



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

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

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2013) xxx–xxx

Rhinite allergique de l'enfant : un phénotype à risque de persistance à l'âge adulte

Allergic rhinitis in children: A phenotype at risk for persistence into adulthood

G. Lezmi^{a,*}, C. Karila^a, J. de Blic^a, P. Scheinmann^{a,b}

^a Service de pneumologie et d'allergologie pédiatriques, hôpital Necker–Enfants-Malades, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15, France

^b Association asthme et allergies, 66, rue des Tilleuls, 92100 Boulogne, France

Résumé

La rhinite allergique est une maladie chronique fréquente de l'enfant et l'adulte, responsable d'altération de la qualité de vie. Les résultats de plusieurs études de cohortes ont permis une meilleure description de ses facteurs de risque et de son association avec l'asthme. La rhinite allergique débute souvent dans l'enfance et persiste à l'âge adulte. Elle prédomine chez les patients de sexe féminin. L'exposition au tabagisme in utero et dans la petite enfance, les antécédents allergiques parentaux et l'existence d'une sensibilisation semblent être des facteurs de risque de développer une rhinite allergique. L'existence d'une rhinite allergique chez un non asthmatique semble prédictive d'un asthme ultérieur, sa présence chez un asthmatique prédit la persistance de l'asthme. La rhinite allergique et l'asthme pourraient être deux maladies différentes ou plus probablement deux expressions d'une unique maladie des voies aériennes.

© 2013 Publié par Elsevier Masson SAS.

Mots clés : Rhinite allergique ; Asthme ; Rhinosinusite chronique ; Allergie ; Tabac

Abstract

Allergic rhinitis is a common chronic disease in children and adults, responsible for important changes in their quality of life. The results of several recent cohort studies have provided a better description of its risk factors and its association with asthma. Allergic rhinitis often begins during childhood and persists into adulthood; it is more frequent in females. Exposure to tobacco smoke during pregnancy and early childhood, a parental history of allergy, and sensitization may be risk factors for the development of allergic rhinitis. The presence of allergic rhinitis in non-asthmatic individuals may predict the subsequent development of asthma, while its presence in asthmatics predicts persistence of their asthma. Allergic rhinitis and asthma might be two distinct diseases, but they seem more likely to represent two different expressions of a unique airway disease.

© 2013 Published by Elsevier Masson SAS.

Keywords : Allergic rhinitis; Asthma; Risk factors; Allergy; Tobacco

1. Introduction

La rhinite allergique (RA) affecte 500 millions d'individus, soit 5 à 50 % de la population mondiale selon la tranche d'âge et le pays considéré [1]. Sa fréquence continue d'augmenter, celle de l'asthme semble avoir atteint un pallier. La RA concerne au moins 10–20 % de la population pédiatrique. Les symptômes débutent avant 20 ans chez 80 % des individus [2].

Les interactions néfastes entre pollution industrielle, automobile, chimique et pneumallergènes (pollens en particulier) font craindre une augmentation des maladies respiratoires allergiques chez les sujets à risque et une aggravation des symptômes chez les malades. Les changements climatiques et leur influence sur la pollinisation sont considérés avec inquiétude [3–5].

2. La rhinite allergique et son contexte

La RA est souvent non diagnostiquée. Elle est très fréquente chez l'enfant asthmatique. Une étude sur 404 enfants

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : guillaume.lezmi@nck.aphp.fr (G. Lezmi).

asthmatiques de trois à 18 ans retrouve une RA dans 59 % des cas avec une prévalence augmentant avec l'âge, passant de 39 % chez les trois à cinq ans à 70 % chez les 12–18 ans [6]. Peu d'études sont consacrées à la RA en elle-même, la plupart s'intéressent à la RA comme facteur prédictif d'asthme. L'étude ISAAC III montre l'augmentation de la prévalence de la RA chez les enfants suivis entre six à sept ans et 13–14 ans [7]. Cette étude parle de rhino-conjonctivite – la symptomatologie oculaire est quasi constante en cas de RA – et insiste sur la comorbidité de la RA qu'est l'asthme.

