



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2018) xxx–xxx

Revue Générale

La rhinite allergique et ses comorbidités

Allergic rhinitis and its comorbidities

G. Dutau^{a,*}, F. Lavaud^b

^a 9, rue Maurice-Alet, 31400 Toulouse, France

^b Services des maladies respiratoires, hôpital Maison-Blanche, CHU de Reims, 45, rue Cognacq-Jay, 51092 Reims, France

Résumé

La prévalence de la rhinite allergique varie selon les pays et les régions. Elle a augmenté pendant un laps de temps relativement court, surtout dans les pays occidentaux ayant les niveaux de vie les plus élevés. Elle peut atteindre 30 % ou davantage dans certaines études. Depuis la première publication d'*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA), confirmée par les mises à jour de 2010 et 2016, une classification simplifiée est mondialement admise, distinguant les RA intermittentes (durée inférieure ou égale à 4 semaines consécutives par an) et les RA persistantes (durée supérieure à 4 semaines). Les RA sont sévères si elles retentissent sur la qualité de vie des patients, ou légères si elles n'altèrent pas la vie quotidienne. Leur diagnostic est basé sur l'interrogatoire et l'examen clinique et leur cause est identifiée par une exploration allergologique simple. Différents outils de technologie de l'information et des communications, depuis peu appliquées à la plupart des maladies chroniques, sont utilisées au cours de l'asthme et des rhinites allergiques pour identifier les phénotypes, prévoir les symptômes, informer et éduquer les patients, surveiller l'évolution et le traitement, y compris l'immunothérapie allergénique, en particulier par voie sublinguale ; efficace, elle est susceptible de diminuer la fréquence des nouvelles sensibilisations et l'apparition des symptômes d'asthme. Cette revue détaille les principales comorbidités de la rhinite allergique : asthme (au moins trois fois plus fréquent chez les individus atteints de rhinite allergique), conjonctivite, sinusite, otite sérumqueuse, impact sur la qualité de vie, anomalies buccodentaires, obésité, troubles du sommeil, etc. Presque tous les asthmatiques ont une rhinite allergique et le traitement soigneux de celle-ci améliore de façon significative le contrôle de l'asthme.

© 2018 Publié par Elsevier Masson SAS.

Mots clés : Atopie ; Asthme ; Histoire naturelle de l'atopie ; Otite sérumqueuse ; Rhinite allergique ; Sinusite

Abstract

The prevalence of allergic rhinitis varies by country and region. It has increased over a relatively short period of time, particularly in Western countries with higher living standards. Some studies have estimated its prevalence at 30% or higher. Since the initial publication of *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA), updated in 2010 in 2017, a simplified classification has been accepted worldwide that distinguishes between intermittent RA (lasting 4 consecutive weeks or less per year) and persistent RA (lasting over 4 weeks). RA is classified as either severe where it impairs patients' quality of life, or mild, where daily life is not affected. Diagnosis is based on history taking and clinical examination and the cause is identified by simple allergic investigation. Various information technology and communication tools that have recently begun to be applied to most chronic diseases are now utilised during the course of asthma and allergic rhinitis in order to identify phenotypes, prevent symptoms, inform and educate patients, and monitor disease course and treatment, including allergic immunotherapy, particularly by the sublingual route; this approach is effective and can reduce the incidence of new sensitisation and the onset of asthma symptoms. The present review sets out the main comorbidities associated with allergic rhinitis, namely asthma (which is at least three times more common in subjects presenting allergic rhinitis), conjunctivitis, sinusitis, seromucous otitis, impact on quality of life, buccodental abnormalities, obesity, sleep disturbance, and so on. Almost all asthmatic subjects present allergic rhinitis and careful treatment of the latter significantly improves control of their asthma.

© 2018 Published by Elsevier Masson SAS.

Keywords: Atopy; Asthma; Atopic March; Otitis media with effusion; Allergic rhinitis; Sinusitis

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : guy.dutau@wanadoo.fr (G. Dutau).

<https://doi.org/10.1016/j.reval.2018.10.006>

1877-0320/© 2018 Publié par Elsevier Masson SAS.

1. Introduction

Même si elles sont très fréquentes, les rhinites allergiques (RA) ne sont pas des affections à mésestimer. L'incidence de la RA a considérablement augmenté au cours des deux dernières décennies, en particulier dans les pays occidentaux. Généralement, l'histoire naturelle de l'allergie – *Atopic March* des auteurs anglo-saxons – se traduit par la séquence « dermatite atopique (DA) – asthme – allergie alimentaire (AA) – RA – conjonctivite allergique (CA) » ou, accessoirement, par une autre séquence « DA – AA – asthme – RA – CA ». En fait, la RA peut débuter très précocement chez les enfants âgés de moins de 5 ans. Une CA est associée à la RA dans plus d'un cas sur deux. La présence d'une RA influence le développement et la gravité d'autres affections, non seulement l'asthme (où elle est quasiment constante) mais aussi les sinusites, les affections de l'oreille moyenne (OSM) et les malocclusions dentaires en particulier chez les jeunes enfants. Même si la RA peut être traitée par plusieurs classes de médicaments disponibles en vente libre, l'immunothérapie allergénique reste le seul traitement capable de modifier le statut immunitaire de l'individu allergique et, par conséquent, de modifier sensiblement l'histoire naturelle de l'atopie. Le traitement symptomatique de la rhinite allergique a été exposé dans un texte précédent de la revue¹.

2. Épidémiologie

L'étude de la cohorte *Trousseau Asthma Program* (TAP) qui portait sur 551 nourrissons âgés en moyenne de 18 mois a permis d'identifier un phénotype d'asthme sévère associé à des comorbidités allergiques multiples comme l'eczéma (75 % des cas), la RA (57 %), l'AA (36 %) [1]. L'évolution de ces enfants est marquée par des hospitalisations pour des exacerbations d'asthme et par la survenue d'allergies multiples respiratoires et/ou alimentaires [2].

La prévalence de la RA a augmenté pendant un laps de temps relativement court, surtout dans les pays occidentaux ayant les niveaux de vie les plus élevés. Une étude allemande portant sur 2810 enfants suivis de l'âge de 9–11 ans jusqu'à 5–18 ans [3] a montré une augmentation de l'incidence de la RA qui est passée de 7 à 14 %. L'incidence de la RA augmente donc considérablement à mesure que les enfants passent de l'enfance à l'adolescence. Au cours de la petite enfance, les expositions allergéniques ou non (polluants, particules diesel) peuvent majorer le risque de développer une RA.

Au Danemark, entre octobre 2007 et juin 2008, la prévalence de la RA était estimée à 23,1 % dans la population générale chez 1377 individus âgés de 18 à 69 ans [4]. Près de la moitié, soit 43,6 % (122/280), n'avaient reçu aucun traitement pendant l'année écoulée et, chez seulement 56,6 % (163/288), le médecin traitant avait correctement porté le diagnostic de RA [4]. De plus, un individu sur deux avait des symptômes d'asthme, ce qui traduisait une RA plus sévère [4].

