

Revue générale

Rhinite allergique chez l'enfant Allergic rhinitis in children

R. Abou Taam, J. de Blic, P. Scheinmann*

Service de pneumologie et d'allergologie pédiatriques, hôpital Necker-Enfants-Malades, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France

Reçu le 15 novembre 2007 ; accepté le 20 novembre 2007

Disponible sur Internet le 31 décembre 2007

Résumé

La rhinite allergique a longtemps été considérée comme un symptôme relativement mineur de la pathologie allergique, loin derrière l'anaphylaxie et l'asthme. Sa fréquence réelle était méconnue. Sa prise en charge restait empirique. Ses liens avec l'asthme étaient mal précisés, alors qu'ils étaient mieux connus chez l'adulte. Plusieurs études pédiatriques ont permis de préciser les liens entre l'asthme et la rhinite allergique, le retentissement de la rhinite sur la qualité de vie de l'enfant et la prise en compte de la rhinite allergique dans l'histoire naturelle de l'allergie et de l'asthme. Cette revue précise les aspects actuels de la rhinite allergique : liens avec l'asthme et l'allergie alimentaire, quantification de l'atopie, retentissement sur la vie quotidienne. Il en résulte des conclusions pour la pratique allergologique quotidienne en pédiatrie. Dans la mesure où les rhinites allergiques débutent probablement de plus en plus tôt, il faut les « traquer » et, si besoin, répéter les investigations allergologiques. L'immunothérapie spécifique mérite certainement d'être davantage utilisée.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Allergic rhinitis has for a long time been considered to be a relatively minor allergic symptom, much less important than anaphylaxis and asthma. Its true frequency was unknown. Its management remained empiric. Its association with asthma was not clearly determined, although concerning adults, this association was rather well-known. A number of studies in children have now made more certain the association between asthma and allergic rhinitis, the impact of rhinitis on the child's quality of life, and the significance of allergic rhinitis in the natural history of allergy and asthma. This review will cover some current aspects of allergic rhinitis: its association with asthma and food allergy, quantification of atopy, and its impact on daily life. It leads to recommendations for everyday practice of allergy in pediatrics. Given that allergic rhinitis probably begins earlier and earlier, children with this condition need to be followed closely and, if necessary, have their allergy tests repeated. Specific immunotherapy certainly merits to be used more frequently.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Atopie ; Rhinites allergiques ; Pollinose ; Lien entre rhinite allergique et asthme ; Immunothérapie spécifique

Keywords: Allergic rhinitis; Children; Asthma; Atopy; Specific immunotherapy

1. Introduction

La rhinite allergique a longtemps été le parent pauvre de la pathologie allergique. Sa fréquence était méconnue, sa prise en charge restait empirique, son influence sur l'asthme n'était évaluée que chez l'adulte. Ces dernières années sont parues plusieurs études pédiatriques précisant les liens entre asthme et

rhinite allergique, le retentissement de la rhinite sur la qualité de vie de l'enfant et la prise en compte de la rhinite allergique dans l'histoire naturelle de l'allergie et de l'asthme [1].

2. Les liens entre la rhinite et l'asthme

En 2006 est parue dans la *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*, une étude tendant à préciser la prévalence de la rhinite allergique chez l'enfant asthmatique et à préciser l'impact de la rhinite allergique sur la sévérité de l'asthme [2]. Cette étude a porté sur 352 enfants asthmatiques

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : p.scheinmann@nck.ap-hop-paris.fr (P. Scheinmann).

âgés de trois à 18 ans. La prévalence de la rhinite allergique était en moyenne de 56,8 %. Elle augmentait en fonction de l'âge : 39 % chez les enfants asthmatiques âgés de trois à six ans, 61 % chez ceux âgés de six à 12 ans et 67 % chez les 12 à 18 ans. D'une manière logique, l'enquête allergologique montrait que l'allergène essentiel était représenté par les acariens (62,5 %) suivi des pollens (36 %). Fait notable, une polysensibilisation était observée chez 60 % des patients. La moitié des enfants ayant à la fois un asthme et une rhinite allergique présentaient au moins une troisième manifestation allergique, la plus fréquente étant un eczéma actif dans un tiers des cas.

Au total, 43,2 % des enfants asthmatiques n'avaient pas de symptômes cliniques de rhinite (ni obstruction nasale, ni éternuement, ni larmolement, ni prurit oculaire). La rhinite allergique ne constituait pas un facteur de sévérité de l'asthme que cet asthme soit atopique ou non atopique (20 % des cas). Enfin, la sévérité de la rhinite n'influe pas sur la sévérité de l'asthme [2].