Une étude sur l'immunothérapie spécifique sublinguale a porté sur 1876 patients de $23,8 \pm 14,9$ ans [8]. Vingt-huit pour cent avaient moins de 12 ans, 15 % étaient âgés de 12–18 ans. Les sensibilisations les plus fréquentes étaient les acariens (67 %), les graminées (55 %) et les bétulacées (27 %). Une polysensibilisation était observée dans 63 % des cas, essentiellement acariens-pollens. Mille quatre cents soixante-treize patients avaient une RA, 1106 une conjonctivite, 837 un asthme. Dans 18 % des cas on notait un eczéma atopique, dans 12,5 % des cas une allergie alimentaire, dans 8 % des cas une sinusite. Ce travail conduit en France illustre le caractère systémique de l'allergie et montre que la RA s'inscrit dans la marche atopique dont les éléments sont l'allergie alimentaire, la dermatite atopique (DA), la RA et l'asthme. L'ordre d'apparition des symptômes peut varier d'une population à l'autre et d'un enfant à l'autre. Mais toute RA persistante, surtout si elle est sévère, impose la recherche d'un asthme. La RA de part son retentissement potentiellement lourd sur la qualité de vie est un sujet de préoccupation justifiant les revues générales qui lui sont consacrées [9–13].

3. La rhinite allergique : de l'enfance à l'âge adulte

L'étude prospective multicentrique allergique allemande (MAS) a porté sur 1314 nouveau-nés dont près de la moitié à terrain familial atopique [14]. Cette étude souligne que le diagnostic de RA avant deux ans est difficile en raison de l'interférence avec les problèmes infectieux. La sensibilisation (IgE spécifiques circulantes) à au moins un allergène (alimentaire ou inhalé) est un facteur prédictif de rhinite et de sifflements. La rhinite peut être transitoire et l'asthme n'apparaître qu'ultérieurement. La RA débutant chez les enfants d'âge pré-scolaire est un facteur prédictif d'asthme ultérieur.

La prévalence de la RA augmente avec l'âge [15]. Chez les enfants nés de parents non allergiques, elle passe de 6 % à trois ans à 24 % à 13 ans ; chez les enfants nés d'un ou deux parents allergiques, elle passe de 13 % à trois ans, à 44 % à 13 ans. La sensibilisation (IgE spécifiques circulantes) et l'allergie parentale sont des facteurs de présence et de persistance de la RA. À 13 ans, 91 % des enfants avec RA persistante sévère sont sensibilisés à au moins un pneumallergène (acariens, chat, chien, bouleau, graminées). La moitié des RA est persistante sévère et retentit sur la scolarité, les loisirs, le sport, le sommeil. L'asthme accompagne la RA persistante sévère dans 50 % des cas. Il existe une corrélation entre sévérité de la RA et présence d'asthme : 52 % des enfants atteints de RA persistante sévère

sifflent, 30 % maximum des enfants atteints de RA modérée ou intermittente sifflent.