Chez les adultes, l'épidémiologie de la RA n'est guère mieux connue que chez les enfants et les adolescents. Chez 15 394 adultes âgés de 20 à 44 ans, l'étude *European Community Respiratory Health Survey* (ECRHS), a montré que la prévalence de la RA variait considérablement, entre 4,6 % à Oviedo (Espagne) et 31,8 % à Melbourne (Australie) [5]. Aux États-Unis, l'étude *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) a montré que prévalence de la RA au cours des 12 derniers mois était de 23,5 % avec un pic de 31,3 % chez les patients âgés de 40 à 49 ans [6]. Dans ce groupe, la RA était saisonnière dans 24 % des cas et per-annuelle dans 10 % [6].

L'étude *International Study of Asthma and Allergy in Children* (ISAAC) a précisé la prévalence des maladies allergiques chez 257 800 écoliers âgés de 6 à 7 ans et 463 801 enfants âgés de 13 à 14 ans à l'aide de questionnaires validés [7]. Elle variait considérablement selon les centres : chez les enfants âgés de 6–7 ans entre 0,80 et 14,9 % (valeur médiane : 6,9 %), chez les adolescents de 13–14 ans entre 1,4 et 39,7 % (valeur médiane : 13,6 %) [7]. Pour la RA, les prévalences les plus élevées furent observées dans certaines régions d'Europe occidentale, d'Amérique du Nord et d'Australie, alors que les prévalences les plus basses étaient enregistrées dans certaines parties de l'Europe de l'Est et du Sud ainsi qu'en Asie centrale [7]. La prévalence au cours des 12 derniers mois avait augmenté de 1,8 à 24,2 % chez les enfants de 6 à 7 ans (médiane : 8,5 %) et de 1 à 45 % (médiane : 14,6 %) chez les enfants plus âgés (13 à 14 ans) [8].

L'hypothèse hygiéniste [7] rend compte de prévalence plus basse des allergies et de la RA chez les enfants nés et élevés à la ferme, en particulier par exposition aux endotoxines microbiennes. Inversement le fait d'être élevé en centre-ville, par exemple à Leipzig, augmente ce risque, surtout celui de RA pollinique, ainsi que le fait d'habiter près des grands axes routiers [9].

3. Symptômes et classifications

3.1. Classifications et recommandations

Depuis la première publication d'ARIA [10], confirmée par les mises à jour de 2010 et 2017 [11,12] une classification simplifiée est mondialement admise, distinguant les RA intermittentes (durée inférieure ou égale à 4 semaines consécutives par an) et les RA persistantes (durée supérieure à 4 semaines) [8]. Les RA sont sévères si elles retentissent sur la qualité de vie des patients, ou légères si elles n'altèrent pas la vie quotidienne [13]. Le groupe des RA modérées disparaît. Cette classification n'exclut pas les RA saisonnières et per-annuelles [13].

Les signes et symptômes caractéristiques de la rhinite allergique (RA) avec ou sans conjonctivite allergique (CA) associent une congestion nasale se traduisant par une obstruction, des éternuements en salve, une rhinorrhée (antérieure et/ou postérieure), un prurit nasal et oculaire (parfois buccal ou facial), une conjonctivite avec larmolement et un prurit oculaire. Si tous ces symptômes peuvent être associés à des degrés divers, les patients atteints de RA se définissent surtout comme appartenant à deux principales catégories : ceux qui ont le « nez bouché » et ceux qui

¹ Voir l'éditorial « Allergic rhinitis and its impact on asthma : la classification des rhinites allergiques en évolution » paru dans le précédent numéro de la RFA.

ont le « nez qui coule », ces phénotypes pouvant souvent relever de traitements différents, les corticoïdes intra-nasaux (CIN) pour les premiers, les antihistaminiques H1 (anti-H1) pour les seconds.

L'obstruction nasale peut alterner entre les deux narines en fonction du cycle nasal et, pendant le sommeil, une narine peut être préférentiellement obstruée². Les éternuements peuvent être extrêmement variables, mais au cours de la RA, il s'agit principalement de paroxysmes explosifs de 5 à 10 éternuements ou davantage.

La rhinorrhée est le plus souvent de couleur claire à blanche, constituée de sécrétions translucides, mais des sécrétions purulentes doivent faire évoquer une sinusite chronique ou une rhinite atrophique (ozène).

Les signes et symptômes oculaires (rougeur, prurit, larmoiement) entraînent une forte gêne chez plus de la moitié des patients atteints de RA [14] et leur présence influence la prescription du traitement.

D'autres signes et symptômes sont possibles comme les céphalées, une sensation de tension faciale, une réduction ou la perte de l'odorat (anosmie) ou du goût (agueusie), une toux et une mauvaise haleine (halitose). Leur existence peut faire reconsidérer le diagnostic ou rechercher des comorbidités.

3.2. Interrogatoire

Le type des symptômes étant précisé, l'interrogatoire doit rechercher les relations entre les symptômes et les facteurs de déclenchement possibles. C'est « l'unité de temps » et « l'unité de lieu » des symptômes.

Les symptômes de la RA sont souvent plus importants pendant les premières heures du matin à cause des variations circadiennes de l'inflammation.

L'aggravation des symptômes à l'intérieur de la maison ou après l'exposition à la poussière de maison (une nuit passée dans une literie vétuste, une pièce fermée depuis longtemps, un logement humide, un lieu de week-end clos pendant la semaine) [15] suggère une allergie IgE-dépendante à des allergènes comme les acariens de la poussière de maison, les moisissures, les blattes, les poils d'animaux (même si l'animal est absent).

L'augmentation nette des symptômes hors du domicile évoque une allergie à des allergènes de l'extérieur des maisons comme les pollens ou les moisissures atmosphériques dont il est possible de mesurer (et de prévoir) la concentration dans l'air ambiant³.

La survenue de symptômes pendant des saisons précises évoque le diagnostic d'allergie au pollen des arbres, graminées et des herbacées, ainsi qu'aux moisissures extérieures⁴. Les dates

de début et d'arrêt des saisons spécifiques de pollinisation varient fortement selon les régions et aussi l'altitude.

De nombreux facteurs déclenchants tels que les COV (parfums, peintures, produits de nettoyage) [16], les particules aériennes, les polluants (ozone) peuvent agir davantage comme des irritants que comme des allergènes. Ces substances provoquent des symptômes nasaux et bronchiques chez les patients atteints de rhinite aussi bien allergique que non-allergique.

Les modifications de température, d'humidité et de pression barométrique sont sensiblement plus importantes chez les patients atteints de rhinite non allergique qu'allergique.