Des articles récents contribuent à mieux situer la rhinite allergique chez l'enfant. Au Royaume-Uni, Marinho et al. [3,4] ont publié deux articles consacrés à la rhinite chez les enfants d'âge préscolaire. Dans une population non sélectionnée, la prévalence cumulative de la rhinite est de 28,2 %. La prévalence de la rhinite et de la rhinoconjonctivite durant les 12 mois précédant l'étude est respectivement de 26,1 % et de 12,1 %. Il est intéressant de constater que le diagnostic médical de rhinite allergique n'est porté que chez 5,3 % des enfants. Les facteurs associés à la rhinoconjonctivite sont la notion de sifflements et d'eczéma durant la première année de vie. Les auteurs insistent sur le rôle favorisant de l'asthme maternel, du rhume des foins paternel, de la sensibilisation aux graminées et au chat. En revanche, ni le sexe, ni le rang dans la fratrie, ni le tabagisme parental, ni l'allaitement maternel, ni la présence d'animaux domestiques au domicile, ni la fréquentation d'une crèche, ni la saison de naissance n'ont d'influence.

Dans ces études, l'exposition cumulative aux acariens est significativement mais inversement associée à la rhinoconjonctivite. Parmi les éléments significativement associés à la rhinoconjonctivite, on note la présence de sifflements persistants (autrement dit d'asthme), d'eczéma persistant. L'atopie n'est décelée que dans 58 % des cas. On note une sensibilisation aux graminées dans 40 % des cas (il faut rappeler que ces enfants sont âgés de cinq ans au plus) ; il n'y a pas d'association à la sensibilisation aux moisissures comme cela a été décrit en Arizona ; une sensibilisation (IgE spécifiques) à l'arachide est notée dans 17,5 % des enfants testés (11/63). Il y a peu de différences cliniques chez les enfants atteints de rhinoconjonctivite entre ceux qui sont atopiques et ceux qui ne le sont pas. À noter cependant que la prévalence actuelle de l'eczéma est plus élevée chez les atopiques (47,8 %) que chez les non atopiques (26,8 %, $p = 0,05$). Il n'y a pas non plus de différence en ce qui concerne la saison des symptômes ni leur sévérité.

La rhinoconjonctivite est significativement plus fréquente chez les enfants atteints d'asthme persistant ou de survenue tardive. Cependant, il n'y a aucun lien de causalité entre, d'une

part, la rhinoconjonctivite (atopique ou non) et d'autre part, la sévérité de l'asthme évaluée par la résistance des voies aériennes et la réactivité bronchique. Cette notion importante suggère que la sévérité de l'asthme, l'hyperréactivité bronchique, le syndrome obstructif ne sont pas liés à l'atteinte des voies aériennes supérieures dans ce groupe de jeunes enfants d'âge préscolaire.

Comme souvent, les études du groupe de Manchester remettent en question certains résultats épidémiologiques : le rôle de la fratrie, des crèches, des expositions allergéniques, de l'alimentation au sein. Les auteurs s'interrogent aussi sur la fréquence des rhinites à tests cutanés négatifs et/ou recherche d'IgE spécifiques négatives. Clairement, en se bornant à l'étude de la rhinite chez les enfants sensibilisés, on risquerait de sous-estimer la prévalence de la rhinoconjonctivite. Il est possible que chez certains jeunes enfants, les symptômes de rhinite précèdent la mise en évidence d'une sensibilisation allergique. Il est possible que les phénomènes allergiques ne soient présents qu'à l'échelle locale, tout au moins à cet âge et que l'allergie ne devienne « systémique » que dans les années suivantes. Cela expliquerait les similitudes frappantes observées chez les enfants symptomatiques qu'ils soient atopiques ou non atopiques. Les auteurs rappellent la possibilité d'une atopie retardée vers l'âge de dix ans. Ils suggèrent que la présence d'une rhinite allergique alors que l'asthme n'est pas encore apparu (ou, commentaire personnel, qu'il est encore modéré) conduit à envisager la population de jeunes enfants atteints de rhinoconjonctivite comme une population cible idéale pour la prévention secondaire : prendre en charge la rhinoconjonctivite pourrait réduire le risque de progression vers l'asthme et réduire le fardeau de l'asthme chez l'enfant d'âge scolaire [4].