En Allemagne, Kellberger et al. ont montré à partir d'une population non sélectionnée d'enfants de neuf à 11 ans ($n = 2810$), que la prévalence de la RA double entre neuf à 11 ans et 15–18 ans, passant de 7 à 14 % [16]. La RA était définie cliniquement et confirmée par un médecin. Des prick-tests avaient été réalisés initialement (acariens, chat, alternaria, pollens). L'augmentation de la prévalence de la RA est expliquée par la persistance de la RA chez deux tiers des enfants initialement atteints et par l'apparition d'une RA chez des enfants qui n'en n'avaient pas. Les facteurs prédictifs de persistance et d'incidence de la RA, sont le sexe féminin, le niveau socioéconomique élevé, la positivité des prick-tests aux pneumallergènes et l'existence d'un asthme parental. Si tous ces facteurs sont réunis, la probabilité de persistance de la RA de neuf à 11 ans à 15–18 ans est de 83 % ; en leur absence, elle est de 33 %. Dans cette étude, les antécédents personnels de DA ou d'asthme n'ont pas d'effet sur l'incidence ou la persistance de la RA. En Scandinavie, la persistance de la RA est également corrélée dès l'enfance, aux sensibilisations IgE dépendantes aux pneumallergènes [17]. La sensibilisation peut précéder la RA. La persistance de la RA est aussi corrélée à la présence d'asthme et de sensibilisations alimentaires. Trois quarts des enfants scandinaves âgés de quatre ans avec rhinite non allergique (RNA) entrent en rémission à huit ans. Mais les sensibilisations peuvent être retardées et la place de la rhinite allergique locale (RAL) reste à définir. En Scandinavie (en particulier au nord), la sensibilisation aux acariens et aux moisissures est très faible. Cela souligne la nécessité d'études transversales et longitudinales dans des pays différents et même des régions différentes à l'intérieur d'un même pays.

Les données de la cohorte prospective ECHRS, mise en place chez les adultes dans 13 pays européens, confortent ces résultats [18]. Près de 8500 patients âgés de 29–53 ans ont participé à la phase II, 8,8 ans après la précédente analyse. Les informations sur l'environnement, la fratrie, le diagnostic de RA et l'âge de début étaient obtenus par questionnaire, l'atopie définie par l'existence d'IgE spécifiques contre au moins 1 pneumallergène (acarien, pollen, chat, moisissure, bouleau, pariétaire, ambrosie). La prévalence de la RA augmente avec l'âge, avec un pic d'incidence à l'adolescence. Les patients de sexe féminin sont plus touchés, en particulier à l'âge adulte. La prévalence de la RA est de 28 % à 29–53 ans. Le risque de RA augmente en cas de tabagisme pendant la grossesse et la petite enfance et en cas d'antécédent allergique parental. Le risque diminue d'autant plus que la fratrie est importante, ainsi que chez les enfants ayant eu un chat ou un chien dans les cinq premières années de vie, ou ayant vécu à la ferme. Cette étude présente de nombreuses limites. Les informations sont recueillies rétrospectivement par questionnaire et non prospectivement par contrôle médical. Les antécédents de DA et d'asthme ne sont pas considérés, la période pendant laquelle la sensibilisation s'est installée est inconnue, aucune différence n'est recherchée entre mono et polysensibilisés. Enfin, les analyses sont stratifiées selon l'existence ou non d'une atopie chez des patients a priori tous allergiques car présentant une

RA. Néanmoins, les résultats confirment ceux de l'étude MAS et de Kellberger et al. sur l'impact des antécédents parentaux et du genre (féminin) comme facteur de risque de RA. Ils confortent l'hypothèse hygiéniste dans la RA et mettent en évidence le rôle néfaste du tabagisme ante et postnatal sur le développement des allergies.

4. Rhinite (allergique ou non allergique) et asthme

Les résultats de la cohorte TAHS montrent que la RA débutant dans l'enfance a tendance à persister chez l'adulte [19]. Les patients ($n = 8583$), nés en 1961 en Tasmanie, ont été suivis prospectivement depuis l'âge de sept ans. L'analyse la plus récente porte sur les patients âgés de 44 ans. À sept ans, 13 % des enfants ($n = 1061$) ont ou ont eu une RA. Parmi eux, 70 % ($n = 711$) ont toujours une RA à 44 ans. Cette étude montre également que l'existence d'une RA dans l'enfance est associée à un risque élevé de développer un asthme ultérieur. Les enfants ayant une RA ont sept fois plus de risque de débiter un asthme pendant la pré-adolescence (7–12 ans), quatre fois plus de risque à l'adolescence (12–20 ans) et deux fois plus de risque à l'âge adulte (20–44 ans), par rapport aux enfants sans RA. L'existence d'une RA chez les enfants asthmatiques est associée à la persistance de l'asthme à l'âge adulte. La RA semble donc prédire un asthme ultérieur. Le lien entre RA et asthme est cependant inexpliqué. La RA et l'asthme sont-ils deux maladies différentes dont l'une causerait l'autre, ou deux expressions d'une seule maladie des voies aériennes provoquées par des facteurs communs (unité des voies aériennes) ?

