

Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines—2016 revision



Jan L. Brożek, MD, PhD,^{a,b} Jean Bousquet, MD, PhD,^c Ioana Agache, MD, PhD,^d Arnav Agarwal, BHSc,^{a,e} Claus Bachert, MD, PhD,^f Sinthia Bosnic-Anticevich, BPharm, PhD,^g Romina Brignardello-Petersen, DDS, MSc, PhD,^a G. Walter Canonica, MD,^h Thomas Casale, MD,ⁱ Niels H. Chavannes, MD, PhD,^j Jaime Correia de Sousa, MD, PhD,^k Alvaro A. Cruz, MD, PhD,^l Carlos A. Cuello-Garcia, MD,^a Pascal Demoly, MD, PhD,^m Mark Dykewicz, MD,ⁿ Itziar Etxeandia-Ikobaltzeta, PhD,^{a,o} Ivan D. Florez, MD, MSc,^{a,p} Wytske Fokkens, MD, PhD,^q Joao Fonseca, MD, PhD,^r Peter W. Hellings, MD, PhD,^s Ludger Klimek, MD, PhD,^t Sergio Kowalski, MD,^a Piotr Kuna, MD, PhD,^u Kaja-Triin Laisaar, MD, MPH,^v Désirée E. Larenas-Linnemann, MD,^w Karin C. Lødrup Carlsen, MD, PhD,^x Peter J. Manning, MD,^y Eli Meltzer, MD,^z Joaquim Mullol, MD, PhD,^{aa} Antonella Muraro, MD, PhD,^{bb} Robyn O’Hehir, PhD,^{cc} Ken Ohta, MD, PhD,^{dd} Petr Panzner, MD, PhD,^{ee} Nikolaos Papadopoulos, MD, PhD,^{ff,gg} Hae-Sim Park, MD, PhD,^{hh} Gianni Passalacqua, MD,ⁱⁱ Ruby Pawankar, MD, PhD,^{jj} David Price, MD,^{kk} John J. Riva, DC, MSc,^{a,ll} Yetiani Roldán, MD,^a Dermot Ryan, MD,^{mmm} Behnam Sadeghirad, PharmD, MPH,ⁿⁿ Boleslaw Samolinski, MD, PhD,^{oo} Peter Schmid-Grendelmeier, MD,^{pp} Aziz Sheikh, MD, MSc,^{qq} Alkis Togias, MD,^{rr} Antonio Valero, MD, PhD,^{ss} Arunas Valiulis, MD, PhD,^{tt} Erka Valovirta, MD, PhD,^{uu} Matthew Ventresca, MSc,^a Dana Wallace, MD,^{vv} Susan Waserman, MD, MSc,^b Magnus Wickman, MD,^{ww} Wojtek Wiercioch, MSc,^a Juan José Yepes-Núñez, MD, MSc,^{a,xx} Luo Zhang, MD,^{yy} Yuan Zhang, MPH,^a Mihaela Zidarn, MD, MSc,^{zz} Torsten Zuberbier, MD,^{aaa} and Holger J. Schünemann, MD, PhD, MSc^{a,bbb}

Hamilton and Toronto,

Ontario, Canada; Montpellier and Paris, France; Brasov, Romania; Ghent and Brussels, Belgium; Sydney and Melbourne, Australia; Milan, Padua, and Genoa, Italy; Tampa and Fort Lauderdale, Fla; Leiden and Amsterdam, The Netherlands; Braga/Guimarães and Porto, Portugal; Salvador, Brazil; Vitoria-Gasteiz and Barcelona, Spain; St Louis, Mo; Medellin, Colombia; Wiesbaden and Berlin, Germany; Lodz, Poland; Tartu, Estonia; Mexico City, Mexico; Oslo, Norway; Dublin, Ireland; San Diego, Calif; Tokyo, Japan; Prague, Czech Republic; Athens, Greece; Manchester, Aberdeen, and Edinburgh, United Kingdom; Suwon, Korea; Kerman, Iran; Warsaw, Poland; Davos, Switzerland; Bethesda, Md; Vilnius, Lithuania; Turku, Finland; Stockholm, Sweden; Beijing, China; and Golnik, Slovenia

From ^athe Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, and ^bthe Division of Clinical Immunology and Allergy, Department of Medicine, McMaster University, Hamilton; ^cUniversity Hospital, Montpellier; ^dthe Faculty of Medicine, Transylvania University, Brasov; ^ethe School of Medicine, University of Toronto; ^fthe Upper Airways Research Laboratory, Ghent University Hospital; ^gthe Woolcock Institute, University of Sydney; ^hthe Asthma & Allergy Clinic, Humanitas University, Rozzano, Milan; ⁱthe Division of Allergy and Immunology, University of South Florida, Tampa; ^jthe Department of Public Health and Primary Care, Leiden University Medical Center; ^kthe Life and Health Sciences Research Institute (ICVS), School of Health Sciences, University of Minho, Braga, and ICVS/3B’s-PT Government Associate Laboratory, Braga/Guimarães; ^lProAR—Center of Excellence for Asthma, Federal University of Bahia, Salvador; ^mUniversity Hospital of Montpellier, Montpellier, and Sorbonne Université, UPMC Paris 06, UMR-S 1136, IPLESP, Equipe EPAR, Paris; ⁿthe Section of Allergy and Immunology, Department of Internal Medicine, Saint Louis University School of Medicine; ^oDirección de Investigación e Innovación Sanitaria, Departamento de Salud, Gobierno Vasco-Eusko Jaurlaritza, Vitoria-Gasteiz; ^pthe Department of Pediatrics, University of Antioquia, Medellin; ^qthe Department of Otorhinolaryngology, Academic Medical Centre, Amsterdam; ^rCINTESIS—Center for Health Technology and Services Research, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto & Allergy, CUF Porto Hospital and Instituto, Porto; ^sthe Department of Otorhinolaryngology, University Hospitals Leuven, and the Department of Otorhinolaryngology, Academic Medical Center (AMC), Amsterdam; ^tthe Center of Rhinology and Allergy, Wiesbaden; ^uthe Division of Internal Medicine Asthma and Allergy, Faculty of Medicine, Medical University of Lodz; ^vthe Institute of Family Medicine and Public Health, University of Tartu; ^wHospital Médica Sur, Mexico City; ^xthe Department of Paediatrics, Oslo University Hospital, University of Oslo; ^ythe Department of Medicine, Royal College of Surgeons in Ireland Medical School, Dublin; ^zthe Department of Pediatrics, Division of Allergy & Immunology, University of California, San Diego; ^{aa}Unitat de Rinologia i Clínica de l’Olfacte, Servei d’ORL, Hospital Clínic, Clinical & Experimental Respiratory Immunology, IDIBAPS, Barcelona; ^{bb}the Department of Women and Child Health & Food Allergy Referral Centre Veneto Region, University of Padua; ^{cc}Alfred Hospital and Monash University, Melbourne; ^{dd}National Hospital

Organization Tokyo National Hospital, Kiyose-city, Tokyo; ^{ee}the Department of Immunology and Allergy, Faculty of Medicine in Pilsen, Charles University in Prague; ^{ff}the Allergy Department, 2nd Pediatric Clinic, University of Athens; ^{gg}the Division of Infection, Immunity & Respiratory Medicine, University of Manchester; ^{hh}the Department of Allergy and Rheumatology, Ajou University School of Medicine, Suwon; ⁱⁱAllergy and Respiratory Diseases, IRCCS San Martino, IST, University of Genoa; ^{jj}the Department of Pediatrics, Nippon Medical School, Tokyo; ^{kk}the University of Aberdeen; ^{ll}the Department of Family Medicine, McMaster University, Hamilton; ^{mmm}the Allergy and Respiratory Research Group, Usher Institute of Population Health Sciences and Informatics, University of Edinburgh; ⁿⁿthe HIV/STI Surveillance Research Center, and World Health Organization Collaborating Center for HIV Surveillance, Institute for Futures Studies in Health, Kerman University of Medical Sciences; ^{oo}the Department of Prevention of Environmental Hazards and Allergy, Medical University of Warsaw; ^{pp}the Allergy Unit, Department of Dermatology, University Hospital of Zürich and Christine Kühne Center for Allergy Research and Education CK-CARE, Davos; ^{qq}Asthma UK Centre for Applied Research, Usher Institute of Population Health Sciences and Informatics, University of Edinburgh; ^{rr}Asthma and Inflammation, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda; ^{ss}the Department of Pneumology and Allergy, Immunología Respiratòria Clínica I Experimental (IDIBAPS), Centro de Investigaciones Biomédicas en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Barcelona; ^{tt}Vilnius University Clinic of Children’s Diseases and Public Health Institute, Vilnius, and the European Academy of Paediatrics (EAP/UEMS-SP), Brussels; ^{uu}the Department of Lung Diseases and Clinical Immunology, University of Turku and Allergy Clinic Terveystalo Turku; ^{vv}Nova Southeastern University, Fort Lauderdale; ^{ww}the Department of Pediatrics, Sachs’ Children’s Hospital, South General Hospital and Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm; ^{xx}the School of Medicine, University of Antioquia, Medellin; ^{yy}the Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Beijing TongRen Hospital and Beijing Institute of Otolaryngology; ^{zz}University Clinic of Pulmonary and Allergic Diseases Golnik; ^{aaa}the Department of Dermatology and Allergy, Charité—Universitätsmedizin Berlin; and ^{bbb}the Division of General Internal Medicine, Department of Medicine, McMaster University.

Background: Allergic rhinitis (AR) affects 10% to 40% of the population. It reduces quality of life and school and work performance and is a frequent reason for office visits in general practice. Medical costs are large, but avoidable costs associated with lost work productivity are even larger than those incurred

by asthma. New evidence has accumulated since the last revision of the Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines in 2010, prompting its update.

Objective: We sought to provide a targeted update of the ARIA guidelines.

Disclosure of potential conflict of interest: J. L. Brożek has received support for the development of systematic reviews in these guidelines from the ARIA Initiative. J. Bousquet has received personal fees from Almirall, Meda, Merck, MSD, Novartis, Sanofi-Aventis, Takeda, Teva, Uriach, Chiesi, GlaxoSmithKline, and Menarini. S. Bosnic-Anticevich is on the advisory board for TEVA; has consultant arrangements with MEDA and GlaxoSmithKline; has received grants from TEVA; has received payment for lectures from TEVA, GlaxoSmithKline, and AstraZeneca; has received payment for manuscript preparation from MEDA; and has received payment for development of educational presentations from GlaxoSmithKline. T. Casale is the executive vice president of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. J. Correia de Sousa has board memberships with Boehringer Ingelheim and Novartis, has received payment for lectures from Boehringer Ingelheim, and has received payment for development of educational presentations from Boehringer Ingelheim. A. A. Cruz has board memberships with Novartis, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, MEDA Pharma, and GlaxoSmithKline; has consultant arrangements with Boehringer Ingelheim; has provided expert testimony for Boehringer Ingelheim; has received grants from GlaxoSmithKline; and has received payment for lectures from Eurofarma, Chiesi, MEDA Pharma, and Hypermarcas-Ache. C. A. Cuello-Garcia has consultant arrangements with and has received payment for manuscript preparation and travel support from the World Allergy Organization. P. Demoly has received consulting fees from ALK-Abelló, Stallergenes Greer, Thermo Fisher Scientific, MEDA, Chiesi, and Ysrlab and has received grants from AstraZeneca. M. Dykewicz has consultant arrangements with Alcon and Merck and is the Workgroup Chair for the Rhinitis Practice Parameter Update of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/American College of Allergy, Asthma & Immunology ACAAI Joint Task Force on Practice Parameters. I. Etxeandia-Ikobaltzeta has received a consulting fee or honorarium from MacGRADE Centre. W. Fokkens has consultant arrangements with MEDA/Mylan; has received grants from MEDA/Mylan, GlaxoSmithKline, MAPI S.A.S.-RWE, Allakos, and Sanofi; and has received payment for lectures from MEDA/Mylan. J. Fonseca has received payment for lectures from A. Menarini and FAES Farma (Lab. Vitória) and has received payment for development of educational presentations and travel support from A. Menarini. L. Klimek has board memberships with MEDA and Novartis; has consultant arrangements with ALK-Abelló, MEDA, Novartis, Allergopharma, Bionorica, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, and Lofarma; has received grants from ALK-Abelló, Novartis, Allergopharma, Bionorica, GlaxoSmithKline, Lofarma, Biomay, HAL, LETI, Roxall, and Bencard; has received payment for lectures from ALK-Abelló, MEDA, Novartis, Allergopharma, Bionorica, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, and Lofarma; has received payment for manuscript preparation from Bionorica; and has received payment for performing a clinical trial from ALK-Abelló. S. Kowalski is employed by Universidade Federal do Paraná. P. Kuna has board memberships with Boehringer Ingelheim, ALK-Abelló, FAES, Sandoz, Teva, Polpharma, Novartis, Allergopharma, and Celon Pharma; received payment for lectures from Adamed, Allergopharma, ALK-Abelló, AstraZeneca, Bayer, Berlin Chemie, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Faes, HAL Allergy, Lekam, Novartis, Polpharma, Pfizer, Sandoz, and Teva; and has received travel support from Novartis, Berlin Chemie, and Boehringer Ingelheim. D. E. Larenas-Linnemann has consultant arrangements with MEDA, Boehringer Ingelheim, and Mitfarma; has received grants from AstraZeneca, TEVA, Boehringer Ingelheim, Novartis, GlaxoSmithKline, and MEDA; has received payment for lectures from AstraZeneca, MEDA, Novartis, UCB, Boehringer Ingelheim, MSD, Pfizer, Grunenthal, Siegfried, and Armstrong; has received payment for development of educational presentations from Grunenthal; and is on the safety board for DBV. K. C. Lodrup-Carlson has received travel support from the European Respiratory Society. E. Meltzer has consultant arrangements with Allergan, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Greer, Merck, Mylan, Regeneron-Sanofi, and Teva and has received payment for lectures from GlaxoSmithKline, Greer, Merck, Mylan, and Teva. J. Mullol has board memberships with Uriach, FAES, ALK-Abelló, Sanofi, Genentech, and MEDA; has received grants from Meda, FAES, Uriach, GlaxoSmithKline, MSD; and has received payment for lectures from Uriach, Sanofi, MSD, Novartis, Menarini, MEDA, and UCB. A. Muraro has consultant arrangements with MEDA, Novartis, and Menarini; is employed by Padua University Hospital; and has received payment for lectures from MEDA and Menarini. K. Ohta has received payment for lectures from Kyorin, AstraZeneca, Astellas, and Boehringer Ingelheim. P. Panzner has board memberships with Allergy Therapeutics, Teva, and Novartis; has consultant arrangements with ALK-Abelló, ASIT Biotech, and AstraZeneca; and has received payment for lectures from Shire and Stallergenes. N. Papadopoulos is on advisory boards for

Novartis, Faes Farma, BIOMAY, HAL, and Nutricia Research; has consultant arrangements with Menarini, ALK-Abelló, Novartis, MEDA, and Chiesi; has received grants from NESTEC and Menarini; and has received payment for lectures from Stallergenes, AbbVie, Novartis, MEDA, MSD, Omega Pharma, and Danone. R. Pawankar is employed by Nippon Medical School and has received a grant from the Japanese Ministry of Education. D. Price has board memberships with Aerocrine, Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Meda, Mundipharma, Napp, Novartis, and Teva; has consultant arrangements with Almirall, Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Meda, Mundipharma, Napp, Novartis, Pfizer, Teva, and Theravance; has received grants from Aerocrine, AKL Research and Development, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, British Lung Foundation, Chiesi, Meda, Mundipharma, Napp, Novartis, Pfizer, Respiratory Effectiveness Group, Takeda, Teva Pharmaceuticals, Theravance, UK National Health Service, and Zentiva; has received payment for lectures from Almirall, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Cipla, GlaxoSmithKline, Kyorin, Meda, Merck, Mundipharma, Novartis, Pfizer, Skyepharma, Takeda, and Teva Pharmaceuticals; has received payment for manuscript preparation from Mundipharma and Teva; has received payment for development of education presentations from Mundipharma and Novartis; owns shares in AKL Research and Development; has received travel support from Aerocrine, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Mundipharma, Napp, Novartis, and Teva Pharmaceuticals; has received funding for patient enrollment or completion of research from Chiesi, Novartis, Teva Pharmaceuticals, and Zentiva; has served as a peer reviewer for grant committees for Efficacy and Mechanism Evaluation programme, Health Technology Assessment, and Medical Research Council; and owns 74% of Optimum Patient Care and 74% of Observational and Pragmatic Research Institute Pte. D. Ryan is on advisory panels for Uriach and Stallergenes; has received payment for lectures and payment for development of education presentations from MEDA; has board memberships with Stallergenes; has had consultant arrangements with Uriach; and is director of Respiratory Effectiveness Group. B. Samolinski has received travel support from Meda; has received grants from the National Science Center and the Ministry of Health; has received payment for lectures from Polpharma, Adamed, Teva, and Meda; has received payment for manuscript preparation from Adamed, Teva, Meda; has received payment for development of educational presentations from Teva and Adamed; and has received travel support from Meda and Adamed. P. Schmid-Grendelmeier has consultant arrangements with Novartis Pharma and Meda Pharma, has received grants from Novartis, and has received payment for lectures from Novartis. A. Sheikh has received payment to develop guidelines on allergen immunotherapy from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. D. Wallace has consultant arrangements with MEDA and has received payment for lectures from MEDA and Mylan. S. Wasserman has consultant arrangements with Merck, GlaxoSmithKline, Novartis, CSL Behring, Shire, Sanofi Canada, Aralez, PediaPharm, Mylan, and Meda; is employed by McMaster University; has received grants from Pfizer Canada; has received payment for lectures from Merck, CSL Behring, Shire, AstraZeneca, Pfizer, Sanofi, PediaPharm, and Aralez; has received payment for development of educational presentations from Merck; and has received travel support from PediaPharm. M. Wickman has consultant arrangements from Meda. T. Zuberbier has received institutional funding for research and/or honoraria for lectures and/or consulting from AstraZeneca, AbbVie, ALK-Abelló, Almirall, Astellas, Bayer Health Care, Bencard, Berlin Chemie, FAES, HAL, Henkel, Kryolan, Leti, L'Oreal, Meda, Menarini, Merck, MSD, Novartis, Pfizer, Sanofi, Stallergenes, Takeda, Teva and UCB and is a member of ARIA/World Health Organization, DGAKI, ECARF, GA²LEN and WAO. H. J. Schünemann has received partial support for developing systematic reviews for these guidelines from the ARIA Initiative. The rest of the authors declare that they have no relevant conflicts of interest.

Received for publication October 3, 2016; revised February 12, 2017; accepted for publication March 15, 2017.

Available online June 8, 2017.

Corresponding author: Jan L. Brożek, MD, PhD, McMaster University, Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, Hamilton, Ontario L8S 4K1, Canada. E-mail: jan.l.brozek@gmail.com.

✉ The CrossMark symbol notifies online readers when updates have been made to the article such as errata or minor corrections
0091-6749/\$36.00

© 2017 American Academy of Allergy, Asthma & Immunology
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2017.03.050>

Methods: The ARIA guideline panel identified new clinical questions and selected questions requiring an update. We performed systematic reviews of health effects and the evidence about patients' values and preferences and resource requirements (up to June 2016). We followed the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) evidence-to-decision frameworks to develop recommendations.

Results: The 2016 revision of the ARIA guidelines provides both updated and new recommendations about the pharmacologic treatment of AR. Specifically, it addresses the relative merits of using oral H₁-antihistamines, intranasal H₁-antihistamines, intranasal corticosteroids, and leukotriene receptor antagonists either alone or in combination. The ARIA guideline panel provides specific recommendations for the choice of treatment and the rationale for the choice and discusses specific considerations that clinicians and patients might want to review to choose the management most appropriate for an individual patient.

Conclusions: Appropriate treatment of AR might improve patients' quality of life and school and work productivity. ARIA recommendations support patients, their caregivers, and health care providers in choosing the optimal treatment. (*J Allergy Clin Immunol* 2017;140:950-8.)

Key words: Allergic rhinitis, practice guideline

Allergic rhinitis (AR) is among the most common diseases globally and usually persists throughout life.¹ The prevalence of self-reported AR has been estimated to be approximately 2% to 25% in children² and 1% to greater than 40% in adults.^{1,3} The prevalence of confirmed AR in adults in Europe ranged from 17% to 28.5%. Recent studies show that the prevalence of AR has increased in particular in countries with initial low prevalence (for a discussion of prevalence of AR, see section 5.1-5.2 in Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma [ARIA] 2008 Update¹). Classical symptoms of AR are nasal itching, sneezing, rhinorrhea, and nasal congestion. Ocular symptoms are also frequent; allergic rhinoconjunctivitis is associated with itching and redness of the eyes and tearing. Other symptoms include itching of the palate, postnasal drip, and cough.

AR is also frequently associated with asthma, which is found in 15% to 38% of patients with AR,^{4,5} and nasal symptoms are present in 6% to 85% patients with asthma.⁶⁻⁹ In addition, AR is a risk factor for asthma,^{4,9} and uncontrolled moderate-to-severe AR affects asthma control.^{10,11}

Compared with other medical conditions, AR might not appear to be serious because it is not associated with severe morbidity and mortality. However, the burden and costs are substantial.¹² AR reduces the quality of life of many patients, impairing sleep quality and cognitive function and causing irritability and fatigue. AR is associated with decreased school and work performance, especially during the peak pollen season.¹ AR is a frequent reason for general practice office visits. Annual direct medical costs of AR are substantial, but indirect costs associated with lost work productivity are greater than those incurred by asthma.¹³⁻¹⁵ Appropriate treatment of AR improves symptoms, quality of life, and work and school performance.

Clinical practice guidelines for AR management were developed over the past 20 years¹⁶ and have improved the care of

Abbreviations used

AR:	Allergic rhinitis
ARIA:	Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma
EtD:	Evidence to decision
GRADE:	Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation
ICP:	Integrated care pathway
PAR:	Perennial allergic rhinitis
SAR:	Seasonal allergic rhinitis
SMD:	Standardized mean difference

patients with AR.¹⁷ However, transparent reporting of guidelines to facilitate understanding and acceptance are needed. The ARIA initiative was initiated during a World Health Organization workshop in 1999¹⁸ and updated in 2008.¹ The ARIA 2010 revision was the first evidence-based guideline in allergy to follow the Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) approach¹⁹ with no influence of for-profit organizations and an explicit declaration and management of potential competing interests of panel members.²⁰ It summarized the potential benefits and harms underlying the recommendations, as well as assumptions around values and preferences that influenced the strength and direction of the recommendations. In 2014, the ARIA revision was found to rank first in the rigor of development and quality of reporting of guidelines about the management of AR,¹⁶ although recent guidelines published later were not considered.²¹

CLINICAL QUESTIONS

Since the last revision of the ARIA guidelines in 2010,²⁰ new treatments have become available, and new evidence has accumulated about selected other treatments. By using a modified Delphi process, the ARIA guideline panel selected new questions that required answering with recommendations or the existing recommendations that required an updated review of the evidence and potentially updating the recommendations themselves. Therefore this revision of the ARIA guidelines is limited in scope and addresses 6 questions about the treatment of AR:

1. Should a combination of oral H₁-antihistamine and intranasal corticosteroid versus intranasal corticosteroid alone be used for treatment of AR?
2. Should a combination of intranasal H₁-antihistamine and intranasal corticosteroid versus intranasal corticosteroid alone be used for treatment of AR?
3. Should a combination of an intranasal H₁-antihistamine and an intranasal corticosteroid versus intranasal H₁-antihistamine alone be used for treatment of AR?
4. Should a leukotriene receptor antagonist versus an oral H₁-antihistamine be used for treatment of AR?
5. Should an intranasal H₁-antihistamine versus an intranasal corticosteroid be used for treatment of AR?
6. Should an intranasal H₁-antihistamine versus an oral H₁-antihistamine be used for treatment of AR?

The target audience of these guidelines is primary care clinicians, school nurses, pharmacists, specialists in allergy and clinical immunology, general internists managing patients with AR, and pediatricians. Ear-nose-throat specialists, other health

care professionals, and health care policy makers can also benefit from these guidelines.

CLASSIFICATION OF AR

The classification of AR was revised by ARIA in 2001. A major change was the introduction of the terms “intermittent” and “persistent.”¹⁸ Before then, AR was classified, based on the time and type of exposure and symptoms, into seasonal allergic rhinitis (SAR; most often caused by outdoor allergens, such as pollens or molds), perennial allergic rhinitis (PAR; most frequently, although not necessarily, caused by indoor allergens such as house dust mites, molds, cockroaches, and animal dander), and occupational allergic rhinitis.^{22,23} With very few exceptions, published studies refer to SAR and PAR and enroll patients based on the offending allergen (pollen, house dust mites, or both), and we retained the terms SAR and PAR to enable the interpretation of published evidence.

The recommendations in the ARIA 2016 update apply directly to patients with moderate-to-severe AR. They might be less applicable to treatment of patients with mild AR who frequently do not seek medical help and manage their symptoms themselves with medications available over the counter.

RECOMMENDATIONS FOR CHILDREN

Almost all studies used to answer the questions in this update of the ARIA guidelines included exclusively adult patients. However, careful extrapolation to the pediatric population can be attempted. One can assume that the relative effects of treatment of AR are likely similar among adults and children, but adverse effects might be more or less frequent, and their perception and importance might be different (eg, bitter taste). Values and preferences for specific outcomes and treatments can also vary between adults and children.

METHODOLOGY

The full description of methods used to develop recommendations in these guidelines is described in the [Methods](#) section of the full version of the guideline document (see [Online Repository item E1](#) in this article’s Online Repository at www.jacionline.org). Here we describe briefly the methodology to facilitate the interpretation of the guidelines.

Questions and outcomes of interest

The scope and questions for this update of the ARIA guidelines were identified by the ARIA guideline panel members. The guideline panel deemed the following outcomes to be important to patients: nasal and ocular symptoms, quality of life, work/school performance, and adverse effects. As for the previous revision of the ARIA guidelines, we did not formally assess the relative importance of each outcome of interest (ie, which outcomes are more and which are less important) but rather adopted the rating agreed upon by the guideline panel according to the structured discussion.²⁴ In general, combined nasal symptoms, ocular symptoms, quality of life, work/school performance, and serious adverse effects were considered critical to the decision, and individual symptoms, a composite outcome of any adverse effects and adverse effects that were not serious or did

not lead to discontinuation of treatment, were considered important but not critical (see evidence profiles in [Online Repository item E2](#) in this article’s Online Repository at www.jacionline.org).

Evidence review and development of clinical recommendations

For each question, the methodology group performed a full systematic review of the literature to identify and summarize evidence about the effects of interventions on the outcomes of interest. We also searched systematically for information about patients’ values and preferences and resource use (cost). We systematically searched the Medline, Embase, and Cochrane CENTRAL electronic databases. Titles and abstracts and subsequently full-text articles were screened in duplicate to assess eligibility according to prespecified criteria. Panel members were contacted to confirm completeness of the body of evidence and suggest additional articles that might have been missed in electronic searches.

To obtain the estimates of effects on each outcome of interest, we performed meta-analyses using the Cochrane Collaboration Review Manager Software, version 5.3.5.²⁵ We prepared evidence summaries (see [Online Repository item E2](#)) for each question according to the GRADE approach¹⁹ by using the GRADEpro Guideline Development Tool online application (www.gradepro.org).

When continuous outcomes (eg, symptom scores or quality of life) are measured by using different scales, the results can only be combined in meta-analysis by using the standardized mean difference (SMD), which is expressed in SD units.²⁶ Results expressed as an SMD are challenging to interpret. To facilitate understanding, we used interpretation of the effect size according to Cohen conventional criteria²⁷: an SMD of around 0.2 is considered a small effect, an SMD of around 0.5 is considered a moderate effect, and an SMD of around 0.8 or higher is considered a large effect. We used this interpretation throughout this document when we referred to effects of interventions as small, moderate, or large.

We assessed the risk of bias at the outcome level by using the Cochrane Collaboration’s risk of bias tool.²⁸ Subsequently, we assessed the certainty of the body of evidence (ie, confidence in the estimated effects, which is also known as “quality of the evidence”) for each of the outcomes of interest according to the GRADE approach²⁹ based on the following criteria: risk of bias, precision, consistency and magnitude of the estimates of effects, directness of the evidence, risk of publication bias, presence of a dose–effect relationship, and assessment of the effect of residual opposing confounding. Certainty of the evidence was categorized into 4 levels: high, moderate, low, and very low.

For each question, we summarized all information in evidence-to-decision (EtD) frameworks (see [Online Repository item E2](#)) that included concise description of desirable and undesirable health effects, certainty of the evidence about those effects, evidence and assumptions about patients’ values and preferences, required resources and cost-effectiveness, potential influence on health equity, acceptability of the intervention to various stakeholders, and feasibility of implementation.³⁰ Judgments about all these factors and suggested recommendations in EtD frameworks were drafted by J.L.B., who was also a clinical expert.

EtDs for all questions were reviewed by the ARIA guideline panel members, who provided feedback by means of electronic communication and during a face-to-face meeting of Integrated Care Pathways for Airway Diseases (AIRWAYS ICPs)^{31,32} and Frailty European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing Reference Sites in Lisbon, Portugal on July 1, 2015.³³ All comments were addressed, and the frameworks were modified accordingly. Modified EtD frameworks that included judgments about the research evidence, additional considerations of ARIA panel members, and draft recommendations were sent to all ARIA panel members for review and approval or disapproval and comments by using the online SurveyMonkey software (www.surveymonkey.com). We recorded and addressed all agreements/disagreements, comments, and suggestions for changes. We present the final EtD frameworks in [Online Repository item E2](#).

Recommendations and their strength were decided by consensus. The ARIA guideline panel agreed on the final wording of recommendations and remarks with further qualifications for each recommendation. The final document, including the recommendations, was reviewed and approved by all members of the guideline panel.

According to the GRADE approach, the recommendations can be either “strong” or “conditional” depending on the guideline panel’s confidence that following the recommendation would bring more good than harm to patients. The wording of recommendations reflects their strength, and one can use the terms “we recommend” for strong recommendations and “we suggest” for conditional recommendations. [Box 1](#) provides suggested interpretation of strong and conditional recommendations.

Recommendations

We present all recommendations in [Table I](#). We provide the rationale for the recommendations and the consideration of all factors that influenced the recommendations: effects on all important health outcomes, certainty of the available evidence, values and preferences, acceptability by stakeholders, requirements for resources, feasibility, and any issues of health equity in the unabridged guideline document in [Online Repository item E1](#). Detailed summaries of the evidence supporting each recommendation and the guideline panel judgements are shown in [Online Repository item E2](#).

How to use these guidelines

The ARIA guidelines about treatment of AR are not intended to impose a standard of care for individual countries. They provide the basis for rational informed decisions for patients, parents, clinicians, and other health care professionals. Clinicians, patients, third-party payers, institutional review committees, other stakeholders, or the courts should not view these recommendations as dictates. Recommendations provide guidance for typical patients; no recommendation can take into account all of the often-compelling unique individual circumstances. Thus, no one charged with evaluating health care professionals’ actions should apply the recommendations from these guidelines by rote or in a blanket fashion.

Statements regarding the underlying values and preferences, as well as qualifying remarks accompanying each recommendation,

Box 1. Strength of recommendation

Strong recommendation

For patients: Most patients in this situation would want the recommended course of action, and only a small proportion would not.

For clinicians: Most patients should receive the intervention. Adherence to a strong recommendation could be used as a quality criterion or performance indicator. Formal decision aids are not likely to be needed to help patients make decisions consistent with their values and preferences.

For health care policy makers: The recommendation can be adopted as a policy or performance measure in most situations.

Conditional recommendation

For patients: The majority of patients in this situation would want the suggested course of action, but many would not.

For clinicians: Recognize that different choices will be appropriate for individual patients and that you must help each patient arrive at a management decision consistent with his or her values and preferences. Decision aids might be useful in helping patients to make decisions consistent with their values and preferences.

For health care policy makers: Policy making will require substantial debate and involvement of various stakeholders. Documentation of appropriate (eg, shared) decision-making processes can serve as a performance measure.

should never be omitted when quoting or translating recommendations from these guidelines.

CONCLUSIONS

Evidence-based guidelines are at the cornerstone of integrated care pathways (ICPs),^{31,32} structured multidisciplinary care plans that promote translation of guideline recommendations into local protocols and their subsequent application in clinical practice. Usually, several guidelines are available providing advice about the management of the same condition.¹⁶ It is important to wisely choose appropriate guidelines for local adaptation and creation of ICPs because most of them have limitations because of either the development of the guideline itself or the available research evidence and its interpretation. The most common limitations of guidelines in AR are narrowness in scope (addressing only a small selection of important questions about the management of a given condition), suboptimal rigor of development and reporting, and inadequate representation of the views of patients and their caregivers.¹⁶ We acknowledge that for the ARIA 2016 update, we have not reviewed all recommendations from the ARIA 2010 guidelines. However, we updated only 3 recommendations suggested by the ARIA panel members as requiring the update, and we addressed 3 new questions. We also acknowledge that the ARIA guideline panel included allergists, ear-nose-throat specialists, pulmonologists, general practitioners, and pediatricians but did not include other health care professionals, pharmacists, and patients themselves. However, for the ARIA 2016 update, we systematically searched and reviewed the published evidence about the patients’ values and preferences regarding the outcomes and treatments for AR that to certain degree helped to overcome this limitation. We summarized the results in the section about the assumed

TABLE I. Recommendations

Recommendation	Assumed values and preferences	Explanations and other considerations
Question 1: Should a combination of an oral H1-antihistamine (OAH) and intranasal corticosteroid (INCS) vs INCS alone be used for treatment of AR?		
<p>Recommendation 1A: In patients with SAR, we suggest either a combination of an INCS with an OAH or an INCS alone (conditional recommendation low certainty of evidence).</p>	<p>ARIA guideline panel acknowledged that the choice of treatment would depend mostly on patient preferences and local availability and cost of treatment. Panel members assumed that in the majority of situations, potential net benefit would not justify spending additional resources.</p>	<p>This is a conditional recommendation, and thus different choices will be appropriate for different patients. In settings in which the additional cost of an OAH is not large and/or patients' values and preferences differ from those assumed by guideline panel members, a combination therapy might be a reasonable choice, especially in patients whose symptoms are not well controlled with an INCS alone, those with pronounced ocular symptoms, or those commencing treatment because of likely faster onset of treatment effects.</p> <p>This recommendation concerns regular use of newer and less sedative OAHs and INCSs in patients with SAR. For older OAHs with more sedative effects, the balance of desirable and undesirable effects may be different.</p>
<p>Recommendation 1B: In patients with PAR, we suggest an INCS alone rather than a combination of an INCS with an OAH (conditional recommendation very low certainty of evidence).</p>	<p>—</p>	<p>Currently available evidence suggests that there is no additional benefit from a combination therapy compared with INCS alone, and there might be additional undesirable effects. This recommendation is conditional because of sparse information and thus very low certainty of the estimated effects.</p>
Question 2: Should a combination of an intranasal H ₁ -antihistamine (INAH) and INCS vs an INCS alone be used for treatment of AR?		
<p>Recommendation 2A: In patients with SAR, we suggest either a combination of an INCS with an INAH or an INCS alone (conditional recommendation moderate certainty of evidence).</p>	<p>The panel members acknowledged that the choice of treatment will mostly depend on patient preferences and local availability and cost of treatment. At initiation of treatment (approximately the first 2 weeks), a combination of an INCS with an INAH might act faster than an INCS alone and thus might be preferred by some patients.</p>	<p>This is a conditional recommendation, and thus different choices will be appropriate for different patients. In settings in which the additional cost of combination therapy is not large and/or patients value potential benefits more than any increased risk of adverse effects, a combination therapy might be a reasonable choice.</p>
<p>Recommendation 2B: In patients with PAR, we suggest either a combination of an INCS with an INAH or an INCS alone (conditional recommendation very low certainty of evidence).</p>	<p>The panel members acknowledged that the choice of treatment will mostly depend on patient preferences and local availability and cost of treatment.</p>	<p>This is a conditional recommendation because of the very low certainty of the evidence. At the initiation of treatment (approximately the first 2 weeks), combination of an INCS with an INAH might act faster than an INCS alone and thus might be preferred by some patients.</p>
Question 3: Should a combination of an INAH and INCS vs an INAH alone be used for treatment of AR?		
<p>Recommendation 3A: In patients with SAR, we suggest a combination of an INCS with an INAH rather than an INAH alone (conditional recommendation low certainty of evidence).</p>	<p>This recommendation places higher value on additional reduction of symptoms and improved quality of life with a combination therapy compared with an INAH alone. It places a lower value on avoiding additional cost (expenditure of resources).</p>	<p>This is a conditional recommendation, and thus different choices will be appropriate for different patients. In settings in which the additional cost of a combination therapy is large, an alternative choice (ie, and INAH alone) might be equally reasonable. One panel member thought that the recommendation should be conditional for either the intervention or comparison.</p>
Question 4: Should a leukotriene receptor antagonist (LTRA) vs an OAH be used for treatment of AR?		
<p>Recommendation 4A: In patients with SAR, we suggest either an LTRA or an OAH (conditional recommendation moderate certainty of evidence).</p>	<p>Panel members acknowledged that the choice of an LTRA or OAH will mostly depend on patient preferences and local availability and cost of specific medications. In many settings an OAH might still be more cost-effective, but this will largely depend on availability of generic LTRAs and the local cost of various newer-generation OAHs and LTRAs.</p>	<p>Some patients with AR who have concomitant asthma, especially exercise-induced and/or aspirin-exacerbated respiratory disease, might benefit from an LTRA more than from an OAH. However, this recommendation applies to treatment of AR but not to treatment of asthma. Patients with asthma who have concomitant AR should receive an appropriate treatment according to the guidelines for the treatment of asthma.</p>

(Continued)

TABLE I. (Continued)

Recommendation	Assumed values and preferences	Explanations and other considerations
Recommendation 4B: In patients with PAR, we suggest an OAH rather than a LTRA (conditional recommendation low certainty of evidence).	This recommendation places a higher value on possibly larger improvement of symptoms and quality of life with an OAH compared with an LTRA. It places a lower value on possible increased risk of somnolence.	This is a conditional recommendation, and thus different choices will be appropriate for different patients based on their preferences for reduction of symptoms vs avoiding the risk of adverse effects. This might be more important for patients with PAR than those with SAR because they might use those medications for longer periods of time. Some patients with AR and concomitant asthma, especially exercise-induced and/or aspirin-exacerbated respiratory disease, might benefit from an LTRA more than from an OAH. However, this recommendation applies to treatment of AR but not to treatment of asthma. Patients with asthma who have concomitant AR should receive an appropriate treatment according to the guidelines for the treatment of asthma.
Question 5: Should an INAH vs an INCS be used for treatment of AR?		
Recommendation 5A: In patients with SAR, we suggest an INCS rather than an INAH (conditional recommendation moderate certainty of evidence).	This recommendation places a higher value on likely small but greater reduction of symptoms and improvement of quality of life with an INCS compared with an INAH and a lower value on avoiding larger cost of treatment with an INCS in many jurisdictions.	This is a conditional recommendation, and thus different choices will be appropriate for different patients. Clinicians must help each patient to arrive at a decision consistent with her or his values and preferences, considering local availability and costs.
Recommendation 5B: In patients with PAR, we suggest an INCS rather than an INAH (conditional recommendation low certainty of evidence).	This recommendation places a higher value on probably greater reduction of nasal symptoms with an INCS compared with an INAH, although the overall difference is likely small. It places a lower value on avoiding larger cost of treatment with an INCS in many jurisdictions.	This is a conditional recommendation, and thus different choices will be appropriate for different patients. Clinicians must help each patient to arrive at a decision consistent with her or his values and preferences, considering local availability and costs.
Question 6: Should an INAH vs an OAH be used for treatment of AR?		
Recommendation 6A: In patients with SAR, we suggest either an INAH or OAH (conditional recommendation low certainty of evidence).	The panel members acknowledged that the choice of treatment will depend mostly on patient preferences and local availability and cost of treatment.	This is a conditional recommendation, and thus different choices will be appropriate for different patients. Clinicians must help each patient to arrive at a decision consistent with her or his preferences, considering local availability, coverage, and costs.
Recommendation 6B: In patients with PAR, we suggest either an INAH or OAH (conditional recommendation very low certainty of evidence).	The panel members acknowledged that the choice of treatment will mostly depend on patient preferences and local availability and cost of treatment.	This is a conditional recommendation, and thus different choices will be appropriate for different patients. Clinicians must help each patient to arrive at a decision consistent with her or his preferences, considering local availability, coverage, and costs.

INAH, Intranasal H₁-antihistamine; INCS, intranasal corticosteroid; LTRA, leukotriene receptor antagonist; OAH, oral H₁-antihistamine.

values and preferences in the full text of the ARIA 2016 update (see [Online Repository item E1](#)) and in the relevant sections of EtD tables (see [Online Repository item E2](#)).

The available evidence has important limitations: (1) selective measurement and reporting of outcomes (eg, few studies properly measure and report quality of life, which is the most important outcome in patients with AR), (2) selection of patients for clinical trials that might not represent appropriately the patients seen in primary care,³⁴ and (3) not distinguishing between patients with different age or severity of symptoms (lack of proper stratification),³⁵ thus limiting the applicability and generalizability of the research findings. Given these limitations, clinical practice guidelines, especially those with international audience, should emphasize rigorous systematic review of the health effects and explicit and detailed description of the assumed values and

preferences and considerations of cost, feasibility, acceptability, and health equity issues because it is currently following the GRADE EtD frameworks.³⁶⁻³⁸ Such detailed, explicit, and transparent reporting of guidelines facilitates local adaptation of recommendations and their translation into ICPs. Systematic and transparent summaries of the evidence clearly identifying gaps in available research evidence are needed to direct the research agenda and to avoid unnecessary expenditure of resources for further clinical research when it is not necessary.³⁹

Implementation of guidelines in different settings and countries depends on the availability of health interventions (eg, medical tests, medications, and equipment), availability of resources, and cultural differences, among others. Thus local adaptation of recommendations can be required, and ICPs need to be developed at the national, regional, or local level. However,

they should always be based on systematically reviewed evidence of desirable and undesirable consequences. The ARIA 2016 revision will be used to develop the ICPs proposed by the European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing^{31,32,40} by using MASK (MACVIA-ARIA Sentinel Network). ARIA is developing a novel implementation strategy using mobile technology^{41,42} and a clinical decision support system⁴¹ that is deployed in 21 countries.⁴³ The ARIA 2016 revision will be embedded in the clinical decision support system for real-time patient stratification by using mobile technology.

Most of the recommendations are based on low- or very low-certainty evidence, mainly because of the imprecision of the estimated effects due to few patients being studied. For those questions, there is a need for more well-designed and executed randomized controlled trials that would measure and properly report all important outcomes.

Clinical implications: The 2016 revision of the ARIA guidelines offers updated advice for clinicians and patients about the most commonly used treatments for AR.

REFERENCES

- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63(suppl 86):8-160.
- Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368:733-43.
- Katelaris CH, Lee BW, Potter PC, Maspero JF, Cingi C, Lopatin A, et al. Prevalence and diversity of allergic rhinitis in regions of the world beyond Europe and North America. *Clin Exp Allergy* 2012;42:186-207.
- Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, Liard R, Neukirch F. Perennial rhinitis: an independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:301-4.
- Gergen PJ, Turkeltaub PC. The association of individual allergen reactivity with respiratory disease in a national sample: data from the second National Health and Nutrition Examination Survey, 1976-80 (NHANES II). *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:579-88.
- Sibbald B, Rink E. Epidemiology of seasonal and perennial rhinitis: clinical presentation and medical history. *Thorax* 1991;46:895-901.
- Pedersen PA, Weeke ER. Asthma and allergic rhinitis in the same patients. *Allergy* 1983;38:25-9.
- Greisner W, Settiple RJ, Settiple GA. Co-existence of asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Asthma Proc* 1998;19:185-8.
- Guerra S, Sherrill DL, Baldacci S, Carozzi L, Pistelli F, Di Pede F, et al. Rhinitis is an independent risk factor for developing cough apart from colds among adults. *Allergy* 2005;60:343-9.
- Corren J, Adinoff AD, Buchmeier AD, Irvin CG. Nasal beclomethasone prevents the seasonal increase in bronchial responsiveness in patients with allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:250-6.
- Taramarcz P, Gibson PG. Intranasal corticosteroids for asthma control in people with coexisting asthma and rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD003570.
- Zuberbier T, Lotvall J, Simoons S, Subramanian SV, Church MK. Economic burden of inadequate management of allergic diseases in the European Union: a GA(2) LEN review. *Allergy* 2014;69:1275-9.
- Hahtela T, Valovirta E, Hannuksela M, von Hertzen L, Jantunen J, Kauppi P, et al. Finnish nationwide allergy programme at mid-term—change of direction producing results. *Finnish Med J* 2015;70:2165-72.
- Thanaviratnanich S, Cho SH, Ghoshal AG, Muttalif AR, Lin HC, Pothirat C, et al. Burden of respiratory disease in Thailand: results from the APBORD observational study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4090.
- Yoo KH, Ahn HR, Park JK, Kim JW, Nam GH, Hong SK, et al. Burden of respiratory disease in Korea: an observational study on allergic rhinitis, asthma, COPD, and rhinosinusitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016;8:527-34.
- Padjas A, Kehar R, Aleem S, Mejza F, Bousquet J, Schunemann HJ, et al. Methodological rigor and reporting of clinical practice guidelines in patients with allergic rhinitis: QuGAR study. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:777-83.e4.
- Bousquet J, Lund VJ, Van Cauwenberge P, Bremond-Oury C, Mounedji N, Stevens MT, et al. Implementation of guidelines for seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled trial. *Allergy* 2003;58:733-41.
- Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(suppl):S147-334.
- Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011;64:383-94.
- Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:466-76.
- Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, Schwartz SR, Baroody FM, Bonner JR, et al. Clinical practice guideline: allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015; 152(suppl):S1-43.
- Dykewicz MS. 7. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(suppl): S520-9.
- van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy* 2000;55:116-34.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol* 2011;64:395-400.
- The Nordic Cochrane Centre. Review manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3.5. Copenhagen: The Cochrane Collaboration; 2014.
- Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG, on behalf of the Cochrane Statistical Methods Group. The standardized mean difference. In: Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* version 5.0.1 [updated September 2008]. Available at: <http://www.cochrane-handbook.org/>.
- Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd ed. New York: Routledge; 1988.
- Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928.
- Balslem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; 64:401-6.
- Schunemann HJ, Mustafa R, Brozek J, Santesso N, Alonso-Coello P, Guyatt G, et al. Development of the GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for tests in clinical practice and public health. *J Clin Epidemiol* 2016;76: 89-98.
- Bousquet J, Barbara C, Bateman E, Bel E, Bewick M, Chavannes NH, et al. AIRWAYS-ICPs (European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing) from concept to implementation. *Eur Respir J* 2016;47:1028-33.
- Bousquet J, Addis A, Adcock I, Agache I, Agusti A, Alonso A, et al. Integrated care pathways for airway diseases (AIRWAYS-ICPs). *Eur Respir J* 2014;44: 304-23.
- Bousquet J, Pinto JR, Barbara C, da Sousa JC, Fonseca J, Miguel JP, et al. Portugal at the cross road of international chronic respiratory programmes. *Rev Port Pneumol (2006)* 2015;21:230-2.
- Costa DJ, Amouyal M, Lambert P, Ryan D, Schunemann HJ, Daures JP, et al. How representative are clinical study patients with allergic rhinitis in primary care? *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:920-6.e1.
- Bousquet J, Bachert C, Canonica GW, Casale TB, Cruz AA, Lockett RJ, et al. Unmet needs in severe chronic upper airway disease (SCUAD). *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:428-33.
- Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ* 2016;353:i2089.
- Alonso-Coello P, Schunemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE evidence to decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ* 2016;353:i2016.
- Neumann I, Brignardello-Petersen R, Wiercioch W, Carrasco-Labra A, Cuello C, Akl E, et al. The GRADE evidence-to-decision framework: a report of its testing and application in 15 international guideline panels. *Implement Sci* 2016;11:93.
- Schunemann HJ. Guidelines 2.0: do no net harm—the future of practice guideline development in asthma and other diseases. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011;11: 261-8.

40. Bousquet J, Farrell J, Crooks G, Hellings P, Bel EH, Bewick M, et al. Scaling up strategies of the chronic respiratory disease programme of the European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing (Action Plan B3: Area 5). *Clin Transl Allergy* 2016;6:29.
41. Bousquet J, Schunemann HJ, Hellings PW, Arnavielhe S, Bachert C, Bedbrook A, et al. MACVIA clinical decision algorithm in adolescents and adults with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:367-74.e2.
42. Bourret R, Bousquet J, Mercier J, Camuzat T, Bedbrook A, Demoly P, et al. MASK-rhinitis, a single tool for integrated care pathways in allergic rhinitis. *World Hosp Health Serv* 2015;51:36-9.
43. Bousquet J, Schunemann HJ, Fonseca J, Samolinski B, Bachert C, Canonica GW, et al. MACVIA-ARIA Sentinel NetworK for allergic rhinitis (MASK-rhinitis): the new generation guideline implementation. *Allergy* 2015;70:1372-92.

Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge de la rhinite allergique (épidémiologie et physiopathologie exclues) – Texte long

J.-J. Braun^{1,2}, P. Devillier³, B. Wallaert⁴, F. Rancé⁵, R. Jankowski⁶, J.-L. Acquaviva⁷, G. Beley⁸, P. Demoly^{9*}

- ¹ Hôpital de Hautepierre, Service ORL et MLF, Avenue Molière, 67098 Strasbourg cedex, France.
- ² Nouvel Hôpital Civil, Unité de Pneumologie, d'Allergologie et de Pathologie Respiratoire de l'Environnement, 1, Place de l'Hôpital 67091 Strasbourg cedex, France.
- ³ Hôpital Foch, Laboratoire de Pharmacologie, 40, Rue Worth, 92150 Suresnes, France.
- ⁴ CHRU de Lille, Service de Pneumologie et Immunoallergologie, Clinique des maladies respiratoires, Hôpital Albert-Calmette, Université Lille-II, 59037 Lille cedex, France.
- ⁵ Pôle médicochirurgical de Pédiatrie, Hôpital des Enfants, Allergologie et Pneumologie, 330, Avenue de Grande-Bretagne, TSA 70034, 31059 Toulouse cedex, France.
- ⁶ CHU de Nancy, Hôpital Central, Service ORL et MLF, 29, Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 54035 Nancy, France.
- ⁷ Centre Médical Les Cèdres, 83340 Le Cannet-des-Maures, France.
- ⁸ 4, Rue Parmentier, 54270 Essey-lès-Nancy, France.
- ⁹ Hôpital Arnaud de Villeneuve, Service de Pneumologie et Allergologie et Inserm U657, 371, Avenue du Doyen Gaston Giraud, 34295 Montpellier cedex 5, France.

Correspondance :
pascal.demoly@inserm.fr

Abréviations

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien ; ARIA : Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma ; DNS : Dysfonctionnement Naso-Sinusien ; EFR : Épreuves Fonctionnelles Respiratoires ; EMEA : *European Medicines Evaluation Agency* (Agence Européenne d'Évaluation des Médicaments) ; ERAP : Enquête pharmaco-épidémiologique sur la prise en charge de la rhinite allergique perannuelle ; ERASM : Enquête pharmaco-épidémiologique sur la prise en charge de la rhinite allergique saisonnière en pratique quotidienne en médecine générale ; ERNANI : Évaluation de l'influence des (*premières*) recommandations OMS-ARIA sur la prise en charge de la rhinite allergique en pratique de ville en France ; FDA : Food and Drug Administration ; HEPA : High Efficiency Particulate Air Filter ; HRN : HyperRéactivité Nasale ; Ig : Immunoglobuline ; IR : Indice de Réactivité ; IRM : Imagerie par Résonance Magnétique ; NARES : Non Allergic Rhinitis with Eosinophil Syndrome (Rhinite non allergique à éosinophiles) ; PGD2 : Prostaglandine D2 ; PNIF : Peak Nasal Inspiratory Flow ; RA : Rhinite Allergique ; TDM : Tomodensitométrie (*Scanner*) ; Th : Lymphocyte T *héler* ; TPN : Test de Provocation Nasale ; VEMS : Volume Expiratoire Maximal à la première Seconde ; VRS : Virus Respiratoire Syncytial.

Introduction

Contexte de la recommandation

La rhinite allergique (RA) correspond à l'ensemble des manifestations fonctionnelles nasales engendrées par le développement d'une inflammation IgE-dépendante de la muqueuse nasale en réponse à une exposition à différents types d'allergènes (définie en page 11 Chap. II).

La RA est fréquente en pratique médicale quotidienne. Elle touche 5 à 50 % de la population générale selon la tranche d'âge, le pays considéré, voire selon les régions pour un même pays (Bousquet 2008). Sa fréquence est plus grande chez les adolescents et adultes jeunes. Elle double tous les 10 ans, sans que l'on sache précisément pourquoi.

Elle constitue un problème de santé publique car, bien que non mortelle, elle peut altérer la qualité de vie des patients qui en sont atteints en réduisant notamment les capacités d'apprentissage des enfants et des adolescents, ou les performances au travail des adultes. Les coûts qui lui sont directement et indirectement attribués sont importants pour les pays développés.

La RA pose des problèmes diagnostiques car elle est définie par deux éléments non dissociables appartenant à deux domaines différents : une manifestation pathologique, un constat biologique. En pratique médicale courante de soins primaires, la manifestation de la rhinite est facilement identifiable. Il n'en est pas de même pour celle « d'une inflammation IgE-dépendante de la muqueuse nasale ». Cette seconde partie de la définition ne peut être approchée que par l'interrogatoire et donne lieu à des imprécisions diagnostiques que

ces recommandations ont en particulier pour objet d'étudier et de réduire.

Seule cette précision diagnostique peut permettre une prise en charge adaptée, différenciant aussi clairement que possible une rhinite non allergique d'une rhinite allergique. Pour ces deux entités, les modalités de prise en charge diffèrent souvent et sont mieux codifiées.

La recherche d'un asthme associé doit être systématique. Il en est de même pour la conjonctivite et la sinusite.

Contexte scientifique

Le dernier consensus international concernant « la RA et son influence sur l'asthme », endossé par l'OMS, est intitulé ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*). Ce document représente une revue exhaustive des connaissances sur la RA. Les recommandations qu'il propose autant pour le spécialiste que pour le généraliste, sont basées sur les preuves scientifiques de la littérature. Publié la première fois en 2001 (Bousquet 2001), il a fait l'objet de plusieurs mises à jour, les plus récentes en 2007 et 2008 (Bousquet 2008).

Un groupe international de médecine générale (IPCRG) a repris ces recommandations ARIA en 2006 (Price 2006).

Le dernier consensus national a été diffusé en 2005 sous l'égide de la Société Française d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Chirurgie de la Face et du Cou (SFORL-CCF). Il concerne l'ensemble des rhinites chroniques (Klossek 2005). Toute la partie concernant la RA est issue du premier document ARIA (Bousquet 2001).

D'autres recommandations concernant exclusivement ou non la RA ont été publiées. Toutes ces recommandations sont reprises dans le [tableau I](#).

Tableau I.

Recommandations concernant la prise en charge et le traitement de la rhinite allergique, postérieures à l'année 2000.

Nom de la recommandation	Promoteur*	Année de publication
Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis (van Cauwenberg 2000)	EAACI	2000
Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (Bousquet 2008)	OMS	2001, 2006, 2007, 2008
Prise en charge des rhinites chroniques (Klossek 2005)	SFORL-CCF	2005
International Primary Care Respiratory Group guidelines : Management of allergic rhinitis (Price 2006)	IPCRG	2006
European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (Fokkens 2007)	EAACI, ERS	2007
Canadian recommendations (Small 2007)	CSO, CSACI	2007
Guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis (Scadding 2008)	BSACI	2008

*CSO : Canadian Society of Otolaryngology ; CSACI : Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology ; EAACI : European Academy of Allergology and Clinical Immunology ; BSACI : British Society of Allergology and Clinical Immunology ; ERS : European Rhinology Society ; IPCRG : International Primary Care Respiratory Group ; OMS : Organisation Mondiale de la Santé ; SFORL-CCF : Société Française d'OtoRhinoLaryngologie et Chirurgie de la Face et du Cou.