En Tasmanie, la rhinite allergique de l'enfant (avant l'âge de sept ans) est associée à un risque de survenue d'asthme multiplié par sept en préadolescence, par quatre à l'adolescence et par deux à l'âge adulte. Burgess et al. [5] suggèrent que la relation rhinite-asthme n'est pas seulement chronologique, mais qu'elle est également causale. D'où le souhait d'études interventionnelles chez les enfants atteints de rhinite pour diminuer le risque de passage à l'asthme.

3. Quantification de l'atopie

Quelques mois plus tard, les mêmes auteurs [4] ont rapporté sur la même population leurs résultats concernant la probabilité de rhinite chez les enfants d'âge préscolaire et la quantification de l'atopie. Les paramètres prédictifs de rhinite et rhinoconjonctivite chez les enfants de cinq ans sont les taux absolus d'IgE spécifiques et le diamètre des tests cutanés des graminées en ce qui concerne la rhinite saisonnière. Pour la rhinite perannuelle, il existe une relation entre cette rhinite et la sensibilisation aux acariens, évaluée par le diamètre des tests cutanés et le taux d'IgE sériques spécifiques. Il existe également des relations entre rhinoconjonctivite et rhinite avec le taux d'IgE spécifiques dirigées contre le chat, le chien et l'arachide (ce qui est rattaché à une réactivité croisée entre arachide et graminées). Le diamètre des tests cutanés au chat,

au chien et même aux moisissures était corrélé à la fréquence de la rhinite et de la rhinoconjonctivite. Le risque de rhinite modérée ou sévère était corrélé avec le taux d'IgE spécifiques et les tests cutanés aux graminées. Cette association n'était pas observée chez les enfants atteints de rhinoconjonctivite. Au total, la charge allergénique globale (somme des IgE spécifiques dirigés contre les pneumallergènes) était significativement associée aux risques de rhinite et de rhinoconjonctivite.

Cette relation quantitative entre sensibilisation et rhinite suggère que l'atopie n'obéit pas à la loi du tout ou rien. Il est intéressant de constater qu'il existe une relation entre la sévérité des symptômes de rhinite et la charge allergénique. On se souvient que la même équipe avait démontré une relation entre la somme des allergènes inhalés majeurs et la probabilité de sifflements chez les enfants d'âge scolaire [6]. Les allergologues savent que l'on peut être sensibilisé sans avoir de symptômes lors du contact avec l'allergène responsable de la sensibilisation. La quantification de la sensibilisation allergique peut avoir une grande importance clinique en ce qui concerne le risque de rhinite et de sévérité de symptômes. Cette quantification est probablement plus aisée à calculer en utilisant les IgE spécifiques, plutôt que les tests cutanés rarement effectués par une seule et même personne sur une large population d'enfants. Les auteurs sont en faveur de l'abandon de la notion de sensibilisation atopique au profit de la notion d'atopie quantifiée [4].

4. Rhinite et allergie alimentaire

Marinho et al. [3,4] avaient évoqué, sans bien les préciser, les relations pouvant exister entre rhinite allergique de l'enfant et allergie alimentaire. Ce sujet a été abordé par des auteurs français [7]. Chez 6672 enfants, âgés de neuf à 11 ans, la prévalence de l'allergie alimentaire rapportée par l'enfant et sa famille était de 2,1 % ; la prévalence de la sensibilisation détectée par tests cutanés était de 1,9 %. Dans cette population non sélectionnée, la prévalence cumulative de l'asthme était de 9,8 %, la prévalence de l'asthme dans l'année précédant le test était de 8,1 % ; pour la rhinite allergique, ces chiffres étaient respectivement de 20 % et de 11,9 %. À noter que la fréquence de l'asthme induit par l'exercice était de 8,7 %. L'association entre l'allergie alimentaire (tests cutanés positifs) et les manifestations respiratoires de l'allergie – la rhinite et l'asthme – était constatée dans 20 à 40 % des cas selon que l'on considérait la prévalence cumulée ou la prévalence dans l'année précédant l'enquête.