Des résultats plus récents de cette cohorte montrent que l'existence d'une RA dans les premières années de vie est un facteur de risque d'asthme atopique *actif* à l'âge adulte [20]. Chez les enfants asthmatiques à sept ans, la présence d'une RA multiplie par trois le risque d'asthme atopique *actif* à 44 ans. La DA majore l'impact de la RA. La coexistence RA-DA chez les enfants asthmatiques multiplie le risque d'asthme atopique *actif* à 44 ans par 12. Ces résultats soulignent le poids de la DA dans le développement des maladies allergiques ultérieures. Chez les enfants non asthmatiques à sept ans, les antécédents de DA isolée (sans RA), multiplient par quatre le risque d'asthme atopique *actif* à 44 ans, la coexistence DA-RA multiplie le risque par six. L'existence d'une RA isolée (sans DA) chez ces enfants n'augmente pas ce risque. La DA apparaît donc comme un puissant facteur de risque d'asthme *actif* ultérieur, dont l'effet est renforcé par la RA. Cela confirme l'hypothèse qu'une altération de la barrière cutanée permet une sensibilisation précoce via la peau qui initie la marche atopique vers la rhinite et l'asthme.

Shaaban et al. ont suivi 6461 adultes de 20–44 ans, non asthmatiques, issus de la cohorte ECHRS, pour étudier l'incidence de l'asthme dans cette population [21]. Les résultats sont stratifiés selon l'existence ou non d'une rhinite (allergique ou non allergique) et d'une atopie. Les diagnostics de rhinite et d'asthme étaient obtenus par questionnaire, l'atopie définie par la positivité d'au moins un prick-test aux pneumallergènes (acarien, chat, moisissure, fléole, bouleau, ambrosie, pariétaire, olive). Après un suivi de 8,8 ans,

l'incidence de l'asthme était de 2,2 % (140 nouveaux cas). Les patients avec une RA initiale avaient un risque de développer un asthme quatre fois plus élevé par rapport au groupe témoin (incidence : 4 %), les patients avec une RNA avaient un risque trois fois plus élevé (incidence 3 %). L'atopie initiale isolée n'était pas associée à un risque accru d'asthme ultérieur. Le risque de développer un asthme était plus faible si l'on tenait compte de l'hyperréactivité bronchique (HRB). L'HRB était probablement un facteur de risque intermédiaire entre rhinite et asthme. Ces résultats montrent que l'existence d'une lésion constituée (rhinite) a plus de poids que le terrain atopique dans l'apparition d'un asthme ultérieur. Même en l'absence d'asthme, on note chez 20–30 % des enfants avec RA une HRB démontrée par un test à la méthacholine ou par la présence d'un bronchospasme induit à l'exercice [22]. Cette implication de la RA sur les voies aériennes inférieures se manifeste aussi par un FeNo plus élevé chez les asthmatiques avec RA comparés aux asthmatiques sans RA. Les études montrent l'effet néfaste de la RA sur le contrôle de l'asthme et l'intérêt bénéfique des corticoïdes par voie intranasale sur ce contrôle. L'HRB mérite une recherche systématique, particulièrement en cas de RA persistante sévère.