La prise en charge de la RA n'est pas unifiée et rencontre de nombreux obstacles dans les domaines médicaux (obstacles diagnostiques et thérapeutiques), ou celui de la relation médecin-patient (automédication, consultations irrégulières, doutes quant à l'efficacité des médicaments ou leurs effets indésirables, changements fréquents de traitements ou de médecin). La prise en charge médicale de la RA nécessite une prescription adaptée aux plaintes et souhaits du patient, et aux connaissances les plus récentes. Il importe d'établir une relation de confiance propice à la délivrance d'informations sur ce qu'est la RA, sur ses causes et son évolution. L'éviction des facteurs déclenchants et notamment des allergènes et facteurs irritants – tabac en particulier – doit être l'une des premières étapes. Elle n'est pas toujours possible, et son efficacité est discutée par certains.

Pour le choix d'un médicament, l'objectif thérapeutique doit être déterminé en fonction de la nature et la sévérité des symptômes cliniques. Diverses classes de médicaments peuvent être indiquées : antihistaminiques, glucocorticoïdes nasaux et immunothérapies spécifiques constituent les options thérapeutiques efficaces ayant un bon niveau de preuve pour le traitement (des symptômes oculaires et nasaux) de la RA.

Promoteur

La Société Française d'Allergologie (SFA), en partenariat avec la SFORL-CCF (Société Française d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Chirurgie de la Face et du Cou), la SFDRMG (Société Française de Documentation et de Recherche en Médecine Générale) et la SFP (Société Française de Pédiatrie) a décidé de promouvoir une Recommandation pour la Pratique Clinique intitulée : « **Recommandation pour le diagnostic et la prise en charge de la rhinite allergique** » dans le cadre de la procédure des labels de la Haute Autorité de Santé.

Cibles

La recommandation est proposée aux médecins généralistes, pédiatres, allergologues et ORL. Les pneumologues, médecins de santé au travail et pharmaciens pourront en être destinataires.

Objectifs

Les objectifs de cette RPC sont la validation et la diffusion de recommandations récentes dans le domaine du diagnostic et du traitement de la RA dans le but général de réduire l'écart entre les connaissances les plus récentes et les pratiques, et de rationaliser les dépenses de santé pour cette maladie.

Champ de la recommandation

Chaque recommandation dans les trois domaines retenus (nosologie, démarche diagnostique, traitement de la RA) est traduite dans ce document, son adéquation avec les conclusions de la littérature discutée, de même que son applicabilité au contexte français et notamment sa pertinence dans la pratique clinique quotidienne.

Exclusions du champ de la recommandation

Cette recommandation ne comportera pas les deux chapitres spécifiques concernant l'épidémiologie et la physiopathologie de la RA. Certaines données indispensables seront citées selon les besoins au cours du texte.

Méthode

Un **Comité d'Organisation** dont les membres ont été désignés par le promoteur et ses partenaires s'est réuni une première fois le 8 octobre 2007. Un Comité de Pilotage restreint a été désigné.

Il a défini le titre « **Recommandation pour le diagnostic et la prise en charge de la rhinite allergique** » et les questions (nosologie, diagnostic et principes thérapeutiques) auxquelles la recommandation devrait s'attacher à trouver des réponses.

Le Comité d'Organisation a décidé lors de sa réunion du 8 octobre 2007 de baser sa recommandation sur la mise à jour de la recommandation ARIA 2007-2008. Elle est récente et a été élaborée par un groupe multidisciplinaire qui a suivi une méthodologie rigoureuse et explicite. Conformément au choix arrêté par le Comité d'Organisation, la méthodologie appliquée à ce travail utilise le guide méthodologique ADAPTE (Méthode et Processus d'Adaptation des Recommandations pour la Pratique Clinique Existantes) publié par la Haute Autorité de Santé (HAS 2007). La procédure ADAPTE permet de tirer profit de documents existants, évitant ainsi la duplication des efforts (Fervers 2006). Le Comité d'Organisation a également décidé que l'objectif global de la recommandation est d'optimiser les pratiques diagnostique et thérapeutique et de rationaliser les dépenses de santé pour cette maladie.

Un **Groupe de Travail** a été désigné par le Comité d'Organisation.

Le Groupe de Travail a considéré utile de faire figurer un récapitulatif des principaux points à retenir en pratique courante pour chacune des cibles. Celui-ci est annexé à la recommandation.

Recommandations sources

Le président et le coordinateur du Groupe de Travail ont effectué la validation de la sélection des recommandations sources. Une liste des recommandations publiées depuis

2000 a été établie par le Comité d'Organisation selon leur connaissance de la littérature dans ce domaine. Une recherche en toutes langues Medline, Pascal, EMBASE et Google en utilisant l'équation : Practice Guideline [Publication Type] OR Practice Guidelines [MeSH] OR Guideline [Publication Type] OR Guidelines [MeSH] OR guideline* [Allergic rhinitis] OR recommandation* [Allergic rhinitis] a retrouvé une seule recommandation supplémentaire (Small 2007) (*tableau I*). Cette dernière publication référence ARIA (Bousquet 2001) mais n'en utilise pas les conclusions. La méthodologie utilisée n'est pas claire.

La recommandation ARIA a ensuite été évaluée selon la grille d'Évaluation de la Qualité des Recommandations pour la Pratique Clinique AGREE (*Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation Instrument*) par 3 évaluateurs du groupe de travail (*tableau II*). Cette grille évalue le processus d'élaboration des RPC. Elle ne fournit pas de critères pour évaluer le contenu clinique de la RPC ou la qualité des preuves scientifiques à l'appui. La grille comprend 23 items répartis en 6 domaines décrivant une dimension particulière de la qualité des recommandations. Chaque item est coté sur une échelle à 4 points allant de 1 « pas du tout d'accord » à 4 « tout à fait d'accord ».

À partir des cotations des différents items, des scores standardisés par domaine sont calculés. **Pour ARIA, les scores obtenus sont « bons ».**

La seule critique concerne la classification de la RA. Celle-ci a été prise en compte.

L'adéquation entre les conclusions d'ARIA pour les 3 chapitres retenus (nosologie, démarche diagnostique, traitement) et les recommandations est forte, le lien direct et le niveau de preuve élevé pour chacun des traitements de la RA.

Le Groupe de Travail a établi les domaines spécifiques nécessitant une adaptation au contexte français de la

recommandation ARIA en tenant compte des résultats des grandes enquêtes françaises ERASM*, ERAP* et ERNANI* ainsi que de l'expérience de ses membres (Demoly 2002, Demoly 2003a, Demoly 2006). L'enquête ERNANI a déterminé le pourcentage de médecins déclarant connaître et utiliser la recommandation ARIA et a évalué son influence sur la pratique quotidienne de la RA. Lorsque les recommandations ARIA étaient connues des médecins, ils disaient les appliquer (la moitié des 943 médecins généralistes et 277 médecins ORL tirés au sort). Elles favorisent l'exploration allergologique, l'examen du nez, la consultation à distance après mise en place d'un premier traitement, la remise d'une information. Elles n'améliorent paradoxalement pas de façon majeure la collaboration entre médecins, la recherche d'un asthme associé, ni la stratégie thérapeutique.

Une adaptation de la recommandation ARIA a donc été proposée pour :

- préciser la classification intermittente *versus* persistante,
- optimiser le diagnostic de l'asthme chez le rhinitique en mettant en avant l'utilisation d'auto-questionnaire,
- repositionner la prévention primaire,
- définir le rôle de chaque acteur de soins (quand demander un avis spécialisé ?),
- simplifier la prise en charge thérapeutique des RA légères (y compris le conseil des pharmaciens et l'automédication).

Un **Groupe de Lecture** a été constitué par le Comité d'Organisation pour réunir un échantillon le plus représentatif possible des professionnels de santé impliqués dans la prise en charge de la RA. Les cibles citées précédemment sont toutes représentées.

Gradation des recommandations du GT

Le guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations, publié par l'ANAES (janvier 2000)

Tableau II.

Scores standardisés par domaine d'évaluation AGREE de la recommandation ARIA par 3 évaluateurs du Groupe de Travail.

Domaines de la recommandation	Scores des 3 évaluateurs (%)	Scores standardisés*
Champ et objectifs (3 questions)	100/89/100	96 %
Participation des groupes concernés (4 questions)	58/50/50	53 %
Rigueur d'élaboration (7 questions)	52/52/95	67 %
Clarté et présentation (4 questions)	100/83/92	60 %
Applicabilité (3 questions)	100/100/89	96 %
Indépendance éditoriale (2 questions)	83/67/67	72 %
Autres commentaires (libres)	Aucun/Revoir classification/Aucun	
Évaluation globale (4 choix)	Fortement recommandée (2 x)/Recommandée	

*somme des scores des 4 évaluateurs - score minimal possible pour le domaine/score maximal possible - score minimal possible.

permet d'évaluer le niveau de preuve scientifique apporté par un article en fonction de différents critères (*tableau III*).

Tableau III.
Évaluation du niveau de preuve scientifique.

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature	Force des recommandations
Niveau 1 - Essais comparatifs randomisés de forte puissance - Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés - Analyse de décision basée sur des études bien menées	Grade A (Preuve scientifique établie)
Niveau 2 - Essais comparatifs randomisés de faible puissance - Études comparatives non randomisées bien menées - Études de cohorte	Grade B (Présomption scientifique)
Niveau 3 - Études cas-témoins - Essais comparatifs avec série historique	Grade C (Faible niveau de preuve scientifique)
Niveau 4 - Études comparatives comportant des biais importants - Études rétrospectives - Séries de cas - Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	
Inexistant	Accord professionnel*

* En l'absence de précision, les recommandations proposées correspondront à un accord professionnel.

Cette classification a pour but d'explicitier les bases des recommandations. L'absence de niveau de preuve doit inciter à engager des études complémentaires lorsque cela est possible.

Cependant, l'absence de niveau de preuve ne signifie pas que les recommandations élaborées ne sont pas pertinentes et utiles (exemple de l'efficacité de la mastectomie dans le cancer du sein, des antibiotiques dans l'angine...).

Comité de Pilotage, Comité d'Organisation, Groupe de Travail et Groupe de Lecture

Le Comité de Pilotage se composait des trois membres suivants :

- Dr Jean-Jacques Braun, coordinateur de la RPC rhinite allergique, Strasbourg ;
- Pr Pascal Demoly, coordinateur de la RPC rhinite allergique, Montpellier ;

- Me Agnès La Balme, LOB Conseils pour l'organisation, Cachan.

Le **Comité d'Organisation** se composait des membres suivants :

- Pr Jean Bousquet pour ARIA, Montpellier ;
- Dr Jean-Jacques Braun, coordinateur de la RPC rhinite allergique, Strasbourg ;
- Pr Pascal Demoly, coordinateur de la RPC rhinite allergique, Montpellier ;
- Dr Patrice Dosquet pour la Haute Autorité de Santé, Saint-Denis La Plaine ;
- Pr Jean-Michel Klossek pour la Société Française d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Chirurgie de la Face et du Cou, Poitiers ;
- Mme Agnès La Balme, LOB Conseils pour l'organisation, Cachan ;
- Dr Yves Le Noc, pour la Société Française de Documentation et de Recherche en Médecine Générale, Nantes ;
- Pr Antoine Magnan, pour la Société Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique, Nantes.

(Cf. annexe 1 : compte rendu de la réunion du Comité d'Organisation le 8 octobre 2007).

Un **Groupe de Travail** restreint se composait des membres suivants :

- Dr Jean-Louis Acquaviva, médecin généraliste, Le Cannet-des-Maures ;
- Dr Gérard Beley, pédiatre, Nancy ;
- Dr Jean-Jacques Braun, ORL et allergologue, Strasbourg – coordinateur ;
- Pr Philippe Devillier, pneumologue et pharmacologue, Suresnes ;
- Pr Pascal Demoly, pneumologue et allergologue, Montpellier – président ;
- Pr Roger Jankowski, ORL et allergologue, Nancy ;
- Dr Fabienne Rancé, pneumopédiatre et allergologue, Toulouse ;
- Pr Benoît Wallaert, pneumologue et allergologue, Lille.

Le **Groupe de Lecture** se composait des membres suivants :

- Dr Guy Auregan, Pneumo-Allergologie, Poitiers ;
- Dr Philippe Auriol, Allergologie, Bordeaux ;
- Dr Eliane Berrard, Médecine Générale, Poitiers ;
- Pr Jean Bousquet pour ARIA, Montpellier ;
- Dr Philippe Bousquet, Allergologie, Nîmes ;
- Dr Éric Cardot, Pneumo-Allergologie, Béthune ;
- Pr Louis Crampette, ORL, Montpellier ;
- Dr Alain Croizier, Allergologie, Nancy ;
- Pr Frédéric de Blay de Gaix, Pneumo-Allergologie, Strasbourg ;
- Dr Antoine Decaunes, Pédiatrie, Toulouse ;

- Dr Antoine Deschildre, Pédiatrie, Lille ;
- Pr Alain Didier, Pneumologie, Toulouse ;
- Dr Martine Drouet, Allergologie, Angers ;
- Dr David Ebbo, ORL, Issy-les-Moulineaux ;
- Dr Clément Fournier, Pneumo-Allergologie, Lille ;
- Dr José Luis Garcia-Macé, Médecine Générale, Cormeilles-en-Parisis ;
- Dr Frédéric Heurtebise, ORL, Bourges ;
- Pr Jean-Michel Klossek, ORL, Poitiers ;
- Dr Pascale Krieger, Pédiatrie Allergologie, Strasbourg ;
- Dr Ruth Navarro, Allergologie, Nice ;
- Dr Yves Le Noc, Médecine Générale, Nantes ;
- Dr Marie-Claude Level, Allergologie, Verdun ;
- Pr Antoine Magnan, Allergologie, Nantes ;
- Dr Hervé Masson, Allergologie, Bordeaux ;
- Dr Carine Metz-Favre, Pneumo-Allergologie, Strasbourg ;
- Dr Nathalie Mohr-Saunier, Allergologie, Sarreguemines ;
- Dr Anita Molard, Pneumo-Allergologie, Strasbourg ;
- Dr Claudie Mouton-Faivre, Allergologie, Nancy ;
- Dr Dominique Muller, Pneumo-Allergologie, Montigny-lès-Metz ;
- Dr Frédérique Queron-Rabier, Allergologie, Châtellerauld ;
- Dr Sophie Riehm, Radiologie, Strasbourg ;
- Dr James Le Sellin, Allergologie, Angers ;
- Dr Florence Trebuchon, Montferrier-sur-Lez ;
- Dr Marion Verdaguer, Pneumo-Allergologie, Poitiers ;
- Dr Brigitte Virey, Pédiatrie, Dijon ;
- Dr François Wessel, Allergologie, Nantes.

Conflits d'intérêts

Ces recommandations ont été rédigées en toute indépendance et chaque expert a rédigé sa Déclaration Publique d'Intérêt postée sur le site de la HAS.

Nosologie

Définition de la rhinite allergique

Le Groupe de Travail a retenu comme définition de la RA l'ensemble des manifestations fonctionnelles nasales engendrées par le développement d'une inflammation IgE-dépendante de la muqueuse nasale en réponse à l'exposition à différents types d'allergènes.

Elle comporte deux étapes :

- Une étape sans expression clinique de sensibilisation où la présentation des allergènes aux lymphocytes par les cellules présentatrices de la muqueuse nasale va aboutir à une réponse immunitaire caractérisée par la production d'IgE spécifiques

de l'allergène. Ces IgE pourront ensuite se fixer sur les cellules portant des récepteurs pour cet anticorps (mastocytes notamment). Cette phase est cliniquement silencieuse.

- Une étape cliniquement parlante caractérisée par l'apparition de symptômes lors du contact du ou des allergènes avec la muqueuse nasale. Elle se manifeste en deux phases : la phase immédiate qui met essentiellement en jeu l'activation des mastocytes, puis la phase retardée avec recrutement de différentes cellules inflammatoires et immunocompétentes et libération de médiateurs.

L'inflammation chronique de la muqueuse est responsable d'une hyperréactivité nasale. Celle-ci peut se traduire par l'apparition de symptômes cliniques lors de l'exposition à de faibles concentrations d'irritants non spécifiques (odeurs fortes, fumée de tabac) mais aussi par une réactivité à des doses de plus en plus faibles d'allergènes (« *priming effect* »). Par ailleurs, il est démontré que même à distance d'une exposition allergénique, il peut persister, au niveau de la muqueuse nasale, des signes d'inflammation à minima, surtout si l'exposition initiale a été longue et/ou intense. Cette inflammation minimale persistante n'est pas accompagnée de modifications structurales aussi nettes que celles observées dans l'asthme (lésions de *remodeling*), mais pourrait jouer un rôle dans l'entretien de l'hyperréactivité nasale et dans la réapparition rapide des symptômes lors d'un nouveau contact avec l'allergène.

L'association des symptômes rhinorrhée claire, éternuements, obstruction nasale et prurit nasal est variable et non spécifique du point de vue étiologique. Cette symptomatologie peut dépasser la sphère nasale (conjonctivite, rhinosinusite, asthme) et altérer la qualité de vie (asthénie, sommeil, activités quotidiennes, professionnelles et/ou scolaires...). Ces symptômes sont variables dans le temps (apparition dans des circonstances particulières d'exposition allergénique). Cette « unité de temps et de lieu », très évocatrice d'une RA, souligne l'importance de l'anamnèse pour toute rhinite chronique.

Diagnostic différentiel

Après avoir écarté, de par son pronostic, une tumeur nasosinusienne, le diagnostic différentiel concerne, de par leur fréquence, les rhinosinusites chroniques et la polyposé nasosinusienne.

Le diagnostic d'une pathologie infectieuse nasosinusienne (virale, bactérienne ou fongique) est le plus souvent facile par le contexte clinique, l'examen ORL et, si nécessaire, l'examen tomodensitométrique.

La pathologie liée à des facteurs anatomiques ou traumatiques peut être isolée ou associée à une RA : déviation septale, anomalies turbinales, lésions traumatiques, fentes labiopalatines...

Le bilan clinique et l'imagerie tomodensitométrique (TDM) permettent d'éliminer une pathologie tumorale, bénigne ou maligne (carcinome, mélanome, fibrome nasopharyngien...), un polype antrochoanal, une rhinorrhée de liquide céphalorachidien.

D'autres maladies sont plus rares et s'inscrivent dans un contexte particulier : maladie de Wegener, sarcoïdose nasosinusienne, mucoviscidose, dyskinésie ciliaire primitive...

Problèmes nosologiques

Toute inflammation de la muqueuse nasale n'est bien sûr pas une RA. Les causes de rhinites sont nombreuses et diverses classifications existent dans la littérature. La Recommandation nationale de la SFORL-CCF sur les rhinites chroniques (Klossek 2005) articule sa classification autour des caractères « allergique ou non » et « inflammatoire ou non » (fig. 1). Le consensus ARIA (Bousquet 2001) articule sa classification autour de la RA et juxtapose les autres diagnostics, que les symptômes soient aigus ou chroniques (fig. 2) en distinguant :

– La **rhinite allergique**. Poser un diagnostic de RA, c'est poser un diagnostic de rhinite, poser un diagnostic de sensibilisation à un ou plusieurs pneumallergènes et faire un lien entre l'exposition à ces allergènes et la symptomatologie (c'est-à-dire évaluer le poids clinique de cette ou ces sensibilisations) en évaluant la pertinence clinique des différents éléments du bilan (notions de concordance du bilan allergologique et de relevance clinique).

– Les **rhinites infectieuses**. Les rhinosinusites aiguës sont une des pathologies les plus fréquentes affectant chaque année des millions de personnes. Il s'agit du classique rhume,

d'origine virale. L'évolution de ces infections peut être aiguë, récidivante ou chronique. On parle de rhinite chronique après une durée d'évolution supérieure à 12 semaines.

– Les **rhinites professionnelles**. Les rhinites professionnelles sont des pathologies inflammatoires de la muqueuse nasale, liées à l'environnement professionnel. Elles peuvent être de nature allergique ou non allergique. Les causes de ces rhinites sont variables : contact avec des animaux (rats, souris, cobayes), des farines et grains (boulangers, agriculteurs), exposition à la poussière de bois (particulièrement de bois exotiques), au latex et à de nombreux autres produits tels que isocyanates, sels de platine, solvants, peintures... La poussière de bois expose, par ailleurs, au risque d'adénocarcinome des fosses nasales.

– Les **rhinites médicamenteuses**. De nombreux médicaments sont capables d'induire une symptomatologie nasale, parmi lesquels :

- L'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens dans le cadre d'une hypersensibilité à ces médicaments. L'association hypersensibilité à l'aspirine et aux anti-inflammatoires non stéroïdiens, polyposse nasosinusienne et asthme souvent sévère constitue le syndrome de Fernand Widal ;
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion ;
- Antagonistes des récepteurs alpha-adrénergiques ;
- Bêta-bloquants (par voie générale ou oculaire) ;
- Certains contraceptifs oraux ;
- Vasoconstricteurs locaux : le terme de rhinite médicamenteuse décrit une pathologie nasale particulière chez des patients abusant de vasoconstricteurs locaux tels les dérivés de l'oxymétazoline et de la phényléphrine ;

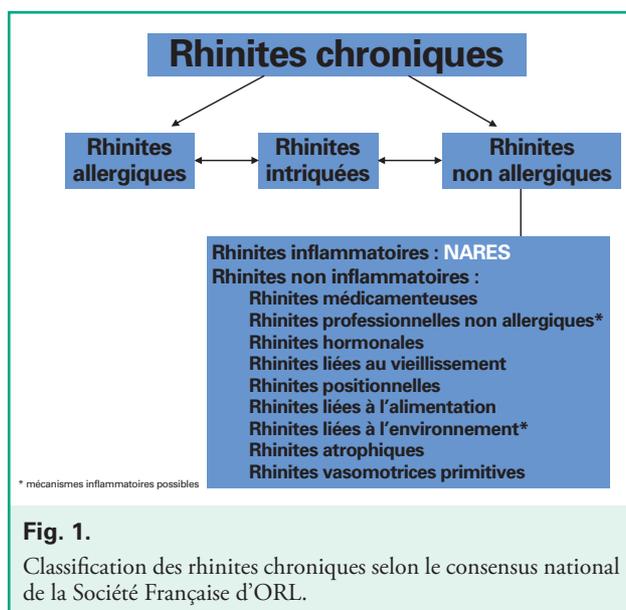


Fig. 1.

Classification des rhinites chroniques selon le consensus national de la Société Française d'ORL.

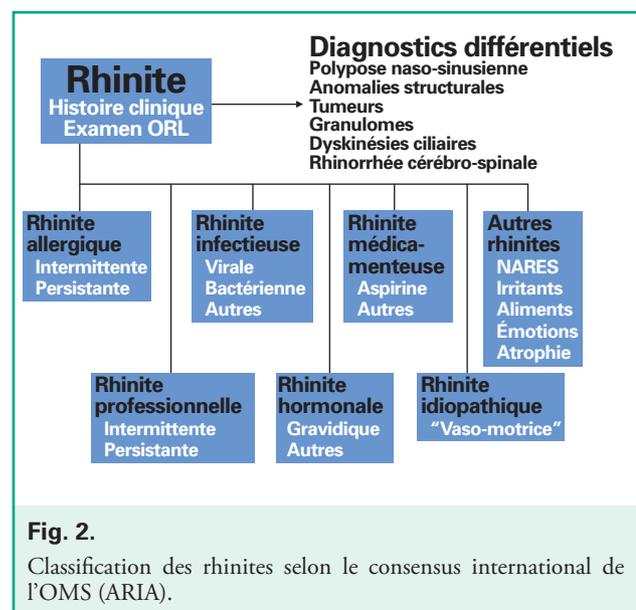


Fig. 2.

Classification des rhinites selon le consensus international de l'OMS (ARIA).

– Les **rhinites hormonales**. Les symptômes nasaux sont fréquents au cours du cycle menstruel, de la puberté, de la grossesse, de certaines maladies endocriniennes telles que l'hypothyroïdie et l'acromégalie.

– Les autres causes :

- Des **facteurs physiques et chimiques** peuvent induire des symptômes nasaux mimant ceux de la RA. Par exemple, l'air froid et sec est responsable d'écoulement nasal chez le skieur, l'exercice physique, les plats chauds et épicés. L'inflammation nasale due aux polluants atmosphériques est classiquement citée ici, sans que les liens de causalité soient parfaitement connus ;
- **L'allergie alimentaire** est une cause très rare de rhinite allergique isolée. Cependant, dans le cadre d'une anaphylaxie, les symptômes nasaux ne sont pas rares ;
- Rhinite non allergique à éosinophiles (NARES) : Il s'agit souvent d'un état précédant l'apparition d'une polyposse nasosinusienne ;
- L'utilisation de cocaïne par voie nasale peut entraîner souvent une rhinite, des troubles de l'olfaction et parfois une perforation septale ;
- D'autres facteurs étiologiques ont été incriminés : environnement (*sick building illness*), stress, activité sexuelle (*honeymoon nose*), vieillissement (rhinite liée au vieillissement ou rhinite sénile) ; reflux gastro-œsophagien, atrophie de la muqueuse essentielle ou iatrogène (ozène)...

– **Rhinite idiopathique** : il s'agit en pratique d'un diagnostic d'exclusion face à une rhinite chronique avec bilan étiologique négatif, parfois appelée rhinite « vasomotrice ».

Classification de la rhinite allergique

Classification selon les recommandations sources

La recommandation ARIA propose une classification chronologique basée sur la **durée** des symptômes de la RA, intermittente *versus* persistante (fig. 3). On différencie auparavant les RA en saisonnières et perannuelles selon leur survenue dans l'année.

Il est apparu que des patients sensibilisés à des allergènes saisonniers présentent en fait des symptômes au long cours, en raison de l'exposition à plusieurs pollens sur plusieurs mois (c'est le cas des pollens de cyprès suivis des graminées puis de certaines herbacées). D'autres patients sont exposés à des pollens dont la saison est étendue (c'est le cas de la Pariétaire dans les régions méditerranéennes). D'autres présentent des symptômes pendant quelques semaines seulement bien que sensibilisés à des allergènes perannuels. C'est le cas des acariens dans le Sud de la France, où il existe clairement deux

saisons, au printemps et à l'automne et peu ou pas de symptômes entre. D'autres patients encore sont polysensibilisés à des allergènes perannuels et saisonniers (ils souffrent toute l'année avec des recrudescences certaines saisons). Cette classification basée sur la durée des symptômes a le mérite d'être applicable dans le monde entier (les pollens de graminées sont perannuels en Floride par exemple) et de se rapprocher de la classification de l'asthme, soulignant une fois de plus les liens étroits entre ces deux maladies des voies aériennes.

Les deux classifications (rhinites saisonnière *versus* perannuelle et rhinites intermittente *versus* persistante) sont indépendantes et non interchangeables. Plusieurs études épidémiologiques montrent en effet que la rhinite intermittente n'est pas synonyme de rhinite saisonnière, de même que la rhinite persistante n'est pas synonyme de rhinite perannuelle. Ainsi, lors des enquêtes ERASM (Demoly 2003a) et ERAP (Demoly 2002) réalisées en France, sur 6533 rhinitiques inclus : 43,7 % des 3 026 patients avec rhinite saisonnière (ERASM) avaient en fait une rhinite persistante alors que 44,6 % des 3 507 patients avec rhinite perannuelle (ERAP) avaient une rhinite intermittente.

Ce consensus propose également une classification selon la sévérité de la RA : légère *versus* modérée à sévère (fig. 3). Il est apparu que plus que le listage exhaustif des symptômes de rhinite, c'est leur retentissement sur la qualité de vie qui importe. C'est sur cette base que le consensus propose ensuite des recommandations thérapeutiques simples et rationnelles.

Position du Groupe de Travail

La classification ARIA se veut universelle, sans faire référence à un concept étiologique de type « rhinite saisonnière = pollinose ». Le choix des durées symptomatiques est empirique et leur évaluation en pratique clinique courante est souvent difficile. Le Groupe de Travail a souligné ces difficultés pour les raisons suivantes :

<p style="text-align: center;">Intermittente</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≤ 4 jours/semaine • <u>ou</u> ≤ 4 semaines 	<p style="text-align: center;">Persistante</p> <ul style="list-style-type: none"> • > 4 jours/semaine • <u>et</u> > 4 semaines
<p style="text-align: center;">Légère</p> <ul style="list-style-type: none"> • sommeil normal • activités sociales et loisirs normaux • activités prof. et/ou scolaires normales • symptômes peu gênants 	<p style="text-align: center;">Modérée à sévère</p> <ul style="list-style-type: none"> • sommeil perturbé et/ou • activités sociales et loisirs perturbés et/ou • activités prof. et/ou scolaires perturbées et/ou • symptômes gênants

Fig. 3.

Classification de la rhinite allergique selon le dernier consensus ARIA.

– Pourquoi 4 jours par semaine ?

Deux malades sur trois ne peuvent préciser cette durée (avis d'experts).

Dans les études françaises les sujets se plaignaient de symptômes dans 80 % des cas tous les jours de la semaine et en moyenne $5,9 \pm 1,7$ jours par semaine dans ERASM (rhinite saisonnière) et $5,8 \pm 1,8$ jours par semaine dans ERAP (rhinite perannuelle).

Le GT décide de ne pas retenir le critère journalier de la définition.

– Pourquoi 4 semaines consécutives par an ?

Dans les études françaises où les sujets ont été inclus sur la base de la classification en rhinite saisonnière et perannuelle, il n'y a pas de différence dans la durée des symptômes mesurée en semaines consécutives : $8,7 \pm 7,7$ dans ERASM (rhinite saisonnière) *versus* $9,2 \pm 7,7$ semaines consécutives par an dans ERAP (rhinite perannuelle).

Dans les études cliniques en double aveugle contre placebo des médicaments en développement pour la rhinite allergique, la FDA exige une durée de traitement de 2 semaines et l'EMA de 2 à 4 semaines dans la rhinite saisonnière ; dans la rhinite perannuelle, la FDA demande 4 semaines et l'EMA 6 à 12 semaines.

Le GT considère que la classification saisonnière/perannuelle ne permet pas une évaluation satisfaisante de la durée des symptômes et n'est pas une aide décisionnelle à la durée du traitement.

Le GT ne dispose d'aucune donnée pour infirmer ou confirmer la durée proposée de 4 semaines consécutives par la classification ARIA et propose de l'accepter.

– Pourquoi ne pas faire coexister les deux classifications ?

Les récents guides anglais (Scadding 2008) ont souhaité conserver les deux classifications (rhinite intermittente et persistante et rhinite saisonnière et perannuelle).

Le Groupe de Travail y est favorable.

– Pourquoi 2 groupes de sévérité de rhinite ?

Le GT reconnaît l'intérêt d'une classification basée sur le retentissement de la rhinite en termes de qualité de vie, sans pouvoir statuer sur les outils à utiliser pour mesurer ce retentissement.

Le GT accepte la classification en deux groupes selon qu'il y ait ou non un retentissement sur la qualité de vie.

Le GT propose une classification en deux groupes : rhinite légère et rhinite sévère. Celle-ci s'écarte de la classification ARIA (disparition du groupe de rhinite modérée).

QUE RETENIR ?

Définition

La RA est définie (accord professionnel) par l'association concomitante de :

- l'expression clinique d'une rhinite,
- un constat immuno-allergique lié à une inflammation IgE-dépendante que l'on peut rattacher à une exposition allergénique,
- après élimination des diagnostics différentiels.

Classification

Le Groupe de Travail propose de classer les RA d'après leur durée et leur intensité (accord professionnel) :

- en RA intermittentes si elles durent moins de 4 semaines consécutives par an. Sinon, elles sont dites RA persistantes.
- en RA sévères si elles retentissent sur la qualité de vie du patient. Sinon, elles sont dites RA légères.

Cette classification adaptée d'ARIA n'exclut pas l'ancienne, qui distinguait les RA saisonnières *versus* RA perannuelles.

Démarche diagnostique

Symptomatologie

Adulte

La rhinite allergique associe des symptômes ORL (éternuements, rhinorrhée et obstruction nasale) et souvent extra-ORL.

Triade symptomatique de la rhinite allergique

Il existe une triade de symptômes, contemporains de l'exposition à l'allergène, tout à fait caractéristique :

- éternuements ;
- rhinorrhée claire ;
- obstruction/congestion nasale.

Au moins deux de ces symptômes sont présents chez plus de 85 % des patients (enquêtes ERASM, ERAP).

Les éternuements surviennent très rapidement suivant la mise en contact avec l'allergène.

La rhinorrhée claire (bilatérale, non purulente), résulte d'une augmentation combinée de la sécrétion glandulaire et de la perméabilité vasculaire. Elle apparaît rapidement après la stimulation allergénique et se prolonge.

L'**obstruction nasale** est présente dans 60 % des cas (ERASM, ERAP). L'augmentation de la résistance au passage de l'air résulte d'une congestion veineuse de la muqueuse nasale.

Autres symptômes

Outre ces symptômes princeps, un prurit nasal ou vélopalatin, un jetage postérieur, des sensations de pesanteur de la face, voire des céphalées, peuvent être associées, ainsi qu'une asthénie. On peut aussi observer des troubles transitoires de l'odorat, et des symptômes oculaires en cas de conjonctivite associée (prurit, larmolement).

Ils peuvent être associés à des symptômes bronchiques tels la toux, et la dyspnée.

Retentissement sur la qualité de vie

Perception des symptômes

Alors que certains patients souffrant de RA considèrent leurs symptômes comme légers, la plupart admettent qu'ils ont dû apprendre à vivre avec et se sont donc résignés. L'évitement des circonstances de déclenchement est donc à prendre en compte (exemple : contact avec le chat). Les patients ne consultent en général pas dès les premiers symptômes. Ils attendent que ceux-ci soient suffisamment invalidants (pas avant une à deux semaines en général) et parfois même en urgence. Les patients qui consultent sont en fait ceux pour lesquels il existe un retentissement dans leur vie quotidienne et/ou professionnelle (Demoly 2002, Demoly 2003a), parfois tel qu'un arrêt de travail est nécessaire.

Les patients sont perturbés par l'obstruction nasale et les difficultés respiratoires qui en découlent, la rhinorrhée, les écoulements et la nécessité de se moucher fréquemment, le prurit oculaire et le larmolement. Ces symptômes sont maximum le matin (dans 42 % dans une étude (Demoly 2002)), le soir (dans 10 %) ou uniquement pendant les expositions à des pollens ou à des polluants. Ces symptômes dépassent souvent la sphère ORL, empêchant parfois de dormir (chez au moins 50 % des patients qui consultent), responsables de fatigue, de difficultés de concentration intellectuelle, de nervosité, voire même d'altérations émotionnelles, de l'apparence physique, de l'expression orale : d'où un retentissement global sur la qualité de vie.

Retentissement global sur la qualité de vie

Celui-ci est clairement dû aux symptômes cliniques et aux troubles du sommeil mais aussi aux altérations émotionnelles et cognitives et à la limitation des performances dans les activités quotidiennes. Les modifications de la qualité de vie des patients souffrant de rhinite perannuelle ont été mesurées grâce à des échelles et sont comparables à celles observées chez des asthmatiques modérés à sévères (Leynaert 2000). Les modifications de la qualité de vie sont également présentes chez les patients souffrant de RA saisonnière mais

moins intenses que dans les RA perannuelles. Les co-morbidités altèrent davantage la qualité de vie. Ainsi, le retentissement sur la qualité de vie est plus important chez les patients qui présentent un asthme associé.

Les scores d'évaluation des troubles psychiques de la RA sont plus bas que les scores d'évaluation des troubles physiques, ce qui suggère que le retentissement psychique est plus marqué que le retentissement physique.

Retentissement sur la vie privée, professionnelle et scolaire

Dans les études ERASM et ERAP, 92 % des patients se plaignaient d'une altération d'au moins un paramètre de qualité de vie : plus de 40 % se plaignaient de troubles de l'humeur et de gêne à se moucher, plus de 35 % de troubles du sommeil et de gêne dans leurs activités sportives, plus de 30 % de troubles de la concentration et d'un impact dans leur relation avec les autres. Le retentissement professionnel et scolaire peut être important avec perte de journées de travail, baisse des performances et retard scolaire. Il est soit directement lié à la RA pendant le travail et l'école soit indirectement par la fatigue journalière, conséquence des troubles du sommeil liés à la rhinite.

Mesure d'altération de la qualité de vie

Les questionnaires de qualité de vie sont trop longs, trop complexes et non réalisables en pratique clinique quotidienne.

Seule une échelle visuelle analogique pourrait refléter simplement, facilement, rapidement, l'impact global de la gêne du patient à travers son vécu et son environnement. Sa validation est en cours.

Le GT reconnaît l'intérêt d'une classification basée sur le retentissement de la rhinite en termes de qualité de vie, sans pouvoir statuer sur les outils à utiliser pour mesurer ce retentissement.

Enfant

Chez l'enfant, on retrouve la même triade symptomatique, mais le problème du clinicien est de savoir rechercher la cause allergique chez les nombreux enfants présentant des infections ORL récidivantes.

On peut retenir en faveur de l'étiologie infectieuse :

- la survenue hivernale ;
 - le parallélisme avec les séjours en collectivité (crèches et école) ;
 - le caractère purulent des sécrétions ;
 - la fièvre ;
 - les adénopathies.
- En faveur d'une cause allergique :
- la notion de terrain atopique familial ;
 - l'existence d'autres signes d'atopie (eczéma, asthme) ;
 - le parallélisme avec le lieu ou le contact ;
 - la rhinorrhée claire ;
 - les tics de reniflement ou de friction du nez ;

- l'absence d'amélioration après adénoïdectomie ;
- la persistance après l'âge de 4 ou 5 ans.

Une participation bronchique est un élément important mais d'interprétation difficile car l'exposition précoce et répétée aux virus en particulier au VRS est aussi la cause la plus fréquente de manifestations bronchiques sifflantes.

L'enquête allergologique orientera le diagnostic. Elle est recommandée chez tous les enfants de moins de 3 ans qui présentent des symptômes respiratoires persistants et/ou récidivants et/ou sévères et/ou nécessitant un traitement continu et/ou associés à des symptômes extra-respiratoires compatibles avec une origine allergique et chez tout enfant asthmatique âgé de plus de 3 ans (Tillie-Leblond 2007).

Examen ORL

Il est recommandé à tout médecin dans tous les cas d'examiner les cavités nasales à l'otoscope, ou mieux à l'aide d'un spéculum nasal avec miroir de Clar.

L'endoscopie nasale s'impose en cas de symptômes atypiques (obstruction nasale isolée ou prédominante unilatérale, épistaxis, douleurs de la face, troubles auditifs, troubles de l'olfaction sévères ou persistants) ou de contexte particulier (maladie de système, profession à risque d'adénocarcinome chez les travailleurs du bois ou du cuir, ou d'autres tumeurs chez ceux manipulant du chrome, du nickel ou des vapeurs toxiques).

L'endoscopie nasale ne révèle aucun aspect pathognomonique de RA mais est nécessaire dans le cadre du diagnostic différentiel. Elle permet en outre de rechercher « une pathologie non allergique » associée à la RA.

Examens complémentaires

Lorsque l'interrogatoire permet d'évoquer l'origine allergique d'une rhinite, les tests sont utiles pour identifier clairement l'allergène en cause. Les tests permettent en pratique de mettre en évidence une sensibilisation vis-à-vis de certains allergènes.

Les tests cutanés d'allergie

Si le médecin a des compétences en allergologie, des tests cutanés doivent être réalisés en première intention et les résultats interprétés en fonction de l'histoire clinique.

Ils consistent à piquer rapidement le derme à travers une goutte de la solution d'allergène préalablement déposée sur la peau (prick tests). Si les mastocytes cutanés du patient portent à leur surface des IgE spécifiques de cet allergène, ils dégranulent et entraînent une réaction de type urticarien dans les minutes qui suivent l'injection. Ces tests cutanés adaptés à l'environnement du patient (région, habitat, travail...) sont très précis et fiables, si on les réalise de façon optimisée

(extraits utilisés, technique de réalisation, lecture...). Un apprentissage est donc nécessaire.

La lecture du résultat des tests s'effectue 10 à 15 minutes après leur réalisation, on mesure le diamètre de la papule œdémateuse, et pour certains le halo érythémateux qui l'entoure. L'appréciation de la positivité immédiate d'un test cutané doit se faire par rapport à un témoin positif (10 mg/ml d'histamine ou de dégranulant mastocytaire non spécifique tel que le phosphate de codéine à 9 %) dont la négativité doit faire rechercher une cause (principalement traitement antihistaminique en cours, mauvaise technique de prick, extrait allergénique peu ou pas puissant), et également par rapport à un témoin négatif (diluant qui sert pour les allergènes testés). Toute positivité du témoin négatif signe un dermographisme et empêche l'interprétation des prick tests aux allergènes.

Les anti-histaminiques doivent être arrêtés quelques jours (5 à 7 jours pour les plus récents) avant la réalisation des tests. Les autres classes de médicaments (y compris les corticoïdes systémiques) ne négativent pas ces tests.

Une papule au site de dépôt de l'extrait allergénique, d'au moins 3 mm de diamètre et/ou 50 % du diamètre du témoin positif, avec un témoin négatif aréactif, reflète une réaction immunologique. Le test est donc étiqueté positif pour l'allergène en question.

La positivité d'un test cutané indique une sensibilisation à l'allergène donné, mais n'est pas synonyme d'allergie à cette substance. En effet, plus de 25 % des sujets (d'une population générale) ont des tests cutanés positifs sans aucune symptomatologie clinique. Ces sujets ont aussi des IgE spécifiques sériques, ce qui montre que leur présence ne suffit pas à rendre un sujet symptomatique.

La conférence d'experts SPLF 2007 Asthme et Allergie (Tillie-Leblond 2007) recommande chez l'enfant de moins de 3 ans de tester les pneumallergènes domestiques (acariens, chat, chien, pollens de graminées) et certains trophallergènes (lait de vache, œuf, arachide, soja, morue, noisette).

Chez le sujet de plus de 3 ans, il est recommandé de tester les pneumallergènes domestiques : acariens, chat, chien, les pollens d'arbres, de graminées, d'herbacées (ambrosie, armoise, plantain), les moisissures le plus fréquemment impliquées.

Il peut être indiqué de pratiquer à nouveau certains tests cutanés en les orientant sur de nouvelles circonstances cliniques de la RA.

Dosage des IgE totales sériques

Les patients atopiques peuvent avoir des taux d'IgE totales élevés, mais un taux normal ou même bas n'exclut pas l'atopie. Chez le sujet non atopique, les taux d'IgE sériques dépendent à la fois des méthodes de dosage et de l'âge.

Le dosage des IgE totales sériques n'a pas d'intérêt.

Dosage des IgE spécifiques sériques

Ce dosage est un complément de grande valeur qui ne saurait cependant remplacer les tests cutanés d'allergie, ni être réalisé en première intention ni même systématiquement.

Lorsque l'histoire clinique est parfaitement corrélée à la sensibilité cutanée du patient (cas d'une rhinite uniquement au printemps avec tests cutanés positifs aux pollens de graminées), il n'est pas utile de confirmer le diagnostic par le dosage des IgE spécifiques.

Leur recherche est surtout intéressante lorsqu'il existe une discordance entre l'allergène cliniquement suspecté et les résultats des tests cutanés, lorsque l'on veut rechercher une sensibilisation à un allergène rare, non disponible en test cutané ou lorsque les tests cutanés sont irréalisables (dermatose étendue) ou ininterprétables (traitement anti-histaminique impossible à arrêter, dermographisme cutané).

Ces tests présentent aussi des inconvénients : ils sont onéreux (B55) et un certain délai est nécessaire pour obtenir les résultats. La nomenclature 2004 des actes de biologie médicale interdit leur utilisation à titre de dépistage, le remboursement de plus de 5 pneumallergènes nommément prescrits et le cumul avec un test multi-allergénique de dépistage. Le laboratoire d'analyse doit obligatoirement mentionner la technique utilisée et le nom du fabricant.

Les tests multi-allergéniques de dépistage détectent dans le sérum du patient les IgE spécifiquement dirigées contre les pneumallergènes les plus courants (ils ne contiennent pas, par exemple, le cyprès, les nouveaux animaux de compagnie...). Le dosage de référence ou CAP Phadiatop® est coté B55. La réponse est simple (positif/négatif), en général non quantitative. Le patient souffrant de symptômes évoquant une allergie respiratoire et qui a un tel test positif présente des IgE aux pneumallergènes testés. S'il est négatif, l'allergie est peu probable. La spécificité et la sensibilité du test sont supérieures à 80-90 %, et en tout cas bien meilleures que celles du dosage des IgE totales. Ces tests représentent donc la première approche diagnostique de l'allergie respiratoire pour le médecin sans compétence allergologique.

Le dosage d'IgE spécifiques au hasard n'est ni recommandé ni même autorisé au remboursement par la nomenclature des actes de biologie médicale.

Test de provocation nasale (TPN)

Le test de provocation nasale avec des allergènes cherche à reproduire une réaction syndromique nasale liée à un allergène. En attente de standardisation complète, il nécessite une bonne expérience de la part du médecin et il est long à réaliser (Airaksinen 2007, Malm 2008).

Sa positivité est évaluée par les symptômes (rhinorrhée, obstruction nasale, éternuements, prurit) avec si possible une rhinomanométrie avant et après TPN.

Les indications sont rares en pratique, limitées aux :
– discordances entre la clinique, les tests cutanés et les IgE spécifiques ;

– polysensibilisations, avant une désensibilisation, pour évaluer le rôle étiologique réel des différents allergènes suspects ;

– rhinites professionnelles relevant de mécanismes physiopathologiques complexes, immunologiques ou non, connus ou non, et impliquant des substances impossibles à tester par la méthode des tests cutanés et sans dosage d'IgE spécifiques disponibles ;

– protocoles de recherche : évaluation de nouveaux allergènes, étude de nouveaux traitements...

D'autres TPN non spécifiques, d'utilisation plus confidentielle, ont été décrits : aspirine, métacholine, histamine, air froid...

Bilan radiologique

Les radiographies standard n'ont aucun intérêt dans le cadre du bilan d'une rhinite allergique.

La tomодensitométrie permet seule une exploration précise des différentes structures nasosinusiennes. Elle ne s'impose qu'en cas de doute diagnostique à la recherche d'un diagnostic différentiel. Son interprétation doit tenir compte du contexte clinique, endoscopique mais aussi thérapeutique où une corticothérapie *per os* intercurrente peut modifier de façon importante l'imagerie (Basu 2005, Bhattacharyya 2005, Jankowski 1992, Jankowski 2000, Nacleiro 1997, Piette 2004).

Autres examens complémentaires

Ceux-ci sont réservés à des bilans rhinologiques très « spécialisés », dans l'exploration d'un diagnostic différentiel.

Le diagnostic de l'asthme chez le rhinitique

Le consensus ARIA présente des atouts incontestables en matière de dépistage de la maladie asthmatique chez le rhinitique allergique, population à risque (Bousquet 2001, Bousquet 2008). C'est **LE point fort** de ce consensus. De nombreuses études épidémiologiques ont en effet démontré qu'asthme et rhinite coexistent fréquemment chez certains patients (Bousquet 2008, Demoly 2008, ECRHS 1996, Leynaert 1999, Shaaban 2008). Il a également été démontré que la présence d'une rhinite allergique chez un asthmatique augmente le coût de l'asthme. Enfin, la prise en charge d'une rhinite permet de mieux contrôler un asthme associé. Or, le sous diagnostic de l'asthme chez les patients souffrant de rhinite est fréquent.

ARIA juxtapose les méthodes pour diagnostiquer un asthme mais ne les organise pas. Poser le diagnostic d'asthme chez un rhinitique est difficile. Il passe par plusieurs étapes

dont la plus simple est l'interrogatoire du patient. Il repose sur des critères qui associent éventuellement l'utilisation d'un questionnaire standardisé, un examen physique, une mesure de la fonction respiratoire (EFR) et un suivi particulier. Les spécificités pédiatriques sont signalées.

L'**interrogatoire** d'un rhinitique doit tout d'abord s'attacher à demander s'il est (ou a été) asthmatique et s'il prend (ou a déjà pris) des médicaments de l'asthme. La présence au moins une fois sur trois chez le rhinitique d'une toux et/ou d'une gêne respiratoire, dans le cadre d'une rhinorrhée postérieure et d'une obstruction nasale, rend le diagnostic parfois difficile (Demoly 2002, Demoly 2003a). Les symptômes d'asthme (gêne respiratoire, sifflements, toux) varient dans le temps, en fonction de la présence ou non de facteurs déclenchants tels que les infections respiratoires, les contacts allergéniques (animaux domestiques, moisissures...), les facteurs physiques (exercice, rires, pleurs, agitation...), les irritants (fumées, aérosols, fortes odeurs...), la nuit (avec des réveils nocturnes) ou au petit matin. Ils sont améliorés de façon significative par l'inhalation de β 2-mimétiques. Un questionnaire standardisé doit pouvoir dépister des symptômes respiratoires évocateurs d'asthme (*tableau IV*) et inciter à la mesure de la fonction respiratoire si l'un des items s'avère positif.

Tableau IV.

Diagnostic de l'asthme chez un patient rhinitique adulte (Bousquet 2001, Bousquet 2008).

Quatre questions sont à poser au patient qui ne sait pas s'il est asthmatique

- Avez-vous déjà présenté un ou plusieurs épisodes de sifflements ?
- Avez-vous déjà présenté des épisodes de toux nocturne ?
- Avez-vous déjà présenté des sifflements ou une toux au cours des activités physiques ?
- Avez-vous déjà ressenti une oppression dans la poitrine ?

Il existe d'autres questionnaires (Demoly 2006b), en particulier chez l'enfant, mais sans spécificités pour l'enfant atteint de rhinite. Chez l'enfant âgé de plus de 2 ans, l'asthme sera à considérer au-delà de 3 épisodes de sifflements ou de toux nocturne qui persiste plus de 3 nuits consécutives à une semaine d'intervalle (Bacharier 2008). Les questions à poser chez l'enfant concernent la fréquence des sifflements (plus d'une fois par mois), la toux (la nuit en dehors d'infections virales ou induit par l'exercice), les facteurs déclenchant (tabagisme passif, animaux domestiques, humidité et moisissures, pollens, infections respiratoires, exposition à l'air froid, exercice, rire, forte émotion), les troubles du sommeil, le nombre d'exacerbations l'année précédente. Une attention particulière est à donner aux difficultés respiratoires dans la journée et la nuit, une fatigue inhabituelle aux jeux, une plainte de ne pas se sentir bien, une altération des performances scolaires ou physiques, un évitement des sorties chez les amis à cause de la

présence d'animaux et enfin des symptômes qui s'améliorent avec les traitements de l'asthme.

L'**examen physique** est recommandé. Il convient d'ausculter tout patient atteint de rhinite. Les données de l'examen suggérant le diagnostic d'asthme sont une dyspnée, des sifflements intrathoraciques et une distension thoracique. L'examen clinique d'un patient asthmatique peut être normal. À l'inverse, les sifflements peuvent être absents dans certaines exacerbations très sévères. Il faut rechercher chez l'enfant âgé de plus de 2 ans des signes d'eczéma, une sécheresse cutanée, une conjonctivite, relevée chez 80 % des enfants asthmatiques (Bacharier 2008). L'examen physique chez l'enfant comprend une analyse de la croissance staturo-pondérale.

Le diagnostic d'asthme est renforcé par la **mesure de la fonction respiratoire** à réaliser chez tout patient suspect d'asthme. ARIA insiste sur les explorations spirométriques de l'asthme. Une réversibilité au test de broncho-dilatation avec gain du VEMS de plus de 12 % et/ou de 200 ml ou plus confirme le diagnostic d'asthme. Il est également possible de mesurer la variabilité diurne du débit expiratoire de pointe. Chez l'enfant (Bacharier 2008), la mesure de la variabilité du débit de pointe et/ou du VEMS, presque toujours normal, n'est pas une mesure fiable, avec des variations plus minimes que chez l'adulte. Tout patient qui présente une rhinite persistante doit bénéficier d'un suivi comportant une mesure de la fonction respiratoire. Le médecin doit informer les patients présentant une rhinite que l'asthme est un symptôme qui peut apparaître au cours de l'évolution.

Dans l'étude ERNANI (Demoly 2006a) la connaissance de ces recommandations ne semble pas avoir augmenté la fréquence des explorations pour asthme. **Le Groupe de travail encourage à penser à l'asthme chez tout rhinitique sévère et/ou persistant et prône l'utilisation d'un questionnaire (*tableau IV*) ou d'un auto-questionnaire (*annexe 2*) ciblés.**

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel des rhinites allergiques concerne l'ensemble de la pathologie nasosinusienne, en particulier les rhinites et rhinosinusites chroniques (*tableau V*). Le diagnostic différentiel avec bilan ORL clinique et paraclinique est plus ou moins difficile selon la symptomatologie, le contexte clinique et les résultats du bilan de première intention (bilan allergologique positif ou négatif) d'où la nécessité d'une collaboration étroite entre allergologue et ORL (Bousquet 2008, Braun 1994, Settignano 2001).

Si l'examen ORL est souhaitable pour toute rhinite allergique, le bilan ORL clinique et paraclinique est impératif en cas de symptomatologie atypique, de doute diagnostique et/ou d'échec d'un traitement médical bien conduit. Ainsi, certaines circonstances (liste non exhaustive) nécessitent le recours à un bilan ORL complet :

Tableau V.

Diagnostic différentiel de la rhinite allergique selon ARIA (Bousquet 2001).

Rhinosinusites avec ou sans polypose

Facteurs mécaniques :

- Déviation septale
- Hypertrophie turbinale
- Hypertrophie des végétations adénoïdes
- Variations anatomiques du complexe ostioméatal
- Corps étranger
- Atrésie choanale

Tumeurs

- Bénignes
- Malignes

Granulomatoses

- Wegener
- Sarcoïdose
- Infectieuse
- Médiofaciale

Dyskinésies ciliaires

Rhinorrhée cérébrospinale

- purulence des sécrétions ; rechercher alors une pathologie infectieuse, associée à une rhinite allergique ou isolée ;
- obstruction nasale isolée, unilatérale ou même bilatérale rebelle au traitement habituel ;
- obstruction nasale posturale ;
- rhinorrhée antérieure unilatérale ou rhinorrhée postérieure isolée ;
- épistaxis ;
- algies faciales ;
- anosmie durable ;
- facteurs déclenchants « autres » que l'exposition aux allergènes habituels ;
- contexte clinique particulier : sarcoïdose, maladie de Wegener, dyskinésie ciliaire primitive, dilatations des bronches, mucoviscidose, déficit immunologique... ;
- contexte chirurgical : rhinoseptoplastie, chirurgie sinusienne, chirurgie de la polypose nasosinusienne...,
- anomalies radiologiques en particulier TDM à situer dans le contexte clinique, endoscopique et thérapeutique (corticothérapie intercurrente) ;
- problèmes plus spécifiques des rhinites professionnelles et des rhinites intriquées associant mécanismes allergiques et non allergiques...

Schématiquement, une rhinite « monosymptomatique » n'est jamais (ou presque jamais) allergique et une rhinite allergique est toujours (ou presque toujours) « poly-symptomatique », avec une imagerie TDM (si pratiquée) normale ou subnormale.

Le bilan ORL comprend une anamnèse orientée, un examen clinique avec endoscopie, un bilan TDM voire IRM. Ce bilan est complété par des examens plus spécialisés selon l'orientation diagnostique : tests de provocation nasale, rhinomanométrie, olfactométrie, biopsie ou brossage de la muqueuse nasale, recherche d'une fistule de liquide céphalo-rachidien, recherche d'une dyskinésie ciliaire primitive, d'une pathologie fongique rhinobronchique...

Plusieurs enjeux se posent ici :

- risque de méconnaissance d'une pathologie associée à une rhinite allergique (mycétome du sinus, mucocèle, polype antro-choanal...) relevant d'un traitement spécifique ;
- bilans allergologiques multiples, inutiles pour « enfin identifier l'allergène responsable » des nombreuses rhinites non allergiques, représentant 40-50 % des rhinites ou rhinosinusites chroniques après exclusion des pathologies nasosinusiennes liées à une infection, des anomalies anatomiques et des tumeurs bénignes et malignes.

QUE RETENIR ? (accord professionnel)

Seules 50 % des rhinites sont des RA.

Reconnaître une RA est facile :

- un interrogatoire bien conduit est capital ;
- dans tous les cas, un examen ORL le plus complet est indispensable ;
- démontrer la sensibilisation allergénique est facilement réalisable, son poids dans la symptomatologie doit être démontré (pertinence clinique).

Éliminer un diagnostic différentiel procède d'une démarche simple.

Asthme et rhinite sont fréquemment associés.

Démontrer la sensibilisation allergénique est facilement réalisable, par prick-tests surtout (grade C).

Il est inutile de répéter les bilans allergologiques chez un patient présentant une rhinite non allergique bien documentée (accord professionnel).

