



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



ARTICLE ORIGINAL

Profil de sensibilisation aux pneumallergènes des patients suivis pour asthme à Cotonou, Bénin : étude transversale par prick-tests



Sensitisation profile to airborne allergens of patients followed for asthma in Cotonou, Benin. A cross-sectional study using prick-tests

G. Agodokpessi^{a,*}, G. Ade^{a,c}, N. Dovoedo^{a,c}, S. Ade^a,
A.P. Wachinou^a, B. Fayomi^{b,c}, M. Gninafon^{a,c}

^a Centre national hospitalier de pneumo-physiologie, 01 BP 321, Cotonou, Bénin

^b Unité de recherche en santé au travail et environnement, département de santé publique, Cotonou, Bénin

^c Faculté des sciences de la santé de Cotonou, Cotonou, Bénin

Reçu le 3 février 2014 ; accepté le 22 septembre 2014

Disponible sur Internet le 6 novembre 2014

MOTS CLÉS

Asthme ;
Allergie ;
Pneumallergène ;
Prick-test ;
Acariens

Résumé

Rationnel. – Le profil de sensibilisation aux pneumallergènes des patients asthmatiques suivis en milieu tropical au Bénin n'est pas connu.

Patients et méthodes. – Une étude transversale descriptive a été réalisée d'avril à juin 2013 au centre de référence de Cotonou (Bénin). Un prick-test a été réalisé à tous les asthmatiques adultes vus en consultation pendant la période. Les extraits allergéniques standardisés testés étaient : acariens (*Dermatophagoides pteronyssinus* [DP], *Dermatophagoides farinae* [DF], *Blomia tropicalis* [BT]), blattes, 5 graminées différentes, *Alternaria*, chiens et chats. Le test était positif lorsque le diamètre de la papule était supérieur ou égal à la moitié de celui du témoin positif et/ou lorsque le diamètre de la papule était ≥ 3 mm par rapport au témoin négatif.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : aggildas@yahoo.fr (G. Agodokpessi).

Résultats. – Des 253 asthmatiques testés, 247 (97,6%) ont présenté au moins une réaction cutanée positive. L'âge moyen était de 44 ans. Le sex-ratio était de 0,81. La sensibilisation aux acariens était la plus fréquente (99,6%) suivie des blattes (71,3%), 5 graminées (71,3%), *Alternaria* (71%), chien (68%) et chat (63,6%). Le nombre moyen de sensibilisation était 5 ± 2 .

Conclusion. – Les asthmatiques suivis à Cotonou ont une polysensibilisation dominée par les acariens.

© 2014 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Asthma;
Allergy;
Airborne allergen;
Skin prick-test;
Mites

Summary

Rationale. – The sensitisation profile to airborne allergens of asthma patients followed in Benin is not known.

Patients and methods. – A descriptive cross-sectional study was conducted from April to June 2013 at the hospital reference centre. A prick-test was performed in all adults with asthma consulting during this period. The standardized allergenic extracts tested were: mites (*Dermatophagoides pteronyssinus* [DP], *Dermatophagoides farinae* [DF] and *Blomia tropicalis* [BT]), cockroaches, 5 different grasses, *Alternaria*, dogs and cats. The test was positive when the diameter of the wheal was more than half that of the positive control and/or when the diameter of the wheal was ≥ 3 mm than the negative control.

Results. – Of the 253 asthmatics tested, 247 (97.6%) had at least one positive skin reaction. The average age was 44 years, the sex ratio was 0.81. Sensitization to mites was the most frequent (99.6%), followed by cockroaches (71.3%), 5 grasses (71.3%), *Alternaria* (71%), dog (68%) and cat (63.6%). The average number of sensitivities was 5 ± 2 .

Conclusion. – Asthmatics monitored in Cotonou have multiple sensitisations dominated by mites.

© 2014 SPLF. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Maladie à prévalence élevée, l'asthme est la plus fréquente et la plus répandue des maladies chroniques respiratoires dans le monde, en particulier dans les pays en voie de développement [1]. En Afrique, sa prévalence serait de l'ordre de 10% [2]. La plupart des auteurs s'accordent sur l'augmentation de cette prévalence dans les pays africains. Cette augmentation, ainsi que le gradient entre la zone urbaine et la zone rurale soulignent l'influence prééminente des facteurs environnementaux sur les facteurs génétiques. L'allergie reste la principale étiologie de l'asthme. Le diagnostic de l'allergie passe par celui de la sensibilisation. La méthode des tests cutanés par prick-tests est la technique de référence en pratique courante [3,4] permettant de mettre en évidence la sensibilisation à un allergène. Les pneumallergènes semblent les plus impliqués dans l'asthme avec des variations de fréquence suivant les pays et les saisons [5–8].