Il existe, bien entendu, une association entre la prévalence de la sensibilisation aux pneumallergènes et celle aux allergènes alimentaires. La conclusion des auteurs est que les relations entre l'allergie alimentaire, d'une part, l'asthme et la rhinite allergique, d'autre part, ne peuvent être expliquées totalement ni par l'existence de manifestations respiratoires liées à l'allergie alimentaire ni par la sensibilisation aux pneumallergènes [7]. L'allergie alimentaire est probablement impliquée de manière différente dans l'asthme et dans la rhinite allergique. L'allergie alimentaire a vraisemblablement une importance et une place particulières dans la survenue d'asthme et dans l'association d'asthme et de rhinite allergique. Chez l'enfant, la sensibilisation

alimentaire pourrait faciliter la sensibilisation aux pneumallergènes qui constituent un facteur de risque majeur de développement de l'asthme et de la rhinite allergique. Peut-être l'allergie alimentaire constitue-t-elle la première étape de la marche atopique vers l'asthme ou la rhinite.

5. Rhinite et scolarité

D'autres aspects de la rhinite allergique sont à considérer, tout particulièrement par les médecins prenant en charge des enfants et des adolescents. Une équipe britannique a montré que chez 1834 élèves, âgés de 15 à 17 ans (50 % de filles), la présence d'une rhinite allergique saisonnière s'avère être un handicap lors de la passation d'examens de fin d'année, c'est-à-dire en saison pollinique. Environ 40 % des élèves sont symptomatiques à cette époque. Chez eux, on démontre l'existence d'un déficit de performance scolaire à cette époque cruciale de leur scolarité. Il faut dire que nombre d'entre eux prennent des antihistaminiques d'ancienne génération, donc sédatifs. Mais cette explication n'est pas suffisante. Les auteurs rappellent que la rhinite allergique en elle-même perturbe le sommeil, diminue les capacités d'apprentissage des enfants et s'accompagne de fatigabilité, d'irritabilité, de maux de têtes et d'anorexie. Les auteurs s'interrogent de manière surprenante : faut-il intensifier le traitement de la rhinite allergique ou bien faire passer les examens en dehors de cette période de façon à éviter cette perte de chance [8].

6. Rhinite allergique et génétique

L'asthme, la dermatite atopique et la rhinite allergique semblent être sous la dépendance de plusieurs facteurs génétiques. Les derniers travaux de l'étude EGEA sur 295 familles françaises d'asthmatiques visaient à rechercher des facteurs génétiques impliqués dans l'association de ces trois maladies allergiques. La région 11p14 est apparue très importante pour l'association de ces trois pathologies asthme, eczéma et rhinite allergique [9].

7. Recommandations de l'Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA)

Le traitement de la rhinite allergique repose sur les recommandations du consensus ARIA en 2001 [10] qui ont très récemment fait l'objet d'une mise à jour [11]. La prise en charge dépend du stade de la rhinite : son caractère intermittent ou persistant et son intensité légère, modérée ou sévère. Le traitement est basé sur l'éviction allergénique lorsqu'elle est possible, les antihistaminiques H1 non sédatifs par voie orale ou intranasale, les corticoïdes par voie intranasale, les cromones, l'immunothérapie par voie sous-cutanée ou sublinguale (Fig. 1, Tableau 1). Dans le cadre de l'AMM, lorsque le patient a un asthme, qui requiert des antileucotriènes ou des anti-IgE, ces traitements améliorent à la fois l'asthme et la rhinite allergique (Tableau 2).

