spécifiques aux graminées ($> 50\text{kU/L}$) ont présenté des symptômes significativement plus élevés par rapport aux patients avec de faibles taux d'IgE spécifiques ($< 50\text{kU/L}$; $p = 0,015$). Chez les patients recevant l'omalizumab, aucune corrélation entre le taux d'IgE initial et les symptômes cliniques n'a été observée.

Dans les sécrétions nasales, l'association omalizumab + ITS est associée à des valeurs stables des protéines cationiques des éosinophiles (ECP), médiateur libéré lors de l'activation des éosinophiles et normalement augmenté dans les rhinites allergiques et est associée à une diminution des taux de tryptase [28].

Une autre étude de Kopp et al. [29] a évalué, dans le cadre d'un essai multicentrique randomisé en double aveugle, l'efficacité et la tolérance d'un traitement par omalizumab associé à une ITS aux pollens de graminées. Il s'agissait d'une population de 140 patients, âgés de 11 à 46 ans, atteints de rhino-conjonctivite allergique saisonnière et un asthme allergique saisonnier mal contrôlé malgré une prise en charge

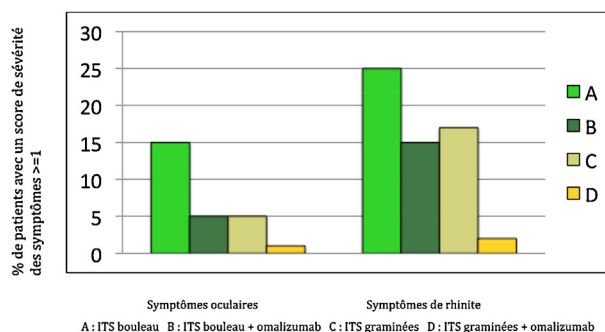


Schéma 1. Évaluation de l'efficacité de l'association ITS et omalizumab sur la sévérité des symptômes oculaires et de rhinite dans la pollinose aux graminées.
D'après Rolinck-Werninghaus et al., Allergy 2004 [24].

thérapeutique adaptée. L'asthme sévère était un critère d'exclusion. Dans cette étude, le traitement par omalizumab ou par placebo est débuté deux semaines avant l'ITS et l'ensemble du traitement a duré 18 semaines. Les scores de sévérité des symptômes et les scores médicamenteux, pour la rhinite et l'asthme, intégrés dans un seul score global, correspondent au critère principal d'évaluation. La combinaison des 2 thérapeutiques entraîne une réduction de ce score de 39 % ($p = 0,0464$) par rapport au groupe ITS seul.

Dans cette étude, associer le traitement par omalizumab à l'ITS permet également d'améliorer le contrôle de l'asthme (évalué par le questionnaire ACQ, Asthma Control Questionnaire, $p = 0,0295$) et d'améliorer la qualité de vie liée à l'asthme (évaluée par le questionnaire AQLQ, Asthma Quality of Life Questionnaire, $p = 0,0293$) et à la rhino-conjonctivite (évaluée par le questionnaire RQLQ, Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire, $p = 0,0537$). Les investigateurs ont également évalué l'efficacité globale du traitement sur le contrôle de l'asthme (score GETE : Global Evaluation Of Treatment Effectiveness) : la proportion de réponders (efficacité des traitements évalués qualifiée d'excellente ou bonne) était de 75 % vs 36,9 %, résultats en faveur du groupe ITS+ omalizumab comparé à l'ITS seule.

Dans l'étude nord-américaine de Casale [21], dont la méthodologie a été explicitée précédemment, les auteurs démontrent qu'au cours de la saison pollinique de l'ambrosie, dans cette population adulte atteinte de rhinite saisonnière sans asthme, les scores de symptômes sont bien plus favorables au groupe omalizumab + ITS par rapport aux groupes ITS seule ($p = 0,044$), tout au long de la saison pollinique.

Dans un sous-groupe de patients ($n = 36$) de cette étude nord-américaine, Klunker et al. [30] ont voulu déterminer les mécanismes immunologiques susceptibles d'être en cause. Des dosages des IgG4 sériques spécifiques et des études de l'activité inhibitrice du sérum sur la fixation des complexes IgE spécifiques-allergène sur les lymphocytes B ont été effectués de façon répétitive.