Au Bénin, depuis 2008, grâce à une collaboration avec l'Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires, le Programme national contre la tuberculose a permis de mettre en place une prise en charge standardisée de l'asthme [9] avec facilité d'accès aux médicaments essentiels pour les patients des sites pilotes des deux principales villes, Cotonou et Porto-Novo. Les résultats sont prometteurs [10] mais ce projet ne prend pas en compte l'enquête allergologique et spécifiquement les tests cutanés. Or les résultats des tests cutanés confrontés aux données de l'interrogatoire permettent le diagnostic de

l'allergie et l'éviction de l'allergène identifié permettra un meilleur contrôle de l'asthme.

Au regard de ce qui précède et dans la perspective du passage à large échelle des différentes activités de ce projet, il nous est apparu nécessaire d'évaluer l'influence du climat chaud et humide de Cotonou sur l'asthme de nos patients. L'objectif principal de cette étude était de décrire le profil de sensibilisation cutanée aux pneumallergènes des patients suivis pour asthme au Centre national hospitalier de pneumo-physiologie de Cotonou. Par ailleurs, nous avons déterminé la proportion de patients asthmatiques sensibilisés aux acariens (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Blomia tropicalis*), aux blattes, aux chats, aux chiens, à *Alternaria* et aux 5 graminées et avons décrit les facteurs associés à ces sensibilisations.

Patients et méthodes

Cadre de l'étude

Cette étude a été réalisée au Centre national hospitalier de pneumo-physiologie de Cotonou (Bénin). Il s'agit du Centre national de référence pour la prise en charge des pathologies respiratoires qui concentre les rares spécialistes de pneumologie et d'allergologie du pays. Dans ce centre, existe une consultation dédiée à l'asthme qui reçoit des patients tous les jours. Ainsi, en 2013, 217 cas d'asthme persistants ont été pris en charge, la plupart venant de Cotonou et de sa banlieue où règne un climat tropical caractérisé par

une chaleur intense et une forte humidité (pluviométrie de 1000 à 1200 mm d'eau par an). On distingue deux saisons sèches à Cotonou (une grande et une petite) et deux saisons pluvieuses (une grande et une petite). La grande saison sèche va de novembre à mars et la petite d'août à septembre. La grande saison pluvieuse va de mars à juillet et la petite de septembre à octobre. L'ensoleillement est de 10 à 12 h/jour et la température moyenne oscille entre 25 et 37 °C. L'hygrométrie est supérieure à 80%. La végétation est de type savane arborée sur un sol marécageux.

Méthodes

Il s'agissait d'une étude transversale descriptive qui s'était déroulée du 1^{er} avril au 30 juin 2013. Elle s'adressait à tous les asthmatiques adultes, traités ou non et pris en charge au Centre national hospitalier de pneumo-phtisiologie. L'étude avait reçu au préalable l'approbation du Comité de recherche du Centre national hospitalier de pneumo-phtisiologie.

Ont été inclus dans cette étude tout asthmatique âgé de plus de 15 ans, pris en charge dans notre centre et chez qui un consentement écrit avait été obtenu. Les critères diagnostiques et les modalités thérapeutiques de l'asthme étaient définis selon l'Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires [9]. Le diagnostic de l'asthme était retenu sur la base des antécédents cliniques, de l'histoire de la maladie, des symptômes cliniques et de la réversibilité d'au moins 20% de l'obstruction bronchique documentée par les mesures du débit expiratoire de pointe (DEP) avant et après un traitement initial de 7 jours de stéroïdes oraux. L'asthme était classé comme intermittent (symptômes présents moins d'une fois par semaine avec DEP \geq 80% de la valeur prédite), comme persistant léger (symptômes présents plus d'une fois par semaine avec DEP \geq 80% de la valeur prédite), comme persistant modéré (DEP \geq 60% de la valeur prédite et/ou symptômes quotidiens) ou comme persistant sévère (symptômes continus ou DEP $<$ 60% de la valeur prévue). Le traitement de fond reposait exclusivement sur la béclométhasone inhalée et dont la posologie était fonction de la sévérité de l'asthme. Les posologies étaient diminuées à l'occasion de paliers de 3 mois lorsque le contrôle de l'asthme était obtenu.