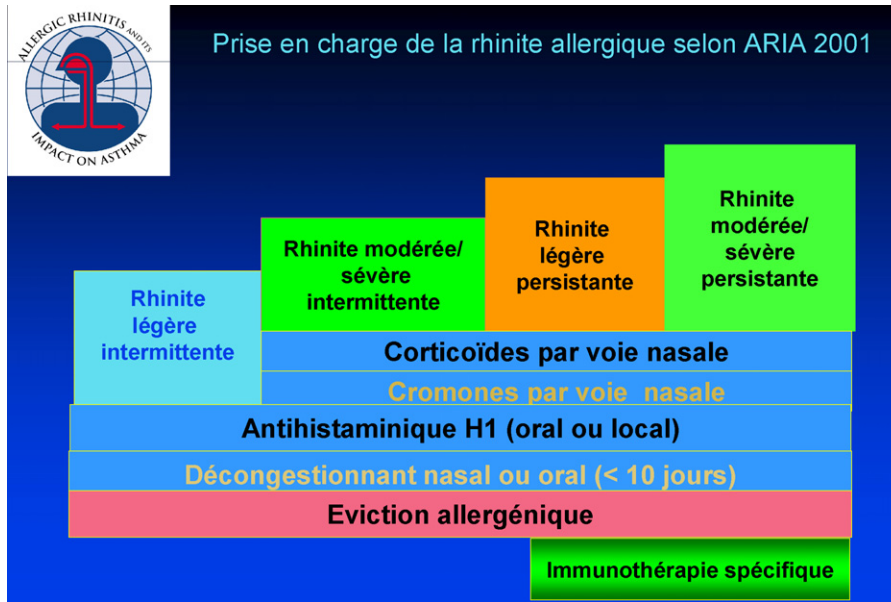


Fig. 1. Recommandations pour le traitement de la rhinite allergique en fonction du stade de sévérité et de son caractère intermittent ou persistant (adapté d'après Bousquet et al. [10]).

Tableau 1

Niveau de preuve des recommandations pour le traitement de la rhinite allergique (adapté d'après Bousquet et al. [10])

Traitement	Force des recommandations de traitement de la rhinite allergique - ARIA 2001			
	RA intermittente		RA persistante	
	Adultes	Enfants	Adultes	Enfants
Anti-H1oraux	A	A	A	A
Anti-H1 voie intranasale	A	A	A	A
CS voie intranasale	A	A	A	A
Cromone	A	A	A	A
ITS sous-cutanée	A	A	A	A
ITS sublinguale/nasale	A	A	A	A
Éviction allergénique	D	D	D	D

Tableau 2

Force des recommandations pour le traitement de la rhinite allergique (recommandations de l'ARIA [11])

Intervention	Niveau de la recommandation
Les anti-H1 oraux sont efficaces dans la rhinite allergique	A
Les anti-H1 oraux ont un effet modeste sur l'asthme	A
Les corticoïdes par voie nasale ont un effet dans l'asthme	B
Les corticoïdes par voie nasale réduisent les exacerbations d'asthme	B
Les corticoïdes inhalés sont efficaces sur la rhinite	A (une seule étude)
Les antileucotriènes sont efficaces sur la rhinite	A
L'immunothérapie spécifique est efficace à la fois sur l'asthme et la rhinite chez les atopiques	A
Les anti-IgE sont efficaces à la fois sur l'asthme et la rhinite (indiqués dans l'asthme allergique persistant sévère non contrôlé)	A

8. Conclusions et perspectives pour les allergologues

Ces études ont des conséquences pratiques pour les allergologues. La pollinose débute probablement plus tôt qu'elle ne le faisait il y a 30 ou 40 ans. La sensibilisation doit être « traquée » et, si besoin, les enquêtes allergologiques méritent d'être répétées [12]. La charge allergénique est peut-

être plus importante qu'on ne le pensait, ce qui pourrait donner un regain de valeur au dosage des IgE sériques spécifiques. La prise en charge de la rhinite ou rhinoconjonctivite allergique n'est pas seulement une nécessité médicale, mais également une nécessité au plan social : les examens et concours essentiels se passent à la saison des pollens ! Enfin, dans l'état actuel des connaissances, seule la désensibilisation spécifique est sus-

ceptible d'influer favorablement sur l'histoire naturelle de l'allergie et de l'asthme. La désensibilisation de sujets jeunes atteints de rhinite allergique (avec ou sans asthme concomitant) apparaît le plus moyen de réduire le risque d'asthme permanent. Les effets bénéfiques de l'immunothérapie persistent pendant de nombreuses années après son arrêt [13–16].

Une fois de plus, une constante ressort de ces études : l'importance décisive des trois premières années de la vie sur la sensibilisation atopique, sur le risque de maladie allergique des voies aériennes supérieures et inférieures, et l'influence néfaste d'une exposition à des hautes concentrations d'allergènes et de réactions allergiques IgE-dépendantes envers ces mêmes allergènes sur l'histoire naturelle de l'asthme et de l'allergie [6,17,18].

Il faut souligner de nouveau combien le diagnostic de rhinite est sous-estimé, surtout de la part des non-spécialistes, combien l'altération de la qualité de vie associée à une rhinite (mal ou non traitée) pèse sur la vie de nos malades, surtout en cas de congestion nasale et de symptomatologie oculaire associées. Comme dans l'asthme, la responsabilité de l'inflammation dite Th2 dépendante est grande, avec en particulier, le rôle néfaste des éosinophiles [19,20]. Ce sont ces mêmes éosinophiles qui se précipitent sur le tissu cible lors des tests de provocation nasale allergéniques [21].