3.3. Examen clinique

Le diagnostic de RA [17] est porté aisément grâce à :

- l'étude de l'anamnèse par l'interrogatoire (antécédents personnels et familiaux d'allergie, circonstances d'apparition des symptômes et d'exposition aux allergènes) ;
- l'examen clinique qui peut montrer une fracture cutanée linéaire au-dessus de la pointe du nez due aux frottements répétés du nez du bas vers le haut (signe du salut de l'allergique) ;
- l'examen ORL à l'aide d'un *speculum auri* qui objective le plus souvent des sécrétions translucides et un aspect lilas et pâle de la muqueuse nasale ;
- l'examen des tympons recherche des symptômes d'otite séreuse ;
- la positivité des prick-tests (PT) cutanés d'allergie (papule nettement supérieure à 3 mm vis-à-vis d'un ou de plusieurs allergènes) ;
- le compte des grains de pollen dans l'atmosphère et le calendrier pollinique, en France selon les données du Réseau national de surveillance aérobiologique (RNSA) [18,19] ;
- le dosage des IgE sériques spécifiques (IgEs) qui sert le plus souvent à confirmer la positivité des PT et n'est vraiment indispensable que lorsqu'une immunothérapie allergénique (ITA) est proposée (pollens, acariens), mais un dosage simple est recommandé, par exemple Rast d1 (*Dermatophagoides pteronyssinus*), g3 (dactyle), g6 (phléole) (etc.) ;
- le recours aux diagnostics allergique moléculaire (DAM) n'est pas utile dans la pratique courante sauf pour l'exploration de sensibilisations/allergies « pollens-aliments » ;
- le dosage des IgEs contre certains allergènes recombinants peut être utile dans certaines situations (en particulier les poly-sensibilisations) mais uniquement sur demande d'un allergologue, comme le DAM.

Le diagnostic est plus difficile dans plusieurs cas :

- les pollinoses de proximité qui surviennent surtout au cours d'expositions professionnelles chez les jardiniers, les

des plantes herbacées (armoise, ambroisie, plantain, orties, etc.) va de mi-juillet à mi-septembre.

² L'obstruction unilatérale persistante suggère fortement la possibilité d'un défaut anatomique (par exemple une déviation de la cloison nasale, une *concha bullosa* (pneumatisation du cornet moyen), un polype nasal ou une tumeur.

³ Voir : <http://www.pollens.fr/accueil.php> (consulté le 1^{er} octobre 2018).

⁴ Il existe de grandes variations selon les pays et les régions. En France, les arbres émettent leurs pollens dès janvier, parfois décembre (cyprès, thuyas) dans le Sud, jusqu'à mars (bouleau, frêne) ; la saison des graminées va de mars-avril à juin-juillet (gradient Nord-Sud) avec un regain en septembre-octobre ; la saison

- fleuristes, au cours de l'entretien des espaces verts (mimosa, pissenlit, plantain, mûrier à papier, cyclamen, thuya) [20,21] ;
- les activités de plein air qui peuvent déclencher une gêne respiratoire évoquant un asthme d'effort⁵ ;
 - la pêche en plein air qui peut s'accompagner de rhino-conjonctivite, d'asthme, et/ou d'urticaire : il faut penser à une allergie aux multiples appâts de pêcheur (vers de vase) [22] ;
 - les allergies au contact des herbes (urticaire, anaphylaxie) qui sont dues à des allergènes végétaux non polliniques, le plus souvent sur peau lésée ; l'effort est un cofacteur ; la plupart des patients n'ont pas d'allergie pollinique [23] ;
 - l'allergie au jus de pelouse lors de la coupe du gazon⁶ qui se manifeste par une rhinite et conjonctivite aiguës, une urticaire, une anaphylaxie [24] ;
 - la rhino-conjonctivite pseudo-pollinique par allergie à *Alternaria* survenant surtout en juillet-août dans des endroits riches en moisissures (sous-bois, sols humides).

3.4. Apport des techniques de l'information et des communications

Différents outils de technologie de l'information et des communications (TIC) sont depuis peu appliquées à la plupart des maladies chroniques comme les maladies cardiovasculaires en particulier les affections coronariennes et l'hypertension artérielle, les néphropathies, les dyslipidémies, le diabète, les maladies rhumatismales, les bronchopneumopathies chroniques obstructives, l'asthme et la rhinite allergique.

En 2015–2016, Bousquet et al. [25,26] ont développé MASK-rhinite (Mobile Airways Sentinel Network) pour la gestion de la rhinite allergique et de ses nombreuses morbidités selon les bonnes pratiques de l'Union Européenne. En substance, une application gratuite (App) pour téléphone mobile ou « Allergy Diary » a été lancée dans 23 pays (UE, Argentine, Australie, Canada, Brésil, Mexique, Turquie, Suisse) en 16 langues. À la fin de l'année 2017, il y avait plus de 17 000 utilisateurs [27]. Les données sont enregistrées sous la forme d'une échelle visuelle analogique avec laquelle le patient peut évaluer ses symptômes de rhinite, de conjonctivite, le contrôle d'un asthme (dont on sait qu'il est fréquemment associé à la rhinite), et même sa productivité au travail ! L'App comporte également les différents traitements de la rhinite allergique, en particulier l'ITA. Grâce à des questionnaires cette App permet de distinguer les principaux types de rhinite et d'analyser les facteurs de contrôle de la RA [27].

Une recherche sur PubMed concernant les App pour les téléphones mobiles fournit une vingtaine de références dont celle

Zhou et al. [28] qui ont identifié 72 applications liées à la RA. Quarante applications (55,5 %) étaient disponibles dans l'App Store d'Apple et 32 applications (44,4 %) sur Google Play. Les App appartenaient aux catégories suivantes : éducation des patients (18 ; 25 %), journaux (15 ; 20,8 %), suivi des symptômes (14 ; 19,4 %), pratique clinique/privée (13 ; 18,1 %), prévision de l'exposition pollinique (7 ; 9,7 %), formation médicale (4 ; 5,6 %) ou autres (1 ; 1,4 %). La majorité des App étaient gratuites (67 ; 93,1 %) ; le prix des App payantes allait de 1,47 à 4,99 dollars. Les App examinées par ces auteurs ont obtenu une note moyenne de 3,9 sur 5 [28]. Les médecins n'ont participé qu'au développement d'une App sur deux (37/72, soit 51,4 %) [28] !

Les bénéfices escomptés de l'App MASK concernent la pratique médicale, l'accès du patient à une plus grande autonomie et même, pour le futur, l'enregistrement et le remboursement des traitements ! Une autre App, appelée POLLAR (*impact of air POLLution on Asthma and Rhinitis*), projet de l'European Institute of Innovation and Technology (EIT Health), a pour objectifs l'étude des liens entre la RA, l'asthme, les allergènes et les polluants de l'air extérieur [29]. Ses principaux objectifs sont les suivants :

- proposer de nouvelles voies de soins intégrant la pollution, le sommeil et la littératie⁷ des patients ;
- étudier les conséquences de la pollution sur le sommeil et son impact sur les maladies chroniques fréquentes ;
- améliorer la productivité en réseau européen de lutte contre la pollution et les allergies ;
- étudier les interactions avec MASK [29].

