



HAL
open science

Synthèse des interventions thérapeutiques curatives, de leur efficacité et de leur niveau de preuve chez le nourrisson présentant une bronchiolite. Revue de la littérature

Lauranne Marzin, Quentin Loiret

► To cite this version:

Lauranne Marzin, Quentin Loiret. Synthèse des interventions thérapeutiques curatives, de leur efficacité et de leur niveau de preuve chez le nourrisson présentant une bronchiolite. Revue de la littérature. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01701026

HAL Id: dumas-01701026

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01701026>

Submitted on 5 Feb 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

Année 2017

N°

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

Par

Marzin Lauranne

Née le 27 Mai 1988 à Rouen (76)

Et

Loiret Quentin

Né le 7 juillet 1988 à Rouen (76)

Présentée et soutenue publiquement le 14 décembre 2017

Synthèse des interventions thérapeutiques curatives, de leur efficacité et de leur niveau de preuve chez le nourrisson présentant une bronchiolite. Revue de la littérature.

PRESIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Jean-Loup HERMIL

DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Docteur Hugo GUIHARD

MEMBRES DU JURY : Monsieur le Professeur Christophe MARGUET

Monsieur le Professeur Matthieu SCHUERS

ANNEE UNIVERSITAIRE 2016 - 2017
U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE (<i>détachement</i>)	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW (<i>surnombre</i>)	HCH	Epidémiologie, économie de la santé

Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie-Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (<i>sumombre</i>)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie

Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit MISSET	HCN	Réanimation Médicale
Mr Jean-François MUIR (<i>surnombre</i>)	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique

Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ (<i>urnombre</i>)	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER (<i>urnombre</i>)	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Virologie
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail

Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais – retraite 01/10/2016
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy BELLIEN (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie

Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie – Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Sandrine DAHYOT	Bactériologie
----------------------------	---------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Souleymane **ABDOUL-AZIZE**

Biochimie

Mme Hanane **GASMI**

Galénique

Mme Caroline **LAUGEL**

Chimie organique

Mr Romy **RAZAKANDRAINIBE**

Parasitologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (phar)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique
et de Réadaptation*

SJ – Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque. »

Remerciements

À Monsieur le Professeur Jean-Loup HERMIL,

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de présider cette thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de notre profond respect.

À Monsieur le Professeur Christophe MARGUET,

Vous nous faites l'honneur de participer à ce jury. Veuillez trouver ici le témoignage de notre profonde considération.

À Monsieur le Professeur Matthieu SCHUERS,

Merci pour cette supervision, sans laquelle ce projet n'aurait pu être réalisé. Félicitations pour votre professorat. Veuillez trouver dans cette thèse l'expression de notre sincère reconnaissance.

À Monsieur le Docteur Hugo GUIHARD,

Tu nous as fait l'honneur d'être notre directeur de thèse. Tu nous as fait découvrir ce qu'était une revue de la littérature. Tu nous as suivis malgré notre petit temps de latence à nous lancer dans ce deuxième projet. Trouve ici l'expression de toute notre gratitude.

Nous tenons à remercier toutes les personnes qui nous ont aidés et soutenus à réaliser ce travail de thèse.

Un grand merci du fond du cœur à nos familles et amis pour leur amour et leur présence au quotidien durant toutes ces années. Nous ne serions pas qui nous sommes sans vous.

Sommaire

ABREVIATIONS

INTRODUCTION

I.	Définition	2
II.	Physiopathologie	2
III.	Epidémiologie.....	3
1.	Prévalence	3
2.	Coût.....	4
3.	Facteurs de risque	5
IV.	Diagnostic	5
1.	Examen clinique.....	5
2.	Examens complémentaires.....	6
3.	Scores cliniques	7
4.	Les critères de gravité.....	10
5.	Evolution	10
V.	Prise en charge	11
1.	Hydratation, nutrition	11
2.	Couchage.....	12
3.	DRP.....	12
4.	Environnement.....	12
5.	Oxygénothérapie.....	12
6.	Traitements médicamenteux.....	12
VI.	Justification de l'étude.....	14