Les liens entre rhinite et asthme (même si les liens de causalité restent discutés), le fardeau individuel, scolaire et professionnel d'une rhinite négligée, sa valeur d'alarme justifient toute l'attention portée à la rhinite et à sa prise en charge et, par conséquent, les revues récentes qui lui sont consacrées [11,22].

Références

- [1] Scheinmann P, de Blic J. *Allergologie Pédiatrique*. Paris: Médecine-Sciences Flammarion; 2007.
- [2] Hamouda S, Scheinmann P, de Blic J. Diagnostic et fréquence de la rhinite allergique chez l'enfant asthmatique. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2006;46:584–7.
- [3] Marinho S, Simpson A, Lowe L, Kissen P, Murray C, Custovic A. Rhinoconjunctivitis in 5-year-old children: a population-based birth cohort study. *Allergy* 2007;62:385–93.
- [4] Marinho S, Simpson A, Söderström L, Woodcock A, Ahlstedt S, Custovic A. Quantification of atopy and the probability of rhinitis in preschool children: a population-based birth cohort study. *Allergy* 2007;62(12):1379–86.
- [5] Burgess J, Haydn Walters E, Byrnes G, Matheson M, Jenkins M, et al. Childhood allergic rhinitis predicts asthma incidence and persistence to middle age: a longitudinal study. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120(4):863–9.
- [6] Scheinmann P. La marche de l'allergie: que reste-t-il de l'histoire dite naturelle l'allergie? *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2006;46:402–7.
- [7] Pénard-Morand C, Raheison C, Kopferschmitt C, Caillaud D, Lavaud F, et al. Prevalence of food allergy and its relationship to asthma and allergic rhinitis in schoolchildren. *Allergy* 2005;65:1165–71.
- [8] Walkere S, Khan-Watsu S, Fetcher M, Cullinan P, Harris J, et al. Seasonal allergic rhinitis is associated with a detrimental effect on examination performance in United Kingdom teenagers: case-control study. *JACI* 2007;120:381–7.
- [9] Guilloud-Bataille M, Bouzigon E, Annesi-Maesano I, Bousquet J, et al. Evidence for linkage of a new region (11p14) to eczema and allergic diseases. *Hum Genet* 2007.
- [10] Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;5:S147–334.
- [11] Cruz AA, Popov T, Pawankar R, Annesi-Maesano I, Fokkens W, et al. Common characteristics of upper and lower airways in rhinitis and asthma: ARIA update, in collaboration with GA²LEN. *Allergy* 2007; 62:1–41.
- [12] Host A, Andrae S, Charkin C, Diaz-Vazquez C, Dreborg S, et al. Allergy testing in children: why, who, when and how? *Allergy* 2003;58:559–69.
- [13] Eng PA, Borer-Reinhold, Heijnen IAFM, Gnehm HPE. Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy* 2006;61:198–201.
- [14] Creticos P, Schroeder J, Hamilton R, Balcer-Whaley S, Khattignavong A. Immunotherapy with ragweed-Toll-like receptor 9 agonist vaccine for allergic rhinitis. *N Engl J Med* 2006;355:1445–55.
- [15] Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S, Ferdousi H, Halken S, et al. Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. *Allergy* 2006;61:855–9.
- [16] Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007; 62:943–8.
- [17] Dean T, Venter C, Pereira B, Arshad H, Grundy J, et al. Patterns of sensitization to food and aeroallergens in the first 3 years of life. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(5):1166–71.
- [18] Illi S, von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Grüber C, et al. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet* 2006;368:763–810.
- [19] Ciprandi G, Marseglia GL, Kersy C, Tosca MA. Relationships between allergic inflammation and nasal airflow in children with persistent allergic rhinitis due to mite sensitization. *Allergy* 2005;60:957–60.
- [20] Ciprandi G, Klersy C, Cirillo I, Marseglia GL. Quality of life in allergic rhinitis: relationship with clinical, immunological, and functional aspects. *Clin Exp Allergy* 2007;37:1528–35.
- [21] Jean R, Rufin P, Pfister A, Landais P, Waernessyckle S, et al. Diagnostic value of nasal provocation challenge with allergens in children. *Allergy* 1998;53:990–4.
- [22] Canonica GW, Bousquet J, Mullol J, Scadding GK, Virchow JC. A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe. *Allergy* 2007;62(Suppl. 85):17–25.