Par elle-même, l'ITS a partiellement diminué la fixation des complexes IgE-allergène sur les lymphocytes B. L'inhibition de la fixation des complexes IgE-allergène a été pratiquement complète chez les patients traités par l'omalizumab seul et a été complète chez les patients désensibilisés et traités par omalizumab. Ces résultats suggèrent donc que les effets bénéfiques de l'omalizumab sont liés à sa capacité à inhiber la fixation des IgE sur les lymphocytes B et, aussi, sur les cellules effectrices de la réaction allergique (mastocytes, éosinophiles, etc.).

5. Discussion

La désensibilisation aux venins d'hyménoptères peut parfois être remise en cause par la survenue de réactions systémiques, dont la fréquence a été évaluée à plus de 12 % des patients lors de la mise en route d'un protocole ultra-rush, d'après une étude rétrospective française ($n = 258$) [31]. D'après cette étude, ces réactions systémiques sont plus fréquentes pour l'ITS au venin d'abeille, à l'occasion de laquelle 30 % des patients présentent une telle réaction systémique, par rapport au venin de guêpe

(3,2 %). Parmi les 33 patients ayant expérimenté une réaction systémique lors de l'initiation de l'ITS, celle-ci était de grade 3 ou 4 dans 27 % des cas.

Dans ces situations où la poursuite de l'ITS peut être compromise, il semble d'après les observations publiées, d'une part, mais aussi d'après notre recueil d'expérience, d'autre part, et malgré l'absence d'étude prospective, qu'un prétraitement par omalizumab puisse améliorer la tolérance de l'ITS, et permettre ainsi de la mener à son terme dans la plupart des cas. Dans cette situation, les schémas de prétraitement publiés ou recueillis ont été très variables, et le maintien d'un tel traitement concomitant par omalizumab pendant toute la durée de l'ITS n'a pas été nécessaire chez tous les patients.

D'après les données de la littérature, dans le cadre du traitement de la rhinite et de la conjonctivite saisonnières polliniques, l'association ITS et omalizumab semble en améliorer l'efficacité de manière significative, avec des résultats qui évoqueraient un certain effet synergique. Dans le contexte de ces pollinoses, l'impact semble également positif en cas d'asthme non sévère associé, sur le contrôle des symptômes respiratoires.

Aucune observation d'une association ITS et omalizumab dans ce cadre des pollinoses n'a été relatée à l'occasion de notre recueil d'expérience. Les données positives de la littérature ne font qu'émerger ce concept intéressant d'associer ces deux options thérapeutiques au mécanisme d'action probablement complémentaire.

Cependant il est difficile d'évaluer l'efficacité d'une telle association dans le cadre du traitement des pollinoses même les plus sévères et résistantes à l'ITS. En effet, le coût du traitement et la sévérité relative des pollinoses est un frein au développement de l'omalizumab dans cette indication.

Concernant la prise en charge de l'asthme allergique sévère, aucune étude publiée n'a évalué l'intérêt d'associer ITS et omalizumab, et ce, d'autant plus que les recommandations contre-indiquent la mise en route d'une ITS dans le contexte des asthmes difficiles et non contrôlés, qui représentent au contraire l'indication de l'omalizumab dans le cadre de son AMM européenne. Par le passé, la désensibilisation sous-cutanée dans les asthmes mal contrôlés a été responsable de décès au Royaume Uni. En cas d'asthme mal contrôlé, l'administration d'une ITS risque effectivement d'induire une exacerbation sévère de cet asthme. Néanmoins, l'étude prospective randomisée de Massanari et al. démontre, dans une population de patients ayant un asthme allergique persistant modéré et pouvant d'après les auteurs être désensibilisés, qu'un prétraitement par omalizumab permet de diminuer de manière significative la fréquence de survenue des réactions allergiques systémiques à expression respiratoire, liées à l'administration d'une ITS sous-cutanée aux allergènes de chat, de chien, ou d'acariens [22]. Ce prétraitement par omalizumab permettrait donc de faciliter l'utilisation de l'ITS chez les patients asthmatiques, en termes de tolérance. Cependant, comme pour la rhinite allergique, le coût du traitement rend peu probable son utilisation dans le futur.