ARTICLE.....	17
INTRODUCTION.....	18
I. Définition	19
II. Epidémiologie.....	19
III. Etat des lieux.....	19
METHODE.....	21
I. Stratégie de recherche.....	22
II. Critères de sélection des études.....	22
1. Types d'études.....	22
2. Critères d'inclusion.....	22
3. Critère de jugement principal	22
4. Critères d'exclusion.....	22
III. Sélection des études.....	23
IV. Extraction des données et évaluation de la qualité.....	23
RESULTATS.....	25
I. Description des études.....	26
1. Résultats de la recherche	26
2. Etudes incluses.....	26
3. Etudes exclues.....	31
II. Résultats des interventions	31
1. Bronchodilatateurs	31
2. Sérum salé hypertonique	43
3. Corticostéroïdes	52
4. Antagonistes des récepteurs des leucotriènes	58
5. Diurétiques	58
6. Antiviraux	58

7. Antibiothérapie	58
8. Sulfate de magnésium nébulisé	61
9. Techniques de nébulisation	61
10. Kinésithérapie respiratoire	61
DISCUSSION	64
CONCLUSION	71
I. Perspectives de recherche.....	72
II. Implications cliniques.	72
ANNEXES.....	74
BIBLIOGRAPHIE	82

Abréviations

BAN : Bronchiolite Aiguë du Nourrisson

VRS : Virus Respiratoire Syncytial

OR : Odds Ratio

RR : Risque Relatif

RDAI : Respiratory Distress Assessment Instrument

RACS : Respiratory Assessment Change Score

FR : Fréquence respiratoire

SpO2 : Saturation pulsée en oxygène

CRP : C Reactive Protein

DRP : Désobstruction rhinopharyngée

HAS : Haute Autorité de Santé

IM : Injection intramusculaire

ECR : Essai contrôlé randomisé

PO : Per os

SRO : Soluté de réhydratation orale

NaCl : Sérum salé

Introduction

I. Définition

La bronchiolite aiguë du nourrisson (BAN) est définie comme l'ensemble des bronchopathies obstructives liées à une infection virale chez les nourrissons âgés de moins de 2 ans survenant en période épidémique.

Le virus respiratoire syncytial humain (VRS) est l'agent infectieux principal et serait en cause, selon les auteurs, dans 60 à 90% des cas de BAN (1).

II. Physiopathologie

Au cours d'une épidémie, les deux sous types du VRS A et B peuvent coexister. D'autres virus tels que le virus parainfluenzae, le virus influenzae, l'adénovirus, le rhinovirus, le métapneumovirus humain et le coronavirus peuvent également être responsables des BAN.

La contamination est soit directe via les sécrétions contaminées soit indirecte par les mains ou le matériel souillé (2). Le VRS peut survivre jusqu'à 30 minutes sur la peau, six à sept heures sur les objets ou le linge et jusqu'à 30 heures sur des surfaces planes (3).

Les anticorps anti VRS sont présents chez 90% des nourrissons avant l'âge de 2 ans (4). Ils deviennent indétectables au bout de quelques mois ce qui permet une nouvelle infection. L'infection par le VRS se propage par réinfestation des enfants scolarisés et des adultes (5,6). Par ailleurs, les anticorps anti-VRS maternels transmis au nourrisson à la naissance ne sont pas protecteurs (1).

Durant la période d'incubation de 2 à 8 jours, le virus se multiplie au niveau de la muqueuse nasale puis il infeste les voies respiratoires inférieures.

L'obstruction des voies aériennes est à la fois endoluminale par la formation d'un bouchon muqueux dû à l'accumulation des cellules nécrotiques desquamées, des sécrétions muqueuses et de l'exsudat séro-fibrineux et murale par l'inflammation pariétale. En effet, les cellules à mucus sont plus nombreuses chez le nourrisson par rapport à l'enfant ce qui entraîne une hypersécrétion, un encombrement et une obstruction. De plus, les résistances des voies aériennes intrathoraciques du nourrisson sont élevées en raison du petit calibre bronchique ce qui augmente la sévérité de leur obstruction et le wheezing (1).

L'élimination du virus est réalisée habituellement spontanément en 3 à 7 jours mais peut durer jusqu'à 4 semaines. Une toux résiduelle peut s'installer pendant une quinzaine de jours (7). L'activité mucociliaire ne redevient véritablement efficace qu'après 3 à 4 semaines ce qui entraîne une sensibilité accrue de l'épithélium respiratoire aux infections intercurrentes.