Ces App sont susceptibles d'améliorer l'autonomie et les connaissances des patients, et leur principal intérêt si situe dans le domaine de l'éducation thérapeutique. Un recul plus important est nécessaire pour évaluer leur utilité. Leur utilisation ne dispense les médecins de ce qui doit rester la base de toute pratique médicale : l'interrogatoire et l'examen clinique !

4. Comorbidités de la rhinite allergique

Les comorbidités de la RA sont nombreuses. Si l'asthme est la plus importante d'entre elles et la mieux étudiée, les autres comorbidités sont nombreuses, souvent multiples (poly-morbidités) : conjonctivite, sinusite, otite séromuqueuse, allergies alimentaires, eczéma atopique, obésité. Leur impact sur la vie quotidienne et professionnelle est significatif.

⁷ Selon Stephan Van den Broucke, la littératie en santé se réfère à la capacité des individus à repérer, comprendre, évaluer et utiliser des informations utiles pour pouvoir fonctionner dans le domaine de la santé et agir en faveur de leur santé (...) En Amérique, la notion est bien connue depuis quelques décennies, mais elle surtout considérée dans le cadre des soins de santé et en particulier des rapports patient-médecin. En Europe, où l'utilisation du concept remonte au début des années 2000, l'accent a été d'emblée mis sur le rôle de la littératie en santé dans l'éducation pour la santé et la promotion de la santé ». <http://educationsante.be/article/la-litteratie-en-sante-comprendre-lincomprehension/> (consulté le 2 octobre 2018).

⁵ Au cours de l'asthme d'effort la gêne sifflante, survient à la fin de l'effort et à la récupération, puis régresse spontanément en 10 minutes, et il n'y a pas de gêne nasale.

⁶ Elle n'est pas due à une allergie croisée avec les pollens, mais à l'inhalation d'aérosols de jus de pelouse pendant la coupe des herbes, l'allergène responsable, présent dans les feuilles et les tiges, étant une sous-unité de la ribulose-1,5-diphosphate carboxylase/oxydase (RubisCO), enzyme principal sur la Terre, permettant la fixation du carbone du CO₂ dans la matière organique.

4.1. Rhinite et asthme

L'épidémiologie et le suivi des patients confirment le lien étroit qui existe entre l'asthme et la RA. Le risque d'asthme est augmenté chez les individus atteints de RA et inversement : 40 % des patients atteints de RA ont un asthme et 80 % des patients atteints d'asthme, et même pour certains experts, tous les asthmatiques ont une rhinite [30,31]. Le risque d'hyperréactivité bronchique (HRB) est au moins doublé en cas de RA [12]. L'asthme est au moins 3 fois plus fréquent chez les individus atteints de RA que chez ceux qui en sont indemnes. Dans l'étude désormais classique de Linna et al. [32] 154 enfants âgés de 3 à 17 ans (âge moyen 10 ans et demi) furent revus 10 ans plus tard à l'âge moyen de 20,2 ans. La cause initiale de la RA influençait significativement le risque de développer un asthme qui était 2,6 fois plus élevé chez les individus atteints d'allergie aux allergènes per-annuels (15 sur 44, soit 34 %) que chez ceux qui avaient une allergie aux pollens (14 sur 110, soit 13 %) ($p < 0,01$) [32]. L'étude de Settupane et al. [33] aboutit aux mêmes conclusions d'après le suivi de 1601 étudiants atteints d'asthme ou de RA et la RA pendant 23 ans : la présence d'une RA multiplie par 3 le risque d'être asthmatique.

La RA négligée fait partie des principales causes de la perte du contrôle de l'asthme. Il est amplement démontré que le traitement correct de la RA améliore de façon significative le contrôle de l'asthme. Plusieurs études ont déterminé les phénotypes des patients atteints de rhinite et d'asthme mal contrôlés.

Chez 1756 individus âgés au moins de 17 ans, ayant à la fois un asthme et une rhinopathie, pour Lin et al. [34] les deux types de RA qui sont associées à un asthme non contrôlé sont la RA per-annuelle (OR = 1,5, $p = 0,021$) et la surtout RA modéré à sévère (OR = 2,2, $p = 0,001$).

Une autre étude effectuée chez 749 enfants asthmatiques participant à l'étude « Asthma Phenotypes in Inner-City » a montré que pratiquement tous (96 %) avaient une rhinite et que le phénotype le plus fréquent (34,2 %) et le plus sévère était le « Perennial Allergic Rhinitis with Seasonal Exacerbations » (PARSE) tandis que la rhinite non allergique était moins fréquente (11,2 %) et moins sévère [35].

4.2. Immunothérapie de la rhinite allergique et prévention de l'asthme ou de l'acquisition de nouvelles sensibilisations

La RA et l'asthme sont deux manifestations de la même affection en deux régions distinctes des voies aériennes [34,35]. L'immunothérapie (ITA) seul traitement capable de modifier le statut immunitaire de l'individu allergique peut modifier l'histoire naturelle de l'atopie. À cet égard, plusieurs études ont montré que l'ITA effectuée chez un enfant atteint de RA isolée (exempt de symptômes d'asthme) le protégeait de l'apparition de symptômes bronchiques.

Dès 2002, Eng et al. [36] démontrant qu'une immunothérapie par voie sublinguale (ITSL) au pollen menée pendant 3 ans était efficace vis-à-vis de la RA et de l'asthme polliniques vérifiaient, 6 ans plus tard, que cette immunothérapie était toujours efficace en particulier les symptômes d'asthme (23 % chez les patients traités versus 70 % chez les témoins, $p < 0,05$).

Les premiers résultats de la PAT study étaient publiés en 2006 : il s'agissait de savoir si 3 ans d'ITSL aux pollens de graminées et/ou de bouleau pouvaient prévenir le développement d'un asthme dans les années suivantes chez 183 enfants recevant l'immunothérapie. La réponse était « oui » puisque 5 ans après l'arrêt de l'ITSL ces enfants avaient un risque presque 3 fois moindre d'avoir des symptômes d'asthme (OR : 2,69 [1,3–5,7]) ($p < 0,01$) [37]. Avec un recul de 10 ans, les résultats de cette étude furent plus significatifs puisqu'un asthme se développa chez 24 des 53 témoins et chez seulement 16 des 64 patients atteints de RA pollinique (OR : 4,6 [1,5–13,7]) ($p = 0,0075$) [38].