Le contrôle de l'asthme était basé sur les recommandations du GINA 2006 [11] et concernait seulement les patients sous traitement depuis au moins trois mois. Les items utilisés étaient la persistance des symptômes, la limitation à l'effort, le recours au bronchodilatateur de courte durée d'action et l'existence éventuelle d'exacerbations. Le patient était dit contrôlé (absence des items), partiellement contrôlé (1 ou 2 items présents) ou non contrôlé (\geq 3 items présents). La rhinite était définie cliniquement par la présence d'au moins un des symptômes suivants : prurit nasal, anosmie, rhinorrhée, éternuements et obstruction nasale. Ont été exclus de l'étude, les patients asthmatiques ayant une contre-indication à la réalisation des tests cutanés, notamment des lésions eczémateuses de la face antérieure de l'avant-bras, la prise d'un anti-histaminique, d'un bêta-bloquant, d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion, d'un corticoïde per os les 10 jours précédents, une grossesse évolutive, une anergie cutanée (absence de réaction avec le

témoin positif) et un dermographisme (présence de réaction positive avec le témoin négatif).

Après l'obtention d'un consentement éclairé et écrit, la vérification de l'absence de contre-indications à la réalisation des prick-tests, les patients ont bénéficié d'un examen clinique et d'une mesure du débit expiratoire de pointe (DEP).

Tests cutanés

La batterie de tests utilisée pour les prick-tests comprenait : un témoin négatif, deux témoins positifs (histamine et phosphate de codéine) et les 8 extraits allergéniques standardisés suivants (Stallergènes, France) : acariens (*Dermatophagoides pteronyssinus* [DP], *Dermatophagoides farinae* [DF], *Blomia tropicalis* [BT]), blattes, 5 graminées, *Alternaria*, chiens et chats.

Après avoir désinfecté et dégraissé la peau avec de l'alcool 70%, les gouttes d'allergènes étaient déposées sur la face antérieure de l'avant-bras à 4 cm du pli du coude et du poignet et à un intervalle de 2 cm entre elles pour éviter que les éventuelles réactions ne se superposent. Les emplacements des gouttes étaient au préalable déterminés par un trait de feutre et en peau saine. Une piqûre était ensuite réalisée au centre des gouttes d'allergènes avec des lancettes spécifiques Stallerpointe (Stallergènes, France). Vingt minutes après l'introduction de l'allergène, une papule oedémateuse, un érythème périphérique et un prurit étaient systématiquement recherchés. L'interprétation du résultat chez chaque patient a été faite avec le témoin négatif et le témoin positif. En cas de discordance entre les deux témoins positifs, celui avec le diamètre le plus élevé a été pris en compte.

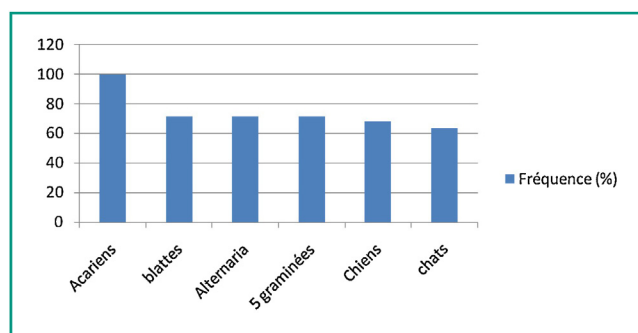
Le test était considéré comme positif lorsque le diamètre de la papule était supérieur ou égal à la moitié de celui du témoin positif ou lorsque le diamètre de la papule était supérieur ou égal à 3 mm de celui du témoin négatif [4]. Les règles de bonne pratique ont été respectées et une trousse d'urgence avec de l'adrénaline était systématiquement disponible. Les patients ont été surveillés pendant une heure après le test.