III. Epidémiologie

1.Prévalence

a) Dans le monde

La BAN survient dans le monde entier avec un caractère épidémique et saisonnier (8). Il y aurait environ 34 millions d'épisodes de BAN associés au VRS par an (9). L'incidence est deux fois plus élevée dans les pays en développement que dans les pays industrialisés (10). Dans les pays tempérés ainsi que tropicaux, l'épidémie survient pendant la saison froide et humide (11,12). Le taux d'hospitalisation dû à la BAN a augmenté de 1 à 3% chez l'ensemble des nourrissons des années 1980 à la fin des années 1990 aux Etats-Unis (13). Selon une étude plus récente parue en 2013, le taux d'hospitalisation aurait été stable entre 2000 et 2009 aux Etats-Unis (14). La bronchiolite touche plus d'un tiers des enfants au cours des deux premières années de vie et est la cause la plus fréquente d'admission à l'hôpital au cours de leur première année de vie (15). Aux Etats-Unis le VRS serait responsable chaque année de 100 000 hospitalisations (16). Soixante-dix-neuf pour cent des nourrissons hospitalisés pour VRS étaient auparavant en bonne santé (5). Environ 3% des hospitalisations seraient prises en charge en soins intensifs (17). Au Portugal, la BAN est la principale cause d'hospitalisation pour les maladies respiratoires chez les nourrissons avec environ 80 000 cas par an entraînant 10 000 jours d'hospitalisation (18). La mortalité induite par les BAN causées par le VRS serait de 5,3 pour 100 000 nourrissons de moins de 12 mois aux Etats-Unis (19) et de 2,9 pour 100 000 au Royaume-Uni (20). Le taux de mortalité globale a été estimé en 2005 entre 0,2% et 0,5% dont 99% dans les pays en développement (10).

b) En France

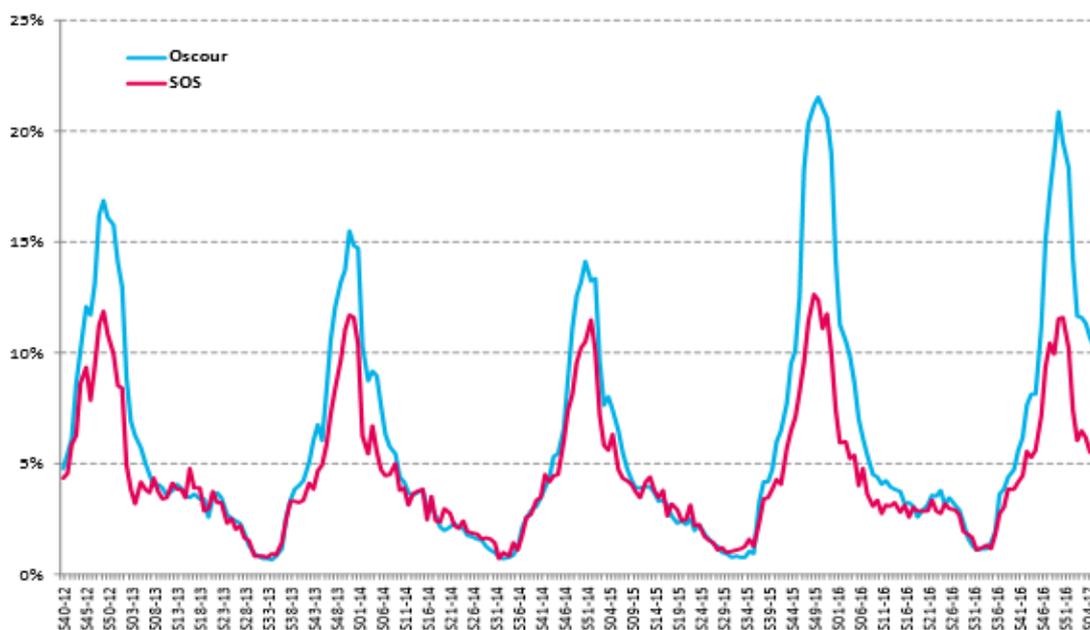
L'épidémie de BAN commence en France à la mi-octobre, atteint son pic en décembre dans le Nord du pays et en janvier dans les régions du Sud (21). Elle dure généralement 3 à 5 mois en suivant un gradient Nord-Sud et s'achève à la fin de l'hiver. La BAN touche environ 460 000 enfants par saison épidémique soit environ 30% de la population des nourrissons de moins de 2 ans (22). Selon une étude réalisée à Tours, entre 1997 et 2005, l'incidence et la sévérité de la maladie sont stables (23). Ces données sont corroborées comme le montre la figure 1 par les résultats des réseaux de surveillance nationaux OSCOUR 2016 et SOS médecins.