Dans notre recueil d'expérience, nous avons ainsi colligé quatre observations d'association ITS et omalizumab dans le

cadre de la prise en charge d'un asthme sévère, dans tous les cas en rapport avec une sensibilisation aux acariens. Dans deux observations sur quatre, le prétraitement par omalizumab a permis d'améliorer la tolérance de l'ITS, initialement mal tolérée sur le plan respiratoire. L'association ITS et omalizumab a été également considérée comme efficace dans trois observations sur quatre, permettant d'améliorer le contrôle de l'asthme, et permettant dans un cas l'arrêt de tout traitement de fond en dehors de cette ITS aux acariens, par voie sublinguale. Conformément aux recommandations, la désensibilisation ne doit pas être initiée en cas d'asthme mal contrôlé. Néanmoins, la mise en route d'un traitement par omalizumab suivant l'AMM permettrait peut-être chez un patient présentant un asthme allergique sévère d'être à nouveau dans une configuration qui ferait envisager dans un deuxième temps l'introduction de cette ITS. Le but serait d'optimiser le traitement et le contrôle de l'asthme, toujours dans l'idée d'une éventuelle synergie entre ces deux modalités thérapeutiques, mais également de poursuivre un traitement efficace à moindre coût, uniquement avec la désensibilisation. Une telle stratégie thérapeutique ne pourra bien entendu ne s'envisager qu'au cas par cas, et dans le strict respect des AMM et des recommandations de bonne pratique en ce qui concerne le traitement par omalizumab et l'ITS.

L'intérêt ainsi démontré d'associer ITS et omalizumab dans certaines situations, s'inscrit dans le contexte d'une évaluation d'un traitement par omalizumab dans d'autres situations cliniques que celle de l'asthme allergique persistant sévère pour laquelle il bénéficie d'une AMM, telles que l'asthme professionnel [32], l'asthme intrinsèque [33], ou l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique [34].

6. Conclusion

Associer ITS et omalizumab apparaît donc comme un concept nouveau. En pratique, et malgré l'absence de données prospectives et randomisées, la mise en route d'un prétraitement par omalizumab peut clairement améliorer la tolérance d'une ITS aux venins d'hyménoptères et peut permettre dans la plupart des cas de la mener à son terme, chez un patient ayant présenté des réactions allergiques systémiques en rapport avec cette ITS, et empêchant sa progression.

Dans le cadre de l'asthme allergique sévère, chez un patient répondeur à l'omalizumab, la mise en route d'une ITS peut être à considérer dans un deuxième temps, au cas par cas, et toujours en accord avec les recommandations de bonne pratique, chez un patient dont l'asthme est à nouveau stable et contrôlé.

Déclaration d'intérêts

J.-P. Oster : participation à des congrès (AMGEN, Novartis), a perçu des honoraires pour participation à des actions de formation et pour participation à des groupes d'experts (boards) de la part du laboratoire Novartis.

F. Lavaud : médecin expert et conférencier pour les laboratoires Novartis.

A. Bentaleb : pneumologue expert auprès du laboratoire novartis (board asthme sévère région Nord).

Y. Bloch : n'a pas transmis de déclaration de conflits d'intérêt.

J.-L. Bourrain : n'a pas transmis de déclaration de conflits d'intérêt.

P. Carré : pneumologue expert auprès du laboratoire Novartis (board asthme sévère Ouest).

G. Devouassoux : consultant : Novartis Pharma, Astra-Zeneca, GSK, Boehringer Ingelheim, Mundi Pharma, Vivisol.

Participation à des réunions médicales : GSK, Astra-Zeneca, Novartis Pharma, Chiesi, MSD, Takeda, AGIR à dom, Orkyn, Mundi Pharma.

Essais thérapeutiques (investigateur) : GSK, ALK, Novartis Pharma, Boehringer-Ingelheim, Vitalair, AB Science, Amgen, Lilly, Astra-Zeneca, Sanofi, Roche.