Analyse statistique

La saisie des données a été effectuée à l'aide du logiciel Epi-Data Entry 3.1 (EpiData, Odense, Danemark) et l'analyse a été effectuée avec le logiciel EpiData Analysis 2.2 (EpiData, Odense, Danemark). Les variables quantitatives recherchées étaient l'âge, le diamètre des papules en millimètre (mm) et le nombre de sensibilisation. La monosensibilisation était définie par la présence d'un seul test positif à un des allergènes testés. Pour les acariens spécifiquement, la présence simultanée d'un test positif à plus d'une des 3 espèces testées (1, 2 ou les trois à la fois) était définie comme une monosensibilisation. La polysensibilisation était définie par la présence de plus d'un test positif à un panel d'allergène, excepté les acariens. Les variables qualitatives étaient : le sexe, la rhinite, la sévérité de l'asthme et le contrôle de l'asthme. L'association entre deux variables qualitatives a été analysée par le test de Chi². Le seuil de significativité des tests a été fixé à 5% ($p < 0,05$).

Tableau 1 Caractéristiques épidémiolo-cliniques de la population d'étude (n = 247).

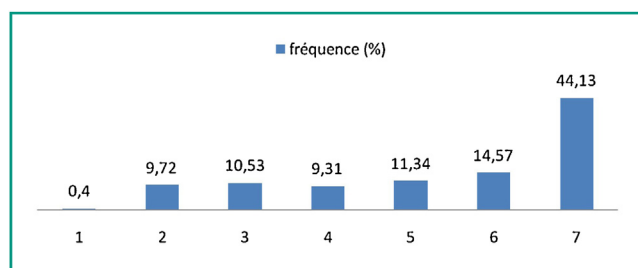
Caractéristiques	Nouveaux patients	Anciens patients	Tous les patients
Âge moyen (années)	39 ± 15	45 ± 15	44 ± 15
Sexe H/F	18/16	93/120	111/136
Type d'asthme, n (%)	Intermittents : 38,8 % Persistant léger : 6 (17,6 %) Persistant modéré : 22 (64,7 %) Persistant sévère : 3 (8,8 %)	Contrôlé : 26 (12,2 %) Partiellement contrôlé : 78 (36,6 %) Non contrôlé : 109 (51,2 %)	
Rhinite associée, n (%)	22 (65 %)	143 (67 %)	165/247 (67 %)
Nombre moyen de sensibilisations	6 ± 2	5 ± 2	5 ± 2
Total, n (%)	34 (14)	213 (86 %)	247 (100 %)

**Figure 1.** Fréquence de sensibilisation des allergènes testés.

Résultats

L'étude a porté sur 253 patients asthmatiques dont 6 ont été exclus pour absence de réaction aux différents allergènes testés. Deux cent quarante-sept patients (111 hommes, 136 femmes, sex-ratio = 0,81) ont présenté au moins une sensibilisation cutanée et ont été pris en compte dans l'analyse des données. Les caractéristiques épidémiolo-cliniques de la population d'étude sont représentées dans le **Tableau 1**.

Aucun incident lors de la réalisation des prick-tests n'a été observé au cours de cette étude. La **Fig. 1** illustre la répartition de la fréquence de sensibilisation des allergènes chez les 247 patients retenus. Les pneumallergènes prépondérants étaient les acariens suivis des blattes et des cinq graminées. Le nombre moyen de sensibilisation était 5 ± 2 . La monosensibilisation était marginale et ne représentait qu'un seul patient. La **Fig. 2** présente la répartition des patients de l'étude selon le nombre de sensibilisations. Le

**Figure 2.** Répartition des patients de l'étude, en fonction du nombre de sensibilisations.**Tableau 2** Diamètre moyen de la papule selon les allergènes testés.

Allergènes	Diamètre moyen ± écart-type (mm)	Extrêmes
<i>Blomia tropicalis</i>	6,10 ± 3,35	[3–30]
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	5,85 ± 2,65	[3–19]
<i>Dermatophagoides farinae</i>	5,50 ± 2,16	[3–15]
Blatte	4,82 ± 1,34	[3–9]
Chien	4,55 ± 1,32	[3–12]
<i>Alternaria</i>	4,53 ± 1,29	[3–9]
Chat	4,46 ± 1,35	[3–10]
5 graminées	4,45 ± 1,23	[3–10]

diamètre moyen de la papule était de 5 mm, sans différence entre mono- et polysensibilisés. Le **Tableau 2** mentionne le résultat des prick-tests selon les allergènes testés.

Il n'a pas été noté de relation statistiquement significative entre le nombre de sensibilisations cutanées, le sexe, la sévérité de l'asthme ou la présence d'une rhinite associée. Il a été noté une association statistiquement significative entre la sensibilisation aux acariens et celle au chien (*odds ratio* = 18,82 ; IC 95 % : 2,31–153,26), au chat (*odds ratio* = 11,14 ; IC 95 % : 1,32–94,10) et aux 5 graminées (*odds ratio* = 5,32 ; IC 95 % : 1,29–21,91).

Discussion

Au Bénin, les tests cutanés n'étaient pas effectués en pratique clinique jusqu'à récemment. Du fait de l'utilisation d'allergènes standardisés, la part des faux positifs et des faux négatifs dans cette étude était probablement négligeable. La principale limite de l'étude porte sur les critères de définition de l'asthme. Bien qu'inhabituelle, la définition basée sur la réversibilité du DEP après le test aux corticoïdes oraux, tirée du guide de l'asthme [9] de l'Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires pour les pays aux ressources limitées, a le mérite de son caractère opérationnel dans un contexte où les explorations fonctionnelles font défaut.

L'une des informations fournies par cette étude est le taux élevé de sensibilisation à Cotonou. La presque totalité (97,6 %) des patients asthmatiques avaient au moins une sensibilisation cutanée à un pneumallergène. Le fait que notre centre est le seul où officient les rares spécialistes de pneumologie et d'allergologie du pays peut constituer un biais, ce centre recrutant les patients les « plus difficiles » et probablement les plus sensibilisés. Cette polysensibilisation pourrait également avoir un lien avec la prévalence élevée d'asthmatiques non contrôlés (51 %). Ce constat rejoint celui de Miguères et al. qui ont retrouvé une relation entre polysensibilisation et sévérité des symptômes d'allergie respiratoire [6]. À côté de ce possible biais de recrutement, l'âge moyen des patients de l'étude (44 ans) peut également être une explication de la prévalence élevée de la polysensibilisation car le début précoce de l'asthme est plus volontiers associé à un mécanisme allergique.

Outre ces deux principaux, d'autres possibilités de biais peuvent être évoquées. Parmi eux, l'effet probable de la pollution de l'air qui est une réalité méconnue et peu documentée en milieu tropical urbain. En l'absence d'étude spécifique de cohorte sur le sujet, une étude transversale menée à Cotonou [12] rapporte des niveaux élevés de polluants de l'air qui pourraient eux aussi impacter sur la polysensibilisation massive observée. Par le biais du stress oxydatif, les différents polluants de l'air agiraient comme adjuvants en modifiant la réponse immunitaire aux antigènes inhalés vers un phénotype de type Th2 [13,14]. Bien que la sensibilisation aux acariens soit ubiquitaire [15], son caractère massif chez les asthmatiques à Cotonou peut être aussi le reflet de l'habitat des sujets de catégories socio-professionnelles défavorisées chez qui une prévalence élevée de l'asthme est souvent rapportée [2]. De telles conditions associent un défaut d'aération et un confinement, dans le contexte de chaleur humide à Cotonou. L'indication du conseil habitat-santé dans la prise en charge de l'asthme en milieu tropical est ainsi posée [16], ouvrant la piste à des études ultérieures pour mieux comprendre cette polysensibilisation.

Le profil des sensibilisations observées dans notre étude était superposable pour les trois premières d'entre elles au profil rapporté par Ngom Abdou et al. en Côte d'Ivoire [17] et pour les deux premières à celui rapporté par To My et Raffard au Vietnam [7]. Il convient de remarquer que tous ces cas partagent à quelques petites variantes près le climat tropical humide et différent de ceux rapportés aux Émirats arabes [8] où règne un climat chaud mais sec et où l'ordre des fréquences rapportées est pollens-blattes-acariens. En climat sec et tempéré, notamment dans les séries européennes [6,15], l'ordre de fréquence est acariens-pollens de graminées-phanère de chat. Les diamètres mesurés pour l'ensemble des allergènes, supérieurs dans tous les cas à 3 mm dans un environnement, sont en faveur de la pertinence clinique des sensibilisations observées [18]. Le profil de sensibilisation cutanée aux pneumallergènes des patients suivis pour asthme à Cotonou, tout en révélant la réalité de la sensibilisation à cet endroit, vient reposer l'indication de l'indispensable complémentarité de la prise en charge médicamenteuse et de celui des facteurs environnementaux. Ceci représente dans notre contexte, un domaine neuf dans lequel, un renforcement de compétences est indispensable pour une meilleure efficacité de la prise en charge.

Conclusion

Les asthmatiques suivis à Cotonou ont une polysensibilisation massive dominée par les acariens suivis des blattes et des graminées. Cette polysensibilisation pourrait refléter l'environnement allergénique. Une meilleure connaissance de cet environnement s'impose.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Remerciements

Les auteurs remercient Mr. Wilfried Bekou, *data manager* dans la réalisation de ce travail ainsi qu'ANAFORCAL-France pour l'initiative du diplôme universitaire francophone d'allergologie (DUFRAL) qui a permis la formation en allergologie des pneumologues du Centre national hospitalier de pneumo-physiologie de Cotonou.

Références

- [1] Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2007;62:758–66.
- [2] Ait-Khaled N, Odhiambo J, Pearce N, et al. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis and eczema in 13- to 14-year-old children in Africa: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase III. *Allergy* 2007;62:247–58.
- [3] Didier A, Dutau G. Les allergies respiratoires en question. Paris: Édition Médicales, phase 5; 2007. p. 71.
- [4] Piette V, Dhivert-Donnadieu H, Demoly P. Tests cutanés aux pneumallergènes : quelles techniques, quels extraits, quelles batteries? *Rev Mal Respir* 2002;19:529–31.
- [5] Enriquez Palomec O, Hernandez Chavez L, Sarrazola Sanjuan DM, et al. Aeroallergens, skin test and allergic diseases in 1091 patients. *Rev Allergy Mex* 1997;44:63–6.
- [6] Miguères M, Dakhil J, Delagenest R, et al. Profil de sensibilisation cutanée aux pneumallergènes des patients consultants pour allergie respiratoire. *Rev Mal Respir* 2009;26:514–20.
- [7] To My H, Raffard M. Résultats des tests aux pneumallergènes chez des asthmatiques à Ho Chi Minh Ville-Vietnam. *J Fran Viet Pneu* 2011;02:29–33.
- [8] Bener A, Safa W, Abdulhalik S, et al. An analysis of skin prick-test reactions in asthmatics in a hot climate and desert environment. *Allerg Immunol* 2002;34:281–6.
- [9] Ait-Khaled N, Enarson AD, Chiang CY, et al. Management of asthma: a guide to the essentials of good clinical practice. 3rd ed Paris, France: International Union against Tuberculosis and Lung Disease; 2008 [100 p.].
- [10] Ade G, Gninafon M, Tawo L, et al. Management of asthma in Benin: challenge of loss to follow-up. *Public Health Action* 2013;3:76–80.
- [11] Bateman DE, Hurd SS, Barnes PJ, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008;31:143–78.
- [12] Agodokpessi G, Adjobimey M, Hinson V, et al. Pollution atmosphérique et pathologie respiratoire en milieu urbain et tropical à Cotonou, Bénin. *Med Trop* 2011;71:41–4.

- [13] Plé C, Chang Y, Wallaert B, et al. Pollution environnementale et allergie : mécanismes immunologiques. *Rev Pneumol Clin* 2013;69:18–25.
- [14] Weir CH, Yeatts KB, Sarnat JA, et al. Nitrogen dioxide and allergic sensitization in the 2005–2006 National Health and Nutrition Examination Survey. *Respir Med* 2013;107:1763–72.
- [15] Bousquet PJ, Chinn S, Janson C, et al. Geographical variation in the prevalence of positive skin test to environmental aeroallergens in the European Community Respiratory Health Survey. *Allergy* 2007;62:301–9.
- [16] Charpin-Kadouch C, Hugues B, Garans M, et al. Le conseil habitat-santé dans la prise en charge des maladies allergiques respiratoires. *Rev Mal Respir* 2008;25:821–7.
- [17] Ngom Abdou KS, Koffi N, Blessey M, et al. Allergies respiratoires de l'enfant et de l'adulte en milieu africain. Approche épidémiologique par une enquête de prick-test. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 1999;39:539–45.
- [18] Haahtela T, Burbach GJ, Bachert C, et al. Clinical relevance is associated with allergen-specific wheal size in skin prick testing. *Clin Exp Allergy* 2014;44:407–16.