La prise en charge de cette pathologie est réalisée à 95% en ambulatoire (24).

Selon une étude de 2009, la létalité parmi l'ensemble des nourrissons hospitalisés de moins d'un an, était de 0,08% et de 0,56% pour ceux hospitalisés en service de soins aigus (soins intensifs, surveillance continue, réanimation pédiatrique...). Le taux de mortalité induite par la BAN rapporté à

l'ensemble des nourrissons de moins de 12 mois en France avait été de 2,6 pour 100 000 (25).

Figure 1



Proportion des passages aux urgences (OSCOUR®) et des visites (SOS Médecins) pour bronchiolite parmi les passages ou les visites toutes causes codées chez les enfants de moins de 2 ans, en France métropolitaine, semaine 40/2012 à 07/2017 (23)

2.Coût

a) Dans le monde

Cette pathologie est responsable de dépenses de santé importantes. Une étude réalisée en 2000 et 2009 aux Etats-Unis a estimé que la durée moyenne d'une hospitalisation pour BAN était stable à 2,5 jours et que le coût était de 8530 dollars par hospitalisation soit un coût annuel de 545 millions de dollars environ (14). Au Portugal, la durée moyenne d'hospitalisation est estimée à 5,4 jours (18). Par ailleurs, les coûts indirects dus notamment aux congés pour enfants malades sont également importants.

b) En France

Une étude a estimé en 2009 que la durée moyenne d'hospitalisation était de 4,3 jours (25). Une seule étude réalisée en 2001 évaluait le coût direct moyen d'une hospitalisation en France à 747€ par jour (26).

3.Facteurs de risque

Plusieurs facteurs de risque de sévérité ou d'hospitalisation de la BAN ont été soulignés :

- Le sexe masculin : Odds Ratio (OR) = 1,4 (27,28)
- L'âge inférieur à 6 mois (28)
- La prématurité (≤ 33 semaines d'aménorrhées) Risque relatif (RR) = 8,2 (29)
- L'absence d'allaitement maternel : réduction du taux et de la durée d'hospitalisation en cas d'allaitement maternel, même en association avec l'allaitement artificiel : RR = 1,57 (30)
- L'immunodéficience : (31,15,5)
- Le tabagisme passif : RR = 2,93 (32) à 3,21 (33)
- Le mode de garde en collectivités et crèches : RR = 1,92 (34)
- La pollution atmosphérique, la résidence en zone urbaine, le bas niveau socio-économique (1) : OR = 2,57 basé sur le taux d'admission de nourrissons résidant en zone socialement défavorisée (32).

Les facteurs associés à la mortalité sont la présence d'une dysplasie bronchopulmonaire (OR : 6,7), l'hospitalisation dans un service de soins aigus (OR : 6,46) et le recours à une assistance ventilatoire (OR : 6,2) (25).

IV. Diagnostic

1.Examen clinique

Les premiers signes cliniques de la BAN sont principalement oto-rhino-laryngologiques avec initialement une rhinite associée à une toux plutôt sèche. Une fièvre modérée peut également être observée. Plus l'enfant est jeune, plus l'obstruction nasale est marquée. Dans 20% des cas, cette rhinopharyngite est suivie 24 à 72 heures plus tard, d'une atteinte des voies respiratoires inférieures. L'examen clinique est marqué par une dyspnée associée à une polypnée à prédominance expiratoire. L'expiration est active, plus ou moins

bruyante, grésillante ou sifflante. La diminution du rapport temps inspiratoire sur temps expiratoire traduit ce freinage. En dehors d'un contexte d'épuisement, la gravité des signes de lutte (tirage intercostal et sus-claviculaire, battement des ailes du nez, entonnoir xiphoïdien et geignement expiratoire) et de la distension thoracique est proportionnelle à l'importance de l'obstruction.

La polypnée augmente le risque de fausse route et de ballonnement qui aggravent la dyspnée. L'alimentation peut être perturbée par la dyspnée. A l'auscultation, des crépitants (secs, inspiratoires) et/ou des sous crépitants (humides, expiratoires) sont audibles initialement. Puis apparaissent rapidement les râles bronchiques, les sibilants et le wheezing (sifflement audible à distance). Les sibilants expiratoires sont plus prononcés après l'âge d'un an. Dans les formes graves, lorsque le thorax est distendu l'auscultation peut devenir silencieuse (1).