5. La rhinite allergique : une pathologie frontière

La place de la RNA est imprécise. La RA associe rhinite et sensibilisation IgE dépendante à un ou plusieurs pneumallergènes avec concordance clinique-sensibilisation. La frontière entre les symptômes de rhinite liés aux réactions IgE dépendantes et les symptômes liés à des mécanismes non allergiques est floue [23]. Un travail danois sur 411 enfants de sept ans montre une fréquence de 13 % de RA et de 23 % de RNA [24]. Cependant, dans le groupe des RNA, 43 % ont ou ont eu de l'eczéma, 13 % ont une sensibilisation alimentaire, 10 % une mutation de la filaggrine et 8 % une éosinophilie nasale. Cinq enfants sur 67 classés RNA étaient sensibilisés à un pneumallergène sans concordance clinique-IgE spécifiques. Contrairement à d'autres études, le risque d'asthme était similaire chez les enfants atteints de RA (21 %) et de RNA (20 %). L'HRB et le FeNO étaient plus élevés en cas de RA même en l'absence d'asthme, ce qui rappelle les liens entre les voies aériennes supérieures et inférieures. Certains enfants étiquetés RNA peuvent se révéler allergiques ultérieurement, ce qui souligne l'intérêt des bilans allergologiques répétés. Il est donc important de chercher un asthme chez tous les enfants atteints de rhinite persistante allergique ou non.

La place de la RAL est également floue. Il s'agit d'une rhinite avec tests cutanés et/ou IgE spécifiques circulantes négatives mais avec production locale nasale d'IgE spécifiques responsables de la cascade allergique classique lors d'un contact avec l'allergène. La démonstration en est donnée par des tests de provocation nasale spécifiques positifs. De nombreuses RNA pourraient être des RAL. Une étude espagnole montre que la fréquence des RA et des RAL chez des sujets de 14–20 ans est comparable (30 à 35 % des sujets consultant pour rhinite) [25]. Ce n'est qu'à partir de 30–40 ans que la fréquence de la RA diminue au profit de la RAL et de la

RNA. Pour 36 % des patients atteints de RAL, la symptomatologie nasale a débuté avant 14 ans. Dans cette étude, l'allergène prédominant pour la RA et la RAL est *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Alternaria alternata* est impliqué dans 17 % des RAL et 7 % des RA. Dans tous les cas on note les classiques comorbidités : asthme un tiers des cas, conjonctivite deux tiers des cas. Dans 22 % des cas l'asthme semble avoir précédé la RA et la RAL.

Le lien entre RA et rhinosinusite chronique (RSC) est peu décrit. Ces deux entités semblent fréquemment coexister. Une étude européenne en population générale portant sur plus de 50 000 adultes (15–74 ans) a évalué par questionnaire la prévalence de la RSC, de la RA et leurs liens avec l'asthme *actif* [26]. La RSC était définie cliniquement, comme une obstruction ou un écoulement nasal persistant depuis au moins trois mois dans les 12 derniers mois, associé à au moins un symptôme parmi : douleur faciale, pression faciale, réduction de l'odorat. La RA était définie cliniquement. Aucun prick-test ni IgE spécifiques n'étaient effectués. La prévalence de la RSC était de 7–27 %, celle de la RA de 23–42 %. Près de 57 % des patients avec une RSC avaient une RA. L'asthme *actif* et la RSC étaient fortement associés. Ce résultat confirme celui d'une étude suédoise ayant analysé par questionnaire la prévalence de la RA, de la RSC et de l'asthme en population générale ($n = 18\,000$ adultes de 16–74 ans) [27]. Dans cette étude, 24 % des patients avec RSC avaient un asthme. Les patients asthmatiques avec une RSC avaient un asthme plus symptomatique que ceux sans RSC et que les asthmatiques avec RA. Le lien épidémiologique entre asthme, RA et RSC semble confirmé sur le plan moléculaire [28,29]. Les trois entités partagent certaines anomalies de l'immunité innée comme une perméabilité accrue de l'épithélium, ainsi que des dérèglements de l'immunité adaptative : production d'IgE spécifiques, activation des mastocytes, éosinophilie, suppression de la réponse TH2 par les Lymphocytes T régulateurs. Enfin, dans les trois cas, le rôle de superantigènes bactériens capables d'activer directement les Lymphocytes T et de provoquer une synthèse d'IgE spécifiques localement, par les lymphocytes B muqueux, a été évoqué, en particulier dans les formes sans mécanismes IgE médiés évidents. Ces résultats confortent l'hypothèse uniciste faisant de la RA, la RSC et l'asthme trois expressions d'une maladie unique des voies aériennes proximales et distales.