Dans une étude très récente de Valovirta et al. [39] en double insu contre placebo 812 enfants âgés de 5–12 ans atteints de RA pollinique ont été inclus pour préciser les effets à long terme des comprimés sublinguaux comportant l'allergène majeur de phléole Phl p 5 (SQ-T 75 000) et leur effet protecteur vis-à-vis du développement d'un asthme. Les patients étaient randomisés pour recevoir l'ITSL ($n = 398$) ou le placebo ($n = 414$) pendant 3 ans et, ensuite, ils étaient suivis pendant 2 ans après l'arrêt de l'ITSL. Si après 5 ans il ne fut pas observé de différence en termes de développement d'un asthme défini par une obstruction bronchique réversible à l'EFR ($p = 0,667$), par contre il fut constaté moins de symptômes d'asthme et une moindre utilisation des médicaments antiasthmiques dans le groupe qui recevait l'ITSL (OR : 0,66 [0,45–0,97])⁸ ($p = 0,0075$) [39].

Toutefois davantage d'études sont nécessaires pour préciser les effets préventifs de l'immunothérapie sur la prévention de nouvelles sensibilisations, le début des symptômes d'allergie, ou la prévention de nouvelles comorbidités [40,41].

4.3. Rhino-conjonctivite allergique

La conjonctivite fait partie des symptômes de la RA puisqu'elle est présente chez plus de 50 % des patients atteints de RA. C'est aussi une comorbidité de la RA lorsque les symptômes sont gênants. Le chemosis et l'œdème des paupières peuvent en imposer pour un début de réaction allergique sévère de type anaphylactique. Les conjonctivites allergiques (CA) sont classées en 5 groupes :

- conjonctivites associées aux allergènes saisonniers ou aux allergènes per-annuels (CAS/CAP) ;
- kérato-conjonctivite vernale (KCV) ;
- kérato-conjonctivite atopique (KCA, maladie de l'adulte associée à l'eczéma) ;
- conjonctivite giganto-papillaire (CGP) liée à une intolérance aux lentilles [42].

En dehors des CAS/CAP, les conjonctivites les plus souvent associées à l'allergie IgE-dépendante sont la KCV et la KCA. Devant une conjonctivite isolée l'allergie peut être locale et, dans ce cas, les tests cutanés sont peu contributifs. On peut doser les IgE dans les larmes. Le test de provocation conjonctivale

⁸ Ce résultat statistique est d'autant plus significatif que la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % est inférieure à 1.

(TPC) est indispensable, en particulier au cours de la KCV, selon un protocole spécialisé en milieu hospitalier, allergologique ou ophtalmologique [42,43].

L'atteinte conjonctivale est un symptôme important au cours de la rhino-conjonctivite pseudo-pollinique par allergie à *Alternaria*. Une conjonctivite ou une rhinite sont souvent associées à l'asthme au cours des AA provoquées par les allergènes alimentaires aéroportés lors de la manipulation des poissons crus, des fruits secs à coque, à l'épluchage des fruits et légumes (céleri, kiwi), à l'inhalation de vapeurs de cuisson (poisson, lentilles).

Le traitement des CA se confond avec celui des RA basé sur les anti-H1 de dernière génération per os ou par voie intra-oculaire. Important : la prescription de corticoïdes en collyre nécessite un avis ophtalmologique eu égard au risque de glaucome [44]. Un risque de glaucome et de cataracte a été évoqué avec l'utilisation de corticostéroïdes topiques pour le traitement de l'eczéma mais, même s'il n'existe pas de consensus, la prudence est recommandée.

4.4. Rhinite allergique et sinusite

On estime qu'une RA est présente chez 30 % des patients atteints de sinusite aiguë, chez 70 % de ceux atteints de sinusite chronique unilatérale et 80 % de ceux atteints de sinusite chronique bilatérale. Une revue récente insiste sur le rôle des superantigènes (SAGs) dans la production et la pérennisation de l'inflammation au cours de la RA, de la sinusite chronique, de la dermatite atopique et de l'asthme [45]. Les SAGs de *Staphylococcus aureus* dont sont porteurs les patients atteints de rhinite per-annuelle ou de RA isolée induisent la production d'IgEs dirigées contre les SAGs de *S. aureus* et augmentent l'inflammation locorégionale, nasale, sinusienne et même bronchique [45]. Ces superantigènes jouent également un rôle dans la genèse de la polyposse nasale [46].

4.5. Rhinite allergique et otite séromuqueuse

L'otite séromuqueuse (OSM) est avant tout une complication des otites moyennes aiguës (OMA) surtout si ces dernières se répètent. Dans les suites d'une OMA, un épanchement tubaire est habituel, se résorbant en 2 à 4 semaines : il ne faut donc pas envisager le diagnostic d'OSM avant un délai de 4 semaines après une OMA.

Les facteurs qui favorisent l'OSM sont nombreux :

- antécédents d'OMA (surtout chez les enfants en crèche) ;
- obstruction tubaire par les végétations adénoïdes ;
- irritation tubaire par un reflux gastro-œsophagien ;
- allergie respiratoire.

Si la plupart des OSM apparaissent l'hiver (50 %), il existe aussi un second pic printanier qui a suggéré l'intervention de facteurs allergiques, surtout si l'OSM persiste malgré un traitement ORL bien conduit [47] et s'il existe des antécédents personnels et familiaux d'atopie. Dans l'étude de Kreiner-Møller et al. [48] une partie des patients atteints d'OSM présente aussi une RA, mais il ne s'agit pas d'une relation causale.

La présence d'une OSM au cours de la RA apparaît surtout secondaire à une inflammation locorégionale (nasosinusienne) logiquement associée à une inflammation tubo-tympanique du fait de la proximité et des connexions entre les fosses nasales, les sinus maxillaires et la trompe d'Eustache. Contrairement à certaines études portant sur les épanchements tubo-tympaniques, il ne semble pas qu'une OSM puisse constituer une affection allergique locale et autonome, sans connexion avec la RA [49]. L'inflammation tubo-tympanique pourrait également être secondaire à l'aspiration par l'orifice tubaire des médiateurs pro-inflammatoires libérés par la rhinite allergique [50]. Dans tous les cas, les corticoïdes intra-nasaux peuvent réduire l'inflammation tubo-tympanique et l'OSM [50].

4.6. Rhinite allergique et qualité de vie

Du fait de ses symptômes, la RA compromet la qualité de vie aussi bien dans la vie courante, que scolaire ou professionnelle. Globalement un patient sur deux atteint de RA présente une altération de la qualité de vie.

Du fait de ses symptômes, la RA compromet aussi bien la qualité de la vie courante que celle de la vie scolaire ou professionnelle [51,52]. Globalement un patient sur deux atteint de RA présente une altération de la qualité de vie. Plusieurs études récentes insistent sur les conséquences de la RA sur la qualité du sommeil [53], l'altération du sommeil ayant à son tour d'importantes répercussions sur l'activité diurne des patients. L'association « RA-sommeil de mauvaise qualité » est corrélée à des insomnies (OR à 1,85), des apnées du sommeil (OR à 1,86) et à l'utilisation plus fréquente d'hypnotiques et de sédatifs (OR à 1,69). Une fatigue chronique et des difficultés de concentration en sont des conséquences. Les symptômes extrarhinaux (notamment troubles du sommeil et symptômes oculaires) sont ceux qui affectent le plus la qualité de vie appréciée sur échelle analogique [54]. Dans la même étude, le traitement par corticoïdes intrarhinaire améliore la qualité de vie sauf s'il existe une anomalie locale comme une déviation de la cloison nasale.