Bourses de recherche : GSK, Novartis Pharma, MSD, Chiesi, AGIR à dom.

G. Newinger : n'a pas transmis de déclaration de conflits d'intérêt.

M. Verdaguer : pneumologue expert auprès du laboratoire novartis (board asthme sévère ouest) ; orateur rémunéré (sans prise en charge hébergement).

F. De Blay : intérêts financiers : néant.

Liens durables ou permanents : néant.

Interventions ponctuelles : ALK, Astra-Zeneca, Anergis, Boehringer, GSK, Novartis, Stallergènes.

Intérêts indirects : ALK, Amgen, Astra-Zeneca, Anergis, Boehringer, DBV, GSK, Novartis, Roche, Sanofi, Stallergènes.

Remerciements

Les auteurs souhaitent vivement remercier les Pr P. Bonniaud, Dijon ; Pr JC. Dalphin, Besançon ; Dr G. Peiffer, Metz ; Dr D. Muller, Montigny-les-Metz pour leurs commentaires, ainsi que L. Mala (recherche clinique et développement, laboratoire Novartis Pharma, France) pour son support dans la recherche bibliographique.

Références

- [1] Bousquet J, Lockey R, Malling H-J, and the WHO panel members. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:558–62.
- [2] Jutel M, Akdis CA. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2011;66:725–32.
- [3] Braun JJ, Devillier P, Wallaert B, Rancé F, Jankowski R, Acquaviva JL, et al. Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge de la rhinite allergique (épidémiologie et physiopathologie exclues) – Texte long. *Rev Mal Respir* 2010;27(Suppl 2):S79–112.
- [4] Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;60:309–16.
- [5] Grimaldi-Bensouda L, Zureik M, Aubier M, Humbert M, Levy J, Benichou J, et al. Does Omalizumab make a difference to the real-life treatment of asthma exacerbations? Results from a large cohort of patients with severe uncontrolled asthma. *Chest* 2013;143(2):398–405.