2.Examens complémentaires

Il n'est pas recommandé de pratiquer des examens complémentaires dans les formes simples de BAN (1,4,35).

a) La radiographie de thorax

Lors d'un premier épisode de BAN non compliqué, il n'y a pas d'indication à pratiquer une radiographie de thorax (36). En effet, il existe dans 20 à 96% des cas des anomalies radiologiques (35,37).

La radiographie pulmonaire est utile en cas de BAN grave, de fièvre soutenue, d'une persistance inhabituelle des symptômes, de facteurs de risques de sévérité, d'un doute diagnostique ou d'une asymétrie soutenue à l'auscultation (38). Elle pourra notamment révéler une opacité focale ou une atélectasie.

b) L'oxymétrie de pouls

L'oxymétrie de pouls permet de mesurer de manière non invasive la saturation pulsée en oxygène (SpO₂). Elle doit être mesurée chez chaque nourrisson ayant des signes cliniques de BAN qui se présente à une unité de soins secondaires (39). Une saturation en oxygène inférieure à 94% (1) ou 90% (4,15), selon les pays, est un indicateur de gravité. Sa surveillance permet d'adapter le débit d'oxygénothérapie en milieu hospitalier. Elle ne doit pas être mesurée de façon continue chez les nourrissons hospitalisés non oxygénodépendants (4,40). En revanche, aucune étude n'ayant été effectuée

en ambulatoire, on ne peut pas conclure à son utilisation en médecine générale (1).

c) La recherche du VRS

La recherche du VRS par immunofluorescence suite à un écouvillonnage nasal ne doit être réalisée qu'à visée épidémiologique (1).

d) Les examens biologiques et bactériologiques

Ils ne sont indiqués que dans des cas particuliers et généralement uniquement en contexte hospitalier (35). Le taux de globules blancs lors d'une infection à VRS ne présumerait pas d'une surinfection bactérienne (41,42). Les gaz du sang doivent être réalisés en cas d'insuffisance ou détresse respiratoire (39).

3.Scores cliniques

Plusieurs scores ont été employés dans la littérature pour juger de l'importance de la difficulté respiratoire et de l'efficacité des traitements (4,38). Ils ont été créés essentiellement pour mesurer les différences entre les groupes de patients dans les essais cliniques.

Les principaux scores utilisés sont le Respiratory Distress Assessment Instrument (RDAI) (43,44), le Respiratory Assessment Change Score (RACS) (Tableau 1), le score de Westley (45) et le score de Wang et al. (Tableau 2). Le RDAI varie de 0 à 17 points, 17 indiquant le stade le plus sévère. Une diminution du score de 4 unités ou plus après traitement conclut à un effet favorable de celui-ci. Ils n'incluent pas tous les critères de gravité de la maladie et ne peuvent donc être utilisés en pratique courante (44).

Tableau 1 : RDAI et RACS

Score	0	1	2	3	4
Sibilants					
Inspiration	Aucun	Partiel	Complet		
Expiration	Aucun	Fin expiration	1/2	3/4	Complet
Champs pulmonaires	Aucun	≤ 2 de 4	≥ 3 de 4		
Tirage					
Supraclaviculaire	Aucun	Faible	Modéré	Marqué	
Intercostal	Aucun	Faible	Modéré	Marqué	
Sous-costal	Aucun	Faible	Modéré	Marqué	
<p><i>Le Respiratory Assessment Change Score, mesuré 1 h après l'intervention, modifie le score RDAI en :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ajoutant 0 point pour un changement de la fréquence respiratoire < 5 % - Ajoutant 1 point pour une augmentation (aggravation) de la FR - Soustrayant 1 point pour une diminution (amélioration) de la FR entre 5 et 15 % de sa valeur initiale. 					

Tableau 2 : Score de Wang et al.

Fréquence respiratoire	< 30/minute	0 point
	31 à 45/minute	1 point
	46 à 60/minute	2 points
	> 60/minute	3 points
Sibilants	Aucun	0 point
	Audibles en fin d'expiration ou à l'auscultation	1 point
	Audibles sur toute l'expiration ou sans stéthoscope	2 points
	Audibles à l'inspiration et à l'expiration sans stéthoscope	3 points
Tirage	Aucun	0 point
	Intercostal seulement	1 point
	Sus sternal ou xiphoïdien	2 points
	Sévère avec battement des ailes du nez	3 points
Etat Général	Normal	0 point
	Irritable, léthargique, difficultés alimentaires	3 points
Total		/12 points
Sévérité	Score de 0 à 3	Bronchiolite sans critère de gravité
	Score de 4 à 7	Bronchiolite de gravité modérée
	Score de 8 à 12	Bronchiolite sévère