Une relation manifeste existe entre RA et désordres psychoaffectifs. Patten et al. [55] ont montré une association entre RA et accès de panique ou de phobie ainsi qu'une plus grande tendance à la dépression. Cuffel et al. [56] sur une très large cohorte de 850 000 sujets ont observé des symptômes d'anxiété 1,4 fois plus fréquents en cas de RA et un risque d'état dépressif 1,7 fois important. Parmi les hypothèses expliquant ces associations on évoque la synthèse de cytokines libérées dans la RA et actives sur l'hypothalamus, les troubles du sommeil ou un terrain génétique prédisposé [52,57].

4.7. Rhinite allergique et anomalies buccodentaires

La RA favorise les caries dentaires et une étude transversale réalisée à Mexico note une fréquence de caries chez 17,9 % des enfants du groupe témoin alors qu'elle atteint 28,8 % chez les enfants souffrant de RA [58]. Cependant la causalité n'est pas démontrée et on peut aussi incriminer les traitements reçus dont les corticoïdes intrarhinaux (CIN) qui peuvent par leur acidité avoir un potentiel cariogène et érosif. Les CIN diminuent aussi

le flux salivaire [59] et ce flux est effectivement diminué chez les enfants atteints de RA [60]. Cependant la différence avec les témoins n'apparaît pas significative si les patients ne reçoivent qu'un antihistaminique de dernière génération [61].

Le tartre résultant de la calcification des résidus de plaque dentaire est fortement lié à la quantité et à la qualité de la salive. Il est plus abondant chez les patients atteints de rhinite [62]. La sécheresse buccale, aggravée par la respiration buccale, favorise l'accumulation du biofilm et entrave l'auto-nettoyage avec cependant des résultats controversés sur la plus grande fréquence de plaques dentaires [62–64]. Pour Bensouda et al. [62] la divergence notée entre les études peut s'expliquer par des différences dans les mesures d'hygiène buccale, ces auteurs notant que les enfants allergiques avaient une hygiène buccodentaire insuffisante ce qui favorisait l'apparition de plaques dentaires. Cette constatation pourrait s'expliquer par une préoccupation de la maladie amenant à négliger les mesures d'hygiène de base [62].

L'inflammation et l'hypertrophie gingivales sont prédominantes notamment durant la saison des pollens [63]. Mattson et Moller [63] suggèrent que la gingivite observée pourrait s'expliquer par une réaction IgE-dépendante sur la surface gingivale, favorisée par la respiration buccale.

Une malocclusion dentaire est également décrite chez les enfants atteints de RA avec un risque multiplié par 3 de développer une ou plusieurs malformations dento-squelettiques [65].

4.8. Rhinite allergique et obésité

Les relations entre obésité et asthme sont bien connues [66]. De nombreux arguments plaident aussi en faveur d'une liaison significative entre RA et obésité [67,68] même si d'autres études ne retrouvent pas de corrélation significative [69]. Dans l'étude de Han et al. [70] effectuée aux États-Unis portant sur plus de 8000 adultes et enfants, une relation était notée entre rhinite non allergique et obésité uniquement chez l'adulte.

Les hypothèses physiopathologiques reposent sur le rôle pro-inflammatoire de l'obésité. Le tissu adipeux est un lieu important de production de cytokines, notamment d'IL-6, de TNF- α et de CRP [71]. Le rôle des adipokines sécrétées par les adipocytes est également suspecté. Parmi elles, la leptine, dont la sécrétion est directement en rapport avec la masse de tissu adipeux, stimule la production d'IL-6 et de TNF- α avec un rétrocontrôle positif, le TNF- α stimulant la production de leptine [72]. C'est aussi un médiateur stimulant la voie des Th1 avec production d'IL-2 et d'interféron- γ . Elle accélère aussi l'angiogenèse et le remodelage des voies aériennes.

D'autres mécanismes sont également impliqués, en particulier l'action de l'adiponectine qui est inversement sécrétée en fonction de l'indice de masse corporelle (IMC). Elle a des actions anti-inflammatoires et atténue l'inflammation créée par les allergènes chez la souris [73]. Le stress oxydatif pourrait également sans doute être impliqué en majorant l'inflammation des voies aériennes, car ses biomarqueurs sont augmentés au cours de l'obésité [66,74]. Des facteurs génétiques et épigénétiques ont également été évoqués [66].

Ainsi par différents mécanismes l'obésité aggraverait l'état inflammatoire observé dans les allergies respiratoires, très

probablement au cours de l'asthme et par analogie dans certaines formes de rhinites.

5. Conclusions

La prévalence de la rhinite allergique a augmenté dans les pays occidentaux disposant des niveaux de vie les plus élevés. Elle a aussi augmenté dans plusieurs pays en développement où, autrefois, elle était souvent basse. Le consensus ARIA et ses mises à jour ont permis de bien codifier son traitement et de souligner la place importante de l'immunothérapie allergénique, en particulier par voie sublinguale, dont la durée idéale est de 3 ans. Les principales comorbidités de la rhinite allergique sont désormais mieux connues, en particulier l'asthme, l'hyperréactivité bronchique, le retentissement ORL, et l'impact sur la vie courante. D'autres comorbidités (multi-morbidités) sont finement analysées, en particulier l'obésité. Il est possible de soutenir que la rhinite allergique et l'asthme sont deux expressions d'un trouble respiratoire commun, même si l'on peut décrire des particularités pour ces deux affections. Il faut se souvenir que presque tous les asthmatiques ont une rhinite allergique et que le traitement soigneux de celle-ci améliore de façon significative le contrôle de l'asthme.

Déclaration de liens d'intérêts

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

Références

- [1] Herr M, Just L, Nikasinovic L, Foucault C, Le Marec AM, et al. Risk factors and characteristics of respiratory and allergic phenotypes in early childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130(2):389–96.
- [2] Just J, Gouvis-Echraghi R, Rouve S, Wanin S, Moreau D, Annesi-Maesano I. Two novel, severe asthma phenotypes identified during childhood using a clustering approach. *Eur Respir J* 2012;40(1):55–60.
- [3] Kellberger J, Dressel H, Vogelberg C, Leupold W, Windstetter D, et al. Prediction of the incidence and persistence allergic rhinitis in adolescence: a prospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(2):397–402.
- [4] Grønhoj Larsen C, Gyldelev M, Linneberg A. Allergic rhinitis is often un-diagnosed and un-treated: results from a general population study of Danish adults. *Clin Respir J* 2013;7(4):354–8.
- [5] Bousquet PJ, Leynaert B, Neukirch F, Sunyer J, Janson CM, Anto J, et al. Geographical distribution of atopic rhinitis in the European Community Respiratory Health Survey I. *Allergy* 2008;63(10):1301–9.
- [6] Salo PM, Calatroni A, Gergen PJ, Hoppin JA, Sever MR, et al. Allergy-related outcomes in relation to serum IgE: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2006. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(5):1226–35.
- [7] Strachan D, Sibbald B, Weiland S, Ait-Khaled N, Anabwani G, et al. World-wide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8(4):161–76.
- [8] Bjorksten B, Clayton T, Ellwood P, Stewart A, Strachan D, et al. Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19(2):110–24.
- [9] Treudler R, Zeylanova S, Kirsten T, Engel C, Loeffler M, Simon JC. Living in the city center is associated with type-I sensitization to outdoor allergens in Leipzig, Germany. *Clin Respir J* 2018, <http://dx.doi.org/10.1111/crj.12967> [Epub ahead of print].