- [6] Chervinsky P, Casale T, Townley R, Tripathy I, Hedgecock S, Fowler-Taylor A, et al. Omalizumab, an antiimmunoglobulin E antibody, is effective and well tolerated in the treatment of adults and adolescents with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:160–7.
- [7] Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, Boulet LP, Hedgecock S, Blogg M, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy* 2004;59:709–17.
- [8] Casale TB, Condemi J, LaForce C, Nayak A, Rowe M, Watrous M, et al. Effect of omalizumab on symptoms of seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286:2956–67.
- [9] Adelroth E, Rak S, Haahtela T, Aasand G, Rosenhall L, Zetterstrom O, et al. Recombinant humanized mAb-E25, an anti-IgE mAb, in birch pollen-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:253–9.
- [10] Schulze J, Rose M, Zielen S. Beekeepers anaphylaxis: successful immunotherapy covered by omalizumab. *Allergy* 2007;62(8):963–4.
- [11] Abou Taam R, Ponvert C, Rufin P, Scheinmann P, de Blic J. Severe anaphylaxis to hymenoptera venom immunotherapy: efficacy of pretreatment treatment with omalizumab. *Allergy* 2012;67(s96):404–5.
- [12] Averbeck M, Gebhardt C, Renner R, Simon J, Treudler R. Omalizumab helps to induce tolerability in a patient with wasp venom allergy and repeated adverse reactions during specific immunotherapy. *Allergy* 2008;P1406.
- [13] Rerink HC, Ruëff F, Przybilla B. Recurrent severe anaphylactic reactions to venom immunotherapy (VIT): omalizumab induces tolerance. *J Allergy Clin Immunol* 2008;S29:111.
- [14] Galera C, Soohun N, Zankar N, Caimmi S, Gallen C, Demoly P, et al. Severe anaphylaxis to bee venom immunotherapy: efficacy of pretreatment and concurrent treatment with omalizumab. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19:225–9.
- [15] Wedi B, Wiczrek D, Roap V, Kapp A. Anti-IgE treatment overcomes intolerance of honeybee-venom ultrarush immunotherapy in indolent systemic mastocytosis. *J World Allergy Org* 2007;Suppl. 2:182–3.
- [16] Kontou-Fili K. High omalizumab dose controls recurrent reactions to venom immunotherapy in indolent systemic mastocytosis. *Allergy* 2008;63(3):376–8.
- [17] Kontou-Fili K, Filis CI. Prolonged highdose omalizumab is required to control reactions to venom immunotherapy in mastocytosis. *Allergy* 2009;64:1384–5.
- [18] Lobera T, Escudero R, Del Pozo M, Blasco A, Gonzalez Mahave I. Efficacy of pretreatment with omalizumab in severe anaphylaxis to bee venom immunotherapy. *Allergy* 2011;66(s94):438.
- [19] Perez N, Haroun E, Uriarte S, Hernandez E, Sastre J, Jara P. Successful hymenoptera venom immunotherapy in a cardiological patient pretreated with omalizumab. *Allergy* 2011;66(s94):438.
- [20] Soriano Gomis V, Gonzalez Delgado P, Niveiro Hernandez E. Failure of omalizumab treatment after recurrent systemic reactions to bee-venom immunotherapy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18(3):225–6.
- [21] Casale T, Busse W, Kline J, Ballas Z, Moss M, Townley R, et al. Omalizumab pretreatment decreases acute reactions after rush immunotherapy for ragweed-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:134–40.
- [22] Massanari M, Nelson H, Casale T, Busse W, Kianifard F, Geba GP, et al. Effect of pretreatment with omalizumab on the tolerability of specific immunotherapy in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:383–9.
- [23] Kuehr J, Brauburger J, Zielen S, Schauer U, Kamin W, Von Berg A, et al. Efficacy of combination treatment with anti-IgE plus specific immunotherapy in polysensitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:274–80.
- [24] Rolinck-Werninghaus C, Hamelmann E, Keil T, Kulig M, Koetz K, Gerstner B, et al. The co-seasonal application of anti-IgE after preseasonal specific immunotherapy decreases ocular and nasal symptom scores and rescue medication use in grass pollen allergic children. *Allergy* 2004;59:973–9.
- [25] Kamin W, Kopp MV, Erdnuess F, Schauer U, Zielen S, Wahn U. Safety of anti-IgE treatment with omalizumab in children with seasonal allergic rhinitis undergoing specific immunotherapy simultaneously. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:160–5.
- [26] Kopp MV, Hamelmann E, Bendiks M, Zielen S, Kamin W, Bergmann KC, et al. Carryover effect on clinical superiority of omalizumab and specific immunotherapy in the subsequent two pollen seasons. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;00.
- [27] Rolinck-Werninghaus C, Keil T, Kopp M, Zielen S, Schauer U, von Berg A, et al. Specific IgE serum concentration is associated with symptom severity in children with seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 2008;63:1339–44.
- [28] Bez C, Schubert R, Kopp M, Ersfeld Y, Rosewich M, Kuehr J, et al. Effect of antiimmunoglobulin E on nasal inflammation in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1079–85.
- [29] 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;39:271–9.
- [30] Klunker S, Saggar LR, Seyfert-Margolis V, Asare AL, Casale T, Durham S, 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;120:688–95.
- [31] Birnbaum J, Ramadour M, Magnan A, Vervloet D. Hymenoptera ultrarush venom immunotherapy (210 min): a safety study and risk factors. *Clin Exp Allergy* 2003;33:58–64.
- [32] Lavaud F, Bonniaud P, Dalphin JC, Leroyer C, Muller D, Tannous R, et al. Usefulness of omalizumab in ten patients with severe occupational asthma. *Allergy* 2013;68:813–5.
- [33] Garcia G, Magnan A, Chiron R, Contin-Bordes C, Berger P, Taillé C, et al. A proof-of-concept, randomized, controlled trial of omalizumab in patients with severe, difficult-to-control, nonatopic asthma. *Chest* 2013;144:411–9.
- [34] Collins J, Devos G, Hudes G, Rosenstreich D. Allergic bronchopulmonary aspergillosis treated successfully for one year with omalizumab. *J Asthma Allergy* 2012;5:65–70.