Tout symptôme atypique doit alerter sur les pathologies autres, potentiellement graves (accord professionnel).

Une RA invite à rechercher une maladie asthmatique (accord professionnel).

RECOMMANDATION

Démontrer la sensibilisation allergénique est facilement réalisable, par prick-tests surtout (grade C).

Il est inutile de répéter les bilans allergologiques chez un patient présentant une rhinite non allergique bien documentée (accord professionnel).

Tout symptôme atypique doit alerter sur les pathologies autres, potentiellement graves (accord professionnel).

Une RA invite à rechercher une maladie asthmatique (accord professionnel).

Traitement

Conseils

Éviction

La majorité des études sur l'éviction ont été réalisées chez des patients asthmatiques et très peu chez des patients souffrant de RA sans asthme.

Les méta-analyses sur l'efficacité des mesures d'éviction des acariens ont montré qu'une éviction simple des allergènes n'est pas efficace pour réduire les symptômes de RA (Gotzsche 2004). Parmi les 12 études sélectionnées, 5 n'ont finalement pas été retenues du fait d'une qualité d'étude trop médiocre. Des résultats similaires ont été publiés avec l'asthme (Bousquet 2001, Bousquet 2008). Les mesures d'éviction chimique et physique ne sont pas efficaces. Les mesures de recouvrement du matelas chez les patients rhinitiques allergiques aux acariens diminuent le niveau d'allergène d'environ 30 %. Cette réduction n'a pas d'effet sur les symptômes.

Concernant les allergènes des animaux, 2 études ont analysé les effets de l'éviction des allergènes d'animaux domestiques sur la rhinite. L'efficacité des filtres HEPA n'est pas démontrée sur les symptômes de rhinite en comparaison avec un groupe placebo. L'association des mesures de lavage des sols et murs, le retrait des moquettes, l'utilisation d'un acaricide de type acide tannique, le lavage fréquent des draps, le changement des oreillers et des couvertures, l'utilisation de housses anti-acariens, le lavage des chats toutes les 2 semaines, et d'autres méthodes d'éviction des allergènes associées sont capable de réduire significativement le niveau des allergènes Fel d 1 et d'améliorer significativement les symptômes de rhinite et le débit mètre nasal.

Pour résumer les études publiées (*tableau VI*), l'utilisation des housses pour matelas et des filtres HEPA ne peut pas être recommandée en tant que mesure d'éviction unique des allergènes d'acariens et d'allergènes animaux chez le patient rhinitique. Ces mesures peuvent être recommandées dans le cadre d'une prise en charge globale des allergies, particulièrement chez l'enfant. En effet, elles auront au moins un effet bénéfique minimal sur le contrôle d'un asthme associé. En revanche, nous ne disposons d'aucune étude d'efficacité de l'éviction des allergènes sur les symptômes de rhinite isolée.

Il est donc indispensable de conduire des études méthodologiquement correctes analysant les effets des mesures d'éviction multiples. Ces mesures multifactorielles pourraient être efficaces dans un sous-groupe de patients très sélectionnés après des conseils environnementaux.

Les allergiques aux animaux domestiques pourraient trouver un bénéfice de l'éviction des allergènes au domicile. Néanmoins, ils rencontreront ces allergènes ubiquitaires dans des environnements très divers tels que les transports publics, les écoles, les hôtels et autres lieux publics...

Tableau VI.

Efficacité des mesures d'éviction des allergènes de l'intérieur dans la rhinite et l'asthme. D'après Bousquet 2008.

Mesures	Grades des recommandations sur l'effet clinique
Acariens	
Housse pour le matelas	Aucun effet chez l'adulte (grade A) Parfois chez l'enfant (grade B)
Lavage des draps à 55-60 °C	Aucun effet (grade A)
Changement des moquettes et sols	Aucun effet (grade A)
Acaricides et acide tannique	Aucun effet (grade A)
Réduction des objets qui retiennent la poussière	Aucun effet (grade B)
Aspirateur avec filtre HEPA et double sac	Aucun effet (grade B)
Réduction du nombre de peluches, mises au congélateur ou lavage à chaud	Aucun effet (grade B)
Animaux domestiques	
Départ des chats/chiens du domicile	Aucun effet (grade B)
Retrait des animaux des aires de vie et des chambres	Aucun effet (grade B)
Utilisation de filtre HEPA	Aucun effet (grade B)
Lavage des animaux	Aucun effet (grade B)
Changement des moquettes et/ou sols	Aucun effet (grade B)
Utilisation de filtre HEPA + double sac	Aucun effet (grade B)

QUE RETENIR ?

Les différentes mesure d'éviction lorsqu'elles sont associées et personnalisées pour le patient sont efficaces (grade C).

Les mesures isolées pour une source d'allergènes (acariens, animaux) n'ont pas démontré leur efficacité (grade B).

RECOMMANDATION

Il est recommandé de mettre en place, chaque fois que cela est possible, une éviction la plus ciblée possible pour un patient donné, et particulièrement chez l'enfant (accord professionnel).

Prévention

Définition

En allergologie, la prévention primaire correspond à la prévention de l'apparition des sensibilisations et du développement des maladies allergiques chez un sujet sain et issu d'une famille atopique du premier degré. La prévention secondaire consiste à prévenir l'apparition des signes d'allergies chez un sujet déjà sensibilisé et la prévention tertiaire correspond à la prévention des manifestations d'allergies chez un sujet qui a déjà des symptômes d'allergie.

Prévention primaire

La prévention primaire concerne particulièrement le nourrisson issu de famille atopique. Les facteurs à analyser sont les effets :

- des régimes d'éviction pendant la grossesse et l'allaitement ;
- de l'allaitement maternel ;
- de l'âge de la diversification ;
- du tabagisme passif ;
- et de l'éviction des allergènes de l'environnement intérieur.

Chez l'adulte, la prévention primaire est professionnelle. Le consensus ARIA reprend l'ensemble de cette littérature (Bousquet 2001, Bousquet 2008). Seules les conclusions sont reprises ci-dessous.

Un régime d'éviction pendant la grossesse et l'allaitement maternel n'est pas recommandé (Host 2008).

L'allaitement maternel est toujours recommandé, quels que soient les antécédents familiaux (Agostoni 2008), en limitant l'allaitement à 4 à 6 mois chez une mère asthmatique (Snijders 2007).

La diversification est recommandée entre les âges de 4 et 6 mois sans éviction, en l'absence d'allergie alimentaire prouvée (Agostoni 2008 ; Host 2008) en raison de la fenêtre d'induction de tolérance identifiée entre ces âges.

Le tabagisme passif est proscrit pendant la grossesse et la petite enfance.

Les données sont conflictuelles vis-à-vis de l'exposition précoce aux acariens et aux animaux ; aucune recommandation à ce sujet ne peut être donnée.

La prévention primaire des maladies respiratoires professionnelles est justifiée (Bousquet 2001, Bousquet 2008), bien que peu d'études ne se soient intéressées à ce sujet. Les 2 méta-analyses de 2006 (Bousquet 2006, Lamontagne 2006) sont discordantes. Néanmoins, nous disposons de suffisamment de données pour recommander de réduire l'exposition aux allergènes du latex chez les professionnels de santé (par l'utilisation de gants en latex non poudrés ou de gants synthétiques), ainsi que de réduire l'exposition professionnelle aux isocyanates chez les professionnels de la carrosserie (Bousquet 2001, Bousquet 2008).

Prévention secondaire

La prévention secondaire du développement des maladies allergiques est débattue et des études complémentaires sont nécessaires. La prévention secondaire peut être discutée sur 2 points : la prévention du développement d'un asthme chez le patient rhinitique et la prévention de nouvelles sensibilisations chez le patient déjà sensibilisé.

La majorité des patients qui ont de l'asthme souffre de symptômes de rhinite (Bousquet 2001, Bousquet 2008). Mais les symptômes prédominants peuvent varier en fonction du patient. La rhinite est un facteur indépendant de l'allergie dans le risque de développer un asthme et concerne les rhinites allergiques et non allergiques (Bousquet 2001, Bousquet 2008). Le risque peut être variable en fonction des pays et de leur développement socio-économique.

Les enfants et les adultes présentant un asthme et une rhinite associés ont un asthme plus sévère que s'ils ont un asthme sans rhinite. Ceci est documenté par un plus grand nombre d'hospitalisations pour asthme, de consultations médicales et un traitement de fond pour l'asthme plus important (Bousquet 2001, Bousquet 2008). Ils ont également plus d'absences au travail et une diminution plus importante de la productivité. En outre, plus sévère est la rhinite et plus sévère est l'asthme.

Chez l'enfant, une immunothérapie spécifique débutée à un âge précoce pourrait modifier l'évolution naturelle et réduire le risque de nouvelles sensibilisations (Bousquet 2001, Bousquet 2008).

Une immunothérapie spécifique débutée chez un enfant souffrant de RA pourrait réduire le risque d'apparition d'un asthme (Bousquet 2001, Bousquet 2008). Ces études encourageantes (grade B) ne permettent pas de recommandations pour l'instant.

QUE RETENIR ?

Le tabagisme passif pendant la grossesse et la petite enfance facilite la survenue des allergies (grade B).

Un régime d'éviction pendant la grossesse et l'allaitement maternel n'est pas efficace (grade B).

Il y a peu de données, en dehors du latex, sur la prévention primaire des maladies respiratoires professionnelles.

RECOMMANDATION

Le tabagisme passif et actif est à proscrire, particulièrement pendant la grossesse et la petite enfance (accord professionnel).

L'allaitement maternel est toujours recommandé, comme pour les autres enfants (accord professionnel).

La diversification est recommandée entre les âges de 4 et 6 mois sans éviction comme pour les autres enfants, en l'absence d'allergie alimentaire prouvée (accord professionnel).

Il faut réduire l'exposition aux allergènes du latex des professionnels de santé (grade C).

Thérapeutique

Traitement médicamenteux

La disponibilité et les libellés des indications des médicaments de la rhinite allergique peuvent varier d'un pays à un autre. De plus, pour la très grande majorité de ces médicaments, les indications octroyées dans le cadre de l'AMM font toujours référence à la classification des rhinites allergiques en « saisonnières » ou « perannuelles », voire à la dénomination de « rhinites allergiques non saisonnières » (poils d'animaux, acariens...), rarement à la dénomination de rhinites allergiques intermittentes ou persistantes du consensus ARIA. Dans le cadre de ces recommandations, le lexique ci-dessous (liste non exhaustive) des différents traitements disponibles est basé sur les indications des autorisations de mises sur le marché délivrées par l'AFSSAPS.

Antihistaminiques

Bien que l'histamine ne soit pas le seul médiateur libéré au cours des réactions allergiques, les anti-histaminiques constituent un traitement efficace des RA (Bousquet 2001, 2008). Tous les anti-histaminiques à visée anti-allergique sont des antagonistes compétitifs du récepteur H_1 de l'histamine. Ils n'ont pas d'activité antagoniste sur les autres récepteurs de l'histamine, notamment H_3 et H_4 , qui pourraient être impliqués dans la symptomatologie des RA. Leur efficacité est démontrée sur tous les symptômes nasaux, y compris l'obstruction nasale, même si c'est à un moindre degré sur cette dernière. Ils sont efficaces sur les symptômes associés tels que le prurit vélo-palatin et les signes oculaires. Une amélioration de la qualité de vie est observée sous traitement.

Les anti- H_1 constituent un groupe chimique hétérogène qui se traduit par des différences pharmacocinétiques et d'activités pharmacologiques. Il est cependant impossible de différencier ces médicaments en terme d'efficacité clinique sur les symptômes de rhinite, notamment du fait du nombre restreint d'études cliniques comparatives. Les études comparant les anti-histaminiques sur l'inhibition de la réactivité cutanée à l'histamine ne permettent pas d'établir une hiérarchie entre ces médicaments car ces réactions ne sont pas corrélées à l'efficacité clinique (Monroe 1997, Devillier 2008).

Les anti-histaminiques qui passent la barrière hémato-encéphalique (anti- H_1 de première génération) vont provoquer une altération de la vigilance (sédation, somnolence), une stimulation de la sensation de faim (augmentation de la prise alimentaire et du poids), des sensations vertigineuses et des troubles de la coordination motrice. La sédation est l'effet indésirable le plus commun et le plus gênant des anti- H_1 de première génération. Ceux-ci peuvent également avoir des propriétés antagonistes sur d'autres récepteurs (muscariniques, adrénérgiques, sérotoninergiques). Ces propriétés

(notamment anti-cholinergiques) ont pour conséquence essentielle d'augmenter le risque d'effets indésirables (sécheresse de la bouche, tachycardie, rétention urinaire et troubles de l'accommodation). Les anti- H_1 de première génération présentent des risques d'interactions médicamenteuses avec d'autres médicaments dépresseurs du système nerveux central ou ayant des activités atropiniques. Depuis une vingtaine d'années, la mise sur le marché d'antagonistes sélectifs des récepteurs H_1 qui ne passent pas ou peu la barrière hémato-encéphalique a permis de réduire de façon majeure les effets indésirables et de définir, sur ces éléments, la classe des anti- H_1 de deuxième génération (*tableau VI*). Le risque d'interaction médicamenteuse avec des médicaments atropiniques persiste cependant pour la méquitazine. Bien que les anti-histaminiques de deuxième génération soient considérés comme non sédatifs (*tableau VI*), des études suggèrent toutefois que des différences non négligeables d'effets sédatifs puissent être observées entre ces médicaments (Mann 2000, Shapiro 2003, Bender 2003). Avec l'avènement des anti- H_1 de deuxième génération, il est devenu impossible de justifier la prescription d'un anti- H_1 oral de première génération dans une RA.

Les effets arythmogènes des anti- H_1 ont posé un problème majeur de santé publique. Deux anti-histaminiques (terféndine - Teldane®, astémizole - Hismanal®) ont été retirés du marché à la fin des années 90 pour des troubles du rythme cardiaque à type de torsades de pointes dont l'issue a été parfois fatale. Depuis cette date, les effets des anti-histaminiques sur l'allongement de l'intervalle QT chez l'homme et sur les mécanismes impliqués dans cet allongement font l'objet d'une attention particulière de la part des autorités de santé qui concerne d'ailleurs bien d'autres classes thérapeutiques à risques. Les anti-histaminiques de seconde génération ont été évalués sur la base de ces données ; ils sont considérés comme offrant suffisamment de garanties de sécurité pour être maintenus sur le marché ou, pour les plus récents, pour qu'ait été octroyée une autorisation de mise sur le marché (Bousquet 2008).

Tous les anti-histaminiques non sédatifs (seconde génération) administrés par voie orale ont une pharmacocinétique et une pharmacodynamie qui autorisent une prise unique quotidienne (Bousquet 2008, Devillier 2008). Les anti-histaminiques qui, pour leur activation ou leur élimination subissent un métabolisme hépatique par la voie des cytochromes P450 (3A4, 2D6) ou qui, pour leur absorption sont des substrats des familles de protéines de transport intestinales (glycoprotéines P, *organic anion transporting polypeptide* (OATP)), sont potentiellement sujets à des variations interindividuelles des concentrations plasmatiques d'origine génétique ou liées à des interactions médicamenteuses ou avec l'alimentation (inhibition des protéines de transport par les jus de fruit (Dresser 2002)). Toutefois, ces variations ne justifient pas d'ajustement posologique (Bousquet 2008, Devillier 2008).

Cependant, la prescription de macrolides (érythromycine) ou de kétoconazole est contre-indiquée lors d'un traitement avec la mizolastine et doit être envisagée avec prudence avec

l'ébastine. Les anti-H₁ par voie intra-nasale agissent rapidement, ne posent pas de problème de pharmacocinétique, mais doivent être administrés deux fois par jour (*tableau VII*). Ils

Tableau VII.

Antihistaminiques (source Vidal 2008). Les produits sont cités selon le mode d'administration et par ordre alphabétique selon la DCI.

DCI	Nom commercial	Âge minimum	Nombre prises/j	Dose journalière	Libellé indication
Voie orale					
Anti-histaminiques de deuxième génération (non/peu sédatifs, non anti-cholinergiques)					
Cétirizine	Alairgix cp.	12 ans		10 mg	RAS RANS
	Humex allergie cp	12 ans		10 mg	RAS RANS
	Réactine cp.	12 ans	1	10 mg	RAS RANS
	Virlix sol	2 ans	1-2	5-10 mg	RAS RAP
	Virlix cp.	6 ans	(sol.)	10 mg	RAS RAP
	Zyrtec sol.	2 ans		5-10 mg	RAS RAP
	Zyrtecset cp.	12 ans		10 mg	RAS RANS
Desloratadine	Aérius sirop	1 an	1	1,25-5 mg	RAI-RAP*
	Aérius cp	12 ans		5 mg	
Ebastine	Kestin cp	12 ans	1	10-20 mg	RAS RAP
	KestinLyo cp.				
Fexofénadine	Telfast cp.	12 ans	1	120-180 mg	RAS
Lévocétirizine	Xyzall	6 ans	1	5 mg	RA RAP*
Loratadine	Clarityne sirop	2 ans	1	5-10 mg	RA
	Clarityne cp. eff	2 ans		10 mg	RA
	Clarityne cp.	12 ans		10 mg	RA
Mizolastine	Mizollen	12 ans	1	10 mg	RAS RAP
Voie orale					
Anti-histaminiques de deuxième génération (non/peu sédatif, activité anti-cholinergique)					
Méquitazine	Primalan sirop	-	1 à 2	1,25mg/5kg	RAS RAP
	Primalan cp	6 ans		2,5-10 mg	RAS RAP
	Quitadrill cp	6 ans		2,5-10 mg	RAS RAP
Voie orale					
Anti-histaminiques de première génération (sédatifs, activités anti-cholinergiques)					
Alimémazine	Théralène sirop	1 an	Max. 4	0,125-0,25 mg/kg/ prise	RAS RAP
	Théralène sol.	1 an			RAS RAP
	Théralène cp.	6 ans			RAS RAP
	Teysedre sirop	1 an			RAS RAP
Bromphéniramine	Dimégan sirop	-	3-4	3-24 mg	RAS RAP
	Dimégan gel.	12 ans	2	24 mg	RAS RAP
Buclizine	Aphilan cp.	6 ans	1 - 2	25 à 50 mg	RAS RAP
Carbinoxamine	Allergefon cp.	6 ans	2 - 3	4-12 mg	RAS RAP
Cyproheptadine	Périactine cp.	6 ans	2-3	8-12 mg	RAS RAP
Dexchlor-phéniramine	Polaramine sirop	-	2-4	0,5-8 mg	RAS RAP
	Polaramine cp	6 ans	2-4	2-8 mg	
	Polar.Repetabs cp	15 ans	2	12 mg	
Isothipendyl	Apaisyl 4 mg cp	6 ans	1-3	4-12 mg	RAS RAP
	Apaisyl 12 mg cp	15 ans	2-3	12-36 mg	
Prométhazine	Phénergan sirop	1 an	2-5	10-100 mg	RAS RAP
	Phénergan cp	15 ans	4-6	75-150 mg	
Voie nasale					
Azélastine	Allergodil	6 ans	2	0,56 mg	RAS, RAP
	Prorhinite	12 ans	2	0,56 mg	RAS, RANS
RA : rhinite allergique ; RAS : rhinite allergique saisonnière ; RAP : rhinite allergique perannuelle ; RANS : rhinite allergique non saisonnière ; RAI = rhinite allergique intermittente (ARIA) ; RAP* = rhinite allergique persistante (Bousquet 2001).					

ne semblent pas agir sur les symptômes oculaires fréquemment associés aux rhinites allergiques. À une posologie double de celle autorisée par l'AMM, l'azélastine a montré une efficacité significativement supérieure à la cétirizine (Corren 2005).

De nombreux travaux ont suggéré que les anti-histaminiques pouvaient avoir des propriétés anti-allergiques ou anti-inflammatoires différentes de celles liées au blocage des récepteurs H₁ (Bousquet 2008). Toutefois, les propriétés anti-inflammatoires observées in vitro à des concentrations compatibles avec l'utilisation clinique sont en bonne partie explicables par la liaison des antagonistes H₁ aux récepteurs H₁ et l'inhibition de l'activité spontanée (constitutive) de ces récepteurs. Cette propriété définie sous le vocable d'activité agoniste inverse des anti-H₁ (Bakker 2000, Leurs 2002) est partagée par l'ensemble des antagonistes H₁ ; elle ne permet pas de parler d'anti-H₁ de troisième génération.

L'association d'un décongestionnant (pseudoéphédrine) à un anti-H₁ (*tableau VIII*) permet d'améliorer l'efficacité sur l'obstruction nasale, mais fait courir des risques supplémentaires d'interactions médicamenteuses, notamment avec

d'autres vasoconstricteurs, et d'effets indésirables liés à l'activité sympathomimétique (agitation, insomnie, tachyrythmie, palpitation, augmentation de la tension artérielle, anorexie). Une diminution progressive de l'efficacité sur l'obstruction nasale par le développement d'une tolérance à l'effet de la pseudoéphédrine limite leur usage à une durée de traitement de 5 jours au maximum. Ces médicaments ne sont pas remboursés.

Corticoïdes

- Corticoïdes locaux

L'efficacité anti-inflammatoire des glucocorticoïdes résulte de leur capacité d'action sur la majeure partie des cellules impliquées dans la réaction inflammatoire, notamment allergique, et de l'inhibition de la synthèse de nombreux médiateurs de l'inflammation. Ces multiples actions font des corticoïdes par voie nasale les anti-inflammatoires de référence dans les rhinites allergiques. L'administration par pulvérisation intranasale (*tableau IX*) permet d'obtenir des concentrations locales élevées avec un risque minime d'effets indésirables systémiques.

Tableau VIII.

Associations d'antihistaminiques de deuxième génération et d'un vasoconstricteur (pseudoéphédrine : PE) (source Vidal 2008). Les produits sont cités par ordre alphabétique selon la DCI de l'anti-histaminique.

DCI	Nom commercial	Âge minimum	Nombre prises/j	Libellé indication
Cétirizine (CTZ) + pseudoéphédrine	Actifed duo LP rhinite (120 mg PE + 5 mg CTZ/cp)	15 ans	2	RAS RANS
Loratadine (LOR) + pseudoéphédrine	Clarínase repetabs (120 mg PE + 5 mg LOR/cp)	12 ans	2	RAS

RAS : rhinite allergique saisonnière ; RANS : rhinite allergique non saisonnière.

Tableau IX.

Corticoïdes administrés par pulvérisation nasale (source Vidal 2008). Les produits sont cités par ordre alphabétique de la DCI.

DCI	Nom commercial	Âge minimum	Nombre prises/j	Dose journalière	Libellé indication
Béclométasone dipropionate	Béconase	3 ans	2-4	200-800 µg	RAS RAP
	Béclo Rhino	3 ans	2-4	200-800 µg	RAS RAP
	Humex Rhume des Foins	15 ans	4	400 µg	RAS
Budésonide	Rhinocort	6 ans	1-2	256 µg	RAS RAP
Flunisolide	Nasalide	6 ans	2-3	150-300 µg	RAS RAP
Fluticasone furoate	Avamys	6 ans	1	55-110 µg	RA
Fluticasone propionate	Flixonase	4 ans	1	100-200 µg	RAS RAP
Mométasone furoate	Nasonex	3 ans	1	100-200 µg	RAS RAP
Tixocortol pivalate	Pivalone	-	2-4	200-800 µg	RA RAS
Triamcinolone acétonide	Nasacort	6 ans	1-2	110-220 µg	RAS RAP

RA : rhinite allergique ; RAS : rhinite allergique saisonnière, RAP : rhinite allergique perannuelle.

Leur efficacité est indéniable sur l'ensemble de la symptomatologie nasale de la RA et se traduit par une amélioration de la qualité de vie des patients (Herman 2007). Leur efficacité est globalement supérieure à celle des anti- H_1 pour les symptômes nasaux. De plus, ils sont efficaces sur les manifestations oculaires et les troubles de l'olfaction associés aux RA (Bousquet 2008). Leur efficacité, observée dès le premier jour de traitement, est maximale après plusieurs jours et se maintient au cours du temps (Bousquet 2001, 2008). Il n'y a pas de démonstration probante d'une différence d'efficacité clinique entre les corticoïdes locaux (Bousquet 2008).

Pendant les premiers jours de traitement, sur une muqueuse inflammatoire, l'application d'un corticoïde peut provoquer des picotements, des sensations de brûlures nasales et/ou des éternuements. Ces manifestations d'irritation locale disparaissent le plus souvent en quelques jours. Une sensation de sécheresse nasale, parfois associée à des épistaxis mineures, est classiquement signalée, bien que peu fréquente, par rapport au placebo. Ces effets indésirables mineurs ne s'aggravent pas lors d'un traitement prolongé. Quelques rares cas d'ulcération ou de perforation du septum ont été rapportés et il est bien difficile d'exclure une cause mécanique liée au mode d'administration (Mygind 1996, Holm 1998, Laliberté 2000, Dykewicz 1998).

Le chlorure de benzalkonium est un conservateur présent dans la majorité des corticoïdes à usage local dans les rhinites. Des effets délétères de ce conservateur ont été décrits sur le battement ciliaire des cellules épithéliales nasales ; cependant, une altération de la clairance mucociliaire n'a pas été retrouvée en clinique (Bernstein 2000).

Lors de l'apparition des corticoïdes locaux, le risque d'atrophie de la muqueuse nasale a été source d'inquiétudes basées sur la notion bien connue d'atrophie cutanée avec les dermocorticoïdes. Des biopsies nasales réalisées après des traitements de 6 mois à plusieurs années n'ont pas montré de signes d'atrophie de la muqueuse. Bien au contraire, la corticothérapie locale, notamment dans la rhinite allergique perannuelle, se traduit par une régression des lésions épithéliales et aboutit à la restauration d'un épithélium normal. Il apparaît clairement que le risque d'atrophie de la muqueuse sous corticothérapie n'est plus à craindre. Les contre-indications classiques sont représentées par les infections locales, notamment virales herpétiques, et les épistaxis.

Dans la RA, l'évaluation du retentissement systémique d'une corticothérapie locale a été, pour l'essentiel, réalisée par l'étude de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) (Bousquet 2008). Les posologies recommandées pour une rhinite sont relativement faibles (2 à 10 fois moins) par rapport à celles classiquement administrées dans l'asthme persistant et le passage (biodisponibilité) systémique par voie nasale est faible voire négligeable (Szeffler 2001). Les études ayant évalué la tolérance générale des corticoïdes par voie

nasale, chez des volontaires sains ou des patients souffrant de rhinite, à l'aide des techniques les plus sensibles d'exploration de l'axe HHS (cortisol urinaire de 24 heures en fonction de la créatinine, test à l'ACTH à faible dose (0,5 à 1 µg), test de tolérance à l'insuline...) pour des durées de traitement de quelques jours à plusieurs semaines, montrent rarement, et de façon isolée, des modifications significatives aux posologies recommandées. Il en est de même pour d'autres marqueurs comme l'ostéocalcine ou le nombre des éosinophiles circulants. Il est important de souligner qu'une corticothérapie nasale ajoutée à une corticothérapie inhalée pour asthme ne semble pas majorer le risque d'effet systémique associé à cette dernière (Wilson 1999).

De nombreux essais cliniques se sont intéressés à la croissance chez des enfants traités par corticothérapie nasale pour rhinite (Bousquet 2008, Gradman 2007). L'absence d'effet sur la croissance évaluée par knémométrie (méthode sensible, précise, robuste de mesure de longueur des membres inférieurs) est un argument important, en l'absence de facteurs confondants, pour écarter un risque à longs termes. À l'inverse, un effet freinateur n'est pas une preuve formelle de retentissement à longs termes sur la croissance, d'autant que l'effet d'une corticothérapie semble plus marqué pendant les premières semaines de traitement. Ainsi, un traitement par budésonide, deux fois par jour, a été associé à un ralentissement significatif de la croissance alors qu'une dose identique (400 µg/j) administrée en prise unique quotidienne n'a pas induit de ralentissement significatif (Wolthers 1994, Wolthers 1993). Ces résultats suggèrent qu'une prise unique quotidienne pourrait être associée à un risque de retentissement systémique plus faible. Cette notion mériterait d'être confirmée. Une étude sur la croissance pendant 1 an a montré que la béclométasone administrée en deux prises par jour pouvait être associée à un ralentissement significatif de la croissance (Skoner 2000). Les études menées avec le propionate ou le furoate de fluticasone et la mométasone, en une prise quotidienne, n'ont pas montré de retentissement sur la croissance. Globalement, aux posologies recommandées dans la prise en charge de la RA, le risque de ralentissement de la croissance est à l'évidence très faible ; seuls des traitements prolongés pourraient justifier d'une surveillance particulière, essentiellement en cas d'association à d'autres corticothérapies locales (bronchique et/ou cutanée). Enfin, deux études rétrospectives sur des cohortes de plus de 200 000 personnes n'ont pas révélé de risque de cataracte ou de fracture associé à une corticothérapie intranasale (Suissa 2004, Derby 2000). Par ailleurs, il faut souligner qu'après arrêt du traitement leur effet s'estompe et les rechutes surviennent après un délai de quelques semaines dans la rhinite perannuelle (Rinne 2002). Les corticoïdes locaux utilisés de façon discontinue, en fonction des symptômes, permettent une réduction des symptômes *versus* placebo, qui est supérieure à celle obtenue sous traitement discontinu avec les anti- H_1 .

- Corticoïdes généraux

Il peut être intéressant d'initier le traitement, dans les formes sévères (Bousquet 2001, 2008), par une corticothérapie orale de courte durée (< 10 jours). Les traitements prolongés sont déconseillés car ils exposent au risque de freination durable de l'axe HHS et d'effets indésirables de la corticothérapie générale (Bonfils 2003). Aucune donnée comparative ne permet de recommander une voie d'administration et des posologies optimales (Bousquet 2001, 2008). Le retentissement sur l'axe HHS n'apparaît pas corrélé à la durée du traitement et à la dose quotidienne ou cumulée du corticoïde.

Les rhinites allergiques sont parfois traitées par injection intramusculaire de corticoïdes (Mygind 2000). L'administration par voie intramusculaire de Kenacort retard® expose les patients à une imprégnation prolongée (15 à 20 jours) en corticoïde (triamcinolone) qui n'est pas justifiée pour la prise en charge des rhinites inflammatoires chroniques, même comme traitement d'attaque ; elle fait courir des risques d'effets indésirables qui apparaissent disproportionnés. De plus, il n'y a pas de place pour la corticothérapie générale dans le traitement de fond des RA.

Antileucotriènes

Les leucotriènes cystéïnés (LTC₄, LTD₄, LTE₄) sont retrouvés dans les sécrétions nasales après provocation allergénique. Un seul antagoniste des récepteurs CysLT₁ des leucotriènes (montelukast, Singulair®) est commercialisé en France. Les études révèlent une efficacité en monothérapie dans la rhinite allergique saisonnière du même ordre que celle des anti-histaminiques oraux. Cependant, une meilleure efficacité des anti-histaminiques a été constatée pendant la première semaine de traitement. Il ne semble pas y avoir d'effet additif cliniquement pertinent entre anti-leucotriène et anti-histaminique. De plus, l'efficacité des corticoïdes locaux apparaît meilleure que celle des anti-leucotriènes. L'indication AMM concernant la rhinite allergique précise que le montelukast peut apporter un soulagement symptomatique de la rhinite allergique saisonnière mais qu'il ne peut être prescrit que dans le cadre d'un traitement additif chez des patients (âgés de plus de 14 ans) présentant un asthme persistant léger à modéré insuffisamment contrôlé par corticothérapie inhalée et chez qui les bêta-2 mimétiques à action immédiate et de courte durée administrés « à la demande » n'apportent pas un contrôle clinique suffisant de l'asthme.

Il n'y a pas de preuve d'un effet additif entre anti-leucotriène et corticoïde local dans le traitement des rhinites allergiques à l'instar de celui constaté dans la prise en charge des asthmes.

Vasoconstricteurs

Cette classe thérapeutique n'a pas d'AMM pour les rhinites allergiques. Elle est proposée pour une période de trois à cinq jours maximum dans la recommandation ARIA

en début de traitement des rhinites allergiques lorsque l'obstruction nasale persiste malgré le traitement symptomatique (corticoïde local et anti-H₁). L'action est rapide (quelques minutes) et peut se prolonger sur plusieurs heures, permettant une utilisation très fractionnée (Bousquet 2008). Les vasoconstricteurs à usage local peuvent être prescrit seuls (oxymétazoline : Aturgyl®, Pernazene®) ou associés à d'autres principes thérapeutiques tels qu'un corticoïde (oxymétazoline + prednisolone (Déturgylone®), naphazoline + prednisolone (Dérinox®), un anti-septique (éphédrine + acide benzoïque : Rhinamide®) ou encore un mucolytique (tuaminoheptane + N-acétyl-cystéine : Rhinofluimucil®).

Ces médicaments sont déconseillés au long cours du fait du risque de rhinite iatrogène. Leur association à d'autres vasoconstricteurs directs ou indirects est contre-indiquée ou déconseillée. Ils ne sont pas dénués d'effets indésirables, notamment cardiovasculaires, qui justifient leur contre-indication en cas de pathologies ou d'antécédents d'accidents cardiovasculaires sévères mais aussi de convulsions, de glaucome par fermeture de l'angle ou de risque de rétention urinaire liée à des troubles urétroréprostatiques. Leur usage est réservé à l'adulte (plus de 15 ans) sauf pour Rhinofluimucil® qui est autorisé à partir de 30 mois.

Autres

- L'ipratropium en spray nasal

L'ipratropium est un anticholinergique qui permet de diminuer la rhinorrhée séromuqueuse, mais n'agit pas sur l'obstruction nasale. Ce médicament est réservé à l'adulte. Il est indiqué dans le traitement symptomatique d'appoint de la rhinorrhée séromuqueuse des rhinites allergiques non infectées. Les effets indésirables locaux sont mineurs : irritation rhinopharyngée et sécheresse nasale. Une projection accidentelle dans l'œil peut provoquer une mydriase par effet parasympholytique et expose, les sujets prédisposés, à un risque de crise de glaucome aiguë par fermeture de l'angle. Le risque d'effets indésirables systémiques de type atropinique ne peut être exclu malgré l'usage strictement local et la faible absorption par voie nasale.

- Le cromoglycate de sodium (Lomusol®, Cromorhinol®)

Il est classiquement considéré comme un inhibiteur de la dégranulation des mastocytes qui, en libérant les médiateurs de l'inflammation, sont responsables d'une partie des symptômes des rhinites allergiques. Il fait partie de l'arsenal thérapeutique des rhinites allergiques saisonnières et apériodiques. Son efficacité apparaît inférieure à celle des anti-histaminiques et bien sûr des corticoïdes locaux (Bousquet 2001). Il n'y a pas de limite d'âge inférieure pour son utilisation. La posologie est de 2 à 6 applications par jour. Les effets indésirables sont mineurs, essentiellement représentés par une irritation nasale en début de traitement dont le mécanisme n'est pas parfaitement connu.

- L'acide N acétyl aspartyl glutamique ou acide isopaglumique (Rhinaaxia®)

Il fait partie de l'arsenal thérapeutique des rhinites allergiques. Ce médicament serait légèrement plus efficace que le cromoglycate de sodium, mais aurait une tolérance locale (irritation nasale) moins bonne (Althaus 1994). Une des limites de son emploi est la nécessité de 5 applications par jour.

- Solutions de lavage nasal (sérum physiologique ou solution saline hypertonique)

Ces solutions peuvent être utilisées en nébulisation ou en irrigation. Les nébulisations se font avec de petits volumes de solution. Elles ont pour but de réhydrater les croûtes et les sécrétions nasales, très hydrophiles, pour en faciliter l'évacuation par mouchage, reniflement ou aspiration. Les irrigations nasales se font avec de grands volumes de solution à température ambiante (10 ml chez le nourrisson, pouvant aller jusqu'à 100 ml chez l'adulte) (*encadré 1*). Elles balayent les sécrétions vers l'arrière des fosses nasales et le pharynx où elles sont dégluties, crachées ou évacuées par divers moyens physiques. Les irrigations nasales ont surtout prouvé leur efficacité dans les affections rhinosinusiennes aiguës et chroniques ; leur efficacité dans les rhinites allergiques est suggérée par quelques études cliniques (Scadding 2008). La technique du lavage nasal n'est pas très aisée à pratiquer par un adulte ou un grand enfant ; elle est plus facile à administrer chez le petit enfant.

Encadré 1 : Technique du lavage nasal chez le nourrisson et le jeune enfant

Le lavage ne doit pas être effectué après un repas car il risque de faire vomir. Il est préférable de le faire au contraire avant les repas car la libération des fosses nasales facilitera l'alimentation.

Le nourrisson doit être en décubitus dorsal. Sa tête est tournée d'un côté et quelques ml de la solution prévue (sérum physiologique...) sont instillés dans la narine la plus haute. Une partie du liquide ressort par la narine la plus basse ou par les deux narines, en balayant les sécrétions présentes dans les fosses nasales. L'opération est répétée de l'autre côté. Les solutions en flacon pressurisé ne sont pas indiquées chez l'enfant de moins de 30 mois.

Cas particuliers

Chez la femme enceinte, si la sévérité de la rhinite allergique nécessite une prise en charge thérapeutique, il faut privilégier les médicaments administrés localement pour des raisons évidentes de moindre diffusion systémique. Les corticoïdes locaux représentent un choix approprié puisque les études épidémiologiques n'ont décelé aucun risque malformatif lié à la prise de corticoïdes par voie générale pendant le premier trimestre de la grossesse et que les problèmes néonataux

décrits avec la corticothérapie par voie générale n'ont pas été rapportés lors d'une administration par voie nasale. Ces médicaments peuvent être d'ailleurs prescrits pendant la grossesse si nécessaire selon les termes des résumés de leurs principales caractéristiques visés par l'AMM (Demoly 2003b).

Chez le sportif, l'usage même local de corticoïdes ou de vasoconstricteurs sympathomimétiques peut induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopages. Par contre, les anti-histaminiques administrés par voie locale ou générale, les anti-leucotriènes (montelukast) ne sont pas considérés comme des substances dopantes. Il en est de même de l'ipratropium, le cromoglycate de sodium et l'acide N acétyl aspartyl glutamique.

QUE RETENIR ?

L'efficacité des anti-histaminiques est démontrée sur tous les symptômes nasaux, y compris, mais à un moindre degré, l'obstruction nasale (grade A). Il est impossible de différencier ces médicaments en termes d'efficacité clinique sur les symptômes de rhinite (grade C). Ceux de première génération sont sédatifs (grade A).

L'efficacité des glucocorticoïdes locaux est démontrée sur l'ensemble de la symptomatologie de la rhinite allergique (grade A). Leur efficacité est globalement supérieure à celle des anti-H₁ pour les symptômes nasaux (grade A). Il n'y a pas de démonstration probante d'une différence d'efficacité clinique entre les corticoïdes locaux (grade C). La tolérance locale et générale est excellente, aux posologies recommandées dans la rhinite (grade A).

Le montelukast est indiqué dans la RA chez des patients asthmatiques insuffisamment contrôlés par la corticothérapie inhalée.

RECOMMANDATION

Seuls les anti-H₁ de deuxième génération doivent être prescrits dans une rhinite allergique (accord professionnel).

Les glucocorticoïdes locaux sont indiqués en première intention en cas de RA sévère et en seconde intention en cas d'échec des anti-H₁ (accord professionnel).

Dans tous les cas et particulièrement chez l'enfant, la dose minimale efficace de glucocorticoïdes nasaux doit être recherchée (accord professionnel).

Les glucocorticoïdes systémiques IM sont à proscrire (grade C). Les glucocorticoïdes *per os* sont à éviter : ils ne seront prescrits que sur de courtes durées du fait des effets secondaires (accord professionnel).

Immunothérapie spécifique

Introduite en 1911 par Noon et Freeman pour le traitement de la pollinose, l'immunothérapie spécifique ou désensibilisation consiste à administrer au patient des doses croissantes d'allergènes auquel il est sensibilisé (Bousquet 2001, Bousquet 2008).

On a longtemps tenté d'expliquer les effets de l'immunothérapie sous-cutanée par la réduction de la production des IgE et l'augmentation de celle des IgG (agissant alors comme anticorps bloquants) ou de ses sous-classes. Les travaux les plus récents indiquent que le mécanisme prédominant réside probablement dans une modification des réponses cellulaires T, que ce soit par un phénomène de déviation immunologique (stimulation des lymphocytes Th0/Th1), par anergie lymphocytaire T (diminution des Th2/Th0) ou plutôt induction de tolérance (apparition de lymphocytes Treg). L'immunothérapie réduit l'inflammation allergique spécifique de l'allergène. Ainsi, non seulement la quantité d'allergène nécessaire à une réaction de l'organe ciblé est accrue, mais aussi le recrutement des cellules inflammatoires, leur degré d'activation et le taux de leurs médiateurs sont réduits (histamine, PGD2 et protéines cationiques de l'éosinophile notamment).

C'est le seul traitement dont l'effet persiste après l'arrêt (au bout de 3 à 5 ans) de désensibilisation (Bousquet 2008), qui permet d'altérer le cours naturel de la rhinite pollinique, c'est à dire qui permet d'entraîner des rémissions de longue durée. Enfin, il est possible que la désensibilisation évite l'apparition de nouvelles sensibilisations et l'apparition d'un asthme (Jacobsen 2007).

Les contre-indications sont basées sur les risques anaphylactiques et d'exacerbation d'un asthme de l'immunothérapie sous-cutanée : asthme associé mal contrôlé, traitements concomitants par β -bloquants, mauvaise observance du patient, maladies sous-jacentes sévères et/ou auto-immunes.

Dans le cas de la rhinite pollinique, les recommandations internationales proposent de recourir à la désensibilisation spécifique lorsque celle-ci est sévère, qu'elle est mal contrôlée par le traitement pharmacologique adéquat ou que ce traitement est refusé par le patient ou entraîne des réactions secondaires importantes. La positivité des tests allergologiques doit être corrélée avec les symptômes de rhinite.

Dans la rhinite perannuelle, la désensibilisation est indiquée lorsque la rhinite est sévère et/ou prolongée, surtout lorsqu'il existe un asthme léger ou modéré associé. Les allergènes principaux sont les acariens de la poussière de maison pour lesquels les extraits allergéniques sont de bonne qualité.

Des études contrôlées en double-insu ont montré que l'immunothérapie spécifique sous-cutanée est efficace dans les rhinites allergiques aux pollens de graminées, aux pollens d'Ambrosie, de pariétaire, de bouleau, aux acariens, au chat (Calderon 2007). Le succès de la désensibilisation dépend d'abord de la qualité de l'allergène utilisé.

Pour les allergènes étudiés (acariens, graminées, bouleau, olivier, et pariétaire) le niveau de preuve est élevé pour l'efficacité clinique, tant chez l'adulte que chez l'enfant (Bousquet 2008) et correct pour l'effet à long terme (Bousquet 2008), la prévention de l'asthme (Bousquet 2008) et de nouvelles sensibilisations (Bousquet 2008). L'effet rémanent à l'arrêt du traitement et la prévention d'un asthme ou de nouvelles sensibilisations font de l'immunothérapie spécifique une classe thérapeutique innovante.

La désensibilisation sous-cutanée doit toujours être prescrite par un allergologue et être administrée sous contrôle d'un médecin expérimenté dans l'éventualité d'une réaction anaphylactique. Le patient doit rester au moins 30 minutes en observation dans le cabinet du médecin après l'injection.

La voie sublinguale est efficace et représente la voie la plus utilisée actuellement. Elle est validée pour des allergènes standardisés tels que graminées principalement et acariens *Dermatophagoides*. Une méta-analyse Cochrane portant sur 22 études et 979 patients retrouve une efficacité significative du traitement à la fois sur les scores symptomatiques et sur les scores médicamenteux dans le groupe des patients présentant une rhinite pollinique (Wilson 2005). Une tendance à l'amélioration, mais non significative statistiquement en raison d'une grande dispersion des résultats et du petit nombre de sujets, est également observée dans le groupe des patients sensibilisés aux acariens. Les résultats ne sont pas significatifs dans le sous groupe des enfants que ce soit pour les pollens ou pour les acariens. Les schémas thérapeutiques sont maintenant précisés et les doses cumulées d'allergènes sont 20 à 500 fois plus élevées que pour l'immunothérapie injectable selon les extraits allergéniques, les études. Le traitement d'entretien est perannuel pour les allergènes perannuels, il peut être brièvement pré-saisonnier et co-saisonnier pour les pollinoses. La dose d'entretien minimale pour assurer l'efficacité est de 300 IR par jour. Il n'y a pas de réduction de dose durant la saison pollinique. En cas d'interruption du traitement, ce dernier peut être repris à la même concentration.

Les rares publications comparant la voie sous cutanée et la voie sublinguale ont retrouvé des résultats comparables sur l'amélioration des symptômes et sur la diminution de l'utilisation des médicaments chez des patients respectivement allergiques aux acariens, aux graminées ou aux pollens de bouleau.

Les médecins recourant actuellement à la voie sublinguale estiment que l'observance est nettement meilleure que celle de la voie sous-cutanée. De plus, la sécurité est renforcée puisque les effets secondaires, locaux dans la très grande majorité (prurit et œdème buccal, douleurs gastro-intestinales voire nausées), sont au moins mille fois moins fréquents que lors des injections d'allergènes ; asthmes et urticaires sont exceptionnels, un seul choc anaphylactique et aucun décès n'ont été rapportés. Cette voie permet l'auto-administration par le patient des différentes doses d'allergènes et le

prescripteur devra l'informer précisément des modalités d'administration et de la conduite à tenir en cas d'effets secondaires, de façon à favoriser l'observance.

Le développement des comprimés sublinguaux apporte la puissance des grands essais et confirme les résultats des méta-analyses pour l'immunothérapie sublinguale de la RA aux graminées.

QUE RETENIR ?

L'immunothérapie spécifique réduit l'inflammation induite spécifiquement par l'allergène visé en agissant de façon étiologique sur le système immunitaire (accord professionnel).

La voie sous-cutanée est efficace mais non dénuée de risques (anaphylaxie, exacerbation d'asthme) (grade A).

La voie sublinguale est efficace et beaucoup plus sûre (grade A).

Seuls certains allergènes ont bénéficié des études permettant des recommandations (accord professionnel).

Pour ces allergènes, l'immunothérapie spécifique est efficace (grade A).

RECOMMANDATION

Aucune immunothérapie ne peut être démarrée en l'absence de diagnostic précis de sensibilisation allergénique et de poids de cette sensibilisation dans les symptômes du patient (accord professionnel).

Il faut respecter les règles strictes de sécurité si la voie sous-cutanée est utilisée (accord professionnel). Tous les effets indésirables, y compris pour la voie sublinguale, doivent être rapportés (accord professionnel).

Cette immunothérapie spécifique doit être réévaluée après un an afin de juger de son efficacité, de sa tolérance et de la nécessité ou non de poursuivre le traitement (accord professionnel).

Chirurgie

Dans le cadre du traitement de la RA, la chirurgie peut être indiquée dans 2 situations fort différentes :

– pathologie nasosinusienne associée à une RA mais indépendante de la RA et présentant une relevance clinique et fonctionnelle ou gênant le traitement médical, comme par exemple une obstruction nasale mécanique empêchant une utilisation correcte d'une corticothérapie locale nasale ;

– échec ou résultats insuffisants du traitement médical prolongé et bien conduit de la RA, en particulier en ce qui concerne l'obstruction nasale.

La pathologie associée à une RA regroupe l'ensemble de la pathologie nasosinusienne et nécessite un diagnostic ORL précis (endoscopie, TDM, parfois IRM, rhinomanométrie...) en plus du bilan allergologique.

Ainsi, la chirurgie, essentiellement la chirurgie mini-invasive endoscopique, est indiquée pour :

– déviation septale ou déformations de la pyramide nasale avec relevance clinique et fonctionnelle ;

– pathologie infectieuse nasosinusienne chronique, associée, le plus souvent indépendante de la RA : sinusite chronique d'origine dentaire, mycétome sinusien, sinusite fongique allergique... ;

– pathologie nasosinusienne pseudotumorale ou tumorale, bénigne ou maligne : polype antro-choanal, polype sphéno-choanal, polype solitaire, polyposé nasosinusienne bilatérale rebelle au traitement médical, fibrome nasopharyngien, papillome inversé, tumeurs malignes... ;

– autres pathologies : brèche méningée avec rhinoli-quorrhée de LCR, maladies de système de type sarcoïdose ou Wegener, sinusite fongique invasive...

De très nombreux traitements instrumentaux ont été proposés pour la prise en charge de l'obstruction nasale sur hypertrophie turbinale rebelle au traitement médical bien conduit. Ces traitements reposent sur des bases empiriques et les résultats à long terme restent peu documentés :

– lasers, radiofréquence, cryothérapie ;

– électrocoagulation sous-muqueuse, bipolaire, sous guidage endoscopique, électrocoagulation... ;

– turbinectomies, turbinoplasties...

Ce traitement médicochirurgical, souligne la nécessité d'une collaboration étroite entre allergologue et ORL.

QUE RETENIR ?

Les nombreux traitements chirurgicaux proposés en cas d'obstruction nasale résistante au traitement médical prolongé et bien conduit reposent sur des bases empiriques et les résultats à long terme sont peu documentés dans cette indication (accord professionnel).

RECOMMANDATION

La chirurgie n'a pas sa place dans le traitement de la RA (accord professionnel).

La chirurgie n'est indiquée qu'en cas de pathologie nasosinusienne associée (et indépendante) de la RA et en cas d'échec ou de résultats insuffisants du traitement médical de la RA (accord professionnel).

Adaptation au contexte français

Les recommandations internationales ne prennent pas en compte les habitudes et contraintes nationales pour la prise en charge d'une maladie. Le Groupe de Travail a analysé les enquêtes nationales analysant les prescriptions pour RA de médecins français (ERASM, ERAP, ERNANI).

L'enquête ERNANI souligne l'absence d'impact des recommandations ARIA sur les médicaments prescrits en première intention pour la rhinite, or les recommandations dans ce domaine améliorent le contrôle de la maladie (Bousquet 2003, gB). Les médicaments prescrits étaient en général des antihistaminiques (4/5) et des glucocorticoïdes locaux (1/5) sans influence de la sévérité de la rhinite. ARIA n'est pas d'une grande précision sur les traitements de première intention (même si les corticoïdes locaux sont conseillés d'emblée dans les formes modérées à sévères). ARIA propose le plus souvent l'un ou l'autre des traitements de la rhinite allergique sans préférence et de ce fait ne peut guère guider la communauté médicale, l'objectif initial d'ARIA étant de rechercher le niveau de preuve de chaque traitement. Les enquêtes ERASM et ERAP ont également noté que par exemple les corticoïdes locaux sont utilisés chez plus de 40 % des rhinitiques légers et que 44 % des rhinitiques s'auto-médiquent.

Afin de simplifier la prise en charge thérapeutique des RA légères, le Groupe de Travail propose de ne pas les traiter car, par définition, elles n'altèrent pas la qualité de vie. Ceci est en opposition claire avec la recommandation ARIA (Bousquet 2001, Bousquet 2008). De toute façon ces patients-là ne consultent pas leur médecin pour leur RA.

Le Groupe de Travail reconnaît une place pour le conseil des pharmaciens avec l'arrivée des génériques en vente sans ordonnance. Des documents d'aide au diagnostic et à la prescription doivent être générés. Après avoir délivré un traitement symptomatique, le pharmacien doit encourager le patient à consulter son médecin en cas de RA persistante et/ou de RA sévère, en présence de symptômes atypiques (symptômes unilatéraux, obstruction nasale isolée, douleurs faciales, saignements de nez, rhinorrhée purulente, fièvre) ou associés (asthme, otite) et en cas d'échec de ce premier traitement ou de survenue d'effets indésirables.

La littérature ne permet pas de hiérarchiser les traitements de la rhinite et de dire par quelle classe thérapeutique il faut démarrer et s'il faut les associer en cas d'échec d'un premier traitement ou simplement les substituer ou encore si la prédominance de l'atteinte oculaire nécessite un traitement oculaire associé d'emblée. ARIA fait des propositions très ouvertes sur la base de la nouvelle classification RA intermittente *versus* persistante, or la plupart des AMM sont en RA saisonnière *versus* perannuelle. Les enquêtes ERASM et ERAP ont noté que de nombreux médecins associent anti-H₁ et glucocorticoïdes locaux et des traitements oculaires or ARIA ne

tranche pas sur ce point et fait uniquement référence à l'ancienne méta-analyse de Weiner (Weiner 1998, gA) qui a analysé l'ensemble des publications de 1966 à 1997 comparant anti-H₁ et glucocorticoïdes locaux dans des essais cliniques et démontrant la supériorité des glucocorticoïdes locaux sur les anti-H₁ en termes d'obstruction nasale, d'écoulement, d'éternuements et de prurit nasal. Leur efficacité était identique sur les symptômes oculaires.

RECOMMANDATION

De nombreuses RA sont asymptomatiques. Elles ne nécessitent aucun traitement (accord professionnel). Pour les RA légères, l'automédication est fréquente et doit être orientée (conseil par les pharmaciens, remise de guides d'information) (accord professionnel).

Références

- The AGREE Collaboration : AGREE Instrument, www.agreecollaboration.org
- Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, et al. : Complementary Feeding : A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008 ; 46 : 99-110.
- Airaksinen L, Tuomi T, Vanhanen M, Voutilainen R, Toskala E : Use of nasal provocation test in the diagnostics of occupational rhinitis. *Rhinology* 2007 ; 45 : 40-6 (grade C).
- Althaus MA, Pichler WJ : Nasal application of a gel formulation of N-acetyl-aspartyl glutamic acid (NAAGA) compared with placebo and disodium cromoglycate in the symptomatic treatment of pollinosis. *Allergy* 1994 ; 49 : 184-8 (grade B).
- Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, et al. : Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008 ; 63 : 5-38.
- Bakker RA, Wieland K, Timmerman H, Leurs R : Constitutive activity of the histamine H₁ receptor reveals inverse agonism of histamine H₁ receptor antagonists. *Eur J Pharmacol* 2000 ; 387 : R5-R7 (grade A).
- Basu S, Georgalas C, Kumar BN, Desai S : Correlation between symptoms and radiological findings in patients with chronic rhinosinusitis: an evaluation study using the Sinonasal Assessment Questionnaire and Lund-Mackay grading system. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005 ; 262 : 751-4 (grade C).
- Bender BG, Berning S, Dudden R, Milgrom H, Vu Tran Z : Sedation and performance impairment of diphenhydramine and second-generation antihistamines: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2003 ; 111 : 770-6 (grade B).
- Bernstein IL : Is the use of benzalkonium chloride as a preservative for nasal formulations a safety concern? A cautionary note based on compromised mucociliary transport. *J Allergy Clin Immunol* 2000 ; 105 : 39-44 (grade A).
- Bhattacharyya N : A comparison of symptom scores and radiographic staging systems in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2005 ; 19 : 175-179 (grade C).

- Bonfils P, Norès JM, Malinvaud D, Bozec H, Avan P : Insuffisance surrénale chez les patients traités médicalement pour une polyposse naso-sinusienne. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2003 ; 120 : 338-42 (grade C).
- Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N, and the WHO panel members : Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma. ARIA. In collaboration with the World Health Organization. *J Allergy Clin Immunol* 2001 ; 108 : S1-S315 (grade A).
- Bousquet J, Lund VJ, van Cauwenberge P, Bremard-Oury C, Mounedji N, Stevens MT, El-Akkad T : Implementation of guidelines for seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled trial. *Allergy* 2003 ; 58 : 733-41.
- Bousquet J, Flahault A, Vandenplas O, et al. : Natural rubber latex allergy among health care workers: a systematic review of the evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2006 ; 118 : 447-54.
- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. : Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA (2) LEN and AllerGen). *Allergy* 2008 ; 63 : S8-160 (grade A).
- Braun JJ, Gentine A, Conraux C : Profil épidémiologique et nosologique des polyposes nasosinusiennes (350 cas) dans le cadre d'une consultation de rhinologie (2825 rhinites vasomotrices: hyperréactivité nasale) sur une période de 10 ans. *Rev Fr Allergol* 1994 ; 34 : 19-25 (grade C).
- Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S : Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 ; (1) : CD001936 (grade A).
- Corren J, Storms W, Bernstein J, Berger W, Nayak A, Sacks H, Azelastine Cetirizine Trial No. 1 (ACT 1) Study Group : Effectiveness of azelastine nasal spray compared with oral cetirizine in patients with seasonal allergic rhinitis. *Clin Ther* 2005 ; 27 : 543-53.
- Demoly P, Allaert FA, Lecasle M : ERASM, a pharmacoepidemiologic survey on management of intermittent allergic rhinitis in every day general medical practice in France. *Allergy* 2002 ; 57 : 546-54.
- Demoly P, Allaert FA, Lecasle M, Klossek JM : ERAP, enquête pharmaco-épidémiologique sur la rhinite allergique per-annuelle en pratique quotidienne. *Presse Med* 2003a ; 32 : 1066-73.
- Demoly P, Piette V, Daures JP : Treatment of allergic rhinitis during pregnancy. *Drugs* 2003b ; 63 : 1813-20.
- Demoly P, Concas V, Urbinelli R, Allaert F-A : Evaluation de l'influence des recommandations OMS-ARIA sur la prise en charge de la rhinite allergique en pratique de ville en France. Enquête ERNANI. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2006a ; 46 : 626-32.
- Demoly P, Bozonnet MC, Dacosta P, Daures JP : The diagnosis of asthma using a self-questionnaire in those suffering from allergic rhinitis: a pharmaco-epidemiological survey in everyday practice in France. *Allergy* 2006b ; 61 : 699-704.
- Demoly P, Bousquet PJ : Links between allergic rhinitis and asthma still reinforced. *Allergy* 2008 ; 63 : 251-4.
- Derby L, Maier WC : Risk of cataract among users of intranasal corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2000 ; 105 : 912-6 (grade B).
- Devillier P, Roche N, Faisy C. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of desloratadine, fexofenadine and levocetirizine: a comparative review. *Clin Pharmacokinet* 2008 ; 47 : 217-30 (grade B).
- Dresser GK, Bailey D, Leake BF, Schwartz UI, Dawson PA, Freeman DJ, Kim RB : Fruit juices inhibit organic anion transporting polypeptide-mediated drug uptake to decrease the oral availability of fexofenadine. *Clin Pharmacol Ther* 2002 ; 71 : 11-20 (grade A).
- Dykewicz MS, Fineman S, Skoner DP, Nicklas R, Lee R, Blessing-Moore J, Li JT, Bernstein IL, Berger W, Spector S, Schuller D : Diagnosis and management of rhinitis: complete guidelines of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology. American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998 ; 81 : 478-518 (grade C).
- European Community Respiratory Health Survey : Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J*. 1996 ; 9 : 687-95.
- Fervers B, Burgers JS, Haugh M, et al., for the ADAPTE working group : Adaptation of clinical guidelines: literature review and proposition for a conceptual framework and procedure. *Int J Qual Health Care* 2006 ; 18 : 167-76.
- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. : European position paper on nasal polyps 2007. *Rhinology* 45 ; 20 : S1-139 (grade C).
- Gotzsche PC, Johansen HK, Schmidt LM, Burr ML : House dust mite control measures for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 ; 18 : CD001187.
- Gradman J, Caldwell MF, Wolthers OD : A 2-week, crossover study to investigate the effect of fluticasone furoate nasal spray on short-term growth in children with allergic rhinitis. *Clin Ther* 2007 ; 29 : 1738-47.
- HAS : Méthode et processus d'adaptation des recommandations pour la pratique clinique existantes. 2007 [http : //www.has-sante.fr/portail/display.jsp ? id= c_531278](http://www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=c_531278).
- Herman H : Once-daily administration of intranasal corticosteroids for allergic rhinitis: a comparative review of efficacy, safety, patient preference and cost. *Am J Rhinol* 2007 ; 21 : 70-9.
- Holm AE, Fokkens WJ, Godthelp T, Mulder PG, Vroom TM, Rijntjes E : A 1-year placebo-controlled study of intranasal fluticasone propionate aqueous nasal spray in patients with perennial allergic rhinitis: a safety and biopsy study. *Clin Otolaryngol* 1998 ; 23 : 69-73 (grade A).
- Host A, Halken S, Murano A, et al. : Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children: amendment to previous published articles in Pediatric Allergy and Immunology 2004, by an expert group set up by the Section on Pediatrics, European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Pediatr Allergy Immunol* 2008 ; 19 : 1-4.
- Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, et al. : Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007 ; 62 : 943-8.
- Jankowski R : Physiologie des sinus. *EMC Oto-rhino-laryngologie* 1992 ; 20416 A10 : 6p.
- Jankowski R : Ethmoïdites chroniques de l'adulte. Conduite à tenir devant les ethmopacités. *EMC Oto-rhino-laryngologie* 2000 ; 20-440-B-10 : 12p (grade C).
- Klossek JM, Serrano E : Recommandation pour la pratique clinique. Prise en charge des rhinites chroniques. *Rev Fr ORL* 2005 ; 87 : 44-58.
- Liberté F, Liberté MF, Lécart S, Bousquet J, Klossek JM, Mounedji N : Clinical and pathologic methods to assess the long-term safety of nasal corticosteroids. *Allergy* 2000 ; 55 : 718-22 (grade A).
- LaMontagne AD, Radi S, Elder DS, Abramson MJ, Sim M : Primary prevention of latex related sensitisation and occupational asthma: a systematic review. *Occup Environ Med* 2006 ; 63 : 359-64.
- Leurs R, Church MK, Tagialatela M : H₁-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. *Clin Exp Allergy* 2002 ; 32 : 489-98 (grade B).
- Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, Liard R, Neukirch F : Perennial rhinitis: an independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999 ; 104 : 301-4.
- Leynaert B, Neukirch C, Liard R, Bousquet J, Neukirch F : Quality of life in allergic rhinitis and asthma. A population-based study of young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 162 : 1391-6.

- Malm L, Gerth van Wijk R, Bachert C : Guidelines for nasal provocations with aspects on nasal patency, airflow, and airflow resistance. International Committee on Objective Assessment of the Nasal Airways, International Rhinologic Society. *Rhinology* 2000 ; 38 : 1-6 (grade C).
- Mann RD, Pearce GL, Dunn N, Shakir S : Sedation with "non-sedating" antihistamines: four prescription-event monitoring studies in general practice. *BMJ* 2000 ; 320 : 1184-7 (grade B).
- Monroe EW, Daly AF, Shalhoub RF : Appraisal of the validity of histamine-induced wheal and flare to predict the clinical efficacy of antihistamines. *J Allergy Clin Immunol* 1997 ; 99 : S798-806 (grade B).
- Mygind N, Lund V : Topical corticosteroid therapy of rhinitis. *Clin Immunother* 1996 ; 5 : 122-36 (grade A).
- Mygind N, Laursen LC, Dahl M : Systemic corticosteroid treatment for seasonal allergic rhinitis: a common but poorly documented therapy. *Allergy* 2000 ; 55 : 11-5 (grade C).
- Naclerio RM, deTineo ml, Baroody FM : Ragweed allergic rhinitis and the paranasal sinuses. A computed tomographic study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997 ; 123 : 193-6 (grade C).
- Piette V, Bousquet C, Kvedariene V, et al. : Sinus CT scans and mediator release in nasal secretions after nasal challenge with cypress pollens. *Allergy* 2004 ; 59 : 863-8 (grade C).
- Price D, Bond C, Bouchard J, et al. : International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: management of allergic rhinitis. *Prim Care Respir J* 2006 ; 15 : 58-70.
- Rinne J, Simola M, Maimberg H, Haahtela T : Early treatment of perennial rhinitis with budesonide or cetirizine and its effect on long-term outcome. *J Allergy Clin Immunol* 2002 ; 109 : 426-32 (grade A).
- Scadding GK, Durham ST, Mirakian R, et al. : BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2008 ; 38 : 19-42.
- Settipane RA, Liebermann P : Update on nonallergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001 ; 86 : 494-508.
- Shaaban R, Zureik M, Soussan D, Neukirch C, Heinrich J, Sunyer J, Wjst M, Cerveri I, Pin I, Bousquet J, Jarvis D, Burney PG, Neukirch F, Leynaert B : Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *Lancet* 2008 ; 372 : 1049-57.
- Shapiro GG : Antihistamine meta-analysis leaves uncertainty. *J Allergy Clin Immunol* 2003 ; 111 : 695-6 (grade B).
- Skoner DP, Rachelefsky GS, Meltzer EO, Chervinsky P, Morris RM, Seltzer JM, Storms WW, Wood RA : Detection of growth suppression in children during treatment with intranasal beclomethasone dipropionate. *Pediatrics* 2000 ; 105 : 1-7.
- Small P, Frenkiel S, Becker A, et al. : Rhinitis: a practical and comprehensive approach to assessment and therapy. *J Otolaryngol* 2007 ; 36 : S5-27.
- Snijders BE, Thijs C, Dagnelie PC, Stelma FF, et al. : Breast-feeding duration and infant atopic manifestations, by maternal allergic status, in the first 2 years of life (KOALA study). *J Pediatr* 2007 ; 151 : 347-51.
- Suissa S, Baltzan M, Kremer R, Ernst P : Inhaled and nasal corticosteroid use and the risk of fracture. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 ; 169 : 83-8 (grade B).
- Szefer SJ : Pharmacokinetic of intranasal corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2001 ; 108 : S26-31 (grade A).
- Tillie-Leblond I, Godard P : La conférence d'experts de la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) sur Asthme et Allergie. *Rev Mal Respir* 2007 ; 24 : 221-2.
- van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, et al. : Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2000 ; 55 : 116-34.
- Weiner JM, Abramson MJ, Puy RM : Intranasal corticosteroids versus oral H₁ receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998 ; 317 : 1624-9.
- Wilson AM, Lipworth BJ : 24 hour and fractionated profiles of adrenocortical activity in asthmatic patients receiving inhaled and intranasal corticosteroids. *Thorax* 1999 ; 54 : 20-6 (grade B).
- Wilson DR, Lima MT, Durham SR : Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2005 ; 60 : 4-12.
- Wolthers OD, Pedersen S : Short-term growth in children with allergic rhinitis treated with oral antihistamine, depot and intranasal glucocorticosteroids. *Acta Paediatr* 1993 ; 82 : 635-40.
- Wolthers OD, Pedersen S : Knemometric assessment of systemic activity of once daily intranasal dry-powder budesonide in children. *Allergy* 1994 ; 49 : 96-9.

**RECOMMANDATION
POUR LA PRATIQUE CLINIQUE**

“ PRISE EN CHARGE DES RHINITES CHRONIQUES ”

Texte long

25 mai 2005

GROUPE DE TRAVAIL

Président : Pr. Jean-Michel KLOSSEK, ORL, Poitiers

Dr. Jean-Jacques BOUTET, ORL Nantes ;
Dr. Jean-Jacques BRAUN, ORL, Strasbourg ;
Pr. André COSTE, ORL, Créteil ;
Pr. Louis CRAMPETTE, ORL, Montpellier ;
Pr. Pascal DEMOLY, Pneumologue, Montpellier ;
Pr. Philippe DEVILLIER, Pharmacologue, Reims ;
Pr. Alain DIDIER, Pneumologue, Toulouse ;

Coordinateur : Pr. Elie SERRANO, ORL, Toulouse

Pr. Christian DUBREUIL, ORL, Pierre-Bénite ;
Dr. David EBBO, ORL, Issy-Les-Moulineaux ;
Dr. Pierre-André FERRAND, Médecin Généraliste, Angers ;
Dr. Martine FRANCOIS, ORL, Paris ;
Dr. Isabelle MOSNIER, ORL, Colombes ;
Dr. Josiane PERCODANI, ORL, Toulouse ;
Pr. Dominique STOLL, ORL, Bordeaux.

GROUPE DE LECTURE

Pr. Béatrix BARRY, Paris ;
Pr. Cécile BÉBÉAR, Bordeaux ;
Dr Jean-Philippe BECQ, Toulouse ;
Dr Didier BOUCCARA, Clichy ;
Dr Kathy BREUIL, Poitiers ;
Dr Didier BRUNSCHWIG, Bagnères Bigorre ;
Dr Laurent CASTILLO, Nice ;
Pr. Jean DARRAS, Lille ;
Dr Michel DAVID, Montpellier ;
Pr. Patrick DESSI, Marseille ;
Dr Marc DURAND, Saint Etienne ;
Dr William FABRY, Niort ;
Pr. Patrick FROEHLICH, Lyon ;
Pr. Eréa-Noël GARABÉDIAN, Paris ;
Pr. Jean-Marc GARNIER, Marseille ;
Pr. Laurent GILAIN, Clermont-Ferrand ;
Dr Jean-Pierre GRIGNET, Denain ;
Dr Joëlle HUTH, Périgueux ;
Pr. Roger JANKOWSKI, Nancy ;
Dr Nicolas JULIEN, Clichy ;
Pr. Bernard LEBEAU, PARIS ;
Pr. Gérard LENOIR, Paris ;
Dr Philippe LERAULT, Versailles ;
Dr François LIARD, Tours ;
Pr. Jean-Paul MARIE, Rouen ;
Dr Gueric MASSÉ, Reims ;
Dr Christian MEUNIER, Agde ;

Dr Michel MIGUERES, Saint Jean ;
Dr Bruno MORIZOT, Dijon ;
Dr Ruth NAVARRO-ROUIMI, Nice ;
Dr Catherine NEUKIRCH, Paris ;
Dr Stéphane ORSEL, Limoges ;
Pr. Roger PENEYGRE, Créteil ;
Dr Daniel PIPERNO, Lyon ;
Dr Fabienne RANCÉ, Toulouse ;
Pr. Emile REYT, Grenoble ;
Dr Michal RUGINA, Créteil ;
Dr Olivier SPARFEL, Quimper ;
Pr. Jean-Paul. STAHL, Grenoble ;
Pr. Wladimir STRUNSKI, Amiens ;
Pr. Manuel TUNON DE LARA, Pessac ;
Dr Gilles VAILLE, Nice ;
Pr. Thierry Van den ABBEELE, Paris ;
Dr Richard VERICEL, Antony ;
Pr. Benoît WALLAERT, Lille.

Promoteur : Société Française d'ORL

COMITE D'ORGANISATION

Dr. Olivier CHASSANY, Méthodologiste, Paris ;
Pr. Françoise DENOYELLE, ORL, Paris ;
Pr. Jean-Michel KLOSSEK, ORL, Poitiers ;
Pr. Jean-Jacques PESSEY, ORL, Toulouse ;
Pr. Elie SERRANO, ORL, Toulouse ;
Pr. Olivier STERKERS, ORL, Clichy.

La présente recommandation a été réalisée avec le soutien des partenaires suivants :

Medtronic-Xomed

Schering-Plough

Zambon France

Organisation : LOb Conseils

SOMMAIRE

ANNEXES	75
Tableau A : Classification	86
Tableau B : Molécules citées	97
Tableau C : Examens et diagnostic	119
Tableau D : Étiologies et traitements	120
Tableau E : Score de la rhinite allergique	141
Méthode	152
Stratégie de recherche documentaire	163
Addendum	185
INTRODUCTION	196
CLASSIFICATION / NOSOLOGIE	2017
A. Rhinite allergique	2017
B. Rhinite non allergique	230
1. Rhinite inflammatoire	203
1. Rhinite non allergique à éosinophiles	230
2. Rhinite non allergique sans éosinophiles	241
2. Rhinite non inflammatoire	252
Rhinites d'origine extrinsèque	272
1. Rhinite médicamenteuse	272
a. Rhinite aux décongestionnants nasaux	273
b. Rhinite à l'aspirine et aux autres AINS	275
c. Autres rhinites médicamenteuses	26
2. Rhinite liée à l'alimentation	27
a. Rhinite par ingestion d'éthanol	27
b. Rhinite par histamino-libération non spécifique	27
c. Rhinite au piment	28
d. Rhinite gustative	28
3. Rhinite professionnelle non allergique	28
4. Rhinite et environnement	29
Rhinites d'origine intrinsèque	30
1. Rhinite hormonale	30
2. Rhinite liée au vieillissement	31
3. Rhinite positionnelle	31
4. Rhinite atrophique	32
5. Rhinite vasomotrice primitive	33
C. Rhinite intriquée (mixte)	34
DIAGNOSTIC ET EXAMENS COMPLÉMENTAIRES	36
A. Rhinite allergique	36
Diagnostic	36
Examen du nez et exploration ORL	38

La cytologie nasale	38
Exploration radiologique	39
Démontrer l'allergie	39
Rechercher un asthme	43
B. Rhinite non allergique	45
1. Rhinite inflammatoire à éosinophiles	45
2. Rhinite non inflammatoire	46
2.1. Rhinite d'origine extrinsèque	46
1. Rhinite médicamenteuse	46
a. Rhinite aux décongestionnants nasaux	46
b. Rhinite à l'aspirine	47
c. Autres rhinites médicamenteuses	47
2. Rhinite liée à l'alimentation	47
a. Rhinite congestive à l'éthanol	47
b. Rhinite par histamino-libération non spécifique	48
3. Rhinite professionnelle non allergique	48
4. Rhinite et environnement	49
2.2. Rhinite d'origine intrinsèque	50
1. Rhinite hormonale	50
2. Rhinite liée au vieillissement	51
3. Rhinite positionnelle	51
4. Rhinite atrophique	51
5. Rhinite vasomotrice primitive	52
C. Rhinite intriquée (mixte)	53
LEXIQUE DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES	54
1. L'endoscopie nasale	54
2. La cytologie nasale	54
3. La rhinomanométrie	55
4. La rhinométrie acoustique	55
5. Le peak nasal inspiratory flow : PNIF nasal	55
6. La biopsie nasale	56
7. Le prélèvement pour examen biologique	56
8. Le test de clairance mucociliaire	56
9. Les techniques d'imagerie	57
10. Les tests olfactifs	57
PRINCIPES THÉRAPEUTIQUES	58
LEXIQUE DES DIFFÉRENTS TRAITEMENTS DISPONIBLES	
(Liste non exhaustive)	58
1. Médicaments locaux	58
1. Solutions nasales	58
Encadré : Technique du lavage nasal	59
2. Corticoïdes locaux	59
3. Antihistaminiques locaux	64
4. Vasoconstricteurs	64
5. Autres	65
2. Médicaments par voie générale	66
1. Corticoïdes	66
2. Antihistaminiques H ₁	67
3. Antileucotriènes	72

4. Vasoconstricteurs oraux	73
3. Immunothérapie spécifique	74
La désensibilisation ou immunothérapie spécifique des allergènes	74
La comparaison voie sublinguale / voie sous-cutanée	75
4. Induction de tolérance à l'aspirine	76
5. Traitements instrumentaux	77
1. Laser	77
2. Radiofréquence	79
3. Électrocoagulation sous-muqueuse	79
4. Cautérisation par électrocoagulation bipolaire sous guidage endoscopique	80
5. Électrogalvanocautérisation des cornets inférieurs	80
6. Turbunectomies conventionnelles	80
7. Turbinectomie au microdébrideur	80
8. Cryothérapie	81
6. Thérapeutiques non conventionnelles	81
1. Aromathérapie	81
2. Acupuncture	81
3. Cures thermales – Crénothérapie	81
4. Homéopathie	82
5. Ostéopathie	82
6. Autres traitements	82
GUIDE PRATIQUE	83
A. Traitement de la rhinite allergique	83
B. Traitement de la rhinite non allergique	85
1. Rhinite inflammatoire	85
1. Traitement de la rhinite à éosinophiles	85
2. Rhinite non inflammatoire	85
2.1. Rhinites d'origine extrinsèque	85
1. Traitement de la rhinite médicamenteuse	85
2. Traitement de la rhinite alimentaire / gustative	86
3. Traitement de la rhinite professionnelle non allergique	86
4. Environnement : climatisation, CPAP, tabac	86
2.2. Rhinites d'origine intrinsèque	86
1. Traitement de la rhinite hormonale	86
2. Traitement de la rhinite du sujet âgé	87
3. Traitement de la rhinite positionnelle	88
4. Traitement de la rhinite atrophique	88
5. Traitement de la rhinite vasomotrice primitive	88
CAS PARTICULIERS	89
1. Enfant	89
2. Sportifs	90
3. Femme enceinte	90
CONCLUSION / Perspectives	91
ABRÉVIATIONS	92
BIBLIOGRAPHIE	93

ANNEXES

Tableau A

Classification

Tableau B

Liste des molécules citées dans ce document

Tableau C

Contribution des examens

Tableau D

Étiologies et traitements

Tableau E

Contribution des examens

Méthode

Stratégie de recherche documentaire

Addendum

Tableau A

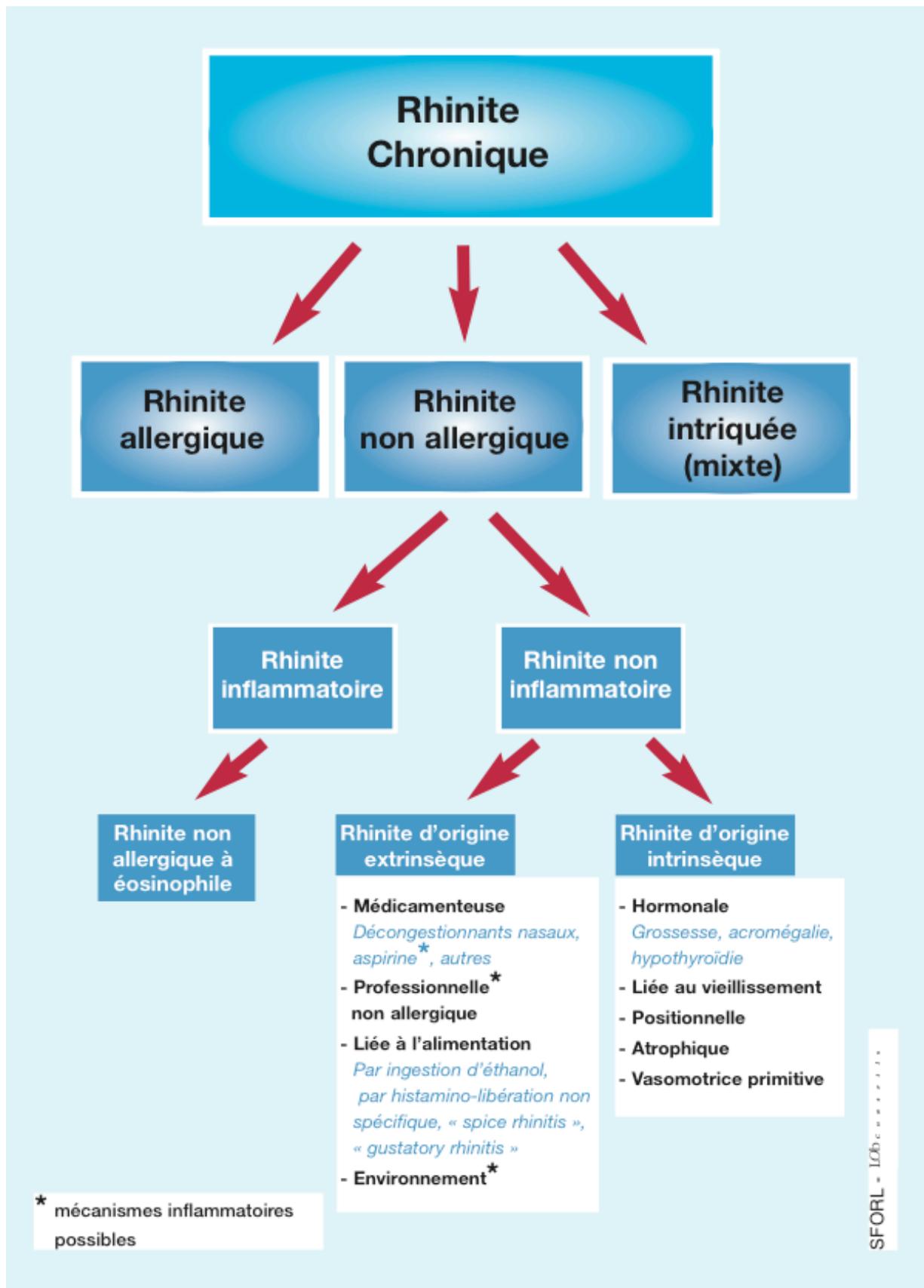


Tableau B

Liste des molécules à usage nasal citées dans ce document (Source : Vidal 2005)

DCI	Nom commercial ®	Excipients	AMM chez l'adulte en ORL
azelastine	Allergodil		RAS, RAP
béclométasone	Beclorhino	B, P	RAS RAP RE
	Beconase,	B, P	RAS RAP RV RI dont RE
	Rhinirex	B, P	RAS RAP RI dont RE
budésonide	Rhinocort	P	RAS RAP
cromogliciate	Lomusol	B	RAS, RAP
	Nalcron, Intercron	B	
éphedrine	Rhino-Sulfuryl	Thiosulfate de sodium	Congestion nasale
	Rhinamide	B	Congestion nasale
flunisolide	Nasalide	B, P, G	RAS RAP
fluticasone	Flixonase	B, P	RAS RAP
ipratropium	Atrovent	B	RV RAP RAS
mométasone	Nasonex	B, P	RAS RAP
N-acétyl aspartyl glutamique	Rhinaaxia	B	
naphazoline = lidocaïne	Xylocaïne 5% à la naphazoline		Préparation à ex rhinologique
naphazoline + prednisolone	Derinox		Congestion nasale
oxymetazoline	Aturgyl	B	Congestion nasale
oxymetazoline + prednisolone	Deturgylone	B	Congestion nasale
phényléphrine	Humoxal	B, P	Congestion nasale
tixocortol	Pivalone	N acetyl pyridinium	RAS RAP RV rhinites chroniques
triamcinolone	Nasacort	B, P	RAS RAP
tuaminoheptane	Rhinofluimucil	B, acétylcystéine	Congestion nasale

Excipients : B = chlorure de benzalkonium, P = polysorbate 80, G = propylène glycol

Indications : RAS = rhinite allergique saisonnière, RAP = rhinite allergique perannuelle, RV = rhinite vasomotrice, RI = rhinite inflammatoire, RE = rhinite à éosinophiles

liste des molécules administrables par voie générale citées dans ce document avec les noms commerciaux correspondants (Source : Vidal 2005)

DCI	Nom commercial ®		
alimémazine	Théralène	ipratropium	Bronchodual, Combivent
béclométasone	Beclomet, Bécotide, Bemedrex, Prolair, Spi®	Isothipendyl lévocétirizine loratadine	Apaisyl, Istamyl Xyzall Clarytine, Clarinase Repetabs
bétaméthasone dipropionate	Diprolène, Diprosone	méquitazine méthyldopa	Primalan, Quitadrill Aldomet
bromphéniramine	Dimégan	méthylprednisolone	Médrol, Dakota Pharm
buclizine	Aphilan	mizolastine	Mizollen
budésonide	Budésonide Arrow, Miflonil, Pulmicort, Symbicort	montelukast	Singulair
carbinoxamine	Allergefon	oxatomide	Tinset
célécoxib	Celebrex	phényléphrine	Hexapneumine
cétirizine	<u>Réactine</u> , Virlix, Zyrtec**	prazosine	Alpress, Minipress
cyproheptadine	Périactine	prednisone	Cortancyl
desloratadine	Aérius	prométhazine	Phénergan
dexchlor phéniramine	Polaramine	réserpine	Tensionorme
dexchlor phéniramine	Polaramine répétab	rivastigmine	Exelon
donépézil	Aricept	rofecoxib	Vioxx **
ébastine	Kestin	sildénafil	Viagra
féxofénadine	Telfast	tadalafil	Cialis
flunisolide	Bronilide	tamsulosine	Josir, Omix
fluticasone	Flixotide	térazosine	Dysalfa, Hytrine
galantamine	Reminyl	triamcinolone	Hexatrione, Kenacort retard®
hydroxyzine	Atarax	vardénafil	Levitra
DCI	Nom commercial ®		

** retiré du marché

Tableau C

Valeur des examens dans le diagnostic positif des rhinites chroniques

	Histoire	Examen endonasal	Endoscopie nasale	Tests cutanés	Testts multiallergéniques	Provoc° nasale	Cytologie nasale	Biopsie nasale	Bacterio	Radiographie sinus	TDM Naso sinusienne
Allergie	+++	++	+	+++	+	++	0	0	0	0	0
RIE	+++	++	++	+++	++	0	++	0	0	0	++
Médicament	+++	+	++	0	0	0	0	0	0	0	0
Prof. non allergique	+++	++	++	+++	+	++	0	0	0	0	+
Grossesse	+++	++	++	0	0	0	0	0	0	0	0
Age	+++	++	++	0	0	0	0	0	0	0	0
Positionnelle	+++	++	++	0	0	0	0	0	0	0	0
Alimentaire	+++	++	++	++	+	+	0	0	0	0	0
Atrophique	+++	+++	+++	0	0	0	0	++	++	0	++

0 : pas d'intérêt ; + : informatif ; ++ : recommandé ; +++ : indispensable.

RIE : rhinite inflammatoire à éosinophiles ; TDM : tomodensitométrie ; Prof. : professionnelle

Note : se reporter au texte pour les niveaux de preuve et le grade de recommandation de chaque examen.

Tableau D

Niveaux de preuve des différents traitements de la rhinite allergique : force des recommandations

Traitement	saisonn ère adulte	saisonn ère enfant	perannuelle adulte	perannuelle enfant
Allergen avoidance				
house dust mites			D	D
cats, dogs			D	D
cockroaches			D	D
outdoor allergens	D	D		
latex			D	
HI-antihistamines				
oral	A	A	A	A
intranasal	A	A	A	A
intra-ocular	A	A		
Glucocorticosteroid				
intranasal	A	A	A	A
oral	A			
I M	A			
Chromones				
intranasal	A	A	A	
intra-ocular	A	A	A	
NAAGA intranasal (a)	A			
Decongestant				
intranasal				
oral				
Oral decongestant + HI-antihistamine	A	A	A	
Anti-cholinergic intranasal			A	A
CysLT antagonist	A			
CysLT antagonist + HI-antihistamine	A			
Anti-allergic drugs (a)	A			
Homeopathy (a)	A*			
Acupuncture				
Chiropractic medicine				
Phytotherapy				
Other alternative medicine				
Antibiotics				
Specific immunotherapy				
subcutaneous				
asthma	A	A	A	A
subcutaneous				
rhinitis+conjunctivitis	A	A	A	A
intranasal (b)				
rhinitis+conjunctivitis	A	A	A	
sublingual (b)				
rhinitis+conjunctivitis	A	A	A	

A: Ib DB-PC: level of evidence Ib with double-blind, placebo-controlled studies

A*: Ib DB: level of evidence Ib with double-blind studies

D : absence de preuve scientifique

a: Based on a single study. More data are needed.

b: Recommendation only applied to high-dose vaccine

D'après [Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N; Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. J Allergy Clin Immunol. 2001; 108\(5 Suppl\): S147-334](#)~~Bousquet et coll JACI 2001~~

Tableau E

Calcul du score de rhinite allergique (Score For Allergic Rhinitis : SFAR)

* Items	Score Nombre de points	Score cumulatif
* Symptômes du nez	1 pour chaque symptôme	3
* Mois d'atteinte	1 pour > 6 mois (rhinite perannuelle) 1 pour la saison des pollens (rhinite saisonnière)	5
* Symptômes du nez accompagnés de problèmes aux yeux (rhinoconjonctivite)	2	7
Facteurs déclenchants		
Au moins un allergène parmi pollens, acariens, poussière	2 ^a	9 ^c
Au moins un allergène parmi epithelia, moisissures	1 ^b	
* Perception individuelle d'allergie « Pensez-vous être allergique ? »	2	11
* Dépistage positif d'allergie	2	13
* Diagnostic positif d'allergie	1	14
* Histoire familiale positive d'allergie	2	16
Total		16 points

^a Pollens et/ou acariens et/ou poussière déclenchent les symptômes = 2 points

^b Epithelia et/ou moisissures déclenchent les symptômes = 2 points

^c Pollens et/ou acariens et/ou poussière et/ou epithelia et/ou moisissures déclenchent les symptômes = 2 points en raison de la cross-réactivité. 2 points maximum

D'après Annesi-Maesano I, Didier A, Klossek JM, Chanal I, Moreau D, Bousquet J. Le Score For Allergic Rhinitis (SFAR). Rev Fr Allerg Immunol Clin. 2004; 44 : 396-9

MÉTHODE

Rappel du cadre de la Recommandation de Pratique Clinique (RPC)

Ces recommandations sont établies selon la méthodologie identique à celle recommandée par l'ANAES. Un comité d'organisation présidé par un expert dans cette pathologie a constitué un groupe de travail. Ce groupe a pour mission de réaliser un manuscrit avec une version longue documentée et un texte court. Ces textes sont élaborés après une analyse de la littérature sélectionnée à partir des bases de données Medline et Excerpta Medica et les données des ouvrages de référence. En l'absence de données documentées, une recherche de consensus professionnel a été réalisée. À partir du document établi, un groupe de relecture a revu le texte dans sa version longue pour lui apporter les corrections et remarques nécessaires. Enfin ce texte a été de nouveau soumis au groupe de travail avant de le diffuser selon le plan proposé par le comité d'organisation.

La Société Française d'ORL a réuni le comité d'organisation, pour délimiter le thème de travail, les cibles privilégiées et proposer des professionnels susceptibles de participer aux groupes de travail et de lecture.

Le comité d'organisation a défini le titre « Prise en charge des rhinites inflammatoires », ainsi que les trois questions encadrant la rédaction de la recommandation : « Classification », « Diagnostic et examens complémentaires » et « Principes thérapeutiques ».

Ce titre et ces trois questions ont été présentés au groupe de travail lors de sa première réunion plénière. Le groupe de travail a proposé une évolution de ces libellés, qui a été jugée pertinente par le comité d'organisation. Cette recommandation porte donc sur la « Prise en charge des rhinites chroniques : Classification, nosologie – Diagnostic et examens complémentaires – Principes thérapeutiques. »

Le groupe de travail a été constitué avec le souci de rassembler des professionnels représentant l'ensemble des cibles concernées par le thème abordé (ORL, pneumo-allergologues, généralistes, mode d'exercice public ou privé, origines géographiques variées, pôles d'intérêt à l'intérieur d'une spécialité...).

Une recherche bibliographique automatisée a été effectuée par interrogation des banques de données MEDLINE et EXCERPTA Medica (Cf. "Stratégie de recherche documentaire"). Le thème retenu par le comité d'organisation n'a donné lieu, à ce jour, à aucun texte de recommandation en France ou en Europe ; mais le groupe de travail s'est appuyé sur la recommandation de l'OMS réalisée par le groupe ARIA dans l'asthme.

Les articles sélectionnés ont été analysés selon les principes de lecture critique, formalisés par les grilles de lecture proposées par le service de recommandations professionnelles de l'ANAES. Ces principes permettent d'affecter un niveau de preuve scientifique à chaque référence (Cf. addendum).

Les recommandations rédigées par le groupe de travail répondent aux trois questions élaborées avec le comité d'organisation, en s'appuyant sur l'analyse de la littérature scientifique et, lorsqu'aucune référence de niveau suffisant n'était disponible, sur un accord professionnel fort (dégagé au cours d'échanges entre les membres du groupe de travail). Le groupe de lecture, composé selon les mêmes critères que le groupe de travail, a été consulté par courrier et a été invité à formuler ses remarques sur l'argumentaire puis le texte court des recommandations. Les commentaires du groupe de lecture (anonymisés) ont été examinés par le groupe de travail et pris en compte chaque fois que possible dans la rédaction des recommandations.

STRATÉGIE DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE

Les banques de données MEDLINE et EXCERPTA Medica (comprenant EMBASE et PASCAL) ont été interrogées de 1990 à septembre 2003.

Seules les publications de langue française ou anglaise ont été retenues.

- Articles généraux. Les mots clés utilisés sont les suivants :

Rhinitis OU Rhinosinusitis

ont été associés à :

Review

OU Guideline

OU Metaanalysis

452 références ont été obtenues sur MEDLINE et sur EXCERPTA.

- Traitements. Les mots clés utilisés sont les suivants :

Rhinitis OU Rhinosinusitis

ont été associés à :

Drug therapy

433 références ont été obtenues sur MEDLINE et sur EXCERPTA.

- Médecines alternatives. Les mots clés utilisés sont les suivants :

Rhinitis OU Rhinosinusitis

ont été associés à :

Alternative medicine

96 références ont été obtenues sur MEDLINE, EXCERPTA. et sur ALTERNATIVE

- Imagerie. Les mots clés utilisés sont les suivants :

Rhinitis OU Rhinosinusitis

ont été associés à :

Imaging

18 références ont été obtenues sur MEDLINE et sur EXCERPTA.

- Chirurgie. Les mots clés utilisés sont les suivants :

Rhinitis OU Rhinosinusitis

ont été associés à :

Surgery

134 références ont été obtenues sur MEDLINE et sur EXCERPTA.

- Cytologie nasale. Les mots clés utilisés sont les suivants :

Rhinitis OU Rhinosinusitis

associé à :

Cytology

15 références ont été obtenues sur MEDLINE et sur EXCERPTA.

- Groupes à risque. Les mots clés utilisés sont les suivants :

Rhinitis OU Rhinosinusitis

associé à :

Pregnancy OU Sports OU Aged

17 références ont été obtenues sur MEDLINE et sur EXCERPTA.

Le groupe de travail a sélectionné et analysé 206 articles parmi ces références.

- Au cours de l'élaboration de la recommandation, les membres du groupe de travail ont ajouté plus de 50 articles issus de leurs bibliothèques personnelles (publications antérieures à 1990 ou dans des journaux spécialisés non indexés).

Au total :

349 références ont été utilisées pour la rédaction du texte long de la recommandation.

Addendum

Le guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations, publié par l'ANAES (Janvier 2000) permet d'évaluer le niveau de preuve scientifique apporté par un article en fonction de différents critères :

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature	Force des recommandations
Niveau 1 Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des études bien menées	Grade A Preuve scientifique établie
Niveau 2 Essais comparatifs randomisés de faible puissance Etudes comparatives non randomisées bien menées Etudes de cohorte	Grade B Présomption scientifique
Niveau 3 Etudes cas-témoins Essais comparatifs avec série historique	Grade C Faible niveau de preuve scientifique
Niveau 4 Etudes comparatives comportant des biais importants Etudes rétrospectives Séries de cas Etudes épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	

Nota : Le grade de la recommandation qui découle du niveau de preuve scientifique des articles est indiqué dans ce texte long. Il apparaît également à la suite de chaque référence dans la bibliographie.

TEXTE DE LA RECOMMANDATION

INTRODUCTION

Définition de la rhinite chronique

La rhinite chronique est l'objet de ce travail. L'analyse de la littérature amène à constater l'absence de définition consensuelle pour cette pathologie. Si il est par exemple classique de trouver dans les ouvrages les termes de sinusite chronique, de rhinosinusite chronique, l'appellation rhinite chronique est plus inhabituelle. Dans l'ouvrage de Legent et collaborateurs (Legent et coll. 6^e ed), les rhinites chroniques sont réparties en un chapitre et classées selon le mécanisme à l'origine du dysfonctionnement mais aucune définition précise n'est proposée. Dans l'ouvrage de Mygind et Naclerio (Mygind 1993), la définition est tout aussi floue puisque les auteurs soulignent également l'absence de consensus, mais ils ne donnent pas de définition. Ils proposent une répartition selon la présence d'une allergie ou non et selon la nature de la population cellulaire infiltrant la muqueuse. D'un commun accord, le groupe de travail a défini les rhinites chroniques comme des atteintes chroniques non mécaniques des structures nasales (muqueuse et éléments associés) à l'exclusion des atteintes infectieuses des structures sinusiennes. La durée de l'atteinte chronique a été établie à une période d'au moins 12 semaines consécutives ~~ou non par an(3-mois), en incluant également les rhinites intermittentes mais répétées~~. Les mécanismes en cause dans ces pathologies sont nombreux et parfois intriqués. La consultation de la littérature pour cette recommandation conduit à constater une documentation très riche pour la rhinite allergique et en revanche un très faible nombre de publications pour les autres rhinites. Cette répartition en fréquence des études disponibles sur ce sujet, n'est toutefois pas le reflet de la fréquence respective de ces étiologies en pratique quotidienne.

Objectif pratique de cette recommandation

L'objectif principal de cette recommandation est d'apporter aux cliniciens une aide au diagnostic et au traitement d'une pathologie fréquemment rencontrée en consultation et à laquelle peu de travaux spécifiques ont été consacrés.

CLASSIFICATION / NOSOLOGIE

La classification des rhinites chroniques a été établie par le groupe de travail à partir du mécanisme supposé à l'origine du trouble nasal (tableau A). Deux grandes familles ont été distinguées : les rhinites allergiques IgE-dépendantes et les rhinites non allergiques. Pour les rhinites non allergiques, la répartition s'est faite à partir du mécanisme physiopathologique suspecté en deux groupes : les rhinites inflammatoires, les rhinites non inflammatoires. Les rhinites intriquées (mixtes) correspondent aux rhinites pour lesquelles plusieurs mécanismes sont à l'origine du trouble nasal (allergie, irritant, inflammation neurogène...). Les manifestations rhinologiques de maladies systémiques telles que sarcoïdose, Wegener, VIH, lymphomes..., bien que parfois révélatrice de l'affection, ne font pas l'objet de cette recommandation.

A. Rhinite allergique

Définition

La rhinite allergique correspond à l'ensemble des manifestations fonctionnelles nasales engendrées par le développement d'une inflammation IgE-dépendante de la muqueuse nasale en réponse à l'exposition à différents types d'allergènes.

Les principaux symptômes cliniques sont la rhinorrhée, l'obstruction nasale, les éternuements, le prurit nasal et le jetage postérieur. Ils sont souvent associés à des symptômes oculaires ou bronchiques.

Les allergènes les plus souvent impliqués sont les pneumallergènes présents dans l'environnement domestique (acariens, animaux domestiques, blattes, moisissures), dans l'atmosphère générale (pollens, moisissures) ou dans l'environnement professionnel. Plus rarement, les trophallergènes sont en cause.

Fréquence

La rhinite allergique représente l'une des maladies atopiques parmi les plus fréquentes. Cependant, l'étude épidémiologique de cette affection est rendue difficile par l'absence de définition standardisée, par le caractère non spécifique des symptômes et par l'impossibilité d'obtenir systématiquement dans les études à grande échelle des examens complémentaires allergologiques (Charpin et coll. 1996 gC).

Plusieurs enquêtes épidémiologiques à l'échelle nationale ou internationale réalisées depuis une dizaine d'années permettent d'estimer la prévalence de la rhinite allergique entre 3 et

35% (Turkeltaub 1991 gB, Neukirch et coll. 1995 gA, ECRHS 1996 gA, Leynaert et coll. 1999 gA, ISAAC 1998 gA, Annesi-Maesano 1998 gB, Wuthrich et coll. 1995 gB). Il existe d'importantes variations en fonction de l'âge et des régions (y compris dans un même pays). En France, les résultats de l'enquête ISAAC (Annesi-Maesano 1998 gB), effectuée chez 18 555 enfants et adolescents de 10 à 17 ans provenant de 5 zones géographiques différentes, ont mis en évidence une prévalence moyenne de la rhinite saisonnière à 13,9% mais avec des variations interrégionales très importantes de 5,8% à Fos-Étang de Berre jusqu'à 39,6% en Languedoc-Roussillon. La prévalence de la rhinite perannuelle était plus homogène et se situait autour de 3%.

Chez l'adulte (de 20 à 44 ans), des données de l'enquête européenne (ECRHS 1996 gA) sont disponibles pour trois villes en France : Grenoble, Montpellier et Paris (Neukirch et coll. 1995 gA). La prévalence de la rhinite allergique était estimée respectivement à 28%, 34,3% et 30,8% dans chacune de ces villes.

D'une manière générale, il existe une bonne corrélation entre la prévalence de la rhinite et celle de l'asthme. Les pays ayant les prévalences d'asthme les plus élevées sont aussi ceux où les prévalences de la rhinite sont les plus fortes (Australie, Nouvelle-Zélande, Grande-Bretagne). La rhinite allergique augmente le risque d'apparition de l'asthme d'un facteur 8 environ (Leynaert et coll. 1999 gA).

Comme pour les autres maladies atopiques, il existe une augmentation régulière de la fréquence de l'affection sur les 30 à 40 dernières années (Lundback 1998 gB, Butland et coll. 1997 gB, ARIA 2001 gA).

Physiopathologie

La rhinite allergique est liée au développement d'une réaction allergique IgE-dépendante qui comporte deux phases (Naclerio 1997 gB, Salib et coll. 2003 gC, Dykewicz 2003 gC) :

- Une phase de sensibilisation où la présentation des allergènes aux lymphocytes par les cellules présentatrices de la muqueuse nasale va aboutir à une réponse immunitaire caractérisée par la production d'IgE spécifiques de l'allergène. Ces IgE pourront ensuite se fixer sur les cellules portant des récepteurs pour cette isotype (mastocytes notamment). Cette phase est cliniquement silencieuse.
- Une phase clinique caractérisée par l'apparition de symptômes lors du contact du ou des allergènes avec la muqueuse nasale. Elle peut, elle-même être divisée en deux. La phase immédiate qui met essentiellement en jeu l'activation des mastocytes et la phase retardée avec recrutement de différentes cellules et médiateurs.

Au cours de la réaction immédiate, la reconnaissance de l'allergène par les IgE fixées sur les mastocytes de la muqueuse déclenche un signal de membrane aboutissant au relargage rapide des médiateurs préformés en particulier de l'histamine et de la tryptase. L'histamine exerce ses effets sur les différentes structures de la muqueuse, vaisseaux, glandes et terminaisons nerveuses sensibles déclenchant les symptômes caractéristiques de rhinite : rhinorrhée, prurit nasal, éternuements et obstruction nasale.

La réaction retardée est caractérisée par la libération de médiateurs néoformés, comme les leucotriènes et de différentes cytokines (IL-4, IL-5, IL-6, TNF α) qui exercent un effet chimiotactique sur plusieurs types cellulaires permettant ainsi leur recrutement par migration trans-endothéliale à partir du compartiment vasculaire vers la muqueuse nasale via l'expression de molécules d'adhésion. L'infiltrat cellulaire est polymorphe, constitué notamment de mastocytes, de lymphocytes (principalement Th2) et d'éosinophiles. Ces cellules sont activées et leur survie prolongée, ce qui contribue à amplifier le phénomène inflammatoire. Les cellules épithéliales nasales jouent probablement un rôle important dans l'attraction, l'accumulation et l'activation au niveau de la muqueuse des mastocytes. On a récemment insisté, parmi les différents mécanismes supposés, sur la diffusion systémique, à partir de la muqueuse nasale des médiateurs et des cytokines pro-inflammatoires (Borish 2003 gC). Celle-ci participe à l'activation des cellules progénitrices de l'inflammation au niveau de la moelle osseuse favorisant ainsi la migration des cellules inflammatoires vers la muqueuse nasale mais aussi vers la muqueuse des voies aériennes inférieures.

L'inflammation chronique de la muqueuse est responsable d'une hyperréactivité nasale (HRN). Celle-ci peut se traduire par l'apparition de symptômes cliniques lors de l'exposition à de faibles concentrations d'irritants non spécifiques (odeurs fortes, fumée de tabac) mais aussi par une réactivité à des doses de plus en plus faibles d'allergènes (« priming effect »). Par ailleurs, il est bien démontré que même à distance d'une exposition allergénique, il peut persister, au niveau de la muqueuse nasale, des signes d'inflammation à minima (ICAM 1), surtout si l'exposition initiale a été longue et/ou intense (Ciprandi et coll. 1995 gA, Ricca et coll. 2000 gB, Storms 2003 gC). Cette inflammation minimale persistante n'est pas accompagnée de modifications structurales telles que celles observées dans l'asthme, mais pourrait jouer un rôle dans l'entretien de l'hyperréactivité nasale et dans la réapparition rapide des symptômes lors d'un nouveau contact avec l'allergène.

B. Rhinite non allergique

I. Rhinite inflammatoire

I.1. Rhinite non allergique à éosinophile (NARES)

Définition

Le NARES s'intègre dans le cadre des rhinites inflammatoires. Il s'agit d'une rhinite perannuelle dont l'évolution s'effectue par paroxysmes. La première description est attribuée à Mullarkey (Mullarkey 1979 gC, Mullarkey et coll. 1980 gC, Mullarkey 1988 gC) qui, en étudiant des malades ayant une symptomatologie évocatrice d'allergie, a regroupé des patients dont les tests cutanés et les RAST les plus courants à l'époque étaient négatifs, mais dont la caractéristique commune était une richesse du mucus nasal en éosinophiles. Parmi ces patients, certains étaient porteurs de polypose et/ou étaient asthmatiques. Un peu plus tard, Jacobs (Jacobs et coll. 1981 gC) reprit un travail proche pour mieux préciser cette entité. Là encore des patients porteurs de polypes étaient inclus dans cette population. En France, Moneret-Vautrin et collaborateurs (Moneret-Vautrin et coll. 1992 gC, Moneret-Vautrin et coll. 1991 gC, Moneret-Vautrin et coll. 1989 gC) ayant ré-étudié cette pathologie groupaient également des patients ayant un mucus riche en éosinophiles dont les caractères étaient par ailleurs hétérogènes, tant dans les caractéristiques de l'endoscopie nasale (micropolypes, œdème) que dans les résultats de l'exploration tomодensitométrique des sinus. Finalement, toutes ces données conduisent à laisser planer un doute quant à la réalité de cette entité qui pour certains n'est qu'une rhinite inflammatoire sans spécificité ou une polypose au début de son évolution.

Fréquence

Cette fréquence ne peut être appréciée, dans la littérature, qu'au regard de publications peu nombreuses. Elle se mesure au sein d'autres rhinites qualifiées de non allergiques par les auteurs et varie de 10% pour Enberg (Enberg 1989 gC), 15% pour Mullarkey (Mullarkey 1988 gC), et 33% pour Settipane et Klein (Settipane 1985 gC). Ces études comportent le biais important de « l'effet centre » et ne se réfèrent pas à des populations-témoin. Il est en fait impossible de déterminer, dans la littérature, l'incidence de cette pathologie.

Physiopathologie

La physiopathologie fait une place centrale à l'éosinophile et à une hyperéosinophilie locale. L'éosinophile est connu pour son rôle de protection, notamment contre les parasites, et par sa capacité délétère fondée sur la libération de substances toxiques telles que la protéine

basique majeure et la protéine cationique de l'éosinophile contenue dans les formations granulaires de la cellule.

Le mécanisme de cette éosinophilie demeure inconnu aussi bien au regard du stimulus générant l'hyperéosinophilie que des raisons de la domiciliation de ces cellules dans la muqueuse nasale.

Plusieurs hypothèses ont été émises sans trouver de confirmation, en particulier celle d'une inflammation neurogène résultant d'une irritation épithéliale prolongée et intense, ou celle d'une dysautonomie neurovégétative.

(Moneret-Vautrin et coll. 1992 gC, accorde une place importante au stress et à l'hyperadrénergisme). La libération des neurokinines (substance P, neurokinine A) par les fibres sensibles a été notamment impliquée dans la physiopathologie du NARES, compte tenu des effets des neurokinines sur le recrutement et l'activation des éosinophiles et sur la libération d'histamine par les mastocytes de la muqueuse nasale (Maghni et coll. 2000 gC ; Fajac et coll. 1995 gB ; Hanf et coll. 2000 gC). L'origine de cette éventuelle activation chronique des fibres sensibles reste cependant inexpiquée. Les récentes hypothèses virale ou fongique n'ont pas reçu de confirmation.

L'absence de physiopathologie convaincante, le caractère peu discriminant de l'éosinophilie du NARES au sein des rhinites inflammatoires, la variabilité de l'éosinophilie (Jankowski et coll. 1992) au sein de la muqueuse chez le même malade et au sein d'une même entité pathologique en fonction de très nombreux facteurs conduit à douter du caractère spécifique du NARES. A ce titre le NARES mérite pour certains d'être individualisé ; pour d'autres, il est seulement considéré comme un stade (rarement diagnostiqué) évolutif de la maladie de Fernand Widal (Moneret-Vautrin et coll. 1989 gC).

Enfin, certains suggèrent qu'il témoigne peut-être d'une insuffisance diagnostique d'une allergie sous-jacente (Bousquet et coll. 1996 gA). Le peu de publications concernant cette rhinite à éosinophiles depuis les années 80 incline à douter de la spécificité de cette pathologie.

I.2. Rhinite non allergique sans éosinophiles

De part son intitulé, cette entité est un diagnostic d'élimination : il s'agit des rhinites chroniques inflammatoires (donc avec une cellularité inflammatoire nasale élevée), sans éosinophiles, survenant en dehors d'une infection et/ou d'une allergie.

Les données de la littérature ne permettent pas de considérer cette entité comme une entité propre car aucune description de cette entité n'a été trouvée dans la littérature consultée.

Des travaux ont bien défini une rhinite à basophiles/cellules métachromatiques sans allergie et sans hyperéosinophilie, mais ils sont anciens (Connell 1969 gB, McKenna 1974) et n'ont jamais été reproduits depuis.

De même si plusieurs travaux témoignent d'un afflux de cellules inflammatoires dans la muqueuse nasale exposée à des irritants (ozone par exemple), il s'agit de rhinites liées à l'environnement qui vont être détaillées plus loin dans le texte.

Une augmentation des cellules inflammatoires dans la muqueuse nasale de patients atteints de rhinite idiopathique a bien été démontrée (Powe et coll. 2001 gC), mais cet infiltrat comprenait de nombreux éosinophiles ce qui devrait faire classer ces rhinites idiopathiques en NARES. Il semble désormais démontré qu'il n'y a pas d'augmentation de la cellularité inflammatoire nasale dans la rhinite vasomotrice primitive ou dite idiopathique (van Rijswijk et coll. 2003 gC). Ces constatations soulignent la difficulté pour définir le mécanisme exact de ces rhinites et les classer.

Le seul réel argument actuellement utilisé pour identifier une rhinite inflammatoire non-allergique non-éosinophilique est un argument indirect : la corticothérapie locale est efficace dans la réduction des symptômes des patients présentant une rhinite non-allergique non-éosinophilique (Webb et coll. 2002 gA).

Au total, aucun élément probant ne permet réellement d'isoler cette entité. De ce fait, sa fréquence, les mécanismes en cause, ainsi que les irritants à son origine ne sont pas connus précisément.

Ces constatations ont conduit le groupe à ne pas aborder dans ce document, cette entité dont l'existence n'est pas suffisamment documentée.

2. Rhinite non inflammatoire

Définition

On désigne sous ce terme, consacré par l'usage, un groupe de pathologies nasales, probablement hétérogènes, dont la physiopathologie est mal élucidée voire inconnue. Elles sont perannuelles, non allergiques (par exemple, tests cutanés d'allergie négatifs aux principaux allergènes, absence d'IgE spécifiques ou taux sans signification clinique) avec une

absence de signes d'inflammation identifiable ~~d'inflammation à l'examen de la muqueuse nasale et/ou~~ à la cytologie nasale.

Par ailleurs, ces rhinites sont non infectieuses, non malformatives et non tumorales. Ces rhinites sont toujours en attente d'un démembrement physiopathologique et nosologique précis.

La discussion de la terminologie (rhinites chroniques non allergiques, rhinites vasomotrices, rhinites idiopathiques...) est essentiellement académique, sans intérêt clinique et/ou thérapeutique majeur.

Fréquence

Elle est difficile à évaluer car la majorité des études disponibles concerne les rhinites allergiques.

Les rhinites chroniques inflammatoires et non inflammatoires tout comme les rhinites intriquées (ou mixtes) ne sont que rarement individualisées dans la littérature. Des estimations sont proposées aux Etats-Unis et en France à partir de données statistiques non spécifiques ou d'expériences personnelles sujettes à un biais d'interprétation.

Settipane (Settipane 2001 gC, Settipane 2003 gC) signale qu'au travers de son expérience, il y aurait 32 millions de rhinites allergiques, 19 millions de rhinites non allergiques et 26 millions de rhinites intriquées aux USA.

Par ailleurs, il rapporte une étude multicentrique évaluant 975 patients, où il a été observé 43 % de rhinites allergiques, 23 % de rhinites non allergiques et 34 % de rhinites intriquées. Les rhinites chroniques non allergiques inflammatoires n'ont pas été individualisées dans cette étude.

Braun (Braun et coll. 1994 gC) a observé au sein de 2 825 rhinites non inflammatoires non infectieuses, non tumorales et non malformatives : 350 polyposes nasosinusiennes (12 %), 1 431 rhinites allergiques (50 %), 983 rhinites non allergiques (35 %) et 61 rhinites intriquées (3 %).

La répartition des fréquences proposées doit être analysée avec prudence car ces études ont été réalisées par des équipes particulièrement impliquées dans les pathologies allergiques.

Physiopathologie

Puisque les mécanismes physiopathologiques sont la plupart du temps méconnus, le groupe de travail a décidé de classer ces rhinites selon des caractéristiques cliniques (contexte, terrain, symptômes) qui sont accessibles à la majorité des praticiens consultés pour une rhinite chronique.

2.1. Rhinites d'origine extrinsèque

Rhinites en rapport avec un agent extérieur.

2.1.1. Rhinite médicamenteuse

Définition

Elle est définie par l'apparition de signes de rhinite induits par la prise de médicament, par voie générale ou nasale. Les rhinites médicamenteuses sont associées à une pathologie nasale sous-jacente qui, dans certains cas n'a pas toujours été clairement identifiée, mais a nécessité l'usage du médicament secondairement responsable de la rhinite médicamenteuse. Dans d'autres cas, il n'y a pas de pathologie nasale : il s'agit d'un effet secondaire d'un traitement institué pour une autre pathologie.

Physiopathologie

Les mécanismes sont sous-tendus par les mécanismes d'action, directs ou indirects, des différentes molécules.

2.1.1.a. Rhinites aux décongestionnants nasaux

Elles succèdent à l'abus de décongestionnants topiques α mimétiques représentés essentiellement par les dérivés de l'oxymétazoline et de la phényléphrine. On peut en rapprocher l'usage de la cocaïne, dont les effets vasoconstricteurs non recherchés par l'utilisateur, sont suivis d'un phénomène de rebond et compliqués de nécrose des structures septales.

La physiopathologie du rebond n'est pas clairement établie. Il pourrait s'agir d'une fatigabilité du système vasopresseur α mimétique, d'une hypoxie tissulaire avec hyperhémie en réaction ou d'un feed-back négatif entraînant une réduction de la noradrénaline endogène, voire d'une altération du tonus vasomoteur associé à une hyper-parasympathicotomie entraînant œdème et augmentation de la perméabilité vasculaire.

Le rôle du chlorure de benzalkonium (associé aux principes actifs comme conservateur et antiseptique) dans le rebond apparaît significatif dans des études bien conduites chez le sujet sain, suggérant une potentialisation des effets (Graf 1996 gB, Graf 1995 gB).

2.1.1.b. Rhinites à l'aspirine et aux autres AINS

Définition

La rhinite isolée à l'aspirine est une manifestation occasionnelle de l'intolérance à l'aspirine. Bien que les mécanismes inflammatoires soient en cause dans sa physiopathologie et que l'éosinophilie nasale soit également présente, elle a été individualisée dans ce groupe des rhinites médicamenteuses. Elle peut être induite par l'ensemble des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Epidémiologie

Il n'y a aucune étude situant la fréquence de la rhinite isolée à l'aspirine. On peut cependant reproduire les données épidémiologiques connues concernant la triade de Fernand Widal (Szczeklik et coll. 2002 gC). Elles représentent 5 à 10 % des asthmes de l'adulte, avec une nette prédominance féminine, 2,3 pour 1, et des antécédents familiaux peu fréquents (Szczeklik^a et coll. 1998, Szczeklik et coll. 2000 gC, Szczeklik et coll. 1996).

La rhinite peut constituer la première étape de la triade de Fernand Widal, et survient habituellement dans la troisième décennie de la vie. Le lien avec l'aspirine n'est pas toujours connu des patients, et 15 % environ d'entre eux sont inconscients de la relation entre le facteur déclenchant et la rhinite. Il en résulte que la fréquence de la rhinite et de la maladie de Fernand Widal est probablement sous-estimée (Szczeklik et coll. 2002 gC). Il est à noter que, dans 30 % de cas, ces sujets peuvent présenter des stigmates d'une atopie, proportion identique, donc, à celle de la population générale (Szczeklik^a et coll. 1998).

Physiopathologie

La physiopathologie de ces rhinites repose essentiellement sur la production excessive de leucotriènes cystéinés (LTC₄, LTD₄, LTE₄) dont les effets sur la muqueuse nasale peuvent induire des symptômes de rhinite.

Le rôle des leucotriènes est bien établi à la fois par la démonstration d'une augmentation de ces médiateurs dans les sécrétions nasales lors d'une exposition à un AINS, par l'augmentation de l'expression des récepteurs aux leucotriènes sur les cellules inflammatoires de la muqueuse nasale (Sousa et coll. 2002 gB) et par l'atténuation importante des réactions bronchiques et nasales provoquées par l'aspirine après traitement par des anti-leucotriènes (Nizankowska et coll. 2003 gA).

L'inhibition de la cyclo-oxygénase 1 (COX-1) est le facteur déclenchant la production de leucotriènes. En effet, les AINS qui inhibent non spécifiquement les cyclo-oxygénases (COX-1 et COX-2) déclenchent invariablement les symptômes d'intolérance à l'aspirine chez les patients souffrant de cette pathologie alors que les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ("coxibs" : rofécoxib, célécoxib) ne présentent pas ou faiblement ce risque, mais leur innocuité n'est pas absolue (Gyllfors et coll. 2003 gA, Mommens et coll. 2003 gB). Le rofécoxib a été retiré du marché fin 2004.

De plus, les structures chimiques très différentes des AINS non sélectifs et la tolérance à l'ensemble de ces AINS après induction d'une tolérance à l'aspirine sont autant d'arguments qui réfutent l'origine allergique de cette pathologie (Nizankowska et coll. 2003 gA).

Plusieurs éléments permettent d'expliquer la production excessive de leucotriènes après administration d'AINS (Nizankowska et coll. 2003 gA). Tout d'abord, une présence importante d'éosinophiles dans la muqueuse nasale des patients souffrant d'intolérance à l'aspirine; ces cellules exprimant en grande quantité la LTC₄ synthase, enzyme clé de la synthèse des leucotriènes cystéinés (Figuroa et coll. 2003 gB, Varga et coll. 1999 gB). Des biopsies bronchiques effectuées chez des patients ayant un asthme induit par l'aspirine ont montré que le nombre des cellules exprimant la LTC₄ synthase (essentiellement des éosinophiles) est exclusivement corrélé à la réactivité bronchique à la L-lysine-aspirine (Cowburn et coll. 1998 gA). L'augmentation de l'expression de la LTC₄ synthase serait en partie liée à un polymorphisme génétique au niveau du promoteur du gène codant pour cet enzyme (Sanak et coll. 2000 gB). D'ailleurs, la présence de ce marqueur génétique est associée à un risque accru d'intolérance à l'aspirine.

Un autre élément du raisonnement physiopathologique est la diminution de la production locale de PGE₂. Cette prostaglandine est le produit principal du métabolisme de l'acide arachidonique par la voie des cyclooxygénases dans les cellules des voies aériennes, notamment les cellules épithéliales. La PGE₂ réduit *in vitro* la synthèse des leucotriènes cystéinés. On peut donc supposer qu'une diminution de synthèse de cette prostaglandine puisse faciliter la production de leucotriènes (Nizankowska et coll. 2003 gA). Cependant, une diminution de PGE₂ n'est pas retrouvée dans le condensat de l'air exhalé chez des patients ayant un asthme à l'aspirine alors qu'une augmentation des leucotriènes cystéinés est observée (Antczak et coll. 2002 gA). En conclusion, les réactions d'intolérance à l'aspirine et aux AINS non sélectifs découlent de l'inhibition de la COX-I, avec une production importante de leucotriènes cystéinés. La relation entre ces deux éléments physiopathologiques n'est pas bien définie; la notion d'un blocage de la voie des cyclooxygénases par les AINS provoquant une augmentation du métabolisme de l'acide arachidonique en leucotriènes par la voie de la 5-lipoxygénase est une explication simple mais très probablement insuffisante.

2.1.1.c. Autres rhinites médicamenteuses

De nombreux médicaments peuvent interférer avec les processus régulateurs de l'homéostasie nasale, caractérisée par un tonus orthosympatique vasoconstricteur modulé au cours du cycle nasal, et générer des rhinites obstructives.

Ces médicaments appartiennent à la classe des anti-hypertenseurs (α 1 bloquants (prazosine (Alpress, Minipress)), α lytiques centraux (méthyl dopa (Aldomet)), "anti-catécholamines périphériques" (résérpine (Tensionorme)), solutions intra-oculaires de β -bloquants..). On

peut y ajouter les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (Materson 1992 gA) dont l'effet sur la muqueuse nasale s'exercerait par l'inhibition de la dégradation locale des tachykinines (substance P) et de la bradykinine (Lurie et coll. 1994 gB).

Les alpha-bloquants indiqués dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate (Dysalfa, Hytrine, Josir, Minipress, Omix,...), comme ceux utilisés dans le traitement de l'HTA (voir paragraphe précédent), ont pour effet indésirable une congestion nasale qui peut-être observée chez plus de 10 % des patients (Kaplan 2004 gA).

Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (dDonépézil (Aricept), gGalantamine (Reminyl), rRivastigmine (Exelon)), indiqués dans le traitement de la maladie d'Alzheimer, ont pour effet indésirable d'induire une rhinite chez environ 5% des patients, probablement par inhibition de la dégradation de l'acétylcholine facilitant ainsi son effet dilatateur sur la vascularisation nasale.

Les médicaments récents des troubles de l'érection (sildénafil (Viagra); tadalafil (Cialis); vardénafil (Levitra)) qui agissent par inhibition de la phosphodiesterase de type 5, génèrent, chez environ 10 à 15 % des patients, une obstruction nasale (Berman et coll. 2003 gA, Keating 2003 gA, Seftel 2004 gA).

2.1.2. Rhinite liée à l'alimentation

Définition

C'est une rhinite déclenchée lors ou au décours de l'ingestion d'aliments. Les rhinites mettant en cause un mécanisme IgE-dépendant ne seront pas envisagées dans ce chapitre.

Physiopathologie

Elle dépend de l'aliment en cause et du terrain.

2.1.2.a. Rhinite par ingestion d'éthanol

Le mécanisme à l'origine des symptômes est méconnu.

A cette rhinite, se surajoutent, dans le cas de la consommation de certains alcools, les divers mécanismes susceptibles de créer une rhinite en relation avec la présence de sulfites et d'autres substances (Dykewicz et coll. 1998 gB).

2.1.2.b. Rhinite par histamino-libération non spécifique

Ces rhinites congestives sont liées à la consommation d'aliments riches en Histamine (poisson, chocolat...) ou susceptibles de libérer une grande quantité d'Histamine à partir de l'Histidine, son précurseur, par décarboxylation. La prise concomitante de certains médicaments peut favoriser ces réactions, tels les inhibiteurs de la mono-amino-oxydase,

l'isoniazide et pour des raisons autres (altération de la perméabilité digestive), les AINS, les laxatifs, certaines parasitoses etc.

Il est difficile d'apporter la preuve du pouvoir histamino-libérateur des aliments pourtant reconnus comme tels en clinique (fraises par exemple). D'autres substances sont vaso-actives et provoquent des effets analogues. Ce sont la tyramine, présente dans le chocolat et certains vins rouges, la caféine, la théobromine, l'alcool lui-même, les sulfites (E 220 à E 228) la tryptamine, la sérotonine, etc.

2.1.2.c. Rhinite au piment ou « spice rhinitis »

Elle procède d'un mécanisme cholinergique mis en jeu par la stimulation des fibres de type C du nerf trijumeau buccal. Cette action porte tout particulièrement sur les noci-récepteurs chémo-sensibles qui appartiennent à la classe plus générale des nocicepteurs polymodaux. Les autres fibres C ne semblent pas ou peu affectées. L'information nociceptive est transmise par voie orthodromique au centre trigéminal et répercutée par le biais d'un réflexe d'axone sur l'ensemble des branches du nerf trijumeau. Cette conduction antidromique s'exerce au niveau de la deuxième branche du nerf trijumeau et en particulier au niveau de ses connections avec le parasymphatique au niveau du ganglion sphéno-palatin. Il en résulte une mise en jeu du système cholinergique nasal, responsable d'une rhinorrhée séreuse, profuse, et des éternuements qui traduisent vraisemblablement la mise en jeu directe du trijumeau nasal.

La diffusion de l'information par voie antidromique à l'ensemble du trijumeau, rend compte de l'érythème facial, de larmoiements que l'on observe (Stjarne et coll. 1991).

La douleur linguale à type de brûlure et la rhinite qui la suit vont évoluer, en cas de consommation chronique de piment rouge, vers la disparition qualifiée en physiologie de « désensitisation » et en pratique courante « d'habituation » qui constitue le véritable traitement de cette rhinite. Les preuves de l'implication non exclusive du système parasymphatique sont fournies par les effets incomplets de l'utilisation des anti-cholinergiques, qu'ils soient administrés par voie locale (ipratropium bromide) ou par voie générale.

2.1.2.d. Rhinite gustative (Gustatory rhinitis)

La rhinite congestive et sécrétante banale ou rhinite gustative (Raphael et coll. 1989) à la consommation d'aliments chauds ou irritants pour le trijumeau buccal (moutarde, poivre, raifort) pourrait être une forme atténuée de la « Spice Rhinitis » témoignant du réflexe d'axone trigéminal para sympathique mettant en jeu les récepteurs au chaud ou les chémorécepteurs de la langue. Cette rhinite aqueuse accompagne parfois les autres rhinites.

2.1.3. Rhinite professionnelle non allergique

Définition

On désigne sous ce terme une rhinite induite par l'environnement professionnel, sans preuve de mécanismes IgE-dépendants.

Fréquence

L'épidémiologie est pauvre car aucune étude spécifique n'est disponible dans la littérature consultée. Hellgren (Hellgren 2002 [gC](#)) démontre dans une étude transversale à partir de questionnaires distribués à 2044 travailleurs suédois, une incidence de la rhinite induite par le travail de 13,5% par an et un risque accru parmi les travailleurs exposés aux fumées (RR=2,5), à la poussière de papier (RR=2), aux produits d'entretien (RR=3,1). En dehors de ce travail récent, seuls des cas cliniques ou des études de cohorte sont publiés.

Physiopathologie

Les substances responsables sont nombreuses (plus de 450 sont à ce jour recensées), ce qui explique les divers mécanismes possibles : irritatifs, pharmacologiques ou inconnus, et le peu d'études sur ce sujet. Elles surviennent habituellement avant l'asthme professionnel. Ces rhinites ne doivent pourtant pas être négligées car leur meilleure connaissance et leur recensement peuvent aboutir à des mesures préventives :

Base de données des tableaux des maladies professionnelles : <http://inrs.dev.optimedia.fr/mp3> sur le site de l'INRS (www.inrs.fr)

2.1.4. Rhinite et environnement

Définition

Elle se traduit par l'apparition de signes de rhinite déclenchés par des conditions environnementales particulières, professionnelles ou non. Elle s'observe en cas d'exposition à divers stimulants : climatisation, irritants, CPAP, tabagisme, stress...

Fréquence

Leur incidence n'est pas connue car ce sont souvent des pathologies citées au sein d'ouvrages généraux ou rapportées sous la forme d'effets secondaires sans qu'aucune étude épidémiologique ne soit disponible sur ces sujets.

Physiopathologie

Elle est très diverse. Modification des conditions de l'air respiré : hygrométrie, température, empoussièremment (inerte ou dynamique), variations pressionnelles. Ces nombreux facteurs soulignent la difficulté pour identifier les mécanismes en cause, d'autant que des mécanismes inflammatoires peuvent être associés. Une anomalie de l'innervation nasale a été récemment

suggérée avec une augmentation du nombre des fibres nerveuses contenant des neuropeptides : fibres C sensibles contenant les tachykinines appartenant au système non adrénergique non cholinergique excitateur, et fibres contenant le VIP (vasoactive intestinal peptide), appartenant au système non adrénergique non cholinergique inhibiteur (Heppt et coll. 2002 gB [?](#)).

2.2. Rhinites d'origine intrinsèque

2.2.1. Rhinite hormonale

Définition

On désigne sous ce terme une rhinite liée aux modifications hormonales physiologiques ou pathologiques.

S'il est classique de décrire des symptômes rhinologiques au cours de l'hypothyroïdie ou l'acromégalie, aucun travail spécifique sur ces pathologies n'a été trouvé dans la recherche bibliographique. Il n'est donc pas possible de décrire ces rhinites.

En revanche, les troubles rhinologiques observés lors de la grossesse ont fait l'objet de quelques études, dont les principales caractéristiques sont reprises dans la suite du document.

Fréquence

Il semble que 20 à 30% des femmes enceintes rapportent des symptômes rhinologiques au cours de la grossesse (Lippincott 1999 gC, Zacharisen 2000 gC). Cette fréquence élevée serait en fait en relation avec l'incidence importante de rhinite allergique dans cette population de femmes jeunes. L'augmentation d'incidence de la sinusite durant la grossesse et l'existence d'une rhinite spécifique de la grossesse (Zacharisen 2000 gC) ont été décrites pour la première fois par MacKensie en 1898 (McKensie 1898). Par ailleurs, il semble que la rhinite médicamenteuse soit plus fréquente chez la femme enceinte en raison de la plus grande tendance de celle-ci à privilégier les traitements locaux (Blais 2003 gC, Incaudo 1987 gC).

Physiopathologie

Cette rhinite est due à un mécanisme non inflammatoire, comme le suggère le travail de Ellegard (Ellegard 2003 gB).

Les mécanismes physiopathologiques sont controversés, les modifications hormonales (augmentation de la progestérone, ...) pendant la grossesse ont été avancées (Lippincott 1999 gC), elles seraient responsables de l'obstruction nasale majeure (Mazzotta et coll. 1999 gC, Sobol et coll. 2001 gC). Des équipes ont rapporté des facteurs tels le stress ou des

facteurs psychosomatiques (Sobol et coll. 2001 gC). Pour d'autres, la rhinite résulterait de l'augmentation du volume sanguin (Rambur 2002).

Il semble que le tabac soit un facteur de risque de développer une rhinite de la grossesse (Ellegard 2003 gB).

2.2.2. Rhinite liée au vieillissement

Définition

Il s'agit d'une rhinite liée à l'âge et se manifestant par une rhinorrhée discontinue, des troubles de la sécrétion ou une sécheresse nasale.

Fréquence

Il semble que moins de trois individus de plus de 65 ans sur mille soient atteints (Zacharisen 2000 gC).

Physiopathologie

Une dysrégulation neuro-végétative est envisagée, mais peu d'études sont disponibles. Avec l'âge, se produisent de nombreuses modifications physiopathologiques : modifications du tissu conjonctif et du cartilage, diminution des glandes sous muqueuses, diminution de la micro vascularisation, perte du tonus des vaisseaux sanguins des sinusoides, diminution des neurones olfactifs... Ces altérations plus ou moins associées conduisent à l'apparition de la rhinite du sujet âgé (Zacharisen 2000 gC).

L'atrophie glandulaire est due au vieillissement et est responsable de la sécheresse nasale souvent alléguée par les patients.

La rhinite médicamenteuse semble plus fréquente chez le sujet âgé, souvent polymédicamenté (Zacharisen 2000 gC).

2.2.3. Rhinite positionnelle

Définition

Elle se traduit par une modification de la perméabilité nasale liée à des phénomènes posturaux (essentiellement le décubitus).

Fréquence

L'incidence est inconnue. Elle semble essentiellement observée chez l'adulte.

Physiopathologie

Les circonstances caractéristiques sont la diminution répétée de la perméabilité nasale exclusivement lors du décubitus pouvant confiner à l'obstruction nasale complète avec ses conséquences sur la qualité ou même l'établissement du sommeil.

Il n'existe aucune étude directe de ce type de rhinite, par ailleurs à priori fréquente. Il est cependant possible de considérer qu'elle est la conséquence de l'intrication de deux facteurs : un trouble de l'adaptation de la résistance nasale à la position couchée et une anomalie septale ou des cornets.

Le facteur physiologique affectant les résistances nasales au cours du décubitus est une augmentation de la pression veineuse qui génère une congestion plus grande que chez le sujet debout (Aust 1975, Raudcrantz 1969). Les réflexes affectant les résistances vasculaires sont décrits avec détails par Eiser (Eiser 1990 [gC ?](#)). Malgré cette augmentation, une liberté respiratoire nasale est maintenue si la morphologie interne nasale n'est pas trop perturbée. Dans le cas contraire, le sujet manifeste une obstruction nasale qui selon les cas, le réveille où même l'empêche de s'endormir et contre laquelle il lutte en surélevant sa tête.

2.2.4. Rhinite atrophique

Définition

La rhinite atrophique se traduit par une large vacuité de la cavité nasale, due à une atrophie de la muqueuse nasale recouverte de croûtes malodorantes, d'origine inconnue.

Deux types de rhinites atrophiques peuvent être décrites ; l'une primitive – l'ozène – est actuellement, rarement observée, l'autre – secondaire (radiothérapie, chirurgie, ...) – est plus fréquente.

Fréquence

En France, la quasi-disparition de l'ozène est observée. Cette rhinite était caractérisée par une prédominance féminine, dans le passé. Cette prédominance tend à s'estomper dans les publications modernes (Moore 2001). La fréquence des rhinites atrophiques secondaires n'est pas documentée.

Physiopathologie

L'étiologie et le mécanisme de l'ozène demeurent très mal compris et l'ensemble des facteurs qui ont été avancés (infectieux, hormonaux, vasculaires, héréditaires, hygiéniques, diététiques) n'ont pas été confirmés, la présence de *Klebsiella ozonae* n'étant peut-être qu'une conséquence et non pas la cause de l'ozène (Chand 1997 [gC](#), Zohar 1990).

Pour les formes secondaires, le mécanisme précis demeure inconnu.

Certains suggèrent, soit une réduction de volume des structures endonasales, soit une dysfonction de l'appareil muco-sécrétoire.

2.2.5. Rhinite vasomotrice primitive

Définition

On désigne sous ce terme un groupe de rhinites, probablement hétérogènes qui ne peut être actuellement rattaché aux entités précédemment décrites. Elle est classiquement perannuelle, non allergique. Elle est caractérisée par des tests cutanés d'allergie et/ou des IgE spécifiques négatifs (ou sans signification clinique) et une absence de signes identifiables d'inflammation à la cytologie nasale. Ces rhinites apparaissent donc indépendantes de l'allergie, d'un phénomène infectieux, d'une lésion morphologique, de facteurs environnementaux ou positionnels, d'une maladie générale ou de l'usage de médicaments ou substances illicites.

La littérature les identifie sous le nom de rhinites idiopathiques.

Épidémiologie

Les études épidémiologiques concernant les rhinites vasomotrices (RVM) sont toutes entachées de biais (recrutement dans des centres spécialisés en allergie, pas de groupe contrôles) : Mullarkey en 1980 en identifie 36% au sein d'une population de 142 rhinites chroniques (Mullarkey et coll. 1980 gC). Le National Task Force of Survey of Non allergic Rhinitis, se référant à une étude portant sur 975 patients rhinitiques, fixe la part de patients porteurs de rhinites non allergiques pures à 23% dont une part serait des rhinites vasomotrices. Un chiffre comparable est fourni par l'ECRHS (1 412 sujets-25%). De plus, l'absence de définition consensuelle de la RVM, la subjectivité des symptômes ressentis de manière variable selon les sujets, le fait que la RVM s'associe volontiers à une rhinite allergique (34% des rhinites seraient mixtes selon l'étude de l'ECRHS, 77% selon une étude en médecine générale aux USA (Lieberman 1988) ou encore le fait qu'une rhinite allergique du sujet jeune peut commencer ou évoluer vers une RVM simple, augmentent les critiques vis-à-vis des études épidémiologiques disponibles. Il existe peu d'articles spécifiquement dédiés à la fréquence spécifique des rhinites vasomotrices. Settignano, étudiant 78 patients porteurs d'une rhinite non allergique, situe à 61% le pourcentage de patients présentant une rhinite vasomotrice idiopathique. Il semblerait exister une prédominance féminine (Settignano 1985 gC) et ces rhinites apparaîtraient plus volontiers après l'âge de 20 ans, en opposition avec l'âge inférieur à 20 ans des rhinites allergiques (Philip 1995). Il est donc probable que cette pathologie soit finalement un ensemble hétérogène de dysfonctionnement nasal chronique non identifiable à ce jour avec les moyens classiques disponibles pour le diagnostic d'une pathologie nasale (endoscopie, cytologie nasale, biologie sanguine, imagerie, anatomopathologie, microbiologie).

Physiopathologie

Elle est mal connue. Cependant, une dysrégulation neurovégétative est mise en avant avec une hypotonie sympathique et une hypertonie parasympathique associées à une libération de tachykinines par les fibres sensibles (Garay 2004 gC; Lal 2004 gC). Elles semblent survenir sur un terrain particulier, qui se traduit par une réactivité nasale accrue lors de circonstances particulières : activité physique et sportive, respiration, stress, activité sexuelle etc...

Le ou les mécanismes en cause sont méconnus. Certains ont proposé des tests de provocation comparatifs avec le sujet sain pour les identifier, sans permettre une différenciation incontestable : test à la Métacholine, test à la Capsaïcine, test à la Nicotine.

C. Rhinite intriquée (mixte)

Définition

C'est une rhinite dont les manifestations sont dues à l'association de plusieurs des mécanismes évoqués précédemment : rhinite allergique (IgE-dépendante) et inflammatoire non spécifique, provoquée, révélée ou aggravée par la chaleur, le froid, l'hygrométrie, les facteurs climatiques, les variations de luminosité, le stress, la pollution...

Épidémiologie - Physiopathologie

La rhinite peut être liée à des mécanismes à la fois allergiques et non allergiques. On peut parler de rhinite intriquée si les mécanismes sont indépendants. Elle représente 3% des rhinites non inflammatoires dans la série de Braun (Braun et coll. 1994 gC). Ainsi, les rhinites allergiques avec la persistance d'une inflammation minimale (entre les contacts allergéniques) sont exclues.

Exemples

Il existe de nombreux exemples de rhinites intriquées, parmi lesquels :

- Les rhinites professionnelles de sujets exposés à la fois à des agents de haut poids moléculaire (allergique) et de bas poids moléculaire (non allergique), ou à des agents impliqués dans les deux mécanismes (par exemple : isocyanates).
- Les rhinites allergiques chez la femme enceinte (rhinite gravidique).

La maladie allergique touche 20 à 30% des femmes en âge de procréer mettant cette pathologie au premier rang de celles qui compliquent la grossesse (Mazzotta et coll. 1999 gC). Chez les patientes présentant une rhinite allergique préexistante à la

grossesse, un tiers note une exacerbation des symptômes, un tiers ne note aucun changement de la symptomatologie, et un tiers signale une amélioration (Lippincott 1999 gC, Demoly et coll. 2003 gB). L'existence d'une rhinite allergique ne prédispose pas à l'apparition d'une rhinite au cours de la grossesse (Greenberger 2002 gB).

- Les rhinites allergiques polliniques avec persistance de symptômes en dehors de la saison (rhinite vasomotrice associée ?).

DIAGNOSTIC ET EXAMENS COMPLEMENTAIRES

ARBRE DÉCISIONNEL : du symptôme au diagnostic

A. Rhinite allergique

Diagnostic

Il est facile devant l'association de symptômes évocateurs dans les circonstances d'exposition aux allergènes. La confirmation de ce diagnostic, la recherche de co-morbidités et notamment d'un asthme associé doit être systématique. Des mises au point régulières sont éditées par les sociétés savantes. Nous suivons dans ce chapitre les données du dernier consensus OMS en date, intitulé ARIA pour Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (Bousquet et coll. 2001 gA, Bousquet et coll. 2003 gB).

Ce document représente une revue exhaustive jusqu'en 2001 sur la physiopathologie, l'épidémiologie, le diagnostic et le traitement de la rhinite allergique. Traitant des diagnostics différentiels, il aborde également les autres rhinites chroniques. Par ailleurs les publications parues en 2002 et 2003 sont intégrées.

Histoire clinique

L'interrogatoire d'un patient souffrant de rhinite apprécie l'intensité des symptômes et leur retentissement sur la qualité de vie. Il recherche les complications et/ou maladies éventuellement associées, tel que l'asthme. Il doit enfin rechercher la présence de symptômes évocateurs d'une allergie (prurit et conjonctivite associés, eczéma atopique dans les antécédents), les facteurs déclenchants (unité de temps, unité de lieu, modifications pendant les vacances et jours de repos...), l'effet des traitements éventuellement pris (médicament, éviction), l'environnement allergique ou non du patient (animaux, acariens, pollens, moisissures, tabagisme, environnement professionnel, hobbies...), les antécédents allergiques personnels et familiaux (bien que leurs valeurs prédictives soient faibles). Un diagnostic différentiel (d'autant plus vraisemblable que des symptômes atypiques tels qu'une obstruction nasale isolée ou unilatérale, une épistaxis, des douleurs de la face... sont présents) doit toujours être envisagé.

Le diagnostic d'allergie est posé devant la présence de symptômes évocateurs (prurit nasal, éternuements, écoulement nasal antérieur et/ou postérieur et obstruction nasale bilatérale) dans des circonstances (d'exposition allergénique) évocatrices.

Ainsi, dans la grande majorité des cas, le diagnostic de rhinite pollinique est « facile » pour l'allergie printanière aux pollens de graminées et l'allergie automnale aux pollens de

Composées et d'Ambrosiacées (dans la région Rhône-Alpes). Certains cas font plus difficilement évoquer une rhinite pollinique. La pollinisation des espèces qui fleurissent en hiver et au début du printemps est relativement variable d'une année à l'autre, et les symptômes surviennent ainsi à des périodes inconstantes. C'est le cas de l'allergie aux pollens de Cupressacées dans la région méditerranéenne où la floraison du cyprès s'étend de novembre à mars selon les années. Les symptômes sont souvent très intenses et mis sur le compte d'une rhinite aiguë virale.

L'allergie aux acariens est fortement envisagée si la rhinite est maximale le matin au lever, à l'automne ou lorsque le sujet fait son lit ou vide l'aspirateur et si la rhinite disparaît pendant les séjours en altitude (les acariens ayant besoin de chaleur et d'humidité pour se multiplier, ils ne peuvent survivre au delà de 1000-1200 mètres d'altitude). Dans certains cas précis, il peut apparaître clairement que le contact avec des animaux est responsable d'épisodes de recrudescence de la rhinite. L'unité de lieu existe alors avec les poussées de rhinite, de conjonctivite et parfois d'asthme lors de ces contacts.

L'allergie aux moisissures est fortement envisagée s'il existe des moisissures dans la maison et si la rhinite apparaît lorsque le sujet rentre dans les pièces concernées ou encore avant un orage.

Le diagnostic de rhinite professionnelle enfin, doit toujours être évoqué si le patient a fait le lien entre l'apparition de ses symptômes et son travail. En effet, les symptômes, au moins au début, sont rythmés par l'exposition professionnelle et sont donc présents (ou majorés) en semaine et disparaissent ou s'amendent pendant les week-ends et les vacances.

Ultérieurement le diagnostic est moins évident.

Il faut mettre en évidence les allergènes responsables (œuf, acariens de stockage, céréales de blé, orge, seigle, sarasin, soja, sésame, moisissures (*Aspergillus* et *Alternaria*), alpha-amylase, pollens), rechercher un asthme (fréquemment associé) et démontrer le rôle déclenchant du travail par des tests de provocation nasale réalistes.

Un questionnaire épidémiologique intégrant les données cliniques et les antécédents d'atopie personnels et familiaux a récemment été proposé (Annesi-Maesano et coll. 2002, gB) (Cf. Tableau D). Il permet d'établir un score de probabilité du diagnostic de rhinite allergique avec un seuil ayant une bonne valeur prédictive positive et négative (respectivement 84 et 74%).

Au total : le diagnostic de rhinite allergique, bien que souvent aisé, nécessite une consultation spécialisée dans les situations suivantes :

- 1- lorsqu'il existe un doute diagnostique : si les symptômes sont atypiques (épistaxis, douleurs faciales, unilatéralité) ou lorsque la réponse au traitement de première intention est incomplète ou lente
- 2- en cas d'asthme associé
- 3- lorsqu'une origine professionnelle est suspectée
- 4- lorsqu'une immunothérapie spécifique est envisagée.

Examen du nez et exploration ORL

Tout patient consultant pour une rhinite chronique doit avoir un examen des fosses nasales, au minimum sous la forme d'une rhinoscopie antérieure, quel que soit le médecin consulté. L'endoscopie nasale est fondamentale si les symptômes sont persistants ou atypiques (tels qu'une obstruction nasale isolée ou prédominante unilatérale, des troubles auditifs, des algies de la face, des troubles de l'olfaction persistants, des épistaxis) et si le sujet exerce une profession à risque de cancer (tels que les ouvriers du bois, du cuir, ou manipulant du chrome, du nickel ou des vapeurs toxiques). Le but de cet examen est de participer à l'enquête diagnostique et notamment de révéler un diagnostic différentiel ou associé.

Résultat :

Il n'existe aucune anomalie significative en dehors d'un oedème des cornets inférieur et moyen, plus souvent de la tête que de la partie postérieure, bilatéral mais pas forcément symétrique, recouvert de sécrétions claires. La couleur de la muqueuse nasale est variable : de rouge en cas d'inflammation aiguë, à lilas pâle ou rosée. Un examen radiologique complémentaire n'est pas nécessaire.

Parfois, l'examen révèle des anomalies qui n'excluent pas la possibilité d'une rhinite allergique, mais qui témoignent de complications ou de facteurs aggravants tels que :

- mise en évidence de pus au niveau d'un méat moyen évoquant une complication sinusienne infectieuse
- déviation septale majeure responsable d'une obstruction nasale fixe et asymétrique
- la présence de micro polypes dans le méat moyen

La cytologie nasale

Elle n'est pas nécessaire au diagnostic d'allergie en pratique quotidienne (l'allergie entraînant souvent une éosinophilie sécrétoire).

Exploration radiologique

Elle est nécessaire dès qu'il existe un doute diagnostique avec une tumeur ou une rhinosinusite. Elle ne se conçoit qu'après l'examen endonasal systématique, au mieux réalisé à l'aide d'optiques. Si elle est décidée, il faut préférer une tomodensitométrie qui va permettre une analyse précise des structures nasales et sinusiennes. En revanche, les images obtenues n'ont pas de spécificité et l'interprétation des clichés ne se conçoit qu'en complément des résultats de l'endoscopie nasale.

Démontrer l'allergie

Certains examens sont inutiles : numération formule sanguine, dosage des IgE totales. Les plus contributifs sont : tests cutanés, dosages d'IgE spécifiques, tests multiallergéniques de dépistage. Enfin, dans certains cas très particuliers, d'autres examens peuvent être demandés.

a. Numération des polynucléaires éosinophiles sanguins

L'hyperéosinophilie sanguine (éosinophiles supérieurs à 500/dl ou supérieurs à 5%) est rarement présente. Elle ne sert pas à démontrer l'allergie. Sa recherche systématique n'est pas recommandée. Des taux très élevés (supérieurs à 1500/dl) doivent faire rechercher un syndrome de Churg-Strauss, une péri-artérite noueuse, une aspergillose broncho-pulmonaire allergique, ou une parasitose par exemple.

b. Dosage des IgE totales sériques

Les patients atopiques peuvent avoir des taux d'IgE totales élevés, mais un taux normal ou même bas n'exclut pas l'atopie. Chez l'homme non atopique, les taux d'IgE sériques dépendent à la fois des méthodes de dosage et de l'âge des sujets. Il faut souligner que l'atopie n'est pas la seule cause d'élévation du taux des IgE, les déficits immunitaires acquis ou congénitaux portant sur les lymphocytes T, les parasitoses, le tabagisme ou les viroses respiratoires peuvent en faire autant. En raison de l'intérêt des tests multi-allergéniques (type Phadiatop) de dépistage, le dosage des IgE totales n'a aucune valeur dans le diagnostic de la composante allergique d'une rhinite. Ce n'est pas un test de dépistage : il ne doit donc plus être demandé dans ce but.

c. Les tests cutanés d'allergie

Dans les études publiées, la valeur prédictive (en référence à un avis d'experts) de l'histoire clinique seule pour poser le diagnostic de rhinite allergique est de 80 à 85% pour les allergènes saisonniers (et d'au moins 77% pour les allergènes perannuels) et passe à 97-99%

lorsque sont associés des tests cutanés d'allergie ou un dosage des IgE spécifiques. Ainsi, les tests cutanés d'allergie représentent l'élément de base et le premier temps du bilan allergologique.

Dans la pollinose isolée, lorsque l'histoire clinique est typique, les tests cutanés ne sont pas obligatoires (Bousquet et coll 2001).

Dans toutes les autres circonstances, ils doivent être systématiques pour l'établissement du diagnostic, la poursuite éventuelle du bilan et la mise en place correcte des mesures d'éviction allergéniques et du traitement.

Si le médecin a des compétences en allergologie, des tests cutanés doivent être réalisés en première intention et les résultats interprétés en fonction de l'histoire clinique.

Ils consistent à introduire un extrait allergénique purifié (au mieux standardisé) par voie percutanée (prick tests). Si les mastocytes cutanés du patient portent à leur surface des IgE spécifiques de cet allergène, ils dégranulent et entraînent une réaction de type urticarien dans les minutes qui suivent l'injection. Ces tests cutanés aux principaux pneumallergènes de la région sont très précis et fiables, si on les réalise de façon standardisée. Un apprentissage est donc nécessaire. La lecture du résultat des tests s'effectue 10 à 15 minutes après leur réalisation à la recherche de la triade de Lewis qui comporte une papule oedémateuse entourée par un halo érythémateux et un prurit. L'appréciation de la positivité immédiate d'un test cutané doit se faire par rapport à un témoin positif (1 ou 10 mg/ml d'histamine ou de dégranulant mastocytaire non spécifique tel que le phosphate de codéine à 9%) dont la négativité doit faire rechercher une cause (principalement traitement antihistaminique en cours, mauvaise technique de prick, extrait allergénique peu ou pas puissant), et également par rapport à un témoin négatif (diluant qui sert pour les allergènes testés). Toute positivité au site du témoin négatif (en général par traumatisme de l'aiguille) change l'interprétation des prick tests aux allergènes. Les antihistaminiques doivent être arrêtés quelques jours (5 pour les plus récents) avant la réalisation des tests. Toutes les autres classes de médicaments ayant une activité anti-histaminique peuvent négativer ces tests. La réponse aux tests cutanés varie avec l'âge. Ils sont de très petite taille avant l'âge de 5 ans, mais réalisables et interprétables dès l'âge de 3 mois. Un test au site de dépôt de l'extrait allergénique, d'au moins 3 mm de diamètre, avec un témoin négatif complètement négatif, reflète sans aucun doute une réaction immunologique, c'est-à-dire la sensibilisation : il est inscrit positif.

Il faut récuser l'équation tests cutanés positifs = allergie. Elle n'est pas exacte car plus de 25% des sujets (d'une population générale) ont des tests cutanés positifs sans aucune symptomatologie clinique. Ces sujets ont aussi des IgE spécifiques sériques, ce qui montre

que leur présence ne suffit pas à rendre un sujet symptomatique. Ainsi, si le patient présente une symptomatologie intermittente (saisonnaire) en accord avec les résultats des tests cutanés, il n'est pas utile de recourir à d'autres examens. En ce qui concerne les rhinites persistantes, il ne suffit pas d'établir que le patient est sensibilisé à tel ou tel allergène (c'est-à-dire qu'il a des tests positifs pour cet allergène) pour affirmer que la rhinite est allergique, mais il est indispensable, par l'interrogatoire, de prouver que la symptomatologie est réellement imputable à une allergie.

d. Dosage des IgE spécifiques sériques

Ce dosage est un complément de grande valeur qui ne saurait cependant remplacer les tests cutanés d'allergie, ni être réalisé en première intention ou même systématiquement. Ainsi, lorsque l'histoire clinique est parfaitement corrélée à la sensibilité cutanée du patient (cas d'une rhinite printanière avec tests cutanés positifs aux pollens de graminées), il n'est pas utile de confirmer le diagnostic par le dosage des IgE spécifiques. Leur recherche est surtout intéressante lorsqu'il existe une discordance entre l'allergène cliniquement suspecté et les résultats des tests cutanés, lorsque l'on veut rechercher une sensibilisation à un allergène rare, non disponible en test cutané ou lorsque les tests cutanés sont irréalisables (dermatose étendue) ou ininterprétables (traitement anti-histaminique impossible à arrêter).

La première technique de dosage utilisée ou RAST (Radio-Allergo-Sorbent test) est actuellement remplacée par les dosages immuno-enzymatiques (par exemple, CAP-ELISA). Depuis 1995, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) a mis en place un contrôle de qualité externe pour toutes les techniques de dosages sériques d'IgE. Avec des allergènes standardisés de qualité, la comparaison des dosages des IgE spécifiques avec les autres tests *in vivo* et *in vitro* montre que la présence d'IgE spécifiques est corrélée avec les tests de provocation nasale et avec les tests cutanés. Elle n'est cependant pas corrélée à la sévérité des symptômes, qui dépend en fait non seulement des IgE, mais aussi de la quantité de médiateurs libérés, de la réponse des organes cibles à ces médiateurs, et de l'hyperréactivité non spécifique. Leur sensibilité varie de 70 à 90% selon les allergènes et les études. L'avènement des allergènes recombinants devrait faciliter la standardisation de ces tests. Ainsi, l'allergène recombinant Bet v I utilisé *in vitro* permettrait de diagnostiquer plus de 95% des sujets allergiques aux pollens de bouleau ; de même, les allergènes recombinants Lol p I et Lol p 5, plus de 90% des sujets allergiques aux pollens de graminées.

Le dosage des IgE spécifiques n'est pas influencé par les médicaments et peut être réalisé chez des patients porteurs de dermatoses étendues ou de dermographisme, pour lesquels les tests cutanés d'allergie peuvent être impossibles à réaliser ou très difficiles à interpréter.

Ces tests présentent aussi des inconvénients : ils sont onéreux (B55) et un certain délai est nécessaire pour obtenir les résultats. La nomenclature 2004 des actes de biologie médicale interdit leur utilisation à titre de dépistage. Le dosage des IgE spécifiques au delà de cinq allergènes, ou le cumul avec un test multi-allergénique de dépistage, ne sont pas remboursés. le remboursement de plus de 5 pneumallergènes nommément prescrits et le cumul avec un test multi-allergénique de dépistage. Le laboratoire d'analyse doit obligatoirement mentionner la technique utilisée et le nom du fabricant.

e. Tests multi-allergéniques de dépistage

Ce sont des tests sériques basés sur une technique radio-immunologique ou immuno-enzymologique dépistant dans le sérum du patient les IgE spécifiquement dirigées contre les pneumallergènes les plus courants. Pour certains, la réponse est non qualitative et binaire (positif / négatif), pour d'autres, elle est semi-qualitative. Le patient souffrant de symptômes évoquant une allergie respiratoire et qui a un tel test positif présente très vraisemblablement des IgE aux pneumallergènes testés. S'il est négatif, l'allergie est peu probable. La spécificité et la sensibilité du test sont supérieures à 80-90%, donc bien meilleures que celles du dosage des IgE totales. Ces tests ont des limites car certains allergènes régionaux comme les pollens de cyprès et d'ambroisie, la blatte et les allergènes alimentaires peuvent ne pas être présents dans le kit utilisé.

Ces tests représentent donc la première approche diagnostique de l'allergie respiratoire pour le médecin sans compétence allergologique. Le praticien saura donc si son patient est allergique ou non et pourra alors le confier à un allergologue. Le dosage d'IgE spécifiques au hasard n'est pas recommandé. Les tests unitaires vis-à-vis d'allergènes multiples dans un même réactif ou sur un même support (CLA) ne sont pas des tests de dépistage. Ils ne sont pas cumulables avec les autres tests biologiques.

f. Test de provocation nasale

Les tests de provocation nasale avec des allergènes sont réservés à certaines situations difficiles comme le diagnostic de rhinite professionnelle. Ils nécessitent des équipes ayant une expérience et un environnement adaptés. L'indication, lorsque l'histoire clinique est fortement évocatrice et les tests cutanés et biologiques négatifs, reste théorique et ne se présente en pratique clinique que bien rarement. Ce test consiste au dépôt dans une narine de doses croissantes d'allergènes sous surveillance clinique des symptômes de rhinite et administration contrôle du diluant de ces allergènes. Les résultats du test sont évalués par un score clinique, par peak flow nasal et/ou rhinomanométrie...

g. Autres examens biologiques

D'autres examens sanguins immuno-allergologiques, comme les analyses, après mise en contact des cellules sanguines avec l'allergène, de marqueurs d'activation des basophiles par cytométrie de flux (CD63), la libération de cystéïnyl-leucotriènes (CAST ou *Cellular Allergen Stimulation Test*) ou d'activation des éosinophiles (*Eosinophil Cationic Protein*) ne sont pas validés.

L'analyse des sécrétions nasales (par mouchage, lavage, frottis ou brossage) montre de façon caractéristique une hyperéosinophilie. La découverte d'éosinophiles n'est pas synonyme d'allergie, puisqu'elle est retrouvée par exemple de façon caractéristique dans les NARES (*Non Allergic Rhinitis with Eosinophilic Syndrome*). La pratique de ces examens nécessite une expérience certaine de la part de l'opérateur et leur intérêt dans un but de mesurer l'inflammation nasale (avec dosage de médiateurs) reste à démontrer.

Rechercher un asthme

Les liens entre rhinite et asthme sont suffisamment **clairs et forts démontrés** pour rechercher de façon systématique un asthme devant une rhinite (et une rhinite devant un asthme).

L'interrogatoire d'un rhinitique, tout d'abord, doit s'attacher à demander s'il est (ou a été) asthmatique et s'il prend (ou a déjà pris) des médicaments de l'asthme. Il est facile de faire le diagnostic d'asthme lorsque l'on examine un patient en crise, présentant une dyspnée sibilante prédominant à l'expiration. La grande variabilité de l'obstruction bronchique explique cependant que nombre d'asthmatiques authentiques puissent être asymptomatiques lors de l'examen. Il faut alors s'attacher à démontrer que l'épisode est bien un asthme par l'interrogatoire, l'examen clinique et l'exploration fonctionnelle respiratoire. La présence au moins une fois sur trois chez le rhinitique d'une toux et/ou d'une gêne respiratoire, associée à la rhinorrhée postérieure et à l'obstruction nasale, rend le diagnostic parfois difficile. Cependant, dans ces cas, l'interrogatoire doit être minutieux à la recherche des autres symptômes d'asthme et des circonstances de déclenchement, parfois plus évocatrices et/ou en dehors des "poussées" de rhinite. Dans tous les cas, une consultation spécialisée permettra de trancher.

Les symptômes de l'asthme sont en fait multiples et peuvent varier en intensité. Ils associent de façon variable : une gêne respiratoire (pas toujours associée aux sifflements), améliorée après inhalation de β_2 -mimétiques, des sifflements ou sibilants (intermittents, s'aggravant à l'expiration, disparaissant de façon caractéristique après inhalation de β_2 -mimétiques), une toux (généralement non productive), améliorée après β_2 -mimétiques et/ou anti-

inflammatoires, une sensation d'oppression thoracique, voire une expectoration (en général peu abondante). Une de leurs caractéristiques est la variation en intensité et dans le temps, en fonction de la présence ou non de facteurs déclenchants tels que les infections respiratoires, les facteurs physiques (exercice, rires, pleurs, agitation...), et les irritants (fumées, aérosols, fortes odeurs...) et leur présence préférentiellement la nuit (avec des réveils nocturnes) ou au petit matin. L'examen clinique d'un patient asthmatique peut être normal, et particulièrement entre les crises. De façon caractéristique peuvent être retrouvés : des sibilants diffus (prédominants à l'expiration) ou plus rarement une distension voire une déformation thoracique.

L'exploration fonctionnelle respiratoire est l'examen qui permet la meilleure approche diagnostique de l'asthme. Il faut la demander à chaque fois que le diagnostic d'asthme est suspecté. Elle est de plus indispensable afin d'apprécier la sévérité de l'asthme et d'en assurer la surveillance. La caractéristique principale de l'asthme est la variabilité de l'obstruction bronchique. Chez certains patients, cette variabilité peut être très importante et avoir lieu sur de courtes périodes, d'où l'intérêt de multiplier ce type de test. La répétition de tests simples est plus importante que la réalisation de tests compliqués. Bien qu'il existe de nombreux tests sophistiqués de la fonction respiratoire, les valeurs obtenues avec une courbe débit-volume, avant et après inhalation de bronchodilatateurs et comparées aux valeurs théoriques (pour l'âge, le sexe et la taille du patient), donnent le plus d'informations. En dehors des crises, la fonction respiratoire peut être normale ou présenter un déficit marqué au début sur les petites voies aériennes (DME ou débit médian, correspondant au débit maximum expiré après expulsion de la moitié du volume de la capacité respiratoire forcée) et pour un asthme plus sévère, par une altération du VEMS (Volume expiratoire maximum en 1 seconde ou volume expulsé pendant la première seconde d'une expiration forcée est la valeur la plus utile, explorant les grosses bronches). Le temps essentiel est la recherche de la réversibilité de l'obstruction bronchique après inhalation de β_2 -mimétiques à courte durée d'action (ou d'atropiniques de synthèse). Une amélioration de plus de 12% du VEMS en l'absence de tabagisme (par rapport aux valeurs de base) est évocatrice du diagnostic d'asthme, mais une absence d'amélioration ne permet pas d'éliminer le diagnostic. Un test aux corticoïdes peut alors être réalisé, principalement afin de différencier une bronchopneumopathie chronique obstructive (post-tabagique) d'un asthme. La prednisolone est donnée per-os, à la dose de 0,5 mg/kg/jour pendant deux semaines avec éventuellement mesure bi-quotidienne du débit de pointe et surtout mesure du VEMS à la fin de la période d'essai. Une amélioration de plus de 12% et/ou de plus de 200 mL de ces paramètres est en

faveur du diagnostic d'asthme (Ref). En l'absence de spirométrie ou au préalable à une spirométrie, le débit de pointe (DEP) ou peak-flow des anglosaxons, peut être mesuré aisément au cabinet d'un médecin non pneumologue. Il est le test de mesure de la fonction respiratoire le plus simple. Le DEP est un reflet de la sévérité de l'obstruction bronchique des grosses voies aériennes. Il peut être totalement normal chez des patients qui n'ont qu'une obstruction, même marquée, des petites voies aériennes. Il permet d'apprécier la sévérité et l'activité (stabilité) de l'asthme. Il est très dépendant de l'effort mais relativement reproductible chez un même patient, si celui-ci réalise correctement les mesures. Outre la valeur d'un seul DEP, la différence entre plusieurs DEP du matin et du soir (en général plus élevé), est importante. Une variabilité du DEP supérieure à 20% est considérée comme anormale.

Si tous ces examens sont normaux et que l'histoire clinique est fortement évocatrice d'un asthme, on s'aidera de la recherche d'une hyperréactivité bronchique (HRB) non spécifique à l'histamine ou à la métacholine. Sa valeur pronostique à l'échelon individuel (et donc son utilité dans le suivi d'un asthmatique) est controversée. De même, la présence isolée d'une HRB chez un rhinitique ne doit pas faire poser le diagnostic d'asthme. En fait, seuls l'interrogatoire et la spirométrie poseront le diagnostic et décideront de la nécessité d'un traitement spécifique. La discussion théorique de la présence ou non d'un asthme chez le rhinitique avec une HRB isolée n'a pas d'implication en pratique ; d'ailleurs de nombreux fumeurs et sujets au décours et dans les semaines suivants un épisode respiratoire viral ont une HRB non spécifique et ne sont pas asthmatiques.

B. Rhinite non allergique

I. Rhinite inflammatoire à éosinophiles

Diagnostic

L'allure est celle d'une rhinite chronique, d'évolution sub-aiguë, perannuelle, apériodique. Les symptômes associent la sensation d'obstruction nasale à des troubles olfactifs (hyposmie, anosmie). Des paroxysmes sont fréquents sous la forme de rhinorrhée profuse aqueuse, d'éternuements en salve et d'un prurit nasal. Les céphalées ne sont pas exceptionnelles.

Endoscopie nasale

Il n'y a pas d'aspect spécifique : hypertrophie, œdème diffus, voire micropolypes sont possible selon la définition initiale. Les sécrétions claires sont abondantes donnant un aspect luisant hypersecrétant à la muqueuse souvent pâle.

L'endoscopie nasale peut s'avérer normale (Moneret-Vautrin et coll. 1992 gC). Elle est indispensable pour différencier une polypose.

Examens complémentaires

Éliminer l'allergie

Les tests allergiques cutanés et le dosage des IgE spécifiques sont négatifs ou sans concordance avec la clinique.

Cytologie nasale

Son résultat est à l'origine de la définition initialement proposée. Elle fait découvrir la richesse du mucus en éosinophiles (> 20 %) sur deux prélèvements successifs des fosses nasales droite et gauche, en l'absence de tout traitement corticoïde local.

En pratique quotidienne, du fait de difficultés méthodologiques et de disponibilité, ce test n'est pas indispensable. Le diagnostic doit alors s'appuyer sur d'autres critères, et notamment l'histoire clinique, la négativité des tests allergologiques, l'endoscopie et l'imagerie.

Imagerie

L'examen tomodensitométrique est non spécifique, montrant des opacités ethmoïdales plus ou moins diffuses. Il peut aussi être normal.

Rechercher un asthme

Cette rhinite est parfois associée à un asthme, non IgE-dépendant (19 % des cas selon Purrello D'ambrosio), l'hyperréactivité bronchique touche, selon Moneret-Vautrin deux NARES sur trois, mais elle est diversement appréciée dans la littérature.

2. Rhinite non inflammatoire :

2.1. Rhinites d'origine extrinsèque

2.1.1. Rhinite médicamenteuse

2.1.1.a Rhinite aux décongestionnants nasaux

Diagnostic

Le tableau clinique est dominé par une obstruction nasale bilatérale plus ou moins associée à une rhinorrhée. À l'examen, on note la congestion bilatérale des cornets inférieurs ne respectant pas l'alternance du cycle nasal avec un aspect rouge, sombre, dépoli de la

muqueuse. Parfois les modifications muqueuses sont intenses avec une hypertrophie muqueuse majeure, une hypervascularisation, une hypersécrétion diffuse.

La prise répétée du décongestionnant conduit à une surconsommation, qui dans les formes majeures se traduit par une totale inefficacité du vasoconstricteur malgré des prises répétées.

La recherche d'une pathologie nasale sous-jacente (morphologique, allergique) doit être systématique. Cette pathologie peut modifier la séméiologie, en particulier chez le patient allergique.

2.1.1.b. Rhinite à l'aspirine

Il est classique de décrire une obstruction nasale associée à une rhinorrhée séreuse plus ou moins abondante.

Le mode de déclenchement est le principal argument en faveur du diagnostic (Swierczynska et coll. 2003 gA).

Examens complémentaires.

Des tests de provocation sont décrits pour assurer le diagnostic. Ils sont en pratique peu réalisés car la méthodologie et les risques de troubles respiratoires ou cardiovasculaires justifient des structures spécialisées.

2.1.1.c. Autres rhinites médicamenteuses

Il n'y a pas de description précise pour ces rhinites. La survenue de symptômes tels qu'obstruction nasale, rhinorrhée, éternuements lors de la prise médicamenteuse conduit à rattacher cette symptomatologie au produit suspecté. Les symptômes les plus fréquents sont l'obstruction nasale et la rhinorrhée. L'examen clinique est sans particularité.

Examens complémentaires

Il n'y a pas d'examen complémentaire spécifique.

2.1.2. Rhinite liée à l'alimentation

2.1.2.a Rhinite congestive à l'éthanol

Diagnostic

La consommation d'éthanol, quelle qu'en soit la forme (vin, bière, alcool) conduit à une rhinite congestive et à une perte des fonctions du cycle nasal, pendant la durée de la congestion. Il en résulte une obstruction nasale, des céphalées, une sécheresse nasale, une respiration buccale.

Examens complémentaires

Des tests de provocation sont possibles.

2.1.2.b Rhinite par histamino-libération non spécifique

Diagnostic

La symptomatologie se résume le plus souvent à une rhinorrhée et/ou à une sensation de congestion nasale au cours ou au décours immédiat de l'ingestion de certains aliments riches en histamine (poisson, chocolat...) ou susceptibles de libérer une grande quantité d'histamine à partir de l'histidine, son précurseur, par décarboxylation.

L'endoscopie nasale est sans élément caractéristique.

Elle est rare en tant que rhinite isolée, le plus souvent associée à des manifestations cutanées (urticaire) et/ou pulmonaires (bronchospasme).

Examens complémentaires

Dans les formes isolées, la demande d'examens allergologiques n'est pas utile. La demande est orientée par l'histoire clinique. Les tests allergologiques sont négatifs ou sans concordance avec la clinique.

2.1.3. Rhinite professionnelle non allergique

Interrogatoire

Il est déterminant. Il permet de relier la symptomatologie à l'activité professionnelle et de définir le ou les facteurs responsables (poste de travail, fiches INRS, ...). La tenue d'un journal de bord est une aide supplémentaire au diagnostic.

Si la rhinite professionnelle peut être due à des réactions allergiques, le mécanisme est irritatif. Pour ces formes irritatives, le diagnostic est plus délicat. Dans de nombreux cas, la symptomatologie nasale est rarement isolée et les symptômes oculaires ou broncho-pulmonaires sont fréquemment associés.

Le point délicat est de s'assurer de la relation entre les symptômes et l'activité professionnelle. Cette démarche est souvent difficile car de nombreux facteurs peuvent interférer : tabac, allergie... La disparition des symptômes à l'arrêt de l'activité (congés, mutation) est utile à rechercher même si elle ne permet pas de distinguer les formes allergiques.

Les substances ayant été signalées à l'origine de rhinites professionnelles sont nombreuses. Les agents chimiques : colle, résine-epoxy, isocyanates, glutaraldéhyde sont parmi les plus courants. La liste est cependant sujette à discussion, car la responsabilité directe de la toxicité dans la rhinite est souvent difficile à démontrer.

Les tests diagnostiques ne sont pas standardisés et parfois l'éviction demeure le seul test diagnostique à envisager.

Examen endonasal

Il permet d'observer des lésions dont les caractéristiques sont variables selon l'agent irritant (rougeur, perforation, croûtes, hypersécrétion...).

Examens complémentaires

Les tests de provocation nasale sont importants dans le diagnostic de rhinite professionnelle et un sous-comité de l'ICOANA (International Committee on Objective Assessment of the Nasal Airways) a proposé des lignes de conduite pour les tests de provocation nasale concernant les indications, la technique et l'évaluation des tests (Malm et coll. 2000 gA). Ils doivent être pratiqués avec un test objectif de mesure des modifications des paramètres nasaux après exposition à l'allergène : la rhinomanométrie est le test préconisé par la plupart des équipes (Petrick 2003 gC, Slavin 1999 gC, Siracusa et coll. 2002 gC, Slavin 2003 gC). Ses inconvénients et ses limites sont les mêmes que lorsqu'elle est réalisée dans les autres types de rhinites (Hellgren et coll. 2003 gC).

Certains (Drake-Lee et coll. 2002 gC) réalisent une rhinométrie acoustique et préconisent la réalisation de tests olfactifs. La surveillance des PNIF pendant et en dehors du travail n'a pas encore été validée.

Éliminer l'allergie

Les tests allergiques cutanés et le dosage des IgE spécifiques sont négatifs ou sans concordance avec la clinique. Ils peuvent être utiles lorsque le mécanisme de la rhinite professionnelle est IgE-dépendant, ou si une forme intriquée est suspectée (Petrick 2003 gC, Hellgren et coll. 2003 gC, Siracusa et coll. 2002 gC).

La recherche d'un asthme est systématique.

2.1.4. Rhinite et environnement

Clinique

C'est une rhinite perannuelle ou sporadique dont la caractéristique est d'apparaître dans des circonstances que le patient ou l'interrogatoire identifie. Il peut s'agir de l'exposition à des odeurs fortes, au froid, à des changements climatiques, à des irritants dont la fumée de tabac, à la lumière, poussières (etc...).

Le tableau clinique comprend une congestion nasale et/ou une hypersécrétion pouvant aller jusqu'à la rhinorrhée profuse. Il est possible de distinguer parmi les patients des sécréteurs prédominants ou exclusifs *versus* des obstrués prédominants ou exclusifs. L'obstruction nasale apparaît un signe globalement prédominant dans l'étude de Lindberg (Lindberg 1993)

par rapport à la rhinorrhée. Les éternuements et irritations oculaires tels qu'on les rencontre dans les rhinites allergiques sont nettement moins fréquents.

Des modifications environnementales et/ou un journal de bord sont une aide supplémentaire au diagnostic.

Examens complémentaires

Il n'y a pas d'examens complémentaires spécifiques pour ce groupe de rhinites. L'endoscopie nasale peut être normale ou révéler une congestion nasale plus ou moins diffuse : elle élimine les autres diagnostics.

2.2. Rhinites d'origine intrinsèque

2.2.1. Rhinite hormonale

Rhinite et grossesse

La rhinite de la grossesse survient en général après le premier trimestre, s'aggrave pendant le troisième trimestre, et disparaît en général dans les deux semaines qui suivent l'accouchement (Lippincott 1999 gC, Ellegard et coll. 2000 gB, Ellegard 2004).

Interrogatoire

L'obstruction nasale est bilatérale surtout en fin de grossesse.

Elle est définie par la présence d'une congestion nasale durant au moins 10 jours pour certains (Greenberger 2002 gB), 6 semaines pour d'autres (Ellegard et coll. 2000 gB, Rambur 2002), non expliquée par une infection des voies respiratoires supérieures ou par une allergie.

Le diagnostic clinique de rhinite chez la femme enceinte n'a rien de spécifique (Mazzotta et coll. 1999 gC) ; il semble toutefois que la congestion nasale soit au premier plan ce qui explique l'obstruction nasale majeure dont se plaignent les patientes.

Endoscopie nasale

Une congestion des deux cornets inférieurs est l'anomalie la plus souvent signalée.

Examens complémentaires

La plupart des équipes préconisent d'attendre la fin de la grossesse, si la rhinite persiste, pour compléter l'enquête étiologique (Zacharisen 2000 gC, Blaiss 2003 gC, Incaudo 1987 gC, Palmer 2002 gC).

2.2.2. Rhinite liée au vieillissement

Elle se traduit par une rhinorrhée séreuse chez un sujet de plus de 70 ans, parfois augmentée lors de la prise de repas chaud (Zacharisen 2000 gC). Le diagnostic repose sur l'absence d'autre étiologie. L'endoscopie nasale est sans particularité.

Examens complémentaires

Il n'y a pas d'examen complémentaire spécifique pour identifier cette rhinite.

2.2.3. Rhinite positionnelle

Diagnostic

Il s'agit d'une pathologie muqueuse dont la symptomatologie se résume à une obstruction nasale bilatérale ou à bascule, sans anomalie olfactive. Une rhinorrhée postérieure est fréquemment associée. La présence d'un facteur positionnel dans le déclenchement ou l'entretien de l'obstruction est l'élément déterminant pour le diagnostic.

Endoscopie nasale

Elle permet de retrouver en décubitus une congestion globale ou localisée des cornets inférieurs, sans autre anomalie muqueuse. Cette congestion est presque toujours réversible après pulvérisation de vasoconstricteurs.

Examens complémentaires

Ils ne sont le plus souvent pas utiles car l'endoscopie nasale et la symptomatologie positionnelle sont suffisantes pour renforcer la suspicion diagnostique.

La rhinomanométrie avec des manœuvres positionnelles (position assise, décubitus) renforce le diagnostic (Frêche 1996).

2.2.4. Rhinite atrophique

Diagnostic de l'ozène

La plainte est souvent une sensation d'obstruction nasale associée à la présence de nombreuses croûtes et une sensation de nez sec. La cacosmie est fréquente.

Les troubles olfactifs voire une anosmie ne sont pas rares (Moore 2001).

Examen endonasal

L'examen met en évidence un nez « vide », caractérisé par des fosses nasales anormalement vastes, avec un tissu caverneux turbinal absent, des croûtes et une odeur nauséabonde.

L'atteinte est le plus souvent diffuse touchant toutes les structures endonasales. La présence de sécrétions mucopurulentes faisant issue des différents méats n'est pas rare.

Examen complémentaire

La biopsie nasale est ~~souhaitable~~ recommandée car elle permet l'élimination d'autres pathologies douteuses. L'atrophie des structures glandulaires associée à une métaplasie épithéliale et des lésions d'endartérite oblitérante sont évocatrices du diagnostic (Moore 2001).

La bactériologie est fréquemment révélatrice de la présence de *K. ozonae*, mais d'autres germes peuvent également être présents : *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*. Il existe une corrélation importante entre le diagnostic d'ozène et la présence de cultures positives pour *Klebsiella ozonae* (Ferguson 1990 gB).

Tomodensitométrie

Elle ~~n'est pas indispensable, sauf en cas de chirurgie~~ est recommandée en cas de doute diagnostique. Elle confirme une atrophie muqueuse diffuse ou des cornets et une hypoplasie des cavités sinusiennes et des structures turbinales (Pace-Balzan 1991).

Les rhinites atrophiques secondaires

Les atrophies post-turbinectomie : la symptomatologie nasale se résume à une sensation d'obstruction nasale plus ou moins associée à une sécheresse nasale. L'examen montre les modifications anatomiques qui correspondent à l'absence des structures turbinales ou des reliefs de la paroi nasale. De nombreuses croûtes sont observées ainsi qu'une sécheresse au niveau du cavum. Une relation claire de cause à effet entre une résection de tissu turbinal inférieur et la rhinite n'est pas démontrée (Moore 1995, Martinez 1983, Courtiss 1990 gC, Ophir 1992). Nous manquons d'études randomisées prospectives sur le long terme couplant une mesure du tissu réséqué et le suivi.

Des anomalies muqueuses et sécrétoires sont également observés après radiothérapie. Elles s'accompagnent souvent de synéchies. La plainte principale est une obstruction nasale associée à des croûtes endonasales plus ou moins nauséabondes. Ces anomalies s'observent d'autant plus qu'une large résection chirurgicale a été associée, mais elle s'observe également en cas de radiothérapie exclusive.

2.2.5. Rhinite vasomotrice primitive

Clinique :

La symptomatologie est non spécifique. Elle se résume souvent en une sensation de congestion nasale plus ou moins associée à des sensations de pesanteur faciale. Il n'y a pas d'anomalie caractéristique à l'endoscopie nasale.

Le diagnostic est fait par élimination après avoir envisagé toutes les rhinites précédemment décrites.

Examens complémentaires

La négativité des tests allergologiques, l'absence de facteurs irritants ou de facteurs déclenchants spécifiques amènent à conclure à ce diagnostic.

C. Rhinite intriquée (mixte)

Diagnostic

La symptomatologie clinique associe de façon variable, rhinorrhée, obstruction nasale, éternuements, prurit et plus rarement troubles de l'odorat. Les facteurs déclenchants peuvent faire évoquer une étiologie allergique : unité de temps, de lieu et d'action pour une pollinose par exemple. Des facteurs non spécifiques sont impliqués dans la symptomatologie non pollinique, perannuelle, non IgE-dépendante : chaud, froid, facteurs climatiques, facteurs professionnels, climatisation....)

Examens complémentaires

Après un examen ORL systématique, le bilan allergologique est toujours nécessaire tant pour le diagnostic positif que pour le diagnostic différentiel : tests cutanés, IgE spécifiques.

Le test de provocation nasale aux allergènes suspectés est indiqué en cas de discordance entre la clinique, les tests cutanés, les IgE spécifiques. Il permet de limiter au maximum le classement abusif de certaines rhinites allergiques ou non allergiques en rhinites intriquées. La prévalence de ces dernières paraît largement tributaire de la pertinence du bilan allergologique.

La tomodensitométrie n'est que rarement utile en dehors d'un doute diagnostique souvent résolu par l'endoscopie nasale.

LEXIQUE DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

I. L'endoscopie nasale

Elle est réalisée à la consultation avec ou sans préparation des cavités nasales. Une optique rigide ou un nasofibroscope sont utilisés. L'examen est effectué sur un patient en position assise ou en décubitus.

L'appareillage doit être entretenu et désinfecté après chaque examen ; le coût moyen d'une optique est 3 000 € et celui d'un fibroscope sans canal opérateur 8 000 €. La cotation en 2005 est K15.

L'examen comprend l'analyse de l'architecture des cavités nasales : septum nasal ; cornets inférieur et moyen, recessus ethmoïdo-sphénoïdal. L'aspect de la muqueuse est analysé : œdème, congestion, polype, hypertrophie localisée ou diffuse. La couleur de la muqueuse varie de l'œdème translucide à la rougeur diffuse, tous les intermédiaires sont possibles. La présence, la nature et le siège des sécrétions sont précisés.

2. La cytologie nasale

Le principe est de recueillir les sécrétions nasales afin de déterminer les composants cellulaires dans le mucus, à distance ou en dehors de tous traitements anti-inflammatoires (corticoïdes ++). Il n'y a pas à ce jour de méthode de référence. Pour certains le recueil se fait par mouchage avec ou sans instillation de soluté ; pour d'autres un lavage dont la quantité est standardisée précède le recueil par aspiration ; pour d'autres un brossage. Le liquide recueilli est ensuite centrifugé avec ou sans ajout de mucolytiques ou de solution isotonique. Le culot est ensuite mis sur une lame après éventuellement des colorations. La méthode de comptage utilise des systèmes de quantification divers. Le résultat est exprimé en pourcentage de population cellulaire par rapport au nombre total de cellules observées dans un ou plusieurs champs dont les caractéristiques sont standardisées. Cette diversité de procédés conduit actuellement à une impossibilité de standardisation de cette technique. Il est classique lorsque l'examen est pratiqué de centrer la recherche sur le nombre d'éosinophiles présents dans les sécrétions par champs observés au microscope. [Pour la rhinite inflammatoire à éosinophile, le seuil classiquement retenu est un pourcentage supérieur à 20% d'éosinophiles sur l'ensemble des leucocytes](#)La norme classiquement

~~retenue est un pourcentage inférieur à 20% d'éosinophiles sur l'ensemble des cellules inflammatoires.~~

Le coût de l'examen est assimilé à un frottis cellulaire, soit B20.

3. La rhinomanométrie

Elle consiste à mesurer le débit d'air et les résistances nasales lors de la respiration nasale. Plusieurs techniques sont possibles. La technique disponible pour le clinicien est la rhinomanométrie antérieure active. Cette technique peut être réalisée en consultation, chez un patient assis ou en décubitus au repos ou après pulvérisation de vasoconstricteurs, ou après stimulation allergénique ou chimique, après effort ou manœuvre mécanique sur la valve nasale. Cette exploration a fait l'objet d'une accréditation par un comité de standardisation pour la rhinomanométrie.

Les résultats sont exprimés sous la forme d'un graphique et d'une valeur des résistances nasales. La valeur normale est comprise entre 0.3 et 0.6 (Pascal/cm³/s) avec un débit de 150 cm³/seconde. Lorsque des tests de provocation sont réalisés, une augmentation de 30 à 40% des résistances est observée.

La cotation en 2005 est de K15, après entente préalable.

4. La rhinométrie acoustique

La méthode consiste à mesurer des sections de surface des cavités nasales. Le principe est d'envoyer une stimulation sonore puis à recueillir les variations dues aux obstacles qu'elles rencontrent dans la cavité nasale. L'appareillage comprend un système de production de « clicks sonores » et d'enregistrement et une pièce intermédiaire qui se place à l'entrée de la cavité nasale. Le résultat est exprimé sous la forme d'un graphique et d'une valeur de surface. La fiabilité de l'examen est considérée satisfaisante pour la partie antérieure des cavités nasales ; en revanche, l'exploration de la portion postérieure n'est pas satisfaisante. Il n'existe pas de standardisation de l'examen. Le coût de l'appareil est d'environ 6 000 euros. La durée de l'examen est d'environ 15 minutes si aucun test de provocation est réalisé. Il n'y a pas actuellement de cotation à la nomenclature.

5. Le peak nasal inspiratory flow : PNIF nasal

Il consiste à mesurer le débit inspiratoire maximum des cavités nasales. L'examen s'effectue à la consultation sur un patient assis ou debout. La mesure se fait à l'aide d'un masque nasal et d'un débit-mètre. Le patient doit réaliser une inspiration maximale après une expiration normale. Deux mesures sont faites.

Il n'y a pas d'index de valeur normale totalement défini pour la population générale, mais habituellement le débit est supérieur à 80 litres/mn. La mesure obtenue est en fait propre à chaque patient, à corrélérer avec la sensation de gêne nasale qu'il décrit, elle est surtout utile pour le suivi du patient. Le coût de l'appareil est d'environ 45 €. Il n'y a actuellement pas de cotation à la nomenclature.

La durée de l'examen est de 5 minutes.

6. La biopsie nasale

Elle est effectuée à la consultation après anesthésie locale.

Elle peut être réalisée au fauteuil ou en décubitus, à l'œil nu ou sous guidage optique selon la taille et la localisation de la lésion biopsiée. Pour un examen anatomopathologique standard le prélèvement est transporté au laboratoire en milieu humide sans fixation pour un examen direct après coloration.

7. Le prélèvement pour examen bactériologique

Il se fait en consultation. Il doit être minutieux pour éviter toute contamination. Il peut se faire par micro-aspiration ou écouvillonnage ; le renfort d'un guidage optique permet de réduire le risque de contamination à l'entrée du vestibule narinaire. Le coût du prélèvement dépend du matériel utilisé.

8. Le test de clairance mucociliaire

L'analyse du transport mucociliaire peut se faire à l'aide d'un colorant ou d'une particule de saccharine déposés sur la tête du cornet inférieur. Le sujet est assis, la tête est immobile, plaçant le plan du plancher nasal parallèle au plancher du sol. Le test se fait à la consultation, à température ambiante. La respiration est régulière sans reniflement ou inspiration forcée. Le temps normal du transport jusqu'au cavum est de moins de 30 minutes. Ce test est un préalable intéressant avant d'envisager des examens coûteux tels que le recours à l'étude de

l'activité ciliaire sur brossages ciliaires en microscopie à contraste de phase, de l'ultrastructure ciliaire avec la microscopie électronique ou de la clairance mucociliaire isotopique (CMC).

9. Les techniques d'imagerie

a) La radiographie standard

Cet examen n'est pas recommandé dans l'exploration d'une rhinite chronique.

b) La tomodensitométrie (scanner)

Elle permet une exploration précise des structures nasosinusiennes. La durée de l'examen est d'environ 15 minutes. Les logiciels de reconstruction permettent une acquisition de qualité des images à partir d'un examen de référence en coupes transversales (parallèle au plancher nasal). La spécificité des images est pauvre. Son intérêt réside dans les cas où il persiste un doute diagnostique.

Coût d'un scanner des fosses nasales et des sinus :

Z19 (30,71 euros en janvier 2004) + forfait technique, qui est fonction de la machine (pour donner un exemple : 105,19 euros à l'hôpital Robert Debré en janvier 2004). En cas d'injection de produit de contraste, il faut ajouter K5 (9,6 euros en janvier 2004).

10. Les tests olfactifs

Les tests accessibles à la consultation sont cliniques, sous la forme de reconnaissance de substances liquides ou solides préalablement identifiées.

L'olfactométrie semi quantitative peut se faire à l'aide de flacons ou capsules à gratter de substances présentes à des concentrations différentes.

Cet examen n'est pas réalisé en routine et demeure encore restreint aux centres particulièrement spécialisés.

PRINCIPES THERAPEUTIQUES

LEXIQUE DES DIFFERENTS TRAITEMENTS DISPONIBLES

(Liste non exhaustive)

I. Médicaments locaux

I.1. Solutions nasales

Sérum physiologique, eaux thermales, solutés hypertoniques

Ces solutions peuvent être utilisées en nébulisation ou en irrigation.

Les nébulisations se font avec de petits volumes de solution. Elles ont pour but de réhydrater les croûtes et les sécrétions nasales, très hydrophiles, pour en faciliter l'évacuation par mouchage, reniflement ou aspiration.

Les irrigations nasales se font avec de grands volumes de solution à température ambiante (10 cc chez le nourrisson, pouvant aller jusqu'à 100 cc chez l'adulte) (encadré I). Elles balayent les sécrétions vers l'arrière des fosses nasales et le pharynx où elles sont dégluties, crachées ou évacuées par divers moyens physiques. Les irrigations nasales ont surtout prouvé leur efficacité dans les affections rhinosinusiennes aiguës et chroniques, mais elles sont aussi intéressantes pour libérer les fosses nasales des croûtes ou des sécrétions qui ont pu s'y former, que ce soit dans les rhinites atrophiques, en post-opératoire ou après irradiation (Brown 2004 gB).

Le mécanisme d'action des irrigations nasales n'est pas complètement élucidé. Il y a un effet mécanique de balayage et d'entraînement des sécrétions, mais aussi des allergènes et des médiateurs de l'inflammation présents dans le mucus nasal. Les résultats *in vivo* des solutés hyper- et isotoniques sur le battement ciliaire sont discordants d'une étude à l'autre.

La tolérance des irrigations nasales est habituellement excellente, même si certains patients signalent des désagréments comme une sensation de brûlure ou d'irritation locale.

Plusieurs études récentes font état de la supériorité des solutés hypertoniques sur les solutés isotoniques habituellement utilisés (Garavello et coll. 2003 gB, Homer et coll. 2000 gC, Parsons 1996 gC, Shoseyov et coll. 1998 gB, Talbot et coll. 1997 gC). Le fait de tamponner la solution avec du bicarbonate a l'avantage de fluidifier les sécrétions nasales (Brown 2004 gC). Ces irrigations nasales peuvent être effectuées avec différentes solutions dont les eaux thermales qui se différencient par leur composition chimique.

Certaines sont plus particulièrement soufrées, d'autres bicarbonatées. Si leur composition est parfaitement connue, leur effet précis sur la muqueuse nasale n'a pas donné lieu à des

travaux spécifiques chez l'homme. Cette absence de document rend délicat tout jugement définitif sur l'intérêt de leurs propriétés respectives et les indications propres à chaque rhinite chronique.

Encadré : Technique du lavage nasal

Elle doit être parfaitement réalisée. Plusieurs méthodes sont proposées.

Chez le grand enfant et l'adulte, la technique la plus simple consiste à instiller la solution dans chaque fosse nasale et à la chasser lors d'une expiration. La méthode classique consiste après une grande inspiration, à instiller la solution à l'aide d'une seringue ou d'une pipette dans la fosse nasale. Le patient est assis tête penchée vers l'arrière, l'orifice narinaire projeté au zénith. Pendant l'instillation, le patient répète le phonème Ké,Ké,Ké pour occlure en arrière la cavité nasale et mobiliser la solution. En fin de seringue ou de pipette, le liquide est rejeté par une forte expiration.

Chez le nourrisson et le jeune enfant

Le lavage ne doit pas être effectué après un repas car il risque de faire vomir. Il est préférable de le faire au contraire avant les repas car la libération des fosses nasales facilitera l'alimentation.

Le nourrisson doit être en décubitus dorsal. Sa tête est tournée d'un côté et quelques cc de la solution prévue (sérum physiologique, eau thermale, eau de mer désodée ou autre) sont instillées dans la narine la plus haute. Une partie du liquide ressort par la narine la plus basse ou par les deux narines, en balayant les sécrétions présentes dans les fosses nasales.

L'opération est répétée de l'autre côté.

1.2. Corticoïdes locaux

L'efficacité anti-inflammatoire des glucocorticoïdes résulte de leur capacité d'action sur la majeure partie des cellules impliquées dans la réaction inflammatoire, notamment allergique, et sur la synthèse de nombreux médiateurs de l'inflammation (Mygind et coll. 2001 gA, Bousquet et coll. 2001 gA). Ces multiples actions font des corticoïdes par voie nasale les anti-inflammatoires de référence dans les rhinites allergiques ou non. L'administration par voie intranasale permet d'obtenir des concentrations locales élevées avec un risque minime d'effets indésirables systémiques.

Leur efficacité est indéniable sur l'ensemble de la symptomatologie nasale de la rhinite allergique perannuelle : diminution de l'obstruction nasale, des éternuements, du prurit nasal, de la rhinorrhée. Leur utilisation entraîne une amélioration de la qualité de vie des patients évaluée avec une échelle de qualité de vie spécifique de la rhinite allergique comme l'échelle RQLQ, ou non spécifique comme l'échelle SF-36. Leur efficacité est globalement supérieure à celle des anti-H1 (Nielsen 2003 gA, Kaszuba et coll. 2001 gB, Weiner et coll. 1998 gA, Yanez et coll. 2002 gA) pour les symptômes nasaux, mais du même ordre sur les manifestations oculaires. De plus, ils sont efficaces sur les troubles de l'olfaction de la rhinite allergique perannuelle (Scadding et coll. 1991 gB). Leur délai d'action est rapide (de l'ordre de 24 heures), mais leur efficacité n'est maximale qu'après plusieurs jours de traitement et se maintient au cours du temps (Bousquet et coll. 2001 gA). De nombreuses molécules sont autorisées dans les rhinites chroniques allergiques : béclométhasone, fluticasone, budésonide, acétate de triamcinolone, furoate de mométasone... (tableau I). Il n'y a pas de démonstration probante d'une différence d'efficacité clinique entre les corticoïdes locaux (Wadell et coll. 2003 gB, Salib^b et coll. 2003 gB).

L'essentiel des effets anti-inflammatoires des glucocorticoïdes sont liés à l'inhibition de la synthèse des médiateurs de l'inflammation et à un moindre degré à un effet stimulant sur quelques protéines anti-inflammatoires (Bousquet et coll. 2001 gA, Mygind et coll. 2001 gA, Adcock 2000 gA, Jaffuel et coll. 1999 gA, Devillier, 2001 gA). Ainsi, les glucocorticoïdes inhibent la synthèse de nombreuses cytokines aux multiples propriétés inflammatoires (IL-1 β , TNF- α ,...); notamment les cytokines impliquées dans la réaction inflammatoire allergique (IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF,...). Les glucocorticoïdes inhibent aussi la synthèse des chémokines, en particulier les chémokines impliquées dans le recrutement des éosinophiles (RANTES, éotaxine, MCP-3, MIP-1 α) et des chémokines et cytokines impliquées dans le recrutement et la survie des basophiles et des mastocytes (IL-4, Stem Cell Factor, MCP-1). Par contre, les glucocorticoïdes n'ont pas d'effet inhibiteur direct sur la dégranulation des mastocytes et des éosinophiles, mais ils diminuent le nombre de ces cellules infiltrant la muqueuse nasale. Il faut noter que les corticoïdes sont efficaces pour inhiber la production des prostanoïdes (thromboxane A2, prostaglandines) mais le sont beaucoup moins sur la production des leucotriènes (Devillier et coll. 1999 gA). Il est par conséquent logique de penser que les antagonistes des récepteurs CysLT1 des leucotriènes ou les inhibiteurs de la synthèse des leucotriènes puissent avoir un effet anti-inflammatoire complémentaire de celui des corticoïdes. Cependant aucune étude dans les rhinites inflammatoires n'a été conduite pour vérifier cet effet additif constaté par ailleurs dans la prise en charge des asthmes. Les

glucocorticoïdes inhibent l'augmentation de la perméabilité vasculaire mais n'ont pas d'effet vasoconstricteur direct (Mygind et coll. 2001 gA).

Dans les sécrétions nasales, aussi bien lors d'une provocation nasale que lors de traitements prolongés, les glucocorticoïdes diminuent les concentrations de nombreux médiateurs de l'inflammation. En effet, un traitement local permet de diminuer les concentrations en histamine, tryptase, platelet activating factor, kinines, PGD₂, protéines toxiques de l'éosinophile (MBP, EDN, ECP), IgE, cytokines (TNF, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-8, GM-CSF) et chémokines (MIP-1 α , RANTES). De plus, le nombre des cellules inflammatoires (éosinophiles, basophiles, lymphocytes T activés, neutrophiles) est diminué dans les sécrétions. De même, sur des biopsies nasales, des résultats superposables sont retrouvés avec diminution de l'expression de cytokines (IL-4, IL-5, GM-CSF) et du nombre des cellules inflammatoires (lymphocytes T, cellules présentatrices de l'antigène (cellules de Langerhans et cellules dendritiques), éosinophiles, basophiles, mastocytes) (revues générales : Lumry et coll. 1999 gA, Bachert et coll. 1999 gA, Devillier 2001 gA, Mygind et coll. 2001 gA).

Pendant les premiers jours de traitement, sur une muqueuse inflammatoire, l'application d'un corticoïde peut provoquer des picotements, des sensations de brûlures nasales et/ou des éternuements. Ces manifestations d'irritation locale disparaissent le plus souvent en quelques jours et seraient plus fréquentes avec les solutions contenant du propylène glycol. Même si des études ont montré que le propylène glycol ou le chlorure de benzalkonium pouvaient avoir des effets délétères sur le battement ciliaire des cellules épithéliales nasales, une altération de la clairance mucociliaire n'a pas été retrouvée en clinique (Bernstein 2000 gA).

Une sensation de sécheresse nasale, parfois associée à des épistaxis mineures, est classiquement signalée bien que peu fréquente par rapport au placebo. Ces effets indésirables mineurs ne s'aggravent pas lors d'un traitement prolongé et seraient moins fréquents avec les formes pulvérisées ou poudre qu'avec les formes pressurisées et moins fréquents en cas de prise unique quotidienne. Quelques rares cas d'ulcération ou de perforation du septum ont été rapportés, il est bien difficile d'exclure une cause mécanique liée au mode d'administration (Mygind et coll. 1996 gA, Minshall et coll. 1998 gA, Holm et coll. 1998 gA, Laliberté et coll. 2000 gA, Dykewicz et coll. 1998 gC).

Lors de l'apparition des corticoïdes locaux, le risque d'atrophie de la muqueuse nasale a été source d'inquiétudes basées sur la notion bien connue d'atrophie cutanée avec les dermocorticoïdes. Des biopsies nasales réalisées après des traitements de 6 mois à plusieurs années n'ont pas montré de signes d'atrophie de la muqueuse. La corticothérapie locale, notamment dans la rhinite allergique perannuelle, se traduit par une régression des foyers de

métaplasie pavimenteuse, une absence de modification de l'épaisseur de l'épithélium et une tendance à l'augmentation de l'épithélium normal de la muqueuse nasale (épithélium cylindrique cilié pseudostratifié), sans trace de lésions épithéliales. Il apparaît clairement que le risque d'atrophie de la muqueuse sous corticothérapie n'est plus à craindre. Les contre-indications classiques sont représentées par les troubles de l'hémostase, notamment épistaxis, et les infections orobucconasale et ophtalmique par herpès virus.

Dans la rhinite allergique, l'évaluation du retentissement systémique d'une corticothérapie locale a été, pour l'essentiel, réalisée par l'étude de l'axe HHS (Boner 2001 gA, Allen^a et coll. 2000 gA, Passalacqua et coll. 2000 gA, Wilson^a et coll. 1998 gA, Wilson^b et coll. 1998 gB, Cave et coll. 1999 gA, Corren et coll. 1999 gB, Knutsson et coll. 1995 gB, Lipworth et coll. 2000 gB, Harding et coll. 1990 gB). Il faut garder à l'esprit que les doses recommandées pour une rhinite sont relativement faibles (de 2 à 10 fois) par rapport à celles classiquement administrées dans l'asthme persistant. Par ailleurs, le passage (biodisponibilité) systémique par voie nasale est de moins de 1% à environ 30 %, selon les corticoïdes, sur les résultats des dosages sanguins des médicaments, qui pour certains manquent cependant de sensibilité pour permettre une évaluation correcte du passage systémique (Szeffler 2001 gA). Seule une étude suggère une biodisponibilité étonnamment élevée, proche de 100 %, par voie nasale pour le budésonide avec une technique isotopique (Ryrfeldt et coll. 1985 gB).

Les études ayant évalué la tolérance générale des corticoïdes par voie nasale, chez des volontaires sains ou des patients souffrant de rhinite, à l'aide des techniques les plus sensibles d'exploration de l'axe HHS (cortisol urinaire de 24 heures en fonction de la créatinine, test à l'ACTH à faible dose (0,5 à 1 µg), test de tolérance à l'insuline,...) pour des durées de traitement de quelques jours à plusieurs semaines, montrent rarement, et de façon isolée, des modifications significatives aux posologies recommandées. Il en est de même pour d'autres marqueurs comme l'ostéocalcine ou le nombre des éosinophiles circulants. Il est important de souligner qu'une corticothérapie nasale ajoutée à une corticothérapie inhalée pour asthme ne semble pas majorer le risque d'effet systémique associé à cette dernière (Wilson et coll. 1999 gB).

De nombreux essais cliniques se sont intéressés à la croissance chez des enfants traités par corticothérapie nasale pour rhinite (Pedersen 2001 gA, Welch 1998 gB, Skoner et coll. 2000 gA, Skoner 2003 gB, Schenkel et coll. 2000 gA, Allen 1998 gB, Allen^b 2000 gA, Sly 2000 gB, Agertoft et coll. 1999 gA). L'absence d'effet sur la croissance évaluée par knémométrie est un argument important, en l'absence de facteurs confondants, pour écarter un risque à long-terme. À l'inverse, un effet freinateur n'est pas une preuve formelle de retentissement à

long-terme sur la croissance, d'autant que l'effet d'une corticothérapie semble plus marqué pendant les premières semaines de traitement. Un traitement par budésonide, deux fois par jour, a été associé à un ralentissement significatif de la croissance alors qu'une dose identique (400 µg/j) administrée en prise unique quotidienne n'a pas induit de ralentissement significatif. Ces résultats suggèrent qu'une prise unique quotidienne pourrait être associée à un risque de retentissement systémique plus faible. Cette notion mériterait d'être confirmée. Une étude sur la croissance pendant 1 an a montré que la béclométasone administrée en deux prises par jour pouvait être associée à un ralentissement significatif de la croissance. Les études similaires menées avec la fluticasone et la mométasone, en une prise quotidienne, n'ont pas montré d'effet freinateur notamment avec ce dernier corticoïde. Globalement, le risque de ralentissement de la croissance est à l'évidence très faible ; seuls des traitements prolongés pourraient justifier d'une surveillance particulière, notamment en cas d'association à d'autres corticothérapies locales (bronchique et/ou cutanée). Enfin, deux études rétrospectives sur des cohortes de plus de 200 000 personnes n'ont pas révélé de risque de cataracte ou de fracture associé à une corticothérapie intranasale (Suissa et coll. 2004 gB, Derby et coll. 2000 gB).

En conclusion, la corticothérapie locale associe l'efficacité anti-inflammatoire des glucocorticoïdes à une tolérance locale excellente. La tolérance générale est, elle aussi excellente, notamment aux posologies recommandées dans la rhinite. Lors de traitements prolongés, en particulier chez l'enfant, la recherche de la dose minimale efficace reste bien sûr une nécessité. Enfin, il faut souligner qu'après arrêt du traitement leur effet s'estompe et les rechutes surviennent (Rinne et coll. 2002, gA).

Tableau I – Corticoïdes par voie nasale (source Vidal 2004). Les produits sont cités par ordre alphabétique de la DCI

Principe actif	Nom commercial	Age minimum	Nombre d'applications quotidiennes	Dose journalière chez l'adulte	AMM chez l'adulte
béclométasone	Béconase	3 ans	4	400 µg	RAS RAP RV RI dont RE
béclométasone	Beclorhino	3 ans	2	400 µg	RAS RAP RE
budésonide	Rhinocort	6 ans	1 ou 2	256 µg	RAS RAP
flunisolide	Nasalide	6 ans	2	200 µg	RAS RAP
fluticasone	Flixonase	4 ans	1	200 µg	RAS RAP
mométasone	Nasonex	3 ans	1	200 µg	RAS RAP
tixocortol	Pivalone	-	2 à 4	4000 µg	RAS RAP RV rhinites chroniques

triamcinolone	Nasacort	6 ans	I	220 µg	RAS RAP
---------------	----------	-------	---	--------	---------

RAS : rhinite allergique saisonnière, RAP : rhinite allergique perannuelle, RV : rhinite vasomotrice, RI : rhinite inflammatoire, RE : rhinite à éosinophiles

I.3. Antihistaminiques locaux

Un seul antihistaminique local a actuellement l'AMM : l'azélastine.

Dans deux essais cliniques randomisés, l'azélastine s'est révélée meilleure que le placebo sur le score nasal total chez des patients qui avaient une rhinite perannuelle. Ce score nasal total prenait en compte la rhinorrhée antérieure et postérieure, l'obstruction nasale et les éternuements (Banov et coll. 2001, gA).

I.4. Vasoconstricteurs

Cette classe thérapeutique n'a pas d'AMM pour les rhinites chroniques. Elle est proposée pour une période de trois à quatre jours maximum dans la recommandation ARIA de l'OMS en début de traitement des rhinites allergiques lorsque l'obstruction nasale persiste malgré le traitement symptomatique (corticoïde local et anti-H1).

Les vasoconstricteurs locaux ont pour effet de diminuer l'œdème de la muqueuse nasale. Leur action est rapide (quelques minutes) et peut se prolonger sur plusieurs heures, permettant une utilisation très fractionnée. Ils sont isolés (oxymétazoline) ou associés à d'autres principes thérapeutiques : corticoïdes (oxymétazoline, éphédrine), mucolytiques (tuaminoheptane).

Ces médicaments sont déconseillés au long cours du fait du risque de rhinite médicamenteuse. Ils sont contre-indiqués en cas de glaucome, de rétention d'urines et pour certains d'antécédents de convulsions, et ils ne doivent pas être associés aux IMAO.

Ils sont interdits avant 12 ans, sauf pour Rhinofluimucil® (tuaminoheptane) qui est autorisé à partir de 30 mois.

Tableau II – Vasoconstricteurs locaux (VC) (source Vidal 2004). Les produits sont cités par ordre alphabétique de la DCI

Principe actif	Nom commercial	Autres principes actifs			Age minimum	Posologie chez l'adulte
		Corticoïde	Mucolytique	Autre		
éphédrine	Rhinosulfuryl			**	12 ans	2-5/j
	Rhinamide			*	12 ans	2-5/j
naphazoline	Dérinox	+			12 ans	3-6/j

oxymétazoline	Aturgyl				12 ans	2-3/j
	Déturgylone	+			12 ans	3/j
tuaminoheptane	Rhinofluimucil		+		30 mois	3-4/j

* : acide benzoïque ; ** : thiosulfate de sodium.

I.5. Autres

L'ipratropium en spray nasal

L'ipratropium est un anticholinergique. Il a une action sur la rhinorrhée séromuqueuse, mais pas sur l'obstruction nasale. Ce médicament est réservé à l'adulte. Il est indiqué dans le traitement symptomatique de la rhinorrhée séromuqueuse des rhinites vasomotrices non allergiques non infectées. Il peut être aussi proposé comme traitement d'appoint de la rhinorrhée séromuqueuse des rhinites allergiques non infectées. Enfin il est efficace dans la rhinite chronique induite par le froid (Bonnadonna et coll. 2001 gB). La principale contre-indication est représentée par les rhinites infectieuses (risque de sinusite favorisée par l'assèchement de la pituitaire). Les effets indésirables sont mineurs : irritation rhinopharyngée et sécheresse nasale. Une projection accidentelle dans l'œil peut provoquer une mydriase par effet parasympholytique et expose, les sujets prédisposés, à un risque de crise de glaucome aiguë par fermeture de l'angle.

Le cromoglycate de sodium

Il inhibe la dégranulation des mastocytes qui, en libérant les médiateurs chimiques de l'inflammation, sont responsables des symptômes des rhinites allergiques. Il fait partie de l'arsenal thérapeutique des rhinites allergiques saisonnières et apériodiques. Son efficacité apparaît inférieure à celle des anti-histaminiques et bien sûr des corticoïdes locaux (Bousquet et coll. 2001 gA). Il n'y a pas de limite d'âge inférieure pour son utilisation. La posologie est de 2 à 4 applications par jour. Les effets indésirables sont mineurs, essentiellement représentés par une irritation nasale en début de traitement dont le mécanisme n'est pas parfaitement connu.

L'acide N acétyl aspartyl glutamique

Il inhibe aussi la dégranulation des mastocytes de la muqueuse nasale, et bloque l'activation du complément, médiateur qui exerce un rôle d'amplification des phénomènes inflammatoires et d'histaminolibération. Il n'y a pas de limite d'âge inférieure. Il fait partie de l'arsenal thérapeutique des rhinites allergiques. Ce médicament serait légèrement plus efficace que le cromoglycate de sodium, mais aurait une tolérance locale (irritation nasale)

moins bonne (Althaus 1994 gB). Une des limites de son emploi est la nécessité de 5 applications par jour.

2. Médicaments par voie générale

2.1. Corticoïdes

Il peut être intéressant d'initier le traitement, dans les formes sévères (Bousquet et coll. 2001 gA), par une corticothérapie ~~orale-générale~~ de courte durée (<10 jours). Les rhinites allergiques sont parfois traitées par injection intramusculaire de corticoïdes (Mygind et coll. 2000 gC). ~~Les traitements prolongés par contre sont déconseillés car ils exposent au risque de freination durable de l'axe HHS (Bonfils et coll. 2003 gC).~~

Aucune donnée comparative ne permet de recommander une voie d'administration et des posologies optimales (Bousquet et coll. 2001 gA).

~~Les rhinites allergiques sont parfois traitées par injection intramusculaire de corticoïdes (Mygind et coll. 2000 gC).~~ Les traitements prolongés par contre sont déconseillés car ils exposent au risque de freination durable de l'axe HHS (Bonfils et coll. 2003 gC).

L'administration par voie intramusculaire de triamcinolone expose les patients à une imprégnation prolongée (15 à 20 jours) en corticoïde qui n'est pas justifiée pour la prise en charge des rhinites inflammatoires chroniques, même comme traitement d'attaque, et fait courir des risques d'effets indésirables qui apparaissent disproportionnés. De plus, il n'y a pas de place pour la corticothérapie générale dans le traitement de fond des rhinites chroniques. Un nombre relativement restreint d'études a été consacré aux effets systémiques d'une corticothérapie générale pour rhinite. L'administration de méthylprednisolone (80 mg), de triamcinolone (80 mg) ou de bétaméthasone dipropionate (5 mg) réduit la cortisolémie de base pendant 2 à 4 semaines. Une étude récente s'est intéressée aux conséquences sur l'axe HHS d'une corticothérapie générale à des posologies proches de celles parfois utilisées pour le traitement des rhinites (Henzen et coll. 2000 gB). Dans cette étude, une corticothérapie au moins égale à 25 mg/j d'équivalent prednisone pendant 5 à 30 jours (médiane 12 jours), chez 75 patients traités pour la première fois par corticoïdes, s'est traduite par une réponse anormale à un test à l'ACTH très sensible (faible dose d'ACTH de 1 µg) chez 34 patients (45%). Cette réponse anormale n'était pas corrélée à la durée du traitement, ni à la dose quotidienne ou cumulée du corticoïde. Cette absence de corrélation avait déjà été montrée dans d'autres études sur la corticothérapie générale. La réponse s'est normalisée chez 32 sur 34 patients, 14 jours après la fin du traitement. Par contre, 2 patients ont conservé une réponse abaissée à l'ACTH 3 et 6 mois après le traitement.

Une étude récente (Amanou et coll. 2000 gB) de tolérance a été conduite chez 24 patients traités pour polyposse nasosinusienne avec une cure initiale de prednisone (1 mg/kg/j) pendant 5 à 7 jours (éventuellement renouvelée) suivie d'une corticothérapie locale par béclométasone à la dose de 1500 µg / fosse nasale et par jour qui était progressivement diminuée jusqu'à la dose minimale efficace. La durée totale de traitement était de 14 à 90 mois. La dose moyenne de prednisone per os était de 877 mg et celle de béclométasone de 2134 mg. La cortisolémie matinale et la réponse à un test classique (peu sensible) à l'ACTH étaient situées au-dessus du seuil de normalité pour tous les patients.

2.2. Antihistaminiques H₁

L'histamine n'est pas le seul médiateur libéré au cours des réactions allergiques, mais les anti-H₁ constituent un traitement efficace des rhinites allergiques persistantes telles qu'elles sont définies dans le document ARIA (Bousquet et coll. 1996 gB, Bousquet et coll. 2001 gA). Leur efficacité est démontrée sur tous les symptômes nasaux, y compris l'obstruction nasale, mais à un moindre degré sur cette dernière. Tous les anti-histaminiques à visée anti-allergique sont des antagonistes compétitifs du récepteur H₁ de l'histamine qui bloquent l'effet stimulant de l'histamine sur ce sous-type de récepteurs. Ils réduisent ainsi les éternuements, la rhinorrhée, la congestion nasale, le prurit palatin et les signes oculaires fréquemment associés. Les anti-H₁ peuvent être classés selon leur structure chimique en plusieurs groupes (éthylène diamine, imidazoline, phénothiazine, pipérazine, pipéridine, propylamine, cyclizine,...). Cette classification montre à l'évidence que les anti-H₁ constituent un groupe hétérogène. Cette hétérogénéité va se traduire par des différences d'activité pharmacologique, de pharmacocinétique et de distribution tissulaire. Cependant, même s'il existe des différences entre les anti-H₁ oraux, il est habituellement impossible de faire la distinction entre leurs efficacités cliniques respectives dans le traitement des symptômes oculaires, nasaux ou cutanés, lorsqu'on les compare au cours d'essais cliniques. Les modifications de la réactivité cutanée à l'histamine ou à l'allergène induites par les anti-H₁ oraux ne sont pas corrélées avec les symptômes lors des tests de provocation nasale ou durant la saison pollinique (Monroe et coll. 1997 gB, van Steekelenburg et coll. 2002 gB, Persi 1999 gA). Ces tests cutanés ont donc essentiellement un intérêt à un stade précoce du développement clinique pour faciliter le choix de la dose et du rythme d'administration d'un nouvel anti-H₁ (Pauli et coll. 2004 gB).

Les récepteurs H₁ ont la particularité d'être actifs en l'absence d'histamine (activité basale intrinsèque). L'histamine stimule ces récepteurs et augmente l'activité basale des récepteurs

(Bakker et coll. 2000 gA, Leurs et coll. 2002 gB). La fixation des antagonistes H₁ bloque l'effet stimulant de l'histamine mais provoque aussi une diminution de l'activité intrinsèque des récepteurs. Cette propriété est définie sous le vocable d'activité "agoniste inverse", d'où la notion que les anti-H₁ sont en fait des antagonistes compétitifs "agonistes inverses" (Bakker et coll. 2000 gA, Leurs et coll. 2002 gB). Cependant, la signification clinique de cette propriété n'a pas été démontrée et il sera difficile d'en faire la preuve de part l'étroite corrélation entre activité anti-H₁ et activité agoniste inverse.

Les anti-histaminiques n'ont pas d'activité antagoniste démontrée sur les autres récepteurs de l'histamine (H₂-4). Compte-tenu des effets inhibiteurs des récepteurs H₃ sur la libération des catécholamines par les fibres sympathiques, des antagonistes H₃ pourraient, en facilitant la libération des catécholamines vasoconstrictrices, contribuer à diminuer la congestion nasale des rhinites (Varty et coll. 2004 gB), et agir sur la composante de la maladie la moins améliorée par les anti-H₁ (Togias 2003 gB). De plus, les récepteurs H₄ exercent de nombreuses fonctions pro-inflammatoires (Daugherty et coll. 2004 gB) et sont impliqués dans le prurit induit par l'histamine (Bell et coll. 2004 gB). Globalement, des médicaments ayant des activités antagonistes H₁, H₃ et H₄ pourraient avoir une efficacité clinique supérieure aux anti-histaminiques actuels. Cependant, tous les anti-H₁ n'ont pas été testés sur le récepteur H₄ récemment identifié et il n'est pas impossible que certains anti-H₁ utilisés dans les rhinites allergiques puissent avoir des propriétés antagonistes sur le récepteur H₄. Une telle éventualité serait particulièrement intéressante afin d'apprécier un éventuel effet anti-allergique complémentaire des anti-H₁ par blocage de ce récepteur.

Les anti-histaminiques qui passent la barrière hémato-encéphalique (anti-H₁ de première génération) vont bloquer la transmission histaminergique centrale et avoir pour effets indésirables de provoquer une altération de la vigilance (sédation, somnolence), une stimulation de la sensation de faim (augmentation de la prise alimentaire et du poids), des sensations vertigineuses et des troubles de la coordination motrice. Les anti-H₁ de première génération (tableau III) passent non seulement la barrière hémato-encéphalique (effets anti-H₁ centraux) mais peuvent aussi avoir des propriétés antagonistes sur d'autres récepteurs (muscariniques, adrénergiques, sérotoninergiques) ou les mécanismes de recapture de la noradrénaline ou de la sérotonine. Ces propriétés (notamment anti-cholinergiques) ont pour conséquence essentielle d'augmenter le risque d'effets indésirables (sécheresse de la bouche, tachycardie, rétention urinaire et troubles de l'accommodation) dans le cadre du traitement des pathologies allergiques. La sédation est l'effet indésirable le plus commun et le plus gênant des anti-H₁ de première génération. Elle peut être définie par une altération globale

des performances psychomotrices et, sur le plan subjectif, par une tendance à s'assoupir ; ces deux types de troubles n'étant pas systématiquement associés chez un même patient. Depuis une vingtaine d'années, la mise sur le marché d'antagonistes plus sélectifs des récepteurs H₁ et qui ne passent pas ou peu la barrière hémato-encéphalique a permis de réduire de façon majeure les effets indésirables et de définir, sur ces éléments, la classe des anti-H₁ de deuxième génération (tableau III). Bien que les anti-histaminiques de deuxième génération soient considérés comme non sédatifs (tableau III), des études récentes suggèrent toutefois que des différences non négligeables d'effets sédatifs puissent être observées entre ces médicaments (Mann et coll. 2000 gB, Shapiro 2003 gB, Bender et coll. 2003 gB). Avec l'avènement des anti-H₁ de deuxième génération, il est devenu difficile de justifier la prescription d'un anti-H₁ de première génération dans une rhinite allergique.

Les effets arythmogènes des anti-H₁ ont posé un problème majeur de santé publique. Deux anti-histaminiques (terfénadine/ Teldane[®], astémizole/ Hismanal[®]) ont été retirés du marché à la fin des années 90 pour des troubles du rythme cardiaque à type de torsades de pointes dont l'issue a été parfois fatale. Le mécanisme du déclenchement de ce trouble du rythme était lié à l'allongement de l'intervalle QT (repolarisation ventriculaire) sous traitement par ces médicaments, notamment en présence de facteurs de risque (hypokaliémie, hypocalcémie, intervalle QT long congénital,...), et/ou de surexposition parfois secondaires à des interactions médicamenteuses. Depuis cette date, les effets des anti-histaminiques sur l'allongement de l'intervalle QT chez l'homme, du potentiel d'action in vitro sur cellules de Purkinje animales et sur l'inhibition du canal potassique cardiaque HERG impliqués dans le mécanisme de ces effets arythmogènes font l'objet d'une attention particulière de la part des autorités de santé qui concerne d'ailleurs bien d'autres classes thérapeutiques à risques. Les anti-histaminiques de seconde génération ont été évalués sur la base de ces données et considérés comme offrant suffisamment de garanties de sécurité pour être maintenus sur le marché ou recevoir une autorisation de mise sur le marché (Leurs et coll. 2002 gB, Jaillon et coll. 1997 gB, DuBuske 1999 gB, Lindquist 1997 gB, De Abajo et coll. 1999 gB).

L'association d'un décongestionnant (pseudoéphédrine) à un anti-H₁ (loratadine) permet d'améliorer l'efficacité sur l'obstruction nasale, mais fait courir un risque supplémentaire d'effets indésirables lié au sympathomimétique (tachyarythmie, palpitation, augmentation de la tension artérielle, anorexie, rétention urinaire) et de diminution progressive de l'efficacité sur l'obstruction nasale par apparition d'une tolérance à l'effet de la pseudoéphédrine.

La pharmacocinétique intervient essentiellement pour prédire la rapidité et la durée de l'effet antihistaminique des anti-H₁ administrés par voie orale et donc la possibilité d'une prise

unique quotidienne. Il faut toutefois prendre aussi en compte la pharmacodynamie, c'est à dire la durée de l'effet antihistaminique mesuré simplement par l'inhibition des réactions cutanées à l'histamine ou à l'allergène, pour évaluer la fréquence d'administration quotidienne des antihistaminiques. Tous les anti-histaminiques non sédatifs (seconde génération) administrés par voie orale ont une pharmacocinétique et une pharmacodynamie qui autorisent une prise unique quotidienne (Tsicopoulos et coll. 2003 gB, Simons et coll. 1999 gB, Walsh et coll. 2001 gB, Bousquet et coll. 2001 gB). Les concentrations plasmatiques (et parfois tissulaires, lorsque ces dernières ont été mesurées) sont pour l'essentiel bien supérieures aux concentrations nécessaires pour un antagonisme efficace des récepteurs H₁ (Tsicopoulos et al; 2003 gB. Simons et coll. 1999 gB). Il est clair que les anti-histaminiques qui, pour leur activation ou leur élimination, subissent un métabolisme hépatique par la voie des cytochromes (3A4, 2D6) ou qui, pour leur absorption, sont des substrats des familles de protéines de transport intestinales (glycoprotéines P, organic anion transporting polypeptide (OATP)), sont potentiellement sujets à des variations interindividuelles des concentrations plasmatiques d'origine génétique ou liées à des interactions médicamenteuses ou avec l'alimentation (inhibition des protéines de transport par les jus de fruit (Dresser et coll. 2002 gA)). Toutefois, ces variations ne justifient pas d'ajustement posologique, car elles ne se traduisent pas par une diminution des concentrations plasmatiques suffisante pour induire un risque majeur d'inefficacité, ou par une augmentation des concentrations suffisante pour induire un risque d'apparition d'effets secondaires (Tsicopoulos et coll. 2003 gB, Simons et coll. 1999 gB, Walsh et coll. 2001 gB; Holgate al. 2003 gB). Il est cependant souhaitable de préférer les anti-H₁ dont l'absorption et/ou l'élimination ne sont pas influencées par l'alimentation ou des médicaments interagissant avec les cytochromes. Il serait d'ailleurs intéressant de comparer la distribution des réponses cliniques aux différents anti-H₁ afin de vérifier si ceux qui sont les moins susceptibles de variations pharmacocinétiques ne sont pas aussi ceux pour lesquels les variations d'efficacité sont les plus faibles. Les anti-H₁ par voie intra-nasale agissent rapidement, ne posent pas de problème de pharmacocinétique, mais doivent être administrés deux fois par jour (tableau III).

De nombreux travaux ont suggéré que les anti-histaminiques pouvaient avoir des propriétés anti-allergiques ou anti-inflammatoires différentes de celles liées au blocage des récepteurs H₁ (Tsicopoulos et coll. 2003 gB, Simons et coll. 1999 gB, Walsh et coll. 2001 gB, Holgate coll. 2003 gB, Baroody et coll. 2000 gB, Bousquet et coll. 2001 gA). Toutefois, pour que ces propriétés anti-inflammatoires aient un intérêt clinique et soient reconnues comme indépendantes du blocage des récepteurs H₁ de l'histamine, il faut que les études *in vitro* aient

été conduites avec des concentrations d'anti-H₁ similaires aux concentrations circulantes chez l'homme (Tsicopoulos et coll. 2003 gB), que les études chez l'animal aient été réalisées avec des posologies d'anti-H₁ équivalentes à celles utilisées en clinique et que les modèles *in vitro* ou animaux ne mettent pas en jeu un effet direct ou indirect de l'histamine. Une analyse de la littérature réalisée en appliquant ces critères conduit à éliminer plus des deux-tiers des études, notamment par l'utilisation de concentrations d'anti-histaminiques 5 à 1000 fois supérieures aux concentrations plasmatiques mesurées chez l'homme après administration par voie orale (Tsicopoulos et coll. 2003 gB, Walsh et coll. 2001 gB, Holgate coll. 2003 gB, Baroody et coll. 2000 gB). D'ailleurs, les mesures cutanées d'histamine, de leucotriènes ou de tryptase lors d'injection d'allergènes ou d'agents histaminolibérateurs montrent bien que les anti-histaminiques ne diminuent pas la libération locale de ces médiateurs après un traitement *per os* aux posologies usuelles (Nielsen et coll. 2001 gB, Atkins et coll. 1997 gB, Michel et coll. 2000 gB, Perzanowska et coll. 1996 gB). Cependant, sur des cellules humaines en culture (lignées de mastocytes ou de basophiles, cellules épithéliales ou endothéliales), il a été montré que les anti-histaminiques, en l'absence d'histamine et à des concentrations de l'ordre de celles mesurées dans le plasma (< 1 µM) ou la peau chez l'homme, pouvaient inhiber l'expression de marqueurs de l'inflammation (molécules d'adhésion) ou la production de cytokines pro-inflammatoires (Carayol et coll. 2002 gA, Lippert et coll. 1995 & 2000 gA, Holgate et coll. 2003 gB, Baroody et coll. 2000 gB, Simons et coll. 1999 gB, Tsicopoulos et coll. 2003 gB, Arnold et coll. 1999 gB). Ces résultats suggèrent effectivement que les anti-H₁ pourraient avoir des effets anti-inflammatoires plus larges que ceux directement liés au blocage des effets de l'histamine, mais ces données *in vitro* sont potentiellement explicables par l'effet agoniste inverse des anti-H₁ (Leurs et coll. 2002 gB). Enfin, comme évoqué précédemment, un effet antagoniste sur les récepteurs H₄, qui renforcerait les effets anti-inflammatoires, ne peut-être actuellement exclu pour certains de ces médicaments. Le terme d'anti-H₁ de troisième génération qui pourrait être octroyé à des anti-H₁ dotés de propriétés nouvelles, pas nécessairement anti-allergiques, ne s'applique à aucun anti-H₁ actuellement commercialisé.

Tableau III – Antihistaminiques (source Vidal 2004). Les produits sont cités selon le mode d'administration

Nom commercial®	Principe actif	Age minimum	Nombre d'applications quotidiennes	Dose journalière chez l'adulte
Voie nasale				

Allergodil	azélastine	6 ans	2	0,56 mg
Voie orale				
Anti-histaminiques de deuxième génération (non sédatifs)				
Virlix, Zyrtec Réactine, Génériques	cétirizine	2 ans 12 ans	1	10 mg
Aérior	desloratadine	1 an	1	5 mg
Kestin	ébastine	12 ans	1	10 à 20 mg
Telfast	féxofénadine	12 ans	1	120 à 180 mg
Xyzall	lévocétirizine	6 ans	1	5 mg
Clarytine	loratadine	2 ans	1	10 mg
Primalan cp Primalan sirop	méquitazine	6 ans	1 à 2	10 à 20 mg
		-		125 mg/kg
Quitadrill		6 ans		10 à 20 mg
Mizollen	mizolastine	12 ans	1	10 mg
Anti-histaminiques de première génération (sédatifs)				
Théralène	alimémazine	1 an	3 à 4	20 à 40 mg
Dimégan	bromphéniramine	12 ans	2	24 mg
Aphilan	buclizine	6 ans	1 à 2	25 à 50 mg
Allergefon	carbinoxamine	6 ans	3	6 à 12 mg
Périactine	cyproheptadine	6 ans	3	12 mg
Polaramine	dexchlor phéniramine	6 ans	3 à 4	6 à 8 mg
Polaramine répétabs		15 ans	2	12 mg
Atarax Atarax sirop	hydroxyzine	6 ans -	2 à 4	50 à 100 mg 1 mg/kg/j
Apaisyl, Istamyl	isothipendyl	adulte	2 à 3	24 à 36 mg
Tinset cp Tinset solution buvable	oxatomide	6 ans -	2 2 à 3	60 mg 1 mg/kg/prise
Phénergan	prométhazine	1 an	3 à 5	75 à 150 mg

2.3. Antileucotriènes

Les leucotriènes cystéinés (LTC₄, LTD₄, LTE₄) sont retrouvés dans les sécrétions nasales après provocation spécifique. L'instillation de LTC₄ dans les fosses nasales provoque une obstruction nasale plus importante que celle induite par l'histamine, mais très peu d'éternuements et de rhinorrhée (Miadonna et coll. 1987 gA). Un antagoniste des récepteurs CysLT₁ des leucotriènes (montelukast) a été récemment commercialisé pour le traitement de la rhinite allergique saisonnière dans la plupart des pays européens, mais pas en France. Les études publiées révèlent une efficacité en monothérapie dans la rhinite allergique saisonnière du même ordre que celle des anti-histaminiques oraux (Meltzer et coll. 2000 gA, Nayak et coll. 2002 gA, Philip et coll. 2002 gA, van Adelsberg^a et coll. 2003 gA, van

Adelsberg^b et coll. 2003 gA). Cependant, deux études montrent une efficacité meilleure des anti-histaminiques pendant la première semaine de traitement (Philip et coll. 2002 gA, van Adelsberg^b et coll. 2003 gA). Il ne semble pas y avoir d'effet additif cliniquement pertinent entre anti-leucotriène et anti-histaminique (Meltzer et coll. 2000 gA, Nayak et coll. 2002 gA), bien qu'une étude récente suggère que cette association administrée en préventif (6 semaines) et pendant la saison pollinique (6 semaines) puisse être plus efficace que les produits pris séparément (Kurowski et coll. 2004 gB).

De plus, l'efficacité des corticoïdes locaux apparaît meilleure que celle des anti-leucotriènes (Pullerits et coll. 1999 gA, Ratner et coll. 2003 gA), ce qui semble logique compte-tenu de l'efficacité similaire des anti-H1 et des anti-leucotriènes mais nécessite cependant d'être vérifiée sur un plus grand nombre d'études.

Il faut noter que les corticoïdes par voie générale ou par voie inhalée dans l'asthme sont efficaces pour inhiber la production des prostanoides et des cytokines mais le sont beaucoup moins sur la production des leucotriènes (Devillier et coll. 1999 gB). Il est par conséquent logique de penser que les antagonistes des récepteurs CysLT1 des leucotriènes puissent avoir un effet anti-inflammatoire complémentaire de celui des corticoïdes. Cependant, dans la rhinite allergique saisonnière, l'association anti-leucotriène-corticoïde local n'a pas été plus efficace que le corticoïde local utilisé seul (Di Lorenzo 2004 gB), alors qu'un effet additif a été montré dans la prise en charge des asthmes. Le coût bien supérieur des anti-leucotriènes, par rapport aux anti-histaminiques et aux corticoïdes locaux, limite leur place dans les rhinites allergiques saisonnières à la prise en charge globale des patients asthmatiques persistants légers à modérés, ayant une rhinite allergique saisonnière associée, et chez lesquels l'anti-leucotriène est indiqué comme traitement complémentaire de la corticothérapie inhalée pour le traitement de l'asthme.

2.4. Vasoconstricteurs oraux

Ils ne sont indiqués que pour les rhinites aiguës.

Les vasoconstricteurs par voie générale sont autorisés seulement chez l'adulte. Certains sont en vente libre en pharmacie, en association avec l'ibuprofène à dose antalgique pour les épisodes de rhinosinusites aiguës. Il existe également une association avec un anti-H₁ dont l'indication est la rhinite allergique, ses propriétés sont présentées dans le chapitre précédent (anti-H1 oraux). En revanche, il n'y a pas d'indication à prescrire ces produits dans la rhinite chronique.

3. Immunothérapie spécifique

À la différence des traitements précédents, qui ne sont que palliatifs, l'immunothérapie spécifique est à visée curatrice. Elle peut être délivrée par voie injectable ou par voie sublinguale.

La désensibilisation ou immunothérapie spécifique des allergènes

Depuis sa description en 1911 par Noon et Freeman, la désensibilisation ou immunothérapie spécifique, a été très largement utilisée, **par voie sous cutanée**, dans le traitement des allergies respiratoires. Bien qu'il s'agisse d'une thérapeutique ancienne ce n'est que récemment que ses mécanismes d'action ont commencé à être élucidés, grâce aux progrès dans la connaissance des mécanismes moléculaires de la réaction allergique. Les données les plus récentes indiquent que l'immunothérapie spécifique est susceptible d'agir à différents niveaux de la réaction allergique qui concernent : l'activation des mastocytes et la libération d'histamine, la production d'IgE, l'activation des éosinophiles, l'activation des lymphocytes T et la présentation antigénique aux cellules présentatrices d'antigènes (Magnan et coll. 2002 gC). Par la voie sous cutanée, elle est reconnue comme une thérapeutique efficace dans la rhinite allergique. Ainsi Ross et coll. (Ross et coll. 2000 gA) ont revu les essais réalisés en simple ou double aveugle contre placebo, publiés en langue anglaise entre 1966 et 1996. Parmi les 64 études retrouvées, 16, portant sur 759 patients remplissaient les critères méthodologiques exigés. Sur ces 16 études, une seule est négative. Ces travaux montrent une efficacité sur les symptômes de rhinite et/ou sur la consommation de médicaments à visée symptomatique. Ces études concernent un nombre limité d'allergènes qui sont : les pollens de graminées, de bouleau ou d'ambrosia, les acariens et alternaria. Il faut noter que cette revue générale ne prend en compte que les études portant uniquement sur la rhinite. Les études portant à la fois sur la rhinite et l'asthme sont plus nombreuses et confirment l'efficacité de cette thérapeutique (Abramson et coll. 1995 gB, Bousquet et coll. 1998 gB, Abramson et coll. 1999 gB). Sous réserve de respecter des conditions strictes qui concernent la sélection de patients, classiquement âgés de 5 à 50 ans et sensibilisés à des allergènes pour lesquels il existe des essais cliniques concluants, et l'utilisation d'un petit nombre d'allergènes dans les extraits thérapeutiques (Bousquet et coll. 1998 gB), on peut donc accorder à la désensibilisation par voie sous cutanée un niveau de preuve A dans le traitement des rhinites allergiques. Il faut également souligner que l'intérêt pour la désensibilisation spécifique a été récemment renforcé par des travaux suggérant le rôle bénéfique de ce traitement sur l'histoire naturelle de la maladie (en particulier sur le risque

d'apparition ultérieure d'un asthme chez les patients présentant une rhinite allergique) (Grembiale et coll. 2000 gB, Eng et coll. 2002 gB, Moller et coll. 2002 gB). Elle permet également de diminuer le risque de sensibilisation ultérieure à d'autres pneumallergènes (Ref). Cependant, la possibilité d'effets secondaires systémiques rares mais parfois graves, la contrainte et l'inconfort que peuvent représenter la nécessité d'effectuer régulièrement des injections ont conduit, depuis plusieurs années, à rechercher d'autres voies d'administration. Après des essais infructueux avec la voie orale, l'administration de solution par la voie sublinguale a connu en quelques années un développement rapide en raison de sa simplicité d'administration et de l'absence d'effets secondaires graves rapportés.

L'intérêt de cette technique est confirmé par des données complémentaires qui concernent :

- **La comparaison voie sublinguale / voie sous-cutanée**

Trois publications comparant la voie sous cutanée et la voie sublinguale ont retrouvé des résultats comparables sur l'amélioration des symptômes et sur la diminution de l'utilisation des médicaments chez des patients respectivement allergiques aux acariens, aux graminées ou aux pollens de bouleau (Quirino et coll. 1996 gB, Mungan et coll. 1999 gA, Khinchi et coll. 2004 gA). Deux de ces études comportaient un bras placebo permettant de vérifier que l'amélioration obtenue était significativement plus importante chez les patients recevant la désensibilisation quelle que soit la technique utilisée (Mungan et coll. 1999 gA, Khinchi et coll. 2004 gA).

Par ailleurs, Di Rienzo et coll. (Di Rienzo^b et coll. 2003 gB) ont constaté un effet clinique persistant de la désensibilisation par voie orale plus de 4 ans après son arrêt comme cela avait été précédemment constaté pour la voie sous cutanée (Durham et coll. 1999 gB).

- **L'évaluation précise de l'efficacité de la voie sublinguale**

Une méta-analyse portant sur 22 études répondant aux critères de qualité de la base de données Cochrane (sélectionnées à partir de 33 études publiées, randomisées/contrôlées) chez des patients présentant une rhinite allergique a été récemment publiée (Wilson et coll. 2003 gA). Une étude statistique soigneuse a été effectuée sur plus de 900 patients, divisés en sous groupes en fonction des allergènes utilisés (pollens versus allergènes perannuels). Ce travail retrouve une efficacité significative du traitement à la fois sur les scores symptomatiques et sur les scores médicamenteux dans le groupe des patients présentant une rhinite par sensibilisation à des allergènes polliniques. Une tendance à l'amélioration, mais non significative statistiquement en raison d'une grande dispersion des résultats et du petit nombre de sujets, est également observée dans le groupe des patients sensibilisés aux

allergènes perannuels (acariens essentiellement). Les résultats ne sont pas significatifs dans le sous groupe des enfants que ce soit pour les pollens ou pour les acariens mais les auteurs soulignent le petit nombre d'enfants inclus dans ces études et le manque de travaux spécifiquement pédiatriques. Cette publication confirme également l'absence d'effet secondaire grave et d'une manière générale la rareté des incidents liés directement au traitement. Elle permet également de montrer la nécessité de poursuivre des études dans différents domaines (doses optimales, durée, population pédiatrique).

Ces résultats permettent donc de proposer un niveau de preuve A pour la désensibilisation par voie sublinguale avec les allergènes polliniques. Des essais cliniques complémentaires sont cependant nécessaires pour confirmer l'efficacité de cette voie d'administration pour d'autres allergènes.

4. Induction de tolérance à l'aspirine

Le traitement de l'hypersensibilité à l'aspirine est avant tout préventif, par éviction absolue de l'aspirine et des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Information adaptée et listes d'éviction sont en général suffisantes. Les réactions croisées avec d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens sont d'autant plus fréquentes que la forme clinique est respiratoire et que ces derniers sont de puissants inhibiteurs de la cyclo-oxygénase de type I (Szczeklik et coll. 1999 gB). Le traitement de la rhino-sinusite et de l'asthme sous-jacent est difficile, ces deux affections évoluant pour leur propre compte, en dehors de toute prise d'aspirine ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, et le plus souvent de façon sévère. Chez certains sujets, un traitement par aspirine ou par anti-inflammatoires non stéroïdiens peut se révéler indispensable (coronaropathies, rhumatismes...). Une induction de tolérance peut alors être proposée (Szczeklik et coll. 1999 gB). Comme l'avait observé Fernand Widal au début du siècle précédent (Widal et coll. 1922 gC), il existe une période réfractaire après une crise d'asthme déclenchée par l'ingestion d'aspirine, au cours de laquelle, une nouvelle prise d'aspirine ne provoque pas de réaction. L'induction de tolérance est obtenue en administrant progressivement, sur plusieurs jours, des doses croissantes d'aspirine, de telle sorte qu'une dose thérapeutique de 250 à 500 mg soit parfaitement tolérée (Tableau IV). La tolérance ainsi obtenue est croisée avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Cette période réfractaire dure de 2 à 5 jours, ce qui veut dire que si le malade interrompt le traitement, l'intolérance réapparaîtra au terme de ces 2 à 5 jours.

Cette méthode est considérée pour certains auteurs comme un traitement de la rhinosinusite chronique par intolérance à l'aspirine (Stevenson et coll. 1996 gC), mais ne doit pas être considérée comme un traitement de l'asthme à l'aspirine (Szczeklik et coll. 1999 gB).

Tableau IV : Exemple de protocole d'induction de tolérance orale à l'aspirine (Szczeklik et coll. 1999).

Jour	heure	dose
1	8h	Placebo
	11h	Placebo
	14h	Placebo
2	8h	15-30mg
	11h	45-60mg
	14h	100mg
3	8h	150mg
	11h	325mg
	14h	650mg

5. Traitements instrumentaux

En cas d'échec des traitements médicamenteux, par gouttes nasales et/ ou par voie générale, un geste sur les cornets inférieurs peut être envisagé pour soulager l'obstruction nasale d'une hypertrophie des cornets inférieurs lors de rhinites chroniques, qu'elles soient ou non d'origine allergique. De multiples traitements ont été proposés (Chang 2004, gC).

5.1. Laser

Le laser est indiqué dans les hypertrophies muqueuses des cornets inférieurs. L'avantage de cette technique est son utilisation possible sous anesthésie locale, en ambulatoire, avec un risque de saignement et de complications très faible (pas de méchage post-opératoire). Six lasers sont actuellement employés.

Laser CO₂

Le laser CO₂ (longueur d'onde = 10 600 nm) a une pénétration limitée à 1 mm (vaporisation superficielle et section). Il ne peut être utilisé qu'au niveau de la tête du cornet.

Laser Nd : YAG

Le laser Nd : YAG (neodymium: yttrium-aluminium-garnet, longueur d'onde = 1 064 nm) en mode « non-contact » a une pénétration de 8 mm dans les tissus avec absorption dans les plexus veineux à l'origine d'une rétraction du cornet. L'altération de la muqueuse et de la clairance mucociliaire est limitée (Lippert 1997, gC).

Laser diode

Le laser diode (longueur d'onde = 805 à 940 nm) en mode « non contact » pénètre moins profondément que le Nd : Yag mais est également à l'origine d'une nécrose des plexus veineux. L'altération de la muqueuse et de la clairance mucociliaire est limitée (Janda 2000, gC).

Laser KTP (potassium titanyl phosphate, longueur d'onde = 532 nm)

Le laser KTP selon le mode de focalisation du faisceau laser et la puissance utilisée permet la section ou la vaporisation de la muqueuse turbinale. Il ne peut franchir les structures osseuses (Janda et coll. 2001 gC).

Laser Ho : YAG

Le Ho : Yag laser (holmium : yttrium-aluminium-garnet, longueur d'onde = 2 080 nm) réalise également une coagulation en profondeur.

Laser argon

Le gaz argon en mode « non-contact » a une pénétration limitée à 1 ou 2 mm. Il transmet un courant haute fréquence aux tissus sans contact (coagulation précise de surface à l'origine d'une nécrose et d'une fibrose sous-jacente) (Ferri et coll. 2003).

Résultats et effets secondaires

Les résultats et les effets secondaires (croûtes, sécheresse, synéchies...) de chacun des lasers, rapportés dans les différentes études sont difficiles à comparer, car l'énergie délivrée dépend de la procédure d'utilisation (focale, temps d'application, mode contact ou non contact, distance entre la sonde et la muqueuse, nombre de séances...). En microscopie électronique, tous les lasers provoquent une destruction de l'épithélium de surface, plus marquée pour l'argon, le Nd : Yag et le diode (Janda 2002, gC). Tous les auteurs rapportent une aggravation transitoire de l'obstruction nasale pendant les jours ou semaines qui suivent le geste. Les résultats sur l'obstruction nasale sont bons (tableau V) bien que les durées d'observation post-traitement soient fréquemment réduites. L'efficacité sur la rhinorrhée est inconstante (50 à 60 %).

Tableau V: Pourcentage de patients présentant une amélioration subjective de l'obstruction nasale après traitement par laser.

	CO ²	Nd : Yag	Ho : Yag	Argon	Diode
Kawamura (2 ans)	85 %				

Fukutake (1 an)	77 %		
Lippert (2 ans)	80 %	68 %	
Olthoff (1 an)		80 %	
Leunig (1 an)			77 %
Serrano (16 mois)			53 %
Bergler (1 an)			83 %
Lenz (5 ans)			80 %
Fukazawa (1 an)			75 %
Janda (1 an)			76 %

5.2. Radiofréquence

Un générateur de haute fréquence provoque, par agitation ionique des molécules d'eau autour de l'électrode et augmentation locale de la température (< 100°C), une dénaturation des protéines à l'origine d'une fibrose progressive sous-muqueuse, d'une destruction des glandes et des plexus vasculaires. Il s'agit d'une technique simple, peu douloureuse, réalisée sous anesthésie locale en ambulatoire avec des risques de saignement et de complication très faibles. L'avantage, par rapport aux autres techniques, est la préservation de l'épithélium de surface et du transport muco-ciliaire (Coste et coll. 2001, gC ; Rhee et coll. 2001, gC). Toutes les études rapportent une amélioration significative de l'obstruction nasale mais avec un recul de quelques mois et un faible nombre de patients pour la majorité d'entre elles. A 1 an, Lin (2003, gC) rapporte une amélioration des symptômes de rhinite allergique chez 90 % des patients (n = 108) (amélioration significative de l'obstruction nasale, de la rhinorrhée, des éternuements et du prurit).

5.3. Electrocoagulation sous-muqueuse

Elle consiste à réaliser une coagulation sous-muqueuse au bistouri électrique. La température atteinte est très élevée (> 800° C) à l'origine d'une destruction fréquente de la muqueuse sus-jacente et d'une possible nécrose du cornet. Les résultats sont décevants à 1 an pour plusieurs auteurs : amélioration subjective de l'obstruction nasale chez 36 % (Lippert 1997 gC) à 39 % (Jones 1987, gC) des patients.

5.4. Cautérisation par électrocoagulation bipolaire sous guidage endoscopique

L'utilisation d'une cautérisation bipolaire permet de réduire le volume turbinal en réduisant les effets thermiques. L'objectif est de cautériser superficiellement la surface muqueuse sur toutes ses faces. Les résultats à long terme ne sont pas documentés.

5.5. Electrogalvanocautérisation des cornets inférieurs

Décrite par Bourdial, cette technique très largement diffusée n'a malheureusement pas donné lieu à des travaux d'évaluation. Les résultats semblent néanmoins de bonne qualité mais au prix souvent d'une période de cicatrisation très inconfortable, de plusieurs semaines (Bourdial 1971 gC).

5.6. Turbinectomies conventionnelles

Elles incluent la turbinectomie totale ou partielle et la turbinoplastie (ou turbinectomie sous-muqueuse). Tous les auteurs rapportent un risque de saignement per et post-opératoire de ces techniques. Outre le saignement, les complications classiquement rapportées de ces techniques sont les croûtes, la sécheresse nasale et le risque de rhinite atrophique. Ces complications surviennent principalement en cas de turbinectomie totale, qui doit être abandonnée (Passali et coll. 1999, gC). Par contre, la turbinectomie partielle et sous-muqueuse préservent le transport muco-ciliaire (Sapci et coll. 2003, gB; Passali et coll. 1999, gC). La turbinectomie sous-muqueuse améliore significativement les symptômes de la rhinite allergique de façon prolongée (à 5 ans post-opératoire) chez 70 % des patients (Mori et coll. 2002, gC) et donnent de meilleurs résultats à long terme par rapport à la coagulation sous-muqueuse, la cryothérapie et au laser CO₂ (Passali et coll. 1999, gC). La turbinectomie partielle améliore l'obstruction nasale chez 82 % des patients de façon très prolongée (10 ans post-opératoire) (Ophir et coll. 1992, gC).

5.7. Turbinectomie au microdébrideur

La technique peut être réalisée sous anesthésie locale. Le microdébrideur est introduit par une incision au niveau de la tête du cornet, et résèque l'os turbinal et le tissu sous-muqueux. Un méchage de 48 heures est parfois nécessaire. A 6 semaines, les patients rapportent une disparition complète de l'obstruction nasale chez 75 % et une amélioration chez 25 % (Friedmann 1999 gC). Aucun patient ne s'est plaint de croûtes ou de sécheresse nasale.

5.8. Cryothérapie

La sonde (protoxyde de nitrogène) est appliquée sur le bord libre et la face médiale du cornet pendant 2 minutes (température de – 80°C). Les effets secondaires sont mineurs mais les résultats à 1 an sont inférieurs aux autres techniques (Rakover 1996 gC, Elwany 1990 gB).

6. Thérapeutiques non conventionnelles

6.1. Aromatothérapie

L'Aromasol[®], la Balsofumine[®] et le Pérubore[®], en inhalation, ont l'AMM à partir de 12 ans dans le traitement d'appoint des états congestifs des voies aériennes supérieures. Aucune étude n'existe concernant leur efficacité dans la rhinite chronique. Leur utilisation ne peut donc être recommandée dans cette situation.

6.2. Acupuncture

L'efficacité de l'acupuncture dans le traitement de la rhinite chronique d'origine allergique chez l'adulte a été validée par Petti et coll. par l'observation d'une diminution du taux plasmatique d'IL10 24 h après une séance d'acupuncture, par rapport à la ligne de base et par rapport aux patients qui avaient eu une fausse séance (à distance des « vrais » points d'acupuncture). Ces patients étaient aussi très améliorés cliniquement, mais les patients qui avaient eu une fausse séance aussi... Les auteurs n'ont malheureusement pas comparé statistiquement l'amélioration du score dans ces deux groupes.

Les autres études cliniques ne permettent pas de conclure sur l'efficacité de l'acupuncture dans la rhinite allergique du fait de défauts méthodologiques (petit nombre de sujets, absence de groupe témoin) (Rygwelski 2002 gC).

6.3. Cures thermales - Crénothérapie

Elles permettent l'apprentissage de l'hygiène du nez. Le choix des eaux et des techniques est en principe fonction de la nature du trouble et de la diffusion de l'atteinte. Deux grandes familles sont disponibles, les eaux bicarbonatées et les eaux sulfatées. Le soufre, puissant antiseptique et pro-inflammatoire, est plutôt employé dans les formes suppurées. Les eaux bicarbonatées sont proposées pour les formes inflammatoires allergiques. Le manque de travaux prospectifs avec une méthodologie d'évaluation randomisée ne permet pas de conclure sur la réelle efficacité de ces eaux. En revanche l'acquisition des techniques d'hygiène nasale, l'exclusion d'un environnement toxique sont des éléments communs à cette

thérapeutique. Des travaux complémentaires sont nécessaires pour valider l'intérêt de ces traitements.

6.4. Homéopathie

Weiser et al. (1999 gB) ont trouvé une efficacité comparable entre un spray homéopathique et un spray de cromoglycate de sodium dans le traitement de la rhinite allergique. Les autres études, du fait du petit nombre de sujets inclus et de biais méthodologiques, ne permettent pas de conclure à l'efficacité de l'homéopathie dans le traitement de la rhinite chronique (Taylor 200 gC).

6.5. Ostéopathie

Aucune étude n'existe sur l'efficacité de l'ostéopathie dans le traitement des rhinites chroniques.

6.6. Autres traitements

Les « herbes chinoises » sont un mélange d'herbes utilisées depuis de nombreuses années en médecine traditionnelle chinoise. Elles apporteraient une amélioration significative des symptômes de la rhinite allergique par rapport à un placebo, mais les études n'incluent qu'un petit nombre de sujets (Xue 2003 gB, Hu et coll. 2002 gB). Le mécanisme d'action est mal élucidé.

De nombreuses autres plantes (ortie, ail, oignon, réglisse, ginkgo biloba, camomille, menthe, thé...) ont été proposées et sont utilisées dans le traitement de la rhinite allergique du fait de leurs propriétés biologiques, mais les études chez l'homme sont peu nombreuses et ne permettent pas de conclure en leur efficacité, du fait de biais méthodologiques (Rygwelski 2002 gC).

GUIDE PRATIQUE

A. Traitement de la rhinite allergique

Les mesures d'éviction sont indispensables, même si parfois difficilement réalisables, dès que l'allergène est identifié.

Il est enfin possible de doser dans l'environnement d'un patient sensibilisé aux acariens le taux de leurs allergènes par Acarex-test®. Un kit de dosage est disponible en pharmacie. La poussière doit être aspirée soigneusement. Ce test mesure le taux de guanine (produit du catabolisme azoté retrouvé dans les fèces des acariens) qui est bien corrélé aux taux des allergènes majeurs des acariens. Si l'Acarex-test® est négatif, les taux d'allergènes majeurs sont inférieurs à 2µg/g de poussière et l'éviction n'est pas proposée. Si l'Acarex-test® est +, ++ ou +++, ces mesures d'éviction doivent être envisagées.

Outre l'éviction des allergènes identifiés, pour le choix d'un médicament, l'objectif thérapeutique doit être déterminé en fonction de l'étiologie et de la sévérité des symptômes cliniques les plus gênants. Depuis la publication du groupe d'expert de l'OMS sur l'impact de la rhinite allergique sur l'asthme, les traitements ont été évalués selon une méthode d'Evidence Based Medicine.

Diverses classes de médicaments peuvent être indiquées. Antihistaminiques et glucocorticoïdes nasaux constituent les classes thérapeutiques les plus efficaces pour le traitement des symptômes nasaux de la rhinite allergique saisonnière (dénommée maintenant intermittente, lorsque les symptômes durent moins de 4 j/sem ou moins de 4 semaines) et perannuelle (dénommée maintenant persistante lorsque les symptômes durent plus de 4 j/sem et plus de 4 semaines).

En cas de forme légère de rhinite allergique intermittente, on peut opter, au choix, pour un antihistaminique oral de deuxième génération, un antihistaminique nasal ou un vasoconstricteur (chez l'adulte) (Van Cauwenberge 2003 gB). En cas de forme légère d'une rhinite allergique persistante ou de forme modérée à sévère de rhinite allergique intermittente, le choix peut se porter sur les médicaments précédemment cités ou les corticoïdes par voie nasale. Le patient doit être réévalué quelques semaines (4 à 6) plus tard :

- s'il est amélioré, le traitement est poursuivi ;
- s'il n'est pas amélioré, on peut augmenter la posologie des corticoïdes par voie nasale ;

- si le symptôme dominant est le prurit nasal ou les éternuements, il faut donner la préférence aux antihistaminiques ;
- si le symptôme dominant est l'hydrorrhée, il faut essayer l'ipratropium ;
- et en cas d'obstruction nasale, on peut proposer une cure courte de quelques jours de vasoconstricteurs.

La désensibilisation ou immunothérapie spécifique est le seul traitement actuellement susceptible de modifier en profondeur le terrain atopique. Elle est indiquée chez les patients allergiques à un petit nombre d'allergènes et validée pour un nombre limité d'allergènes (acariens et pollens essentiellement).

B. Traitement de la rhinite non allergique

I. Rhinite inflammatoire

I.1. Traitement de la rhinite à éosinophiles

La corticothérapie [locale](#) est habituellement efficace. Une bonne réponse à ce traitement est d'ailleurs considérée comme un élément diagnostique (Webb et coll. 2002 gC; Purello-D'ambrosio et coll. 1999 gC).

Une surveillance clinique et endoscopique est conseillée pour s'assurer de l'absence d'évolution vers une polypose naso-sinusienne.

2. Rhinite non inflammatoire

2.1. Rhinites d'origine extrinsèque

2.1.1. Traitement de la rhinite médicamenteuse

Le traitement des rhinites médicamenteuses repose essentiellement sur l'éviction des médicaments incriminés. Les rhinites aux décongestionnants nasaux et à l'aspirine posent des problèmes particuliers. Pour les autres rhinites médicamenteuses, les symptômes régressent rapidement à l'arrêt du traitement et parfois même malgré la poursuite du traitement.

Rhinite aux vasoconstricteurs locaux

La thérapeutique passe par l'abandon du décongestionnant, selon des procédures de sevrage existant en plusieurs modalités (dilution progressive du produit actif, substitution progressive par un corticoïde topique).

Rhinite due à l'hypersensibilité à l'aspirine

Le traitement de l'hypersensibilité à l'aspirine est avant tout préventif, par éviction absolue de l'aspirine et des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Information adaptée et listes d'éviction sont en général suffisantes. Les réactions croisées avec d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens sont d'autant plus fréquentes que la forme clinique est respiratoire (Szczeklik et coll. 1999 gB).

Chez certains sujets, un traitement par aspirine ou par anti-inflammatoires non stéroïdiens peut se révéler indispensable (coronaropathies, rhumatismes...). Une induction de tolérance peut alors être proposée (Cf. chapitre 4) (Szczeklik et coll. 1999 gA).

2.1.2. Traitement de la rhinite alimentaire / gustative

Traitement de la rhinite histaminolibératrice non spécifique

L'information est la base d'un traitement préventif fondé sur un étiquetage correct renseignant le consommateur. Des normes font notamment obligation aux industriels d'indiquer le taux de sulfites (si la dose est au moins de 10 mg /Kg) et la tendance réglementaire est à abaisser le seuil déclaratif sur l'étiquette (règle des 5% versus règle des 25%).

2.1.3. Traitement de la rhinite professionnelle non allergique

Le mécanisme est souvent irritatif. Une collaboration avec le médecin du travail est nécessaire pour vérifier s'il s'agit d'une atteinte professionnelle déjà identifiée et envisager, lorsque cela est possible, des mesures préventives (changement de poste de travail, masque protecteur...).

Les mesures symptomatiques comprennent un enseignement de l'hygiène nasale. Le reste du traitement est guidé par l'aspect de la muqueuse nasale et les symptômes allégués par le patient (congestion, rhinorrhée...).

2.1.4. Environnement : climatisation, CPAP, tabac.

Le principe du traitement repose sur l'éviction des éléments irritants. Lorsque cette éviction n'est pas possible pour les patients traités par CPAP (Bonekat 2003 gC), des mesures d'humidification peuvent améliorer la tolérance (Winck et coll. 2002 gC). Le rôle de la corticothérapie nasale n'est pas encore totalement documenté, même si elle semble améliorer ces patients (Hughes et coll. 2003 gC).

2.2. Rhinites d'origine intrinsèque

2.2.1. Traitement de la rhinite hormonale

Endocrinopathie :

Il n'y a pas de traitement spécifique pour les rhinites décrites lors de l'acromégalie ou l'hypothyroïdie.

Rhinite lors de la grossesse

Vingt à 30% des femmes enceintes souffrent de rhinite (Blais 2003 gC, Zacharisen 2000 gC) et celles qui ont une rhinite allergique observent une exacerbation des symptômes au cours des grossesses.

La rhinite vasomotrice de la grossesse commence dès le début de la grossesse (c'est parfois le premier symptôme, avant le retard de règles), est maximale au deuxième trimestre et cesse tout à fait une semaine après l'accouchement. Le traitement est l'ipratropium (niveau B de la FDA) Si le symptôme principal est l'hydrorrhée, les solutés hypertoniques en cas d'obstruction nasale. En cas d'échec, on peut proposer une cautérisation des cornets inférieurs sous anesthésie locale

En cas de rhinite allergique chez une femme enceinte, il convient d'éviter au maximum les traitements médicamenteux et de privilégier l'éviction des allergènes, du tabac et des parfums, la surélévation de la tête du lit et les soins au sérum physiologique. Les traitements les moins dangereux sont le cromoglycate de sodium, les antihistaminiques de deuxième génération dont l'ancienneté et la diffusion sont en faveur de leur innocuité (loratadine, cétirizine) (Blais 2003 gC).

En cas de rhinite allergique saisonnière modérée à sévère, selon la classification ARIA, le premier traitement à proposer sera la cétirizine ou la loratadine. A partir du deuxième trimestre et au cours de l'allaitement, on peut y ajouter si nécessaire des cromones. En cas d'échec, on peut ajouter du bécloéthasone (Demoly et coll. 2003 gB).

En cas de rhinite allergique perannuelle à symptomatologie légère, le premier palier de traitement est constitué par les cromones. En cas d'échec, à partir du deuxième trimestre on peut y ajouter de la cétirizine ou la loratadine. Si la rhinite est modérée à sévère et que les traitements précédents ne suffisent pas, on peut remplacer l'anti-histaminique par la bécloéthasone (Demoly et coll.2003 gB). La mométhasone peut être prescrite pendant la grossesse si besoin.

Un traitement de désensibilisation peut être poursuivi en cours de grossesse, mais sans augmenter la concentration d'allergènes, par contre il ne faut pas faire de tests cutanés, ni débiter une désensibilisation au cours de la grossesse.

2.2.2. Traitement de la rhinite du sujet âgé

La rhinorrhée claire et abondante de la rhinite vasomotrice du sujet âgé répond habituellement bien à l'ipratropium. Les décongestionnants sont à manier avec prudence du fait de leurs effets adverses (insomnie, palpitation, rétention d'urines). Le cromoglycate de sodium a l'inconvénient de nécessiter plusieurs prises quotidiennes. Son efficacité est moindre que celle des corticoïdes nasaux (Zacharisen 2000 gC)

2.2.3. Traitement de la rhinite positionnelle

Si les vasoconstricteurs sont utilisés lors de la phase diagnostique, ils ne peuvent être poursuivis pour le long cours en raison du risque de toxicité locale et générale.

La correction des facteurs associés tels que l'obésité, l'hypertension artérielle est à envisager. Localement toutes les méthodes visant à rétablir la perméabilité nasale sont à envisager le plus souvent au niveau turbinal (cautérisation, radiofréquence, turbinoplastie, turbinectomie) ou septal en cas de déviation symptomatique. Il n'y a pas d'étude spécifique évaluant ces différentes méthodes dans cette pathologie.

2.2.4. Traitement de la rhinite atrophique

rhinite atrophique ; ozène, radiothérapie, chirurgie

Il n'y a pas de règles ou de consensus pour sa prise en charge. Dans tous les cas, les lavages de nez sont proposés. Pour certains avec des solutions antibiotiques telles que la gentamycine (80mg dilué dans 1 l isotonique). L'application de pommades vaselinées est également envisagée. La chirurgie, bien que non évaluée, est parfois réalisée sous la forme d'inclusion sous muqueuse : soit de matériel autologue (cartilage, derme) soit de greffon non organique (Friedman 2002 gC; Moore 2001 gC). La fermeture quasi totale de la cavité nasale dérivée du procédé de Young a également été suggérée avec quelques résultats encourageants (Young 1967).

2.2.5. Traitement de la rhinite vasomotrice primitive

Le traitement de ces rhinites pâtit des carences physiopathologiques et de la probable hétérogénéité des patients. Il peut revêtir deux aspects : soit un traitement à large spectre, dirigé vers l'ensemble des symptômes, ou un traitement plus spécifique vers un symptôme particulier et particulièrement gênant.

Le traitement à large spectre associe les corticoïdes topiques et les anti-histaminiques topiques, en particulier l'azélastine (Gehanno et coll. 2001 gC), ou oraux (Lal 2004 gC). Dans ce cas, l'usage d'anti-H₁ de deuxième génération non sédatifs est préférable. L'efficacité des corticoïdes topiques apparaît dans la littérature « sporadique ». Il n'existe pas d'étude comparative entre l'azélastine et les corticoïdes topiques dans la rhinite perannuelle non allergique. Les irrigations salines sont également efficaces.

Le traitement plus spécifique d'un symptôme peut recourir, en cas d'obstruction nasale, à des vasoconstricteurs, topiques pour le court terme, ou systémique pour le long terme, ceci

afin d'éviter les effets de rebond de congestion nasale. L'usage en est cependant limité par l'âge et les pathologies associées (cardiaques notamment).

Les patients avec un tableau sécrétoire prédominant peuvent être traités par l'ipratropium en spray nasal. L'usage d'antihistaminiques de première génération est également profitable en raison de leurs effets anti-sécrétoires mais les effets sédatifs et la tachyphylaxie en limitent l'usage.

Dans la mesure où la congestion est prédominante, la résection turbinaire partielle est une autre option thérapeutique. Son efficacité apparaît faible dans ce contexte dans la littérature (Mackay 1993 gC).

D'autres thérapeutiques sont du domaine expérimental ou sont hors de proportion avec la bénignité de la situation. Il s'agit de l'usage de la capsaïcine intra-nasale, efficace mais non diffusable en l'état de la forme galénique (Blom 1997 gB ; Kurian 1989 gC).

Traitements instrumentaux

À côté des traitements médicaux, de nombreux traitements instrumentaux ont été proposés. Ils n'ont fait l'objet d'aucune étude comparative ou d'évaluation méthodologiquement acceptable.

De nombreuses tentatives de section ou d'électro-coagulation du nerf vidien ont été faites dans le passé (Mackay 1993 gC; Druce 1998 gC). Une autre option serait, dans des formes hypersecrétantes sévères, la rhizotomie chimique du nerf ethmoïdal antérieur. Son indication n'est pas répandue en Europe, probablement en raison de l'habituelle courte efficacité de ce type de section nerveuse dans le nez ou partout ailleurs dans l'organisme. Une seule publication en fait état (Yue 1995). Le but est de réduire l'apport parasympathique et donc la sécrétion nasale.

En conclusion : devant cette rhinite chronique dont l'étiologie n'a pu être établie après une enquête diagnostique adaptée, le choix thérapeutique doit surtout éviter toute aggravation de l'état muqueux nasal et une ré-évaluation de l'enquête diagnostique est souhaitable régulièrement.

CAS PARTICULIERS

I. Enfant

Les rhinites chroniques de l'enfant sont le plus souvent d'origine allergique. Si l'arrêt du tabagisme passif et l'éviction des allergènes est impossible ou ne suffit pas, diverses

médications peuvent être utilisées chez l'enfant (Zacharisen 2000 gC) plus particulièrement les antihistaminiques oraux et les corticoïdes par voie nasale (tableau I).

La tolérance à long terme des corticoïdes nasaux a été étudiée chez l'enfant. Certains essais versus placebo n'étaient que sur le court terme (Skoner et coll. 2003 gA). L'essai de Möller et al (Möller et coll. 2003 gC) a étudié les effets à long terme du traitement. En effet 78 enfants de 5 à 15 ans ont suivi le traitement pendant un an dont 43 l'ont suivi une deuxième année, il n'y a pas eu d'impact du traitement sur la croissance, ni sur l'âge osseux, ni sur l'œil, ni sur les taux plasmatiques de cortisol.

En ce qui concerne les antihistaminiques oraux, on privilégie les antihistaminiques de deuxième génération (Cf Tableau II). Les antihistaminiques par voie nasale et les cromones peuvent aussi être utilisés.

Les décongestionnants locaux sont interdits chez les enfants de moins de 12 ans, sauf le Rhinofluimucil autorisé à partir de 30 mois. Quant aux décongestionnants par voie générale, ils sont tous contre-indiqués chez l'enfant.

Les corticoïdes par voie orale ou parentérale doivent être évités du fait des leurs effets délétères, en cas de traitement au long cours, sur la croissance et l'axe HHS.

2. Sportifs

Les listes de produits prohibés évoluent constamment. Nous conseillons au lecteur de consulter les sites spécialisés, en particulier celui du Ministère de la jeunesse et des sports.

[\(<http://www.santesport.gouv.fr>\)](http://www.santesport.gouv.fr)

3. Femme enceinte

[La liste des produits et traitements utilisables sont consultables dans le document publié par P. Demoly et V. Piette \(Médicaments de l'asthme, de ma rhinite et des allergies. Précautions au cours de la grossesse et de l'allaitement. Rev Fr Allergo Immuno Clin. 2003; 43\(suppl. I\)\).](#)

CONCLUSION / Perspectives

Le travail de ce groupe a permis de souligner les carences dans le diagnostic des troubles chroniques rhinologiques. Si l'interrogatoire est une aide incontournable au diagnostic, peu d'examen complémentaires sont disponibles en dehors des tests allergologiques pour identifier le mécanisme physiopathologique à l'origine de la pathologie. Si la cytologie nasale peut apparaître accessible, à ce jour, elle n'est pas apparue assez discriminante et aucune technique standardisée n'est disponible. La poursuite de recherche vers des tests diagnostiques de routine est indispensable pour affiner et améliorer les choix thérapeutiques. La corticothérapie locale est le principal traitement validé pour certaines indications telle que la rhinite allergique, la rhinite inflammatoire à éosinophiles. Les anti-histaminiques ont également prouvé leur efficacité dans la rhinite allergique. De nombreuses thérapeutiques médicamenteuses ou instrumentales sont également disponibles, mais leurs indications demeurent mal codifiées, faute d'études de validation. Ces éléments soulignent l'intérêt de poursuivre ces travaux pour une pathologie dont l'incidence est en constante progression.

ABRÉVIATIONS

Liste des abréviations apparaissant dans le texte long

AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ARIA	Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma
cc	Centimètre cube (cm ³) ou millilitre (mL)
CPAP	<i>Continuous Positive Airway Pressure</i> (Pression positive continue des voies aériennes)
DEP	Débit expiratoire de pointe
DME	Débit médian expiratoire
ELISA	<i>Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay</i>
HHS	Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien
HRB	Hyper-réactivité bronchique
HRN	Hyper-réactivité nasale
IgE	Immunoglobuline de type E
INRS	Institut National de Recherche et de Sécurité
IMAO	Inhibiteur de la mono-amine oxydase
NARES	<i>Non Allergic Rhinitis with Eosiphonilic Syndrome</i> (Rhinite non allergique à éosinophiles)
OMS	Organisation Mondiale de la Santé (<i>World Health Organisation : WHO</i>)
PNIF	<i>Peak Nasal Inspiratory Flow</i> (Débit inspiratoire nasal maximum)
RAST	<i>Radio-allergo-sorbent test</i> ()
RIE	Rhinite inflammatoire à éosinophiles
RQLQ	<i>Rhinitis Quality of Life Questionnaire</i> (Questionnaire de qualité de vie en cas de rhinite)
RR	Risque relatif
RVM	Rhinite vasomotrice
VEMS	Volume expiratoire maximum à la première seconde
VIP	<i>Vasoactive intestinal peptide</i>

BIBLIOGRAPHIE

Note

Le niveau de preuve scientifique des articles est indiqué à la suite de la référence dans ce texte. L'évaluation de chaque article apparaît dans la bibliographie selon la nomenclature suivante :

- Les gA, gB, gC correspondent aux grades attribuables sur la base de chaque article (niveaux de preuve selon la classification indiquée dans l'*addendum*).
- Les * correspondent aux études expérimentales, les R aux revues de synthèse.
- Les – correspondent aux articles cités à titre indicatif (avis d'experts, case report...).

Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Immunotherapy in asthma: an updated systematic review. *Allergy*. **1999**; 54: 1022-41

Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma ? A metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med*. **1995**; 151: 969-74

Adcock IM. Molecular mechanisms of glucocorticoid actions. *Pulm Pharmacol Ther*. **2000**; 13: 115-26. gA

Agertoft L, Pedersen S. Short-term leg growth rate in children with rhinitis treated with intranasal mometasone furoate and budesonide. *J Allergy Clin Immunol*. **1999**; 104: 948-52. gA

Allen DB. Influence of inhaled corticosteroids on growth: a pediatric endocrinologist's perspective. *Acta Paediatr*. **1998**; 87: 123-9 gA

Allen^a DB. Systemic effects of intranasal steroids: An endocrinologist's perspective. *J Allergy Clin Immunol*. **2000**; 106(4 Suppl): 179-90. gA

Allen^b DB. Do intranasal corticosteroids affect childhood growth ? *Allergy*. **2000**; 62: 15-8 gA

Althaus MA, Pichler WJ. Nasal application of a gel formulation of N-acetyl-aspartyl glutamic acid (NAAGA) compared with placebo and disodium cromoglycate in the symptomatic treatment of pollinosis. *Allergy*. **1994**; 49: 184-8 gB

Amanou L, Avan P, Valcke JC, Bonfils P. Evaluation de l'axe hypothalamo-hypophysaire après corticothérapie inhalée de longue durée pour polyposse naso-sinusienne. *Presse Med*. **2000**; 29: 1214-6 gB

Annesi-Maesano I, Didier A, Klossek JM, Chanal I, Moreau D, Bousquet J. The score for allergic rhinitis (SFAR): a simple and valid assessment method in population studies. *Allergy*. **2002**; 57: 107-14 gB

Annesi-Maesano I, Oryszczyn MP. La rhinite de l'adolescent : Résultats de l'enquête ISAAC. *Rev Fr Allergol*. **1998**; 38: 283-9 gB

Antczak A, Montuschi P, Kharitonov S, Gorski P, Barnes PJ. Increased exhaled cysteinyl-leukotrienes and 8-isoprostane in aspirin-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. **2002**; 166: 301-6 gA

ARIA workshop report. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*. **2001**; 108: S147-334 gA

- Arnold** R, Rihoux J, Konig W. Cetirizine counter-regulates interleukin-8 release from human epithelial cells (A549). *Clin Exp Allergy*. **1999**; 29: 1593-6. gB
- Atkins** PC, Zweiman B, Moskovitz A, von Almmen C, Ciliberti M. Cellular inflammatory responses and mediator release during early developing late-phase allergic cutaneous inflammatory responses : effects of cetirizine. *J Allergy Clin Immunol*. **1997**; 99: 806-11.
- Aust** R, Drettner B. The patency of the maxillary ostium in relation to body posture. *Acta Otolaryngol (Stockh)* **1975**; 80: 443-6
- Bachert** C, van Cauwenberge P, Khaltaev N, Bousquet J. Allergic rhinitis and its impact on asthma. In collaboration with the World Health Organization. Executive summary of the workshop report. 7-10 December 1999, Geneva, Switzerland. *Allergy*. **2002**; 57(9): 841-55. gB
- Bachert** G, Geveart P. Effect of intranasal corticosteroids on release of cytokines and inflammatory mediators. *Allergy*. **1999**; 54(suppl.57): 116-23 gB
- Bakker** RA, Wieland K, Timmerman H, Leurs R. Constitutive activity of the histamine H1 receptor reveals inverse agonism of histamine H1 receptor antagonists. *Eur J Pharmacol*. **2000**; 387: R5-R7. gA
- Banov** CH, Lieberman P. Efficacy of azelastine nasal spray in the treatment of vasomotor (perennial nonallergic) rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. **2001**; 86: 28-35 gA
- Gehanno** P, Deschamps E, Garay E, Baehre M, Garay RP. Vasomotor rhinitis: Clinical efficacy of azelastine nasal spray in comparison with placebo. *ORL*. **2001**; 63: 76-81 gC
- Baroody** FM, Nacleiro RM. Antiallergic effects of H1-receptor antagonists. *Allergy*. **2000**; 55: 17-27 gB
- Bassichis** BA, Marple BF. Dry mouth and nose in the older patient. *Geriatrics*. **2002**; 57: 22-35 gC
- Bell** JK, McQueen DS, Rees JL. Involvement of histamine H4 and H1 receptors in scratching induced by histamine receptor agonists in BalbC mice. *Br J Pharmacol*. **2004**; 142: 374-80 gB
- Bende** M, Carrillo T, Vona I, da Graça Castel-Branco M, Arheden L. A randomized comparison of the effects of budesonide and mometasone furoate aqueous nasal sprays on nasal peak flow rate and symptoms in perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. **2002**; 88: 617-23 gA
- Bender** BG, Beming S, Dudden R, Milgrom H, Vu Tran Z. Sedation and performance impairment of diphenhydramine and second-generation antihistamines: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. **2003**; 111: 770-6 gA
- Benninger** MS, Ahmad N, Marple BF. The safety of intranasal steroids. *Otolaryngol Head Neck Surg*. **2003**; 129: 739-50 gB
- Bergler** W, Sadick H, Hammerschmitt N, Oulmi J, Hörmann K. Long-term results of inferior turbinate reduction with argon plasma coagulation. *Laryngoscope*. **2001**; 111: 1593-8 gC
- Berkowitz** RB, Bernstein DI, LaForce C, Pedinoff AJ, Rooklin AR, Damaraju CRV et al. Onset of mometasone furoate nasal spray (Nasonex[®]) in seasonal allergic rhinitis. *Allergy*. **1999**; 54: 64-69 gA
- Berman** JR, Berman LA, Toler SM, Gill J, Haughie S, Sildenafil study group. Safety and efficacy of sildenafil citrate for the treatment of female sexual arousal disorder : a double-blind, placebo controlled study. *J Urol*. **2003**; 170: 2333-38 gA

- Bernstein** I.L. Is the use of benzalkonium chloride as a preservative for nasal formulations a safety concern ? A cautionary note based on compromised mucociliary transport. *J Allergy Clin Immunol.* **2000**; 105: 39-44 gA
- Blaiss** MS. Management of rhinitis and asthma in pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* **2003**; 90(Suppl3): 16-22 gC
- Blom** HM, Van Rijswijk JB, Garrelds IM, Mulder PG, Timmermans T, Gerth van Wijk R. Intranasal capsaicin is efficacious in non-allergic, non-infectious perennial rhinitis. A placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy.* **1997**; 27: 796-801 gB
- Bonekat** HW, Hardin KA. Severe upper airway obstruction during sleep. *Clin Rev Allergy Immunol.* **2003**; 25(2): 191-210 gC
- Boner** AL. Effect of intranasal corticosteroids on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in children. *J Allergy Clin Immunol.* **2001**; 108: 532-9.
- Bonfils** P, Norès JM, Malinvaud D, Bozec H, Avan P. Insuffisance surrénale chez les patients traités médicalement pour une polypose naso-sinusienne. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* **2003**; 120: 338-42 gC
- Bonnadonna** P, Senna G, Zanon P, Cocco G, Dorizzi R, Gani F, Landi M, Restuccia M, Feliciello A, Passalacqua G. Cold-induced rhinitis in skiers. Clinical aspects and treatment with ipratropium bromide nasal spray: a randomized controlled trial. *Am J Rhinol.* **2001**; 15(5): 297-301 gB
- Borish** L. Allergic rhinitis: systemic inflammation and implications for management. *J Allergy Clin Immunol.* **2003**; 112: 1021-3 gC
- Bourdial** J. Traitement de l'obstruction nasale. *Probl Actuels Otorhinolaryngol.* **1971**; 147-202 gC
- Bousquet** J, Vignola AM, Campbell AM, Michel FB. Pathophysiology of allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol.* **1996**; 110: 207-18 gA
- Bousquet** J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol.* **1998**; 102: 558-62
- Bousquet** J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N; Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol.* **2001**; 108(5 Suppl): S147-334 gA
- Bousquet** J, Vignola AM, Demoly P. Links between rhinitis and asthma. *Allergy.* **2003**; 58(8): 691-706 gB
- Bousquet** J, Van Cauwenberge P, Bachert C et al. Requirements for medications commonly used in the treatment of allergic rhinitis. European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA). *Allergy.* **2003**; 58(3): 192-7 gB
- Braun** JJ, Gentine A, Conraux C. Profil épidémiologique et nosologique des polyposes nasosinusiennes (350 cas) dans le cadre d'une consultation de rhinologie (2825 rhinites vasomotrices : hyperréactivité nasale) sur une période de dix ans. *Rev Fr Allergo Immunol Clin.* **1994**; 34 (1): 19-25 gC
- Bronsky** EA, Druce H, Findlay SR, Hampel FC, Kaiser H, Ratner P, Valentine MD, Wood CC. A clinical trial of ipratropium bromide nasal spray in patients with perennial nonallergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* **1995**; 95: 1117-22
- Brown** CL, Graham SM. Nasal irrigations: good or bad ? *Curr Opi Otolaryngol Head Neck Surg.* **2004**; 12: 9-13 gC

- Butland** BK, Strachan DP, Lewis S, Bynner J, Butler N, Britton J. Investigation into the increase in hay fever and eczema at age 16 observed between the 1958 and 1970 British birth cohorts. *BMJ*. **1997**; 315: 717-21 gB
- Carayol** N, Crampette L, Mainprice B, Ben-Soussen P, Verrecchia M, Bousquet J, Lebel B. Inhibition of mediator and cytokine release from dispersed nasal polyp cells by mizolastine. *Allergy*. **2002**; 57: 1067-70 gA
- Camey** AS, Powe DG, Huskinsson RS, Jones NS. Atypical nasal challenges in patients with idiopathic rhinitis: more evidence for the existence of allergy in the absence of atopy? *Clin Exp Allergy*. **2002**; 32: 1436-40 gC
- Cave** A, Arlett P, Lee E. Inhaled and nasal corticosteroids: factors affecting the risks of systemic adverse effects. *Pharmacol Ther*. **1999**; 83: 153-79 gA
- Chand** MS, MacArthur CJ. Primary atrophic rhinitis: a summary of four cases and review of the literature. *Otolaryngol Head Neck Surg*. **1997**; 4: 554-8 gC
- Chang** CWD, Russell RWR. Surgical treatment of the inferior turbinate: new techniques. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. **2004**; 12: 53-7 gC
- Charpin** D, Sibbald B, Weeke E, Wuthrich R. Epidemiologic identification of allergic rhinitis. *Allergy*. **1996**; 51: 293-8 gC
- Christie** PE, Tagari P, Ford-Hutchinson AW, Charlesson S, Chee P, Arm JP, Lee TH. Urinary leukotriene E4 concentrations increase after aspirin challenge in aspirin-sensitive asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis*. **1991**; 143(5): 1025-9
- Christie** PE, Tagari P, Ford-Hutchinson AW, Black C, Markendorf A, Schmitz-Schumann M, Lee TH. Urinary leukotriene E4 after lysine-aspirin inhalation in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis*. **1992**; 146(6): 1531-4
- Ciprandi** G, Buscaglia S, Pesce G, Pronzato C, Ricca V, Parmiani S, Bagnasco M, Canonica GW. Minimal inflammation is present at mucosal level in patients with asymptomatic rhinitis and mite allergy. *J Allergy Clin Immunol*. **1995**; 96: 971-9 gA
- Connell** JT. Nasal mastocytosis. *J Allergy*. **1969**; 43: 182 gB
- Corren** J. Intranasal corticosteroids for allergic rhinitis: how do different agents compare? *J Allergy Clin Immunol*. **1999**; 104: S144-9 gB
- Coste** A, Yona L, Blumen M, Louis B, Zerah F, Rugina M, Peynègre R, Harf A, Escudier E. Radiofrequency is a safe and effective treatment of turbinate hypertrophy. *Laryngoscope*. **2001**; 111: 894-9 gC
- Courtiss** EH, Goldwyn RM. Resection of obstructing inferior nasal turbinates: a 10-year follow-up. *Plast Reconstr Surg*. **1990**; 86 (1): 152-4 gC
- Cowburn** AS, Sladek K, Soja J, Adamek L, Nizankowska E, Szczeklik A, Lam BK, Penrose JF, Austen F, Holgate ST, Sampson AP. Overexpression of LTC₄ synthase in bronchial biopsies from patients with aspirin-intolerant asthma. *J Clin Invest*. **1998**; 101: 1-13 gA
- Crobach** MJJS, Hermans JO, Kaptein AA, Ridderikhoff J, Petri H, Mulder JD. The diagnosis of allergic rhinitis: how to combine the medical history with the results of radioallergosorbent tests and skin prick tests. *Scan J Prim Health Care*. **1998**; 16: 30-6 gC
- Dahlen**^a B, Kumlin M, Margolskee DJ, Larsson C, Blomqvist H, Williams VC, Zetterstrom O, Dahlen SE. The leukotriene-receptor antagonist MK-0679 blocks airway obstruction induced by inhaled lysine-aspirin in aspirin-sensitive asthmatics. *Eur Respir J*. **1993**; 6(7): 1018-26

- Dahlen^b** B, Margolskee DJ, Zetterstrom O, Dahlen SE. Effect of the leukotriene receptor antagonist MK-0679 on baseline pulmonary function in aspirin sensitive asthmatic subjects. *Thorax*. **1993**; 48(12): 1205-10
- Daugherty** BL. Histamine H4 antagonism : a therapy for chronic allergy ? *Br J Pharmacol*. **2004**; 142: 5-7 gB
- De Abajo** FJ, Garcia Rodriguez LA. Risk of ventricular arrhythmias associated with nonsedating antihistamine drugs. *Br J Clin Pharmacol*. **1999**; 47: 307-13 gB
- de Blay** F, Krieger P. Les allergies aux principaux mammifères domestiques et leur traitement. *Rev Fr Allergol*. **1997**; 37: 56-64 gC
- Demoly** P, [Piette V](#), [Autret-Leca E](#), [de Blic J](#), [Francoual C](#), [Jacqz-Aigrain E](#), [Daurès JP et coll.](#) Médicaments de l'asthme, de la rhinite et des allergies. Précautions au cours de la grossesse et de l'allaitement. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. **2003**; 43(suppl 1): 3S-49S gB
- Demoly** P, Allaert FA, Lecasble M, and PRAGMA. ERASM, a pharmacoepidemiologic survey on management of intermittent allergic rhinitis in every day general medical practice in France. *Allergy*. **2002**; 57: 546-54 gB
- Demoly** P, Bousquet J. La rhinite allergique. John Libbey Eurotext Paris **2002**: 148 pages gC
- Demoly** P, Crampette L, Bousquet J. La rhinite allergique. Les dossiers de FMC du praticien. *Impact Médecin*. **1998**; N°403 gC
- Demoly** P, Jaffuel D, Michel FB, Godard Ph. Asthme : diagnostic et traitement. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Encyclopédie Pratique de Médecine **1998**; 6-0770: 10p. gC
- Demoly** P, Piette V, Daurès JP. Treatment of allergic rhinitis during pregnancy. *Drugs*. **2003**; 63(17): 1813-20 gB
- Derby** L, Maier WC. Risk of cataract among users of intranasal corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*. **2000**; 105: 912-6 gB
- Devillier** P, Baccard N, Advenier C. Leukotrienes, leukotriene receptor antagonists and leukotriene synthesis inhibitors in asthma: an update. Part II : Clinical studies with leukotriene receptor antagonists and leukotriene synthesis inhibitors in asthma. *Pharmacol Res*. **1999**; 40: 15-29 gA
- Devillier** P. Pharmacologie des corticoïdes et pathologies ORL. *Presse Med*. **2001**; 39-40(2): 59-69 gA
- Di Lorenzo** G, Pacor ML, Pellitteri ME, Morici G, Di Gregoli A, Lo Bianco C, Ditta V, Martinelli N, Candore G, Mansueto P, Rini GB, Corrocher R, Caruso C. Randomized placebo-controlled trial comparing fluticasone aqueous nasal spray in mono-therapy, fluticasone plus cetirizine, fluticasone plus montelukast and cetirizine plus montelukast for seasonal rhinitis. *Clin Exp Allergy*. **2004**; 34: 259-67 gA
- Di Rienzo** L, Tirelli GC, Turchio P, Garaci F, Guazzaroni M. Comparison of virtual and conventional endoscopy of nose and paranasal sinuses. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. **2003**; 112: 139-42 gC
- Di Rienzo^b** V, Marcucci F, Pucinelli P, Parmiani S, Frati F, Sensi L, Canonica GW, Passalacqua G. Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite : a 10-year prospective study. *Clin Exp Allergy*. **2003**; 33: 206-10.
- Drake-Lee** A, Ruckley R, Parker A. Occupational rhinitis: a poorly diagnosed condition. *J Laryngol Otol*. **2002**; 116(8): 580-5 gC

- Dresser** GK, Bailey D, Leake BF, Schwartz UI, Dawson PA, Freeman DJ, Kim RB. Fruit juices inhibit organic anion transporting polypeptide-mediated drug uptake to decrease the oral availability of fexofenadine. *Clin Pharmacol Ther.* **2002**; 71: 11-20 gA
- Druce** HM in Middleton EJ Reed CE, Ellis EF et al. ed.5. St Louis, Mosby Year Book, **1998**, pp 1005-16
- DuBuske** LM. Second generation antihistamines : the risk of ventricular arrhythmias. *Clin Ther.* **1999**; 21: 281-95 gB
- Durham** SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, Till SJ, Hamid QA, Nouri-Aria KT. Long-term clinical efficacy of grass pollen immunotherapy. *N Engl J Med.* **1999**; 341: 468-75
- Dykewicz** MS, Fineman S, Skoner DP, Nicklas R, Lee R, Blessing-Moore J, Li JT, Bernstein IL, Berger W, Spector S, Schuller D. Diagnosis and management of rhinitis: complete guidelines of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology. American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol.* **1998**; 81: 478-518 gB
- Dykewicz** MS. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* **2003**; 111: S520-9 gC
- Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J.* **1996**; 9: 687-95 gA
- Eiser** N. The hitch-hikers guide to nasal airway patency. *Respir Med.* **1990**; 84: 179-83
- Ellegard** E, Hellgren M, Toren K, Karlsson G. The incidence of pregnancy rhinitis. *Gynecol Obstet Invest.* **2000**; 49(2): 98-101 gB
- Ellegard** EK. Clinical and pathogenetic characteristics of pregnancy rhinitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* **2004**; 26(3): 149-59
- Ellegard** EK. The etiology and management of pregnancy rhinitis. *Am J Respir Med.* **2003**; 2(6): 469-75 gB
- Elwany** S, Harrison R. Inferior turbinectomy: comparison of four techniques. *J Laryngol Otol.* **1990**; 104: 206-9 gB
- Enberg** RN. Perennial nonallergic rhinitis: a retrospective review. *Ann Allergy.* **1989**; 63: 513-6 gC
- Eng** PA, Reinhold M, Gnehm HPE. Long term efficacy of preseasonal grass pollen immunotherapy in children. *Allergy.* **2002**; 57: 306-12.
- Fajac** I, Braunstein G, Ickovic MR, Lacronique J, Frossard N. Selective recruitment of eosinophils by substance P after repeated allergen exposure in allergic rhinitis. *Allergy.* **1995**; 50: 970-5 gB
- Ferguson** JL, McCaffrey TV, Kern EB, Martin WJ 2nd. Effect of *Klebsiella ozaenae* on ciliary activity in vitro: implications in the pathogenesis of atrophic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* **1990**; 102: 207-11 gB
- Ferri** E, Armato E, Cavaleri S, Capuzzo P, Ianniello F Argon plasma surgery for treatment of inferior turbinate hypertrophy: a long-term follow-up in 157 patients. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* **2003**; 65(4): 206-10.
- Figueroa** DJ, Borish L, Baramki D, Philip G, Austin CP, Evans JF. Expression of cysteinyl leukotriene synthetic and signalling proteins in inflammatory cells in active seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* **2003**; 33: 1380-8 gB

- Finn** AF, Aaronson D, Korenblat P, Lumry W, Settipane G, Spector S, Woehler T, Drda K, Wood CC. Ipratropium bromide nasal spray 0.03 % provides additional relief from rhinorrhea when combined with terfenadine in perennial rhinitis patients ; a randomised, double-blind, active-controlled trial. *Am J Rhinol.* **1998**; 12: 441-9 gA
- Frêche** C, Fontanel JP. Rhinomanométrie in Obstruction nasale. Rapport SF ORL **1996** Amette Edit. 59-66
- Friedmann** M, Tanyeri H, Lim J, Landsberg R, Caldarelli D. A safe alternative technique for inferior turbinate reduction. *Laryngoscope.* **1999**; 109: 1834-7 gC
- Fukutake** T, Yamashita T, Tomoda K, Kumazawa T. Laser surgery for allergic rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* **1986**; 112: 1280-2 gC
- Garavello** W, Romagnoli M, Sordo L, Gaini RM, Di Berardino C, Angrisano A. Hypersaline nasal irrigation in children with symptomatic seasonal allergic rhinitis: a randomized study. *Pediatr Allergy Immunol.* **2003**; 14: 140-3 gB
- Garay** R. Mechanisms of vasomotor rhinitis. *Allergy.* **2004**; 59 (suppl.76): 4-9 gC
- Gierse** JK, McDonald JJ, Hauser SD, Rangwala SH, Koboldt CM, Seibert K. A single amino acid difference between cyclooxygenase-1 (COX-1) and -2 (COX-2) reverses the selectivity of COX-2 specific inhibitors. *J Biol Chem.* **1996**; 271(26): 15810-4
- GINA** (Global Initiative for Asthma). Global strategy for asthma management and prevention. WHO/NHLBI workshop report. National Institute of Health, Heart, Lung and Blood. **2002.** gB
- Graf** P, Hallen H. Benzalkonium chloride in nasal decongestive sprays has a long-lasting adverse effects on the nasal mucosa of healthy volunteers. *Clin Exp Allergy.* **1995**; 25: 401-5. gB
- Graf** P, Hallen H. Effect on the nasal mucosa of long-term treatment with oxymetazoline, benzalkonium chloride and placebo nasal sprays. *Laryngoscope.* **1996**; 106: 605-9. gB
- Greenberger** PA. Corresponding patterns of rhinitis and asthma during pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* **2002**; 89(5): 437-8 gB
- Greisner** WR, Settipane RJ, Settipane GA. Co-existence of asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Asthma Proc.* **1998**; 19: 185-8 gB
- Grembiale** RD, Camporata L, Naty S, Tranfa CM, Djukanovic R, Marsicos A. Effects of specific immunotherapy in allergic rhinitis individuals with bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med.* **2000**; 162: 2048-52
- Guerrier**, Uziel. **Physiologie des voies aéro-digestives supérieures.** Ed Masson
- Gupta** A, Mercurio E, Bielamowicz S. Endoscopic inferior turbinate reduction: an outcome analysis. *Laryngoscope.* **2001**; 111: 1957-9 gC
- Gyllfors** P, Bochenek G, Overholt J, Drupka D, Kumlin M, Sheller J, Nizankowska E, Isakson PC, Mejza F, Lefkowitz JB, Dahlen SE, Szczeklik A, Murray JJ, Dahlen B. Biochemical and clinical evidence that aspirin-intolerant asthmatic subjects tolerate the cyclooxygenase 2-selective analgetic drug celecoxib. *J Allergy Clin Immunol.* **2003**; 111: 1116-21 gA
- Ham** EA, Soderman DD, Zanetti ME, Dougherty HW, McCauley E, Kuehl FA. Inhibition by prostaglandins of leukotriene B4 release from activated neutrophils. *Proc Natl Acad Sci USA.* **1983**; 80(14): 4349-53

- Hanf** G, Schierhorn K, Brunnee T, Noga O, Verges D, Kunkel G. Substance P induced histamine release from nasal mucosa of subjects with and without allergic rhinitis. *Inflamm Res.* **2000**; 49 : 520-3 gC
- Harding** SM. The human pharmacology of fluticasone propionate. *Resp Med.* **1990**; 84(suppl. A): 25-9 gB
- Helbling** A, Jenoure P, Muller U. The incidence of hay fever in leading Swiss athletes. *Schweiz Med Wochenschr.* **1990**; 120: 231-6 gC
- Helenius** IJ, Tikkanen HO, Sarna S, Haahtela T. Asthma and increased bronchial responsiveness in elite athletes: Atopy and sport event as risk factors. *J Allergy Clin Immunol.* **1998**; 101: 646-52 gB
- Hellgren** J, Lillienberg L, Jarlstedt J, Karlsson G, Toren K. Population-based study of non-infectious rhinitis in relation to occupational exposure, age, sex, and smoking. *Am J. Ind Med.* **2002**; 42:23-8 gC
- Hellgren** J, Karlsson G, Torén K. The dilemma of occupational rhinitis. Management options. *Am J Respir Med.* **2003**; 2: 333-41 gC
- Henzen** C, Suter A, Urbinelli R, Schomo XH, Briner VA. Suppression and recovery of adrenal response after short-term high-dose glucocorticoid treatment. *Lancet.* **2000**; 355: 542-5 gB
- Heppt** W, Peiser C, Cryer A, Dinh QT, Zweng M, Witt C, Fischer A, Groneberg DA. Innervation of human nasal mucosa in environmentally triggered hyperreflexic rhinitis. *J Occup Environ Med.* **2002**; 10: 924-9 gB
- Hla** T, Neilson K. Human cyclooxygenase-2 cDNA. *Proc Natl Acad Sci USA.* **1992**; 89: 7384
- Holgate** ST, Canonica GW, Simons FER, Tagliabate M, Tharp M, Timmerman H, Yanai K. Consensus group on new generation antihistamines (CONGA) : present status and recommendations. *Clin Exp Allergy.* **2003**; 33:1305-24 gB
- Holm** AF, Fokkens WJ, Godthelp T, Mulder PG, Vroom TM, Rijntjes E A 1-year placebo-controlled study of intranasal fluticasone propionate aqueous nasal spray in patients with perennial allergic rhinitis: a safety and biopsy study. *Clin Otolaryngol.* **1998**; 23: 69-73 gA
- Homer** JJ, Dowley AC, Condon L, El-Jassar P, Sood S. The effect of hypertonicity on nasal mucociliary Clearance. *Clin Otolaryngol.* **2000**; 25: 558-60 gC
- Hu** G, Walls RS, Bass D, Bullock R, Grayson D, Jones M, GebSKI V. The chinese herbal formulation Bimmine in management of perennial allergic rhinitis : a randomized, double-blind, placebo-controlled, 12-weeks clinical trial. *Ann Allergy Asthma Immunol.* **2002**; 88: 478-87 gB
- Hughes** K, Glass C, Ripchinski M, Gurevich F, Weaver TE, Lehman E, Fisher LH, Craig TJ. Efficacy of the topical nasal steroid budesonide on improving sleep and daytime somnolence in patients with perennial allergic rhinitis. *Allergy.* **2003**; 58(5): 380-5 gC
- Hwang** PH, Irwin SB, Griest SE, Caro JE, Nesbit GM. Radiologic correlates of symptom-based diagnostic criteria for chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* **2003** ; 128 : 489-96 gB
- Incaudo** GA. Diagnosis and treatment of rhinitis during pregnancy and lactation. *Clin Rev Allergy* **1987**; 5(4):325-37 gC
- Incaudo** GA. The diagnosis and treatment of rhinosinusitis during pregnancy and lactation. *Immunol Allergy Clin North Am.* **2000**; 20: 807-30 gC

- International study of asthma and allergies in childhood (**ISAAC**) steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema : ISSAC. *Lancet* **1998**; 351: 1225-32 gA
- Jacobs** RL, Freedman PM, Boswell RN. Nonallergic rhinitis with eosinophilia (NARES syndrome). Clinical and immunologic presentation. *J Allergy Clin Immunol.* **1981**; 67(4): 253-62 gC
- Jaffuel** D, Mathieu M, Godard P, Michel FB, Demoly P. Les mécanismes d'activation moléculaire des glucocorticoïdes dans l'asthme. *Rev Mal Respir.* **1999**; 16: 431-42 gA
- Jaillon** P, Dupuis B, Dahan R, et les membres de la table ronde n°1 de Giens. Etudes électrophysiologiques pré-cliniques et cliniques en vue de la prédiction d'un effet proarythmique (torsades de pointes) iatrogènes. *Thérapie.* **1997**; 52: 271-80 gB
- Janda** P, Sroka R, Betz S, Baumgartner R, Leunig A. Comparison of laser induced effects on hyperplastic inferior nasal turbinates by means of scanning electron microscopy. *Lasers in surgery and Medicine.* **2002**; 30: 31-9 gC
- Janda** P, Sroka R, Baumgartner R, Grevers G, Leunig A. Laser treatment of hyperplastic inferior nasal turbinates: a review. *Lasers Surg Med.* **2001**; 28(5): 404-13 gC
- Janda** P, Sroka R, Tauber S, Baumgartner R, Grevers G, Leunig A. Diode laser treatment of hyperplastic inferior nasal turbinates. *Lasers in surgery and Medicine.* **2000**; 27: 129-39 gC
- Jankowski** R, Foliguet B, Moneret-Vautrin DA, de Sousa Vieira A, Bounaas B, Wayoff M. Cytometry of nasal secretory eosinophilia. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* **1992**; 109: 47-51
- Jones** AS, Lancer JM. Does submucosal diathermy to the inferior turbinates reduce nasal resistance to airflow in long term? *J Laryngol Otol.* **1987**; 101: 448-51 gC
- Kaplan** SA. Use of alpha-adrenergic inhibitors in treatment of benign prostatic hyperplasia and implications on sexual function. *J Urology.* **2004**; 63: 428-34 gA
- Kaszuba** SM, Baroody FM, deTineo M, Haney L, Blair C, Nacheiro RM. Superiority of an intranasal corticosteroid compared with an oral antihistamine in the as-needed treatment of seasonal allergic rhinitis. *Arch Int Med.* **2001**; 161: 2581-7 gB
- Katellaris** CH, Carozzi FM, Burke TV, Byth K. A springtime olympics demands special considération for allergic athletes. *J Allergic Clin Immunol.* **2000**; 106: 260-6 gC
- Katellaris** CH, Carozzi FM, Burke TV. Allergic rhinoconjunctivitis in elite athletes. *Sports Med* **2003**; 33: 401-6 gC
- Kawamura** S, Fukutake T, Kubo N, Yamashita T, Kumazawa T. Subjective results of laser surgery for allergic rhinitis. *Acta Otolaryngol Suppl (Stockh).* **1993**; 500: 109-12 gC
- Keating** GM, Scott LJ. Vardenafil : a review of its use in erectile dysfunction. *Drugs.* **2003**; 63: 2673-703 gA
- Kenny** TJ, Duncavage J, Bracikowski J, Yildirim A, Murray JJ, Tanner SB. Prospective analysis of sinus symptoms and correlation with paranasal computed tomography scan. *Otolaryngol Head Neck Surg* **2001**; 125 : 40-43 gB
- Khinchi** MS, Poulsen LK, Carat F, Andre C, Hansen AB, Malling HJ. Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: a randomized, placebo-controlled, double blind, double dummy study. *Allergy.* **2004**; 59: 45-53

- Kivisaari** E, Baker RC, Price MJ. Comparison of once daily fluticasone propionate aqueous nasal spray with once daily budesonide reservoir powder device in patients with perennial rhinitis. *Clin Exp Allergy*. **2001**; 31: 855-63 gA
- Knutsson** U, Stiema P, Marcus C, Carlstedt-Duke J, Carlström K, Brönnegård M. Effects of intranasal glucocorticoids on endogenous glucocorticoid peripheral and central function. *J Endocrinol*. **1995**; 144: 301-10 gB
- Kowalski** ML. Rhinosinusitis and nasal polyposis in aspirin sensitive and aspirin tolerant patients: are they different? *Thorax*. **2000**; 55(suppl2): S84-6
- Kramer** MF, Burow G, Pfrogner E, Rasp G. In vitro diagnosis of chronic nasal inflammation. *Clin Exp Allergy*. **2004**; 34 : 1086-92
- Krouse** JH. Computed tomography stage, allergy testing, and quality of life in patients with sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* **2001** ; 123 : 389-392 gB
- Kumlin** M, Dahlen B, Bjorck T, Zetterstrom O, Granstrom E, Dahlen SE. Urinary excretion of leukotriene E4 and 11-dehydro-thromboxane B2 in response to bronchial provocations with allergen, aspirin, leukotriene D4, and histamine in asthmatics. *Am Rev Respir Dis*. **1992**; 146(1): 96-103
- Kurian** SS. *IRCS J Med Sci* **1989**; 11: 425-6
- Kurowski** M, Kuna P, Gorski P. Montelukast plus cetirizine in the prophylactic treatment of seasonal allergic rhinitis : influence on clinical symptoms and nasal allergic inflammation. *Allergy*. **2004**; 59: 280-8 gB
- Lal** D, Corey JP. Vasomotor Rhinitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. **2004**; 12: 243-7gC
- Laliberté** F, Laliberté MF, Lécart S, Bousquet J, Klossec JM, Mounedji N. Clinical and pathologic methods to assess the long-term safety of nasal corticosteroids. *Allergy*. **2000**; 55: 718-22 gA
- Lanza** DC, Kennedy D. Adult rhinosinusitis defined. Report of the Rhinosinusitis Task Force Committee Meeting. *Otolaryngol Head Neck Surg* **1997** ; 117 : S51-57 gB
- Legent** F, Narcy P, Beauvillain C, Bordure P. *ORL et pathologie cervico faciale Masson Paris 6ème édition* gC
- Lenz** H. 8 years' laser surgery of the inferior turbinates in vasomotor rhinopathy in form of the laser strip carbinization. *HNO*. **1985**; 33: 422-5 gC
- Leunig** A, Janda P, Sroka R, Baumgartner R, Grevers G. Holmium: Yag laser treatment of hyperplastic inferior nasal turbinates. *Laryngoscope*. **1999**; 109: 1690-5 gC
- Leurs** R, Church MK, Tagialatela M. H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. *Clin Exp Allergy*. **2002**; 32: 489-98 gB
- Leynaert** B, Bousquet J, Neukirch C, Liard R, Neukirch F. Perennial rhinitis: An independent risk factor for asthma in non atopic subjects: Results from the European Community respiratory Health survey. *J Allergy Clin Immunol* **1999** ; 104 :301-4 gA
- Lieberman** P. Rhinitis. Allergic and nonallergic. *Hosp Pract (Off Ed)*. **1988**; 23(6):117-20, 123-9, 132
- Lin** HC, Lin PW, Su CY, Chang HW. Radiofrequency for the treatment of allergic rhinitis refractory to medical therapy. *Laryngoscope*. **2003**; 113: 673-8 gC
- Lindberg** S, Malm L. Comparison of allergic rhinitis and vasomotor rhinitis patients on the basis of a computer questionnaire. *Allergy* **1993**; 48:602-7

- Lindquist M, Edwards IR. Risks of non-sedating antihistamines. *Lancet*. **1997**; 349: 1322 gB
- Lippert BM, Werner JA. Comparison of carbon dioxide and Nd: Yag lasers in surgery of the inferior turbinate. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. **1997**; 106: 1036-42 gC
- Lippert U, Kruger-Krasagakes S, Moller A, Kiessling U, Czarnetzki BM. Pharmacological modulation of IL-6 and IL-8 secretion by the H1-antagonist decarboethoxy-loratadine and dexamethasone by human mast and basophilic cell lines. *Exp Dermatol*. **1995**; 4: 272-6 gA
- Lippert U, Moller A, Welker P, Artuc M, Henz BM. Inhibition of cytokine secretion from human leukemic mast cells and basophils by H1- and H2-receptor antagonists. *Exp Dermatol*. **2000**; 9: 118-24 gA
- Lippincott LH, Amedee RG. ENT issues in pregnancy. *J La State Med Soc* **1999**; 151(7):350-4 gC
- Lipworth BJ, Jackson CM. Safety of inhaled and intranasal corticosteroids. Lessons from the new millenium. *Drug Safety*. **2000**; 23: 11-33 gB
- Litvyakova LI, Baraniuk JN. Nasal provocation testing: a review. *Ann Allergy Asthma Immunol*. **2001**; 86: 355-65 gC
- Lumry WR. A review of the preclinical and clinical data of newer intranasal steroids used in the treatment of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. **1999**; 104: 150-8 gA
- Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology* **1993**; 31: 183-4 gC
- Lundback B. Epidemiology of rhinitis and asthma. *Clin Exp Allergy*; **1998**; 2:3-10 gB
- Lundblad L, Sipilä P, Farstad T, Drozdiewicz D. Mometasone furoate nasal spray in the treatment of perennial non-allergic rhinitis: a nordic, multicenter, randomiized, double-blind, placebo-controlled study. *Acta Otolaryngol*. **2001**; 121: 505-9 gA
- Lurie A, Nadel JA, Roisman G, Siney H, Dusser DJ. Role of neutral endopeptidase and kininase II on substance P-induced increase in nasal obstruction in patients with allergic rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med*. **1994**; 149: 113-7 gB
- Mackay IS. In Mygind N, Naclerio RM. (edit) Philadelphia, WB Saunders, **1993**, 149-52 gC
- Maghni K, Taha R, Afif W, Hamid Q, Martin JG. Dichotomy between neurokinin receptor actions in modulating allergic airway responses in an animal model of helper T cell type 2 cytokine-associated inflammation. *Am J Respir Crit Care Med*. **2000**; 162 : 1068-74 gC
- Magnan A, Romanet S, Boniface S, El Biaze M, Vervloet D. Immunothérapie spécifique des allergènes. In *Allergologie*, D. Vervloet et A. Magnan. Flammarion Eds **2002**. 1 vol.
- Malm L, Gerth van Wijk R, Bachert C. Guidelines for nasal provocations with aspects on nasal patency, airflow, and airflow resistance. International Committee on Objective Assessment of the Nasal Airways, International Rhinologic Society. *Rhinology* **2000**; 38(1): 1-6 gA
- Mann RD, Pearce GL, Dunn N, Shakir S. Sedation with "non-sedating" antihistamines : four prescription-event monitoring studies in general practice. *BMJ*. **2000**; 320: 1184-7 gB
- Martinez SA, Nissen AJ, Stock CR, Tesmer T. Nasal turbinate resection for relief of nasal obstruction. *Laryngoscope*. **1983**; 93(7): 871-5.
- Materson BJ. Adverse effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in antihypertensive therapy with focus on quinapril *Am J Cardiol*. **1992**; 69: 46C-53C gA

- Mazzotta P**, Loebstein R, Koren G. Treating allergic rhinitis in pregnancy. Safety considerations. *Drug Saf* **1999**; 20(4): 361-75 gC
- McFadden EA**, Gungor A, Ng B, Mamikoglu B, Moinuddin R, Corey J. Loratadine/pseudoephedrine for nasal symptoms in seasonal allergic rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study. *ENT J*. **2000**; 79: 254-67 gB
- McKenna EL**. Nasal mastocytosis, *Laryngoscope* **1974**; 84:112-5 gC
- Mackenzie JN**. The physiological and pathological relations between the nose and the sexual apparatus of man. *Alienist Neurol*. **1898**;19 :219-39 (Cit  par : Ellegard et al *Gyn Obst Invest* 2000 ;49 :98-101 Incaudo GA *Immunol Clin North Am* 2000 ;20 :807-30)
- Meltzer EO**, Malmstrom K, Lu S, Prenner BM, Wei LX, Weinstein SF, Wolfe JD, Reiss TF. Concomitant montelukast and loratadine for seasonal allergic rhinitis : a randomised, placebo-controlled clinical trial. *J Allergy Clin Immunol*. **2000**; 105: 917-22 gA
- Miadonna A**, Tedeschi A, Leggieri E, Lorini M, Folco G, Sala A, Qualizza R, Froidi M, Zanussi C. Behavior and clinical relevance of histamine and leukotrienes C4 and B4 in grass pollen - induced rhinitis. *Am Rev Respir Dis*. **1987**; 136: 357-62.
- Minshall E**; Ghaffar O; Cameron L; OBrien F; Quinn H; Rowe Jones J; Davies Rj; Prior A; Lund VJ; Mackay IS; Nolop K; Lutsky B; Durham SR; Hamid Q. Assessment by nasal biopsy of long-term use of mometasone furoate aqueous nasal spray (Nasonex) in the treatment of perennial rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. **1998**; 118: 648-54 gA
- M ller C**, Ahlstrom H, Henricson KA, Malmqvist LA, Akerlund A, Hildebrand H. Safety of nasal budesonide in the long-term treatment of children with perennial rhinitis. *Clin Exp Allergy*. **2003**; 33: 816-22 gC
- Moller C**, Dreborg S, Ferdousi Ha, Halken S. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*. **2002**; 109: 251-6
- Mommens V**, Just N, Ngo MT, Cotte L, Fournier C, Wallaert B. Intol rance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibiteurs spécifiques de la cyclo-oxygénase 2. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. **2003**; 43: 393-6 gB
- Moneret-Vautrin DA**, Jankowski R, Bene MC, Kanny G, Hsieh V, Faure G, Wayoff M. NARES: a model of inflammation caused by activated eosinophils? *Rhinology*. **1992**; 30(3): 161-8 gC
- Moneret-Vautrin DA**, Jankowski R, Wayoff M. Clinical and pathogenic aspects of NARES (non-allergic rhinitis with eosinophilic syndrome). *Rev Laryngol Otol Rhinol*. **1991**; 112: 41-4 gC
- Moneret-Vautrin DA**, Wayoff M, Hsieh V, Wirte Maria Y, Jankowski R. NARES syndrome. A developing link in the Fernand-Widal triad. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*. **1989**; 106: 47-50 gC
- Monroe EW**, Daly AF, Shalhoub RF. Appraisal of the validity of histamine-induced wheal and flare to predict the clinical efficacy of antihistamines. *J Allergy Clin Immunol*. **1997**; 99: S798-806 gB
- Moore EJ**, Kern EB.. Atrophic rhinitis: a review of 242 cases. *Am J Rhinol*. **2001**; 15(6): 355-61
- Mori S**, Fujieda S, Yamada T, Kimura Y, Takahashi N, Saito H. Long-term effect of submucous turbinectomy in patients with perennial allergic rhinitis. *Laryngoscope*. **2002**; 112: 865-9 gC
- Mullarkey MF**, Hill JS, Webb DR. Allergic and nonallergic rhinitis: their characterization with attention to the meaning of nasal eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*. **1980**; 65(2): 122-6 gC

- Mullarkey** MF. Allergic and nonallergic rhinitis. Diagnosis and management. *Postgrad Med.* **1979**; 65(4): 97-9, 102-4, 106-7 gC
- Mullarkey** MF. Eosinophilic nonallergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* **1988**; 82(5 Pt 2): 941-9 gC
- Mungan** D, Misirligil Z, Gurbuz L. Comparison of the efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy in mite-sensitive patients with rhinitis and asthma: a placebo controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* **1999**; 82: 485-90
- Mygind** N, Laursen LC, Dahl M. Systemic corticosteroid treatment for seasonal allergic rhinitis: a common but poorly documented therapy. *Allergy.* **2000**; 55: 11-5 gC
- Mygind** N, Lund V. Topical corticosteroid therapy of rhinitis. *Clin Immunother.* **1996**; 5: 122-36 gA
- Mygind** N, Naclerio R. Allergic and non allergic rhinitis. Edition Munksgaard **1993** gC
- Mygind** N, Nielsen LP, Hoffmann HJ, Shukla A, Blumberga G, Dahl R, Jacobi H. Mode of action of intranasal corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol.* **2001**; 108: S16-S25 gA
- Naclerio** RM Pathophysiology of perennial allergic rhinitis. *Allergy* **1997**; 52:7-13 gB
- Nayak** AS, Philip G, Lu S, Malice MP, Reiss TF and montelukast fall rhinitis investigator group. Efficacy and tolerability of montelukast alone or in combination with loratadine in seasonal allergic rhinitis : a multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled trial performed in the fall. *Ann Allergy Asthma Immunol.* **2002**; 88: 592-600 gA
- Neukirch** F, Pin I, Knani J, Henry C, Pison C, Liard R. Prevalence of asthma and asthma like symptoms in three French cities. *Respir Med* **1995**; 89:685-92 gA
- Nielsen** LP, Dahl R. Comparison of intranasal corticosteroids and antihistamines in allergic rhinitis : a review of randomised, controlled trials. *Am J Respir Med.* **2003**; 2: 55-65 gA
- Nizankowska** E, Swierczynska M, Szczeklik A. Asthme bronchique et médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Traité d'Allergologie*, Eds Vervloet D, Magnan A, Médecine-Sciences, Flammarion, Paris, **2003**, 791-805 gA
- Olthoff** A, Martin A, Liebmann F. Nd: Yag laser treatment of hyperreflexory and allergic rhinopathy. *Laryngorhinootologie.* **1999**; 78: 240-3 gA
- Ophir** D, Schindel D, Halperin D, Marshak G. Long-term follow-up of the effectiveness and safety of inferior turbinectomy. *Plast Reconstr Surg.* **1992**; 90: 980-7 gC
- Ortolani** C, Foresi A, Di Lorenzo G, Bagnato G, Bonifazi F, Crimi N et al. A double-blind, placebo-controlled comparison of treatment with fluticasone propionate and levocabastine in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy.* **1999**; 54: 1173-80 gA
- Pace-Balzan** A, Shankar L, Hawke M. Computed tomographic findings in atrophic rhinitis. *J Otolaryngol* **1991**; 20 : 428-32
- Palmer** GW, Claman HN. Pregnancy and immunology: selected aspects. *Ann Allergy Asthma Immunol* **2002**; 89(4): 350-9; quiz 9-60, 428 gC
- Pang** L, Knox AJ. Effect of interleukin-1 beta, tumour necrosis factor-alpha and interferon-gamma on the induction of cyclo-oxygenase-2 in cultured human airway smooth muscle cells. *Br J Pharmacol.* **1997**; 121: 579-87
- Parsons** DS. Chronic sinusitis: a medical or surgical disease ? *Otolaryngol Clin North Am* **1996**; 29: 1-9 gC

- Passalacqua G**, Albano M, Canonica GW, Bachert C, Van Cauwenberge P, Davies RJ, Durham SR, Kontou-Fili K, Horak F, Malling HJ. Inhaled and nasal corticosteroids: safety aspects. *Allergy*. **2000**; 55: 16-33 gA
- Passali D**, Lauriello M, Anselmi M, Bellussi L. Treatment of hypertrophy of the inferior turbinate: long-term results in 382 patients randomly assigned to therapy. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. **1999**; 108: 569-75 gC
- Pauli G**, Frossard N. Etude des anti-histaminiques par la technique du "wheal and flare" : quelle signification faut-il lui accorder ? *Rev Fr Allerg Immunol Clin*. **2004**; 44: 194-8 gB
- Pedersen S**. Assessing the effect of intranasal steroids on growth. *J Allergy Clin Immunol*. **2001**; 108: S40-4 gA
- Persi L**, Demoly P, Harris AG, Tisserand B, Michel FB, Bousquet J. Comparison between nasal provocation tests and skin tests in patients treated with loratadine and cetirizine. *J Allergy Clin Immunol*. **1999**; 103: 591-594 gA
- Perzanowska M**, Malhotra D, Skinner SP, Rihoux JP, Bewley AP, Petersen LJ, Church MK. The effect of cetirizine and loratadine on codeine-induced histamine release in human skin in vivo assessed by cutaneous microdialysis. *Inflamm Res*. **1996**; 45: 486-90.
- Petrick MM**, Slavin RG. Occupational rhinitis. *Immunol Allergy Clin North Am* **2003**; 23(2):193-203, vi gC
- Petti FB**, Liguori A, Ippoliti F. Study on cytokines IL-2, IL-6, IL-10 in patients of chronic allergic rhinitis treated with acupuncture. *J Tradit Chin Med*. **2002**; 22(2): 104-11
- Philip G**, Togias AG. Nonallergic rhinitis. Pathophysiology and models for study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. **1995**; 252 Suppl 1: S27-32.
- Philip G**, Malmstrom K, Hampel FC Jr, Weinstein SF, LaForce CF, Ratner PH. Montelukast for treating seasonal allergic rhinitis : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial performed in the spring. *Clin Exp Allergy*. **2002**; 32: 1020-8 gA
- Picado C**, Castillo JA, Montserrat JM, Augusti-Vidal A. Aspirin-intolerance as a precipitating factor of life-threatening attacks of asthma requiring mechanical ventilation. *Eur Respir J*. **1989**; 2(2): 127-9
- Picot D**, Loll PJ, Garavito RM. The X-ray crystal structure of the membrane protein prostaglandin H2 synthase-1. *Nature*. **1994**; 367(6460): 243-9
- Powe DG**, Huskisson RS, Carney AS, Jenkins D, Jones NS. Evidence for an inflammatory pathophysiology in idiopathic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. **2001**; 31: 864-72 gC
- Pullerits T**, Praks L, Skoogh BE, Ani R, Lötval J. Randomized placebo-controlled study comparing a leukotriene receptor antagonist and a nasal glucocorticoid in seasonal allergic rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med*. **1999**; 159: 1814-8 gB
- Purello-D'ambrosio F**, Isola S, Ricciardi L, Gangemi S, Barresi L, Bagnato GF. A controlled study on the effectiveness of loratadine in combination with flunisolide in the treatment of nonallergic rhinitis with eosinophilia (NARES) *Clin Exp Allergy* **1999**; 29: 1143-7
- Quirino T**, Iemoli E, Siciliani E, Parmiani S, Milazzo F. Sublingual versus injective immunotherapy in grass pollen allergic patients: a double blind (double dummy) study. *Clin Exp Allergy*. **1996**; 26: 1253-61
- Rakover Y**, Rosen G. A comparison of partial inferior turbinectomy and cryosurgery for hypertrophic inferior turbinates. *J Laryngol Otol* **1996**, 110: 732-5 gC

- Rambur B.** Pregnancy rhinitis and rhinitis medicamentosa. *J Am Acad Nurse Pract.* **2002**; 14(12): 527-30
- Raphael GD, Hauptschein-Raphael M, Kaliner M.** Gustatory rhinitis: a syndrome of food-induced rhinorrhea. *J Allergy Clin Immunol.* **1989**; 83: 110-5
- Ratner P, Hampel F, Van Bavel J, Howland W.** Efficacy and safety of ebastine 20mg compared to loratadine 10 mg once daily in the treatment of seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int Arch Allergy Immunol.* **2004**; 133: 371-9 gA
- Ratner PH, Howland WC, Arastu R, Philpot EE, Klein KC, Baidoo CA, Faris MA, Rickard KA.** Fluticasone propionate aqueous nasal spray provided significantly greater improvement in daytime and nighttime nasal symptoms of seasonal allergic rhinitis compared with montelukast. *Ann Allergy Asthma Immunol.* **2003**; 90: 536-42 gA
- Raudcrantz H.** Postural variations of nasal patency. *Acta Otolaryngol (Stockh)* **1969**; 68: 435-43
- Rhee CS, Kim DY, Won TB, Lee HJ, Park SW, Kwon TY, Lee CH, Min YG.** Changes of nasal function after temperature-controlled radiofrequency tissue volume reduction for the turbinate. *Laryngoscope* **2001**; 111: 153-8 gC
- Ricca V, Landi M, Ferrero P, Bairo A et coll.** Minimal persistent inflammation is also present in patients with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* **2000**; 105 :54-7 gB
- Rinne J, Simola M, Maimberg H, Haahtela T.** Early treatment of perennial rhinitis with budesonide or cetirizine and its effect on long-term outcome. *J Allergy Clin Immunol.* **2002**; 109: 426-32 gA
- Ross RN, Nelson HS, Finegold I.** Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis: an analysis of randomized, prospective, single- or double-blind, placebo-controlled studies. *Clin Ther.* **2000**; 22: 342-50
- Russel A, SettianeRA.** Rhinitis: A Dose of Epidemiological Reality. *Allergy Asthma Proc.* **2003**; 24(3): 147-154 gC
- Rygwelski JM.** Allergic rhinitis : a sampling of complementary therapies. *Clin Fam Pract.* **2002**; 4: 791-815 gC
- Ryrfeldt A.** Nasal bioavailability and systemic effects of the glucocorticoid budesonide in man. *Eur J Clin Pharmacol.* **1985**; 29: 477-81.
- Salib^a Rj, Drake-Lee A, Howarth PH.** Allergic rhinitis: past, present and the future *Clin Otolaryngol* **2003**; 28:291-303 gC
- Salib^b Rj, Howarth PH.** Intranasal antihistamines and intranasal corticosteroids in allergic rhinitis. *Drugs.* **2003**; 26: 863-93.
- Salvaggio JE TG, Weill H.** Occupational asthma and rhinitis in occupational respiratory disease. Editor, Merchant JA. US. Department Health and Human Services **1986**: 461-500 gC
- Sampson AP, Cowbum AS, Sladek K, Adamek, L; Nizankowska. E., Szczeklik, A.; Lain, B.K.; Penrose, J.F.; Austen, K.F.; Holgatc, S.T.** *Int. Arch. Allergy Immunol.* **1997**; 113: 355
- Sanak M, Pierzchalska M, Bazan-Socha S, Szczeklik A.** Enhancement expression of the leukotriene C₄ synthase due to overactive transcription of an allelic variant associated with aspirin-intolerant asthma. *Am J respir Cell Mol Biol.* **2000**; 23: 290-6 gB
- Sapci T, Sahin B, Karavus A, Akbulut UG.** Comparison of the effects of radiofrequency tissue ablation, CO₂ laser ablation, and partial turbinectomy applications on nasal mucociliary functions. *Laryngoscope* **2003**; 113: 514-9 gB

- Scadding** GK, Lund VJ, Holmstrom M, Darby YC.. Clinical and physiological effects of fluticasone propionate aqueous nasal spray in the treatment of perennial rhinitis. *Rhinology*. **1991**; suppl II: 37-43 gB
- Schenkel** E, Corren J, Murray JJ. Efficacy of once-daily desloratadine/pseudoephedrine for relief of nasal congestion. *Allergy Asthma Proc*. 2002; 23: 325-30 gA
- Schenkel** EJ, Skoner DP, Bronsky EA, Miller SD, Pearlman DS, Rooklin A, Rosen JP, Ruff ME, Vandewalker ML, Wanderer A, Damaraju CV, Nolop KB, Mesarina-Wicki B. Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray. *Pediatrics*. **2000**; 105: e22 gA
- Seftel** AD. Phosphodiesterase type 5 inhibitor differentiation based on selectivity, pharmacokinetic, and efficacy profile. *Clin Cardiol*. **2004**; 27 (suppl.1): 114-9 gA
- Serrano** E, Percordani J, Yardeni E, Lombard L, Laffitte F, Pessey JJ. The Holmium: Yag laser for treatment of inferior turbinate hypertrophy. *Rhinology*. **1998**; 36: 77-80 gC
- Serrano** E, Percodani J, Pessey JJ. Bilateral closure of the nasal cavity. An original surgical technique of treatment of severe recurrent epistaxis in Rendu-Osler disease. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*. **1998**; 115(3): 169-73 gC
- Settipane** GA, Klein DE. Non allergic rhinitis: demography of eosinophils in nasal smear, blood total eosinophil counts and IgE levels. *N Engl Reg Allergy Proc*. **1985**; 6: 363-6 gC
- Settipane** RA, Lieberman P. Update on nonallergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. **2001**, 86 (5): 494-507; quiz 507-8 gC
- Settipane** RA. Rhinitis: a dose of epidemiological reality. *Allergy Asthma Proc*. **2003**, 24 (3): 147-54 gC
- Shapiro** GG. Antihistamine meta-analysis leaves uncertainty. *J Allergy Clin Immunol*. **2003**; 111: 695-6 gB
- Shoseyov** D, Bibi H, Shai P, Shoseyov N, Shazberg G, Hurvitz H. Treatment with hypertonic saline versus normal saline nasal washing in pediatric chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* **1998**; 101:602-5 gC
- Sibbald** B, Rink E. Epidemiology of seasonal and perennial rhinitis: clinical presentation and medical history. *Thorax* **1991**; 46: 895-901 gC
- Silvers** WS. The skier's nose: a model of cold-induced rhinorrhea. *Ann Allergy* **1991**; 67:32-6 gC
- Simons** FER, Simons KJ. Clinical Pharmacology of new histamine H1 receptor antagonists. *Clin Pharmacokinet*. **1999**; 36: 329-52 gB
- Siracusa** A, Marabini A, Pace ML. Occupational rhinitis. *Monaldi Arch Chest Dis* **2002**; 57(2): 127-9 gC
- Skoner** DP, Gentile D, Angelini B, Kane R, Birdsall D, Banerji D. The effects of intranasal triamcinolone acetonide and intranasal fluticasone propionate on short-term bone growth and HPA axis in children with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. **2003**; 90: 56-62 gB
- Skoner** DP, Rachelefsky GS, Meltzer EO, Chervinsky P, Morris RM, Seltzer JM, Storms WW, Wood RA. Detection of growth suppression in children during treatment with intranasal beclomethasone dipropionate. *Pediatrics*. **2000**; 105: e23 gA
- Slavin** RG. Occupational rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. **1999**; 83(6 Pt 2): 597-601 gC
- Slavin** RG. Occupational rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. **2003**; 90(5 Suppl 2): 2-6 gC

- Sly MR. Effect of inhaled and intranasal corticosteroids on growth. *Ped Asthma Allergy Immunol.* **2000**; 14: 47-58 gB
- Sobol SE, Frenkiel S, Nachtigal D, Wiener D, Teblum C. Clinical manifestations of sinonasal pathology during pregnancy. *J Otolaryngol* **2001**; 30(1): 24-8 gC
- Sousa AR, Parikh A, Scadding G, Corrigan CJ, Lee TH. Leukotriene-receptor expression on nasal mucosal inflammatory cells in aspirin-sensitive rhinosinusitis. *N Engl J Med.* **2002**; 347: 1524-6 gB
- Stankiewicz JA, Chow JM. Cost analysis in the diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* **2003**; 17: 139-142 gC
- Stempel DA. Intranasal corticosteroids for first-line treatment of allergic rhinitis: what's the evidence? *Formulary.* **2001**; 36: 276-93 gC
- Stevenson DD, Hankammer MA, Mathison DA, Christiansen SC, Simon RA. Aspirin desensitization treatment of aspirin-sensitive patients with rhinosinusitis-asthma: long-term outcomes. *J Allergy Clin Immunol.* **1996**; 98: 751-8 gC
- Stjame P, Lacroix JS, Anggard A, Lundberg JM. Release of calcitonin gene-related peptide in the pig nasal mucosa by antidromic nerve stimulation and capsaicin. *Regul Pept.* **1991**; 33: 251-62
- De Monredon O, Dumon T, Stoll D. Obstruction nasale morphologique. Identification et rôle du septum. Application au traitement chirurgical de l'obstruction nasale. *Rev Laryngol Otol Rhinol.* **1998**; 119(1): 29-34
- Storms WW. Minimal persistent inflammation, an emerging concept in the nature and treatment of allergic rhinitis: the possible role of leukotrienes. *Ann Allergy Asthma Immunol* **2003**; 91:131-140 gC
- Suissa S, Baltzan M, Kremer R, Ernst P. Inhaled and nasal corticosteroid use and the risk of fracture. *Am J Respir Crit Care Med.* **2004**; 169: 83-8 gB
- Supiyaphun P, Aramwatanapong P, Kerekhanjanarong V, Sastarasadhit V. KTP laser inferior turbinoplasty: an alternative procedure to treat the nasal obstruction. *Auris Nasus Larynx.* **2003**; 30 :59-64 gC
- Swierczynska M, Nizankowska-Mogilnicka E, Zarychta J, Gielicz A, Szczeklik A. Nasal versus bronchial and nasal response to oral aspirin challenge: Clinical and biochemical differences between patients with aspirin-induced asthma/rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* **2003**; 112(5): 995-1001 gA
- Szczeklik et coll. Diagnosis, Prevention and Treatment of Aspirin-induced Asthma and Rhinitis. *Current Drug Targets-Inflammation & Allergy.* **2002**, 1: 1-11 gC
- Szczeklik A, Nizankowska, E.; Duplaga, M. on behalf of the AIANE Investigators: Natural history of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J.* **2000**; 16: 432 gC
- Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: Advances in pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol.* **1999**; 104: 5-13 gA
- Szczeklik A, Dworski R, Mastalerz L, Prokop A, Sheller JR, Niankowska E, Miel A, Oates JA. Salmeterol prevents Aspirin-induced attacks of asthma and interferes with eicosanoid metabolism. *Am J Respir Crit Care Med.* **1998**; 158(4): 1168-72
- Szczeklik A, Sladek K, Dworski R, Nizankowska E, Soja J, Sheller J, Oates J. *Am J Respir Crit Care Med.* **1996**; 154: 1608

- Szczekliak** A, Nizankowska, E.; Czemiawska-Mysik, G. In: Azapropazone, 20 years of clinical use; Rainsford, K.D., Ed. Kluwer. Acad. Publ., Dordrecht-Boston-London, **1989**; pp. 263-269 gC
- Szeffler** SJ. Pharmacokinetic of intranasal corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol.* **2001**; 108: S26-31 gA
- Takeo** S, Osada R, Ishino T, Yajin K. Laser surgery of the inferior turbinate for allergic rhinitis with seasonal exacerbation: an acoustic rhinometry study. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* **2003**; 112: 455-60 gC
- Talbot** AR, Herr TM, Parsons DS. Mucociliary clearance and buffered hypertonic saline solution. *Laryngoscope.* **1997**; 107: 500-3 gC
- Taylor** MA, Reilly D, Llewellyn-Jones RH, McSharry C, Aitchison TC. Randomised controlled trial of homeopathy versus placebo in perennial allergic rhinitis with overview of four trial series. *BMJ.* **2000**; 321: 471-6 gC
- Thompson** AK, Juniper E, Meltzer EO. Quality of life in patients with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* **2000**; 85: 338-47 gC
- Togias** A. H1-receptors : localization and role in airway physiology and in immune functions. *J Allergy Clin Immunol.* **2003**; 112: S60-8 gA
- Tsicopoulos** A, de Nadai P. Antihistamines as anti-inflammatory agents. *Clin Exp Allergy.* **2003**; 33: 1476-8 gB
- Turkeltaub** PC, Gergen PJ. Prevalence of upper and lower respiratory conditions in the US population by social and environmental factors: data from the second National Health and nutrition examination survey, 1976 to 1980 (NHANES II). *Ann Allergy.* **1991**; 67: 147-54 gB
- Vaghi** A, Debemardi G, Grassi N, Refini RM. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157: A715
- Van Adelsberg^a** J, Philip G, LaForce CF, Weinstein SF, Menten J, Malice JP, Reiss TF and montelukast spring rhinitis investigator group. Randomized controlled trial evaluating the clinical benefit of montelukast for treating spring seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* **2003**; 90: 214-22 gA
- Van Adelsberg^b** J, Philip G, Pedinoff AJ, Meltzer EO, Ratner PH, Menten J, Reiss TF for the montelukast fall rhinitis investigator group. Montelukast improves symptoms of seasonal allergic rhinitis over a 4-week treatment period. *Allergy.* **2003**; 58: 1268-76 gA
- Van Cauwenberge** P, Bachert C, Passalacqua G, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Fokkens WJ, Howarth PH, Lund V, Malling HJ, Mygind N, Passali D, Scadding GK, Wang DY. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. EAACI Position paper. *Allergy.* **2000**; 55: 116-34 gA
- van Rijswijk** JB, Blom HM, KleinJan A, Mulder PG, Rijntjes E, Fokkens WJ. Inflammatory cells seem not to be involved in idiopathic rhinitis. *Rhinology.* **2003**; 41: 25-30 gC
- Van Steekelenburg** J, Clement PAR, Beel MHL. Comparison of five new antihistamines (H1-receptor antagonists) in patients with allergic rhinitis using nasal provocation studies and skin tests. *Allergy.* **2002**; 57: 346-50 gB
- Varga** EM, Jacobson MR, Mayasuma K, Inflammatory cell populations and cytokine mRNA expression in the nasal mucosa in aspirin-sensitive rhinitis. *Eur Resp J.* **1999**; 14: 610-5 gB
- Varty** LM, Gustafson E, Laverty M, Hey JA. Activation of histamine H3 receptors in human nasal mucosa inhibits sympathetic vasoconstriction. *Eur J Pharmacol.* **2004**; 484: 83-9 gB

- Waddell** AN, Patel SK, Toma AG, Maw AR. Intranasal steroid sprays in the treatment of rhinitis : is one better than another ? *J Laryngol Otol.* **2003**; 117: 843-5 gB
- Walsh** GM, Annunziato L, Frossard N, Knol K, Levander S, Nicolas JM, Tagliatela M, Tharp MD, Tillement JP, Timmerman H. New insights into the second generation antihistamines. *Drugs.* **2001**; 61: 207-36 gB
- Wasiak** W, Szmids M. A six weeks double blind, placebo controlled, crossover study of the effect of misoprostol in the treatment of aspirin sensitive asthma. *Thorax.* **1999**; 54(10): 900-4
- Webb** DR, Meltzer EO, Finn AF Jr, Rickard KA, Pepsin PJ, Westlund R, Cook CK. Intranasal fluticasone propionate is effective for perennial non allergic rhinitis with or without eosinophilia. *Ann Allergy Asthma Immunol.* **2002**; 88: 385-90 gC
- Weiner** JM, Abramson MJ, Puy RM.. Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ.* **1998**; 317: 1624-9 gA
- Weiser** M, Gegenheimer LH, Klein P. A randomized equivalence trial comparing the efficacy and safety of Luffa comp.-Heel nasal spray with cromolyn sodium spray in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Forsch Komplementarmed.* **1999**; 6: 142-8 gB
- Welch** MJ. Inhaled corticosteroids and growth in children. *Pediatr Ann.* **1998**; 27: 752-8 gB
- Widal** F, Abrami P, Lermoyez I. Anaphylaxie et idiosyncrasie. *Presse Med.* **1922**; 30: 189-93
- Williams** PV. Treatment of rhinitis, corticosteroids and cromolyn sodium. *Immunol Allergy Clin North Am.* **2000**; 20: 369-81 gC
- Wilson** AM, Lipworth BJ. 24 hour and fractionated profiles of adrenocortical activity in asthmatic patients receiving inhaled and intranasal corticosteroids. *Thorax.* **1999**; 54: 20-6 gB
- Wilson** DR, Torres Lima m, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis (Cochrane review) In: *The Cochrane library, Issue 2, 2003.* Oxford: update software
- Wilson^a** AM, Sims EJ, McFarlane LC, Lipworth BJ. Effects of intranasal corticosteroids on adrenal, bone, and blood markers of systemic activity in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* **1998**; 102: 598-604 gA
- Wilson^b** AM, McFarlane LC, Lipworth BJ. Effects of repeated once daily dosing of three intranasal corticosteroids on basal and dynamic measures of hypothalamic-pituitary-adrenal-axis activity. *J Allergy Clin Immunol.* **1998**; 101: 470-4 gB
- Winck** JC, Delgado JL, Almeida JM, Marques JA. Heated humidification during nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea syndrome: objective evaluation of efficacy with nasal peak inspiratory flow measurements. *Am J Rhinol.* **2002**; 16(3): 175-7 gC
- Wuthrich** B, Schindler C, Leuenberger P, Ackermann-Liebrich U. Prevalence of atopy and pollinosis in the adult population of Switzerland (SAPALDIA study). Swiss study on air pollution and lung diseases in adults. *Int Arch Allergy Immunol.* **1995**; 106:149-56 gB
- Xue** C, Thien F, Zhang J, Da Costa C, Li CG. Treatment for seasonal allergic rhinitis by Chinese herbal medicine: a randomized placebo controlled trial. *Altern Therap Health Med.* **2003**; 9: 80-7 gB
- Yanez** A, Rodrigo GJ. Intranasal corticosteroids versus topical H1 receptor antagonists for the treatment of allergic rhinitis : a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* **2002**; 89: 479-84 gA

Yoshida S, Sakamoto H, Ishizaki Y, Onuma K, Shoji T, Nakagawa H, Hasegawa H, Nakabayashi M, Amayasu H. Efficacy of leukotriene receptor antagonist in bronchial hyperresponsiveness and hypersensitivity to analgesic in aspirin-intolerant asthma. *Clin Exp Allergy*. **2000**; 30(1): 64-70

Young A. Closure of the nostrils in atrophic rhinitis. *J Laryngol Otol*. **1967**; 81 :515-24

Yue WL. Anterior ethmoidal glycerol rhizotomy for vasomotor rhinitis. *Ear Nose Throat J*. **1995**; 74: 764-7

Zacharisen MC. Rhinitis in children, adolescents, the elderly, and pregnant women, special considerations. *Immunol Allergy Clin North Am*. **2000**; 20(2): 425-44

gC

Zohar Y, Talmi YP, Strauss M, Finkelstein Y, Shvilli Y. Ozena revisited. *J Otolaryngol*. **1990**; 19: 345-9