- [10] Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N, Aria Workshop Group, World Health Organization. ARIA workshop report. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(5 Suppl):S147–334 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11707753>.
- [11] Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(3):466–76.
- [12] Brozek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines – 2016 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140(4):950–8.
- [13] Braun JJ, Devillier P, Wallaert B, Rancé F, Jankowski JL, et al. Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge de la rhinite allergique (épidémiologie et physiopathologie exclues) – Texte long. *Rev Mal Resp* 2010;27(Suppl. 2):s79–105.
- [14] Singh K, Axelrod S, Bielory L. The epidemiology of ocular and nasal allergy in the United States, 1988–1994. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(4):778–83.
- [15] Korsgaard J, Harving H. House-dust mites and summer cottages. *Allergy* 2005;60(9):1200–3.
- [16] Billonnet C, Gay E, Kirchner S, Leynaert B, Annesi-Maesano I. Quantitative assessments of indoor air pollution and respiratory health in a population-based sample of French dwellings. *Environ Res* 2011;111(3):425–34.
- [17] Rancé F, Navarro-Rouimi R, Dutau G. Les allergies polliniques. Paris: Expansion Scientifique Française; 2007 [1 volume, 219 p.].
- [18] RNSA. <http://www.pollens.fr/accueil.php> [consulté le 1^{er} octobre 2018].
- [19] Kang MG, Song WJ, Choi S, Kim H, Ha H, et al. Google unveils a glimpse of allergic rhinitis in the real world. *Allergy* 2015;70(1):124–8.
- [20] Lavaud F, Jonvel AC, Fontaine JF, Sabouraud D, Lebargy F. Les pollinoses de proximité ne sont-elles que des cas cliniques ? *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2007;47(3):51–16.
- [21] Donguy FL. When the flower battles make tears. . . *Allerg Immunol (Paris)* 2004;66(3):346–7.
- [22] Mairesse M, Ledent C. Allergy and fishing activities. *Allerg Immunol (Paris)* 2002;34(7):245–7.
- [23] Tsunoda K, Ninomiya K, Hozaki F, Kaga K. Anaphylaxis in a child playing in tall grass. *Allergy* 2003;58(9):955–6.
- [24] Subiza J, Subiza JL, Hinojosa M, Varela S, Cabrera M, Marco F. Occupational asthma caused by grass juice. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96(Pt 1):693–5.
- [25] Ciagi C, Gevaert P, Mosges R, Rondon C, Hox V, et al. Multimorbidities of allergic rhinitis in adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Task Force report. *Clin Transl Allergy* 2017;7:17.
- [26] Bousquet J, Schunemann HJ, Fonseca J, Samolinski B, Bachert C, et al. MACVIA-ARIA sentinel network for allergic rhinitis (MASK-rhinitis): the new generation guidelines implementation. *Allergy* 2015;70(11):1372–92.
- [27] Caimmi D, Baiz N, Tanno LK, Demoly P, Arnavielhe S, Murray R, et al. Validation of the MASK-rhinitis Visual Analogue Scale on smartphone screens to assess allergic rhinitis control. *Clin Exp Allergy* 2017;47(12):1526–33.
- [28] Zhou AH, Patel VR, Baredes S, Eloy JA, Hsueh WD. Mobile applications for allergy rhinitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2018, <http://dx.doi.org/10.1177/0003489418798385> [3489418798385. Epub ahead of print].
- [29] Bousquet J, Anto JM, Annesi-Maesano I, Dedeu T, Dupas E, et al. POLLAR: Impact of air POLLution on Asthma and Rhinitis; a European Institute of Innovation and Technology Health (EIT Health) project. *Clin Transl Allergy* 2018;8:36, <http://dx.doi.org/10.1186/s13601-018-0221-z> [eCollection 2018].
- [30] Simons FER. Allergic rhinobronchitis: the asthma-allergic rhinitis link. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:534–40.
- [31] Demoly P, Bousquet J. Rhinite allergique. In: Vervloet D, Magnan A, editors. *Traité d'allergologie*. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 2003. p. 565–8.
- [32] Linna O, Kokkonen J, Lukin M. A 10-year prognosis for childhood allergic rhinitis. *Acta Paediatr* 1992;81(2):100–2.
- [33] Settiple GA, Greisner WA, Settiple RJ. Natural history of asthma: a 23-year follow-up of college students. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84(5):499–503.
- [34] Lin J, Gao J, Lai K, Zhou X, He B, et al. The characteristic of asthma control among nasal diseases population: results from a cross-sectional study. *PLoS One* 2018;13(2):e0191543, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0191543> [eCollection 2018].
- [35] Togias A, Gergen PJ, Hu JW, Babineau DC, Wood RA, et al. Rhinitis in children and adolescents with asthma: ubiquitous, difficult to control, and associated with asthma outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2018, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2018.07.041> [pii: S0091-6749(18)31282-X. Epub ahead of print].
- [36] Eng PA, Reinhold M, Gnehm HP. Long-term efficacy of preseasonal grass pollen immunotherapy in children. *Allergy* 2002;57(4):306–12.
- [37] Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, et al. Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. *Allergy* 2006;61(7):855–9.
- [38] Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken 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(8):943–8.
- [39] Valovirta E, Petersen TH, Piotrowska T, Laursen MK, Andersen JS, Sørensen HF, et al. Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141(2):329–38.
- [40] Kristiansen M, Dhamsi S, Netuveli G, Halken S, Muraro A, Roberts G, et al. Allergen immunotherapy for the prevention of allergy: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28:18–29.
- [41] Halken S, Larenas-Linnemann D, Roberts G, Calderón MA, Angier E, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: prevention of allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28(8):728–45.
- [42] Pisella PJ, Fauquert JL. L'allergie oculaire. Marseille, Paris: Lamy Edit.; 2007 [1 volume, 327 p.].
- [43] Fauquert JL, Mortemousque B, Brémond-Gignac D, Creuzot-Garcher C, Helleboed L, et al. Le test de provocation conjonctivale allergénique : recommandations pratiques pour le diagnostic des conjonctivites allergiques. *Rev Fr Allergol* 2004;44(8):689–99.
- [44] Dibbas A, Yorio T. Glucocorticoid therapy and ocular hypertension. *Eur J Pharmacol* 2016;787:57–71.
- [45] Muluk NB, Altun F, Cingi C. Role of superantigens in allergic inflammation: their relationship to allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis, asthma, and atopic dermatitis. *Am J Rhinol Allergy* 2018, <http://dx.doi.org/10.1177/1945892418801083> [1945892418801083. Epub ahead of print].
- [46] Cheng KJ, Xu YY, Zhou ML, Zhou SH, Wang SQ. Role of local allergic inflammation and *Staphylococcus aureus* enterotoxins in Chinese patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Laryngol Otol* 2017;131(8):707–13.
- [47] Döner F, Yarikas M, Demirci M. The role of allergy in recurrent otitis media with effusion. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004;14(2):154–8.
- [48] Kreiner-Møller E, Chawes BL, Caye-Thomasen P, Bønnelykke K, Bisgaard H. Allergic rhinitis is associated with otitis media with effusion: a birth cohort study. *Clin Exp Allergy* 2012;42(11):1615–20.
- [49] Hurst DS, Venge P. Evidence of eosinophil, neutrophil, and mast-cell mediators in the effusion of OME patients with and without atopy. *Allergy* 2000;55(5):435–41.
- [50] Lack G, Caulfield H, Penagos M. The link between otitis media with effusion and allergy: a potential role for intranasal corticosteroids. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22(3):258–66.
- [51] Blaiss MS, Hammerby E, Robinson S, Kennedy-Martin T, Buchs S. The burden of allergic rhinitis and allergic rhinoconjunctivitis on adolescents: a literature review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;121(1):43–52.
- [52] Munoz-Cano R, Ribo P, Araujo G, Giralt E, Sanchez-Lopez J, Valero A. Severity of allergic rhinitis impacts sleep and anxiety: results from a large Spanish cohort. *Clin Transl Allergy* 2018;8:23, <http://dx.doi.org/10.1186/s13601-018-0212-0> [eCollection 2018].

- [53] Roxbury CR, Qiu M, Shargorodsky J, Lin SY. Association between allergic rhinitis and poor sleep parameters in US adults. *Int Forum Allergy Immunol* 2018;8(10):1098–106.
- [54] Speth MM, Hoehle LP, Philips KM, Caradonna DS, Gray S, Sedaghat AR. Treatment history and association between allergic rhinitis symptoms and quality of life. *Ir J Med Sci* 2018, <http://dx.doi.org/10.1007/s11845-018-1866-2>.
- [55] Patten SB, Williams JVA. Self-reported allergies and their relationship to several axis I disorders in a community sample. *Int J Psychiatry Med* 2007;37(1):11–22.
- [56] Cuffel B, Wamboldt M, Borish L, Kennedy S, Crystal-Peters J. Economic consequences of comorbid depression, anxiety and allergic rhinitis. *Psychosomatics* 1999;40(6):491–6.
- [57] Wamboldt MZ, Hewitt JK, Schmitz S, Wamboldt FS, Räsänen M, et al. Familial association between allergic disorders and depression in adult Finnish twins. *Am J Med Genet* 2000;96(2):146–53.
- [58] Vásquez-Nava F, Vásquez RE, Saldivar GA, Beltran GF, Almeida AV, Vasquez RC. Allergic rhinitis, feeding and oral habits, tooth brushing and socioeconomic status. *Caries Res* 2008;42(2):141–7.
- [59] Tanaka K, Miyake Y, Arakawa M, Sasaki S, Ohya Y. Dental caries and allergic disorders in Japanese children: the Ryukyus child health study. *J Asthma* 2008;45(9):795–9.
- [60] Elad S, Heisler S, Shalit M. Saliva secretion in patients with allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2006;141(3):276–85.
- [61] Wongkamhaeng K, Poachanukoon O, Koontongkaew S. Dental caries, cariogenic microorganisms and salivary properties of allergic rhinitis children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2014;78(5):860–5.
- [62] Bensouda S, Badre B, Al Manani M, Jebli K, Bennis M, El Arabi S. Évaluation de l'état buccodentaire de l'enfant atteint de rhinite allergique. *Rev Fr Allergol* 2018 [sous presse].
- [63] Matsson L, Möller C. Gingival inflammatory reactions in children with rhinoconjunctivitis due to birch pollinosis. *Scand J Dent Res* 1990;98(6):504–9.
- [64] Nascimento Filho E, Mayer MPA, Pontes P, Pignatari ACC. Caries prevalence, levels of mutans streptococci and gingival and plaque indices in 3.0 to 5.0-year-old mouth breathing children. *Caries Res* 2004;38(6):572–5.
- [65] Luzzi V, Ierardo G, Viscogliosi A, Fabbri M, Consoli G, et al. Allergic rhinitis as a possible risk factor for malocclusion: a case control study in children. *Int J Pediatr Dent* 2013;23(4):14–7.
- [66] Ali Z, Suppli Ulrik C. Obesity and asthma: a coincidence or a causal relationship? A systematic review. *Respir Med* 2013;107(9):1287–300.
- [67] Ciprandi G, Pistorio A, Tosca M, Ferraro MR, Cirillo I. Body mass index, respiratory function and bronchial hyperreactivity in allergic rhinitis and asthma. *Respir Med* 2009;103(2):289–93.
- [68] Saadeh D, Salameh P, Caillaud D, Charpin D, de Blay F, et al. High body mass index and allergies in schoolchildren: the French six cities study. *BMJ Open Respiratory Res* 2014;1(1):e000054, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjresp-2014-000054> [eCollection 2014].
- [69] Sybilski AJ, Raciborski F, Lipiec A, Tomaszewska A, Lusawa A, et al. Obesity – a risk factor for asthma, but not for atopic dermatitis, allergic rhinitis and sensitization. *Pub Health Nutr* 2015;18(3):530–6.
- [70] Han YY, Forno E, Gogna M, Celedón JC. Obesity and rhinitis in a nationwide study of children and adults in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137(5):1460–5.
- [71] Park HS, Park JY, Yu R. Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF-alpha and IL-6. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;69(1):29–35.
- [72] Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, Karp CL, Brengman ML, et al. Leptin regulates proinflammatory immune response. *FASEB J* 1998;12(1):57–65.
- [73] Sood A, Cui X, Qualls C, Beckett WS, Gross M, Steffes MW. Association between asthma and serum adiponectin concentration in women. *Thorax* 2008;63(10):877–83.
- [74] Komakula S, Khatri S, Mermis J, Savill S, Haque S, et al. Body mass index is associated with reduced exhaled nitric oxide and higher exhaled 8-isoprostanes in asthmatics. *Respir Res* 2007;8:32.