6. Conclusion

La RA persiste depuis l'enfance jusqu'à l'âge adulte. Si pour certains la part de l'allergie diminue dans la physiopathologie de la rhinite chez l'adulte de plus de 50 ans, la fréquence de la rhinite en elle-même ne semble pas diminuer. La RA altère la qualité de vie. Elle s'intègre dans la marche atopique dont elle partage les facteurs favorisants : terrain familial atopique, sensibilisations IgE dépendantes précoces. La persistance de la RA ne peut être dissociée de l'asthme. Les atteintes des voies aériennes supérieures et inférieures se favorisent dans leur fréquence et leur sévérité. Des facteurs environnementaux et épigénétiques sont communs aux

phénomènes allergiques des voies aériennes : génétique (variants du chromosome 17q21), infections virales précoces (Rhinovirus), pollutions extérieures et intérieures, et effets sur tous ces paramètres des changements climatiques. Il faut souligner le rôle néfaste du tabac. La recherche de RA chez les asthmatiques et d'asthme chez les sujets avec RA doit être un réflexe. Sur le plan préventif, en dehors de rares essais favorables de prévention primaire multifacette, les études épidémiologiques sont négatives. Tous ces éléments incitent à considérer avec attention les effets de l'immunothérapie spécifique montrant une diminution du risque de polysensibilisation et de passage de la RA à l'asthme.

Déclaration d'intérêts

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

Références

- [1] Bousquet J, Khaltayev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008. *Allergy* 2008;63(S86):8–160.
- [2] Greiner AN, Hellings PW, Rotiroti G, Scadding GK. Allergic rhinitis. *Lancet* 2011;378:2112–22.
- [3] Cassot A, Braun JJ. Relationship between indoor allergens, sensitization, and allergic asthma and rhinitis symptoms. *Rev Fr Allergol* 2011;51: 104–10.
- [4] Maesano-Annesi I, Hulin M, Lavaud F, Raherison C, Kopferschmitt C, de Blay F, et al. Poor air quality in classrooms related to asthma and rhinitis in primary schoolchildren of the French 6 cities study. *Thorax* 2012;67(8): 682–8.
- [5] Cecchi L, D'Amato G, Ayres JG, Galan C, Forastiere F, Forsberg B, et al. Projections of the effects of climate change on allergic asthma: the contribution of aerobiology. *Allergy* 2010;65(9):1073–81.
- [6] Hamouda S, Karila C, Connault T, Scheinmann P, de Blic J. Allergic rhinitis in children with asthma: a questionnaire-based study. *Clin Exp Allergy* 2008;38(5):761–6.
- [7] Ait-Khaled N, Pearce N, Anderson HR, Ellwood P, Montefort S, Shah J, et al. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: the international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC) phase three. *Allergy* 2009;64:123–48.
- [8] Didier A, Chartier A, Démonet G. Specific sublingual immunotherapy: for which profiles of patients in practice? Midterm analysis of ODISSEE (observatory of the indication and management of respiratory allergies [rhinitis and/or conjunctivitis and/or allergic asthma] by specific sublingual immunotherapy) *Rev Fr Allergol* 2010;50:426–33.
- [9] Scheinmann P, Pham Thi N, Karila C, de Blic J. Atopic march in children, from rhinitis to asthma: management, indication of immunotherapy. *Arch Pediatr* 2012;19:330–4.
- [10] Pham Thi N, Scheinmann P, Karila C, Laurent J, Paty E, de Blic J. Atopic dermatitis and the association with asthma: a severe phenotype. *Rev Fr Allergol* 2011;51:323–8.
- [11] Tan RA, Corren J. The relationship of rhinitis and asthma, sinusitis, food, allergy, and eczema. *Immunol Allergy Clin N Am* 2011;31:481–91.
- [12] Demoly P, Jankowsky R, Chassany O, Bessah Y, Allaert FA. Validation of self-questionnaire for assessing the control of allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2011;41:860–8.
- [13] Braun JJ, Devillier P, Wallaert B, Rancé F, Jankowski R, Acquaviva JL, et al. Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge de la rhinite allergique (épidémiologie et physiopathologie exclues) – texte long. *Rev Fr Allergol* 2010;50:3–27.
- [14] Rochat MK, Illi S, Ege MJ, Lau S, Keil T, Wahn U, et al. Allergic rhinitis as a predictor for wheezing onset in school-aged children. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(6):1170–5.