4. Les critères de gravité

La BAN pouvant mettre en jeu le pronostic vital dans de très rares cas, le recours à l'hospitalisation ne doit se faire que dans certaines situations répondant à au moins un des critères de gravité suivant (grade C) (1) :

- Altération importante de l'état général
- Survenue d'apnées, présence d'une cyanose
- Fréquence respiratoire supérieure à 60/minute
- Age inférieur à 6 semaines
- Prématurité inférieure à 34 semaines d'aménorrhées ou âge corrigé inférieur à 3 mois
- Cardiopathie sous-jacente, pathologie pulmonaire grave
- SpO₂ inférieure à 94% sous air ambiant et au repos ou lors de la prise des biberons
- Troubles digestifs compromettant l'hydratation ou déshydratation avec perte de poids supérieure à 5% du poids du corps
- Difficultés psychosociales
- Présence d'un trouble ventilatoire confirmé par une radiographie thoracique pratiquée d'après des arguments cliniques.

D'autres critères tels que l'importance des signes de lutte respiratoires (battement des ailes du nez, geignement expiratoire, tirage sus- et sous-sternal, tirage intercostal), le refus alimentaire, le changement de comportement du nourrisson, les capacités parentales en termes de surveillance, de compréhension, de prodigation et d'accès aux soins et l'élévation thermique sont des signes d'aggravation qui doivent imposer une réévaluation médicale rapide (46).

5. Evolution

L'acmé est atteinte en 2 à 4 jours dans les BAN communes. La gravité initiale ne présume pas de la durée de la maladie. Dans la majorité des cas, les signes d'obstruction durent huit à dix jours et l'évolution est spontanément favorable.

Une colonisation bactérienne (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*) est associée à l'infection à VRS dans 40 à 50% des cas.

Les critères orientant vers une surinfection bactérienne et nécessitant une réévaluation médicale sont (1) :

- Une fièvre élevée, \geq à 38,5 °C ;

- Une otite moyenne aiguë ;
- Des sécrétions bronchiques mucopurulentes dans un contexte fébrile ;
- Un foyer pulmonaire radiologique ;
- Une élévation de la C Reactive Protein (CRP) et/ou du taux de polynucléaires neutrophiles à la numération formule sanguine.

Dans 20% des cas, les signes respiratoires persistent après les 3 semaines habituelles. Le wheezing peut devenir chronique. Le syndrome du bébé siffleur est caractérisé par un état général conservé avec un sifflement chronique majoré lors des phases d'agitation. Les nourrissons ayant été atteints par une bronchiolite aiguë, avec ou sans hospitalisation, présentent un risque majoré de présenter des épisodes de dyspnée sifflante récurrents dans l'enfance (47,48). Le risque de développer un sifflement récurrent ne serait pas lié à la présence du VRS (49).

Environ 50% des nourrissons présenteront une récurrence de toux accompagnée de sibilants dans l'année suivante et 25% à l'âge de 5 ans (50).

Il est communément admis en France d'établir le diagnostic d'asthme du nourrisson à partir du troisième épisode de BAN (1). Des revues de la littérature ont établi qu'un épisode de BAN sévère est associé à une probabilité de 30 à 40% de développer un asthme (51,52).

V. Prise en charge

Selon les dernières recommandations internationales, la prise en charge de la BAN commune doit essentiellement être symptomatique (1,4,15).

1.Hydratation, nutrition

La fièvre et la polypnée augmentent les pertes insensibles du nourrisson atteint d'une BAN. Pour les nourrissons de moins de 6 mois, les apports hydriques préconisés sont de 100 à 110 ml/kg/j et de 80 ml/kg/j pour les nourrissons de plus de 6 mois.

Par ailleurs, des difficultés d'alimentation et une distension gastrique sont observées dans la BAN. La désobstruction rhinopharyngée (DRP) avant l'alimentation et le fractionnement alimentaire sont recommandés pour pallier à ces symptômes. L'épaississement des préparations pour biberons peut aussi être conseillé. Une alimentation entérale par sonde nasogastrique voire une alimentation parentérale en hospitalisation peuvent être nécessaires. Les traitements antireflux n'ont pas d'indication dans cette pathologie (grade A) (1).

2.Couchage

La position conseillée lors de la BAN est le proclive dorsal à 30° avec la tête en légère extension. Les moyens de maintