

**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

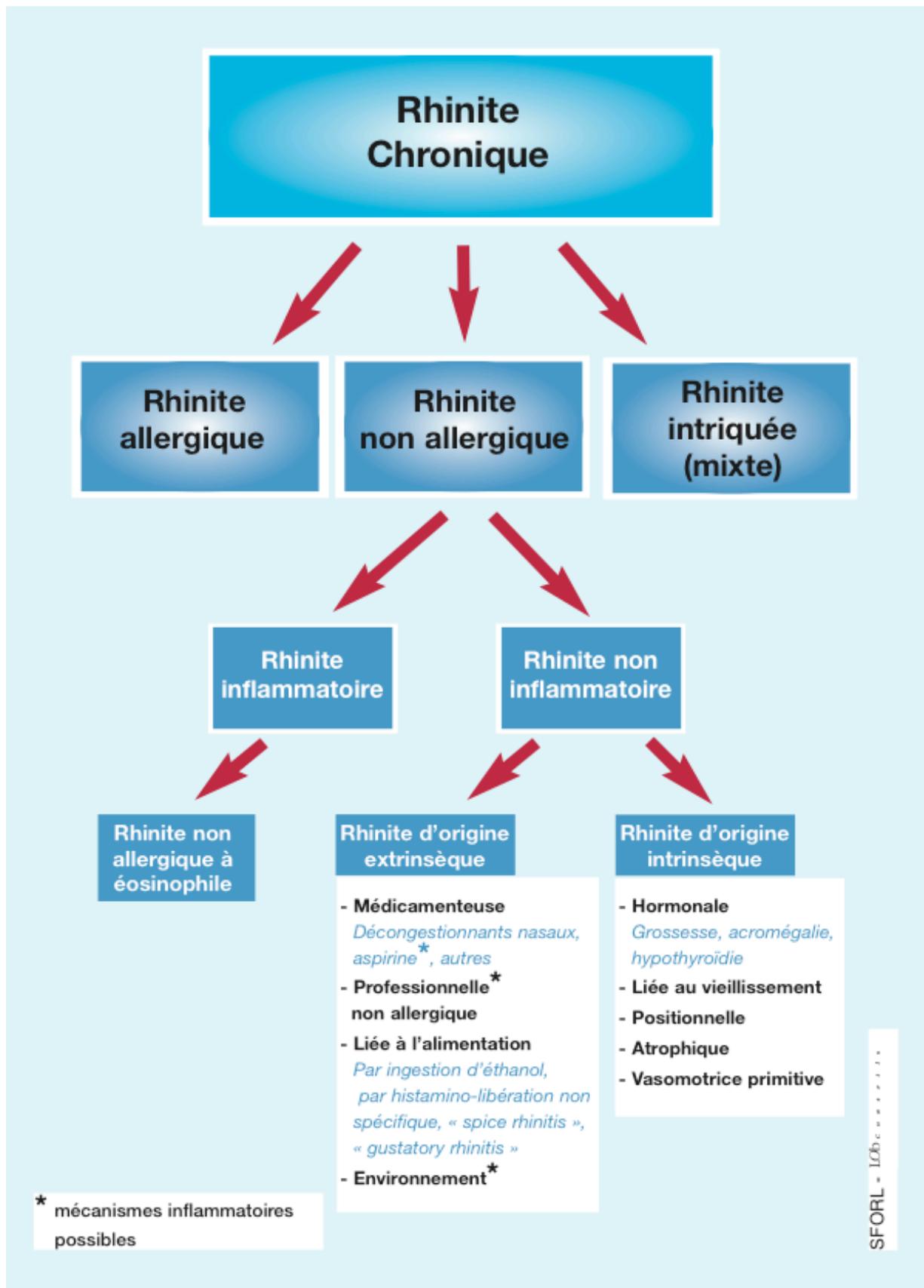


Tableau B

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
cromoglicat	Lomusol	B	RAS, RAP
	Nalcron, Intercron	B	
éphédrine	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 méthylidopa	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	saisonnière adulte	saisonnière 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.

1.2. 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-parasympathicotonie 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 endonassales, 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 (saisonnière) 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'ambrosie, 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 : béclo-métasone, 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 béclométhasone 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 béclométhasone 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
Aérius	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	1 à 2	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 sulfurees. 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 béclométhasone (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 béclométhasone (Demoly et coll.2003 gB). La mométasone 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 polyposé 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, Tagliatela 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 perannial 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 Heand 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, Brönnegard 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, randomized, 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
- MackKensie 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, Lötvall 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, Settiane RA.** 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