- [15] Keil T, Bockelbrink A, Reich A, Hoffmann U, Kamin W, Forster J, et al. The natural history of allergic rhinitis in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:962–9.
- [16] Kellberger J, Dressel H, Vogelberg C, Leupold W, Windstetter D, Weinmayr G, et al. Prediction of the incidence and persistence of allergic rhinitis in adolescence: a prospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:397–402.
- [17] Westman M, Stjärne P, Asarnoj A, Kull I, van Hage M, Wickman M, et al. Natural course and comorbidities of allergic and nonallergic rhinitis in children. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:403–8.
- [18] Matheson MC, Dharmage SC, Abramson MJ, Walters EH, Sunyer J, de Marco R, et al. Early-life risk factors and incidence of rhinitis: results from the European Community Health Study: an international population-based cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:816–23.
- [19] Burgess JA, Walters EH, Byrnes GB, Matheson MC, Jenkins MA, Wharton CL, et al. Childhood allergic rhinitis predicts asthma incidence and persistence to middle age: a longitudinal study. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:863–9.
- [20] Martin PE, Matheson MC, Gurrin L, Burgess JA, Osborne N, Lowe AJ, et al. Childhood eczema and rhinitis predict atopic but not nonatopic adult asthma: a prospective cohort study over 4 decades. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1473–9.
- [21] Shaaban R, Zureik M, Soussan D, Neukrich C, Heinrich J, Sunyer J, et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *Lancet* 2008;372:1049–57.
- [22] Cirillo I, Pistorio A, Tosca M, Ciprandi G. Impact of allergic rhinitis on bronchial hyperreactivity. *Allergy* 2009;64:439–44.
- [23] Bousquet J, Schünemann HJ, Samolinsky B, Demoly P, Baena-Cagnani CE, Bachert C, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130(5):1049–62.
- [24] Chawes BL, Bønnelykke K, Kreiner-Møller E, Bisgaard H. Children with allergic and nonallergic rhinitis have a similar risk of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(3):567–73.
- [25] Rondón C, Campo P, Galindo L, Blanca-López N, Cassinello MS, Rodríguez-Bada JL, et al. Prevalence and clinical relevance of local allergic rhinitis. *Allergy* 2012;67(10):1282–8.
- [26] Jarvis D, Newson R, Lovtall J, Hastan D, Tomassen P, Keil T, et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA²LEN survey in Europe. *Allergy* 2012;67:91–8.
- [27] Eriksson J, Bjerg A, Lötvall J, Wennergren G, Ronmark E, Toren K, et al. Rhinitis phenotypes correlate with different symptom presentation and risk factor pattern of asthma. *Respir Med* 2011;105:1611–21.
- [28] Kariyawasam HH, Rotiroti G. Allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis and asthma; unraveling a complex relationship. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;21(1):79–86.
- [29] Hellings PW, Fokkens WJ, Akdis C, Bachert C, Cingi C, Dietz de Loos D, et al. Uncontrolled allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: where do we stand today? *Allergy* 2013;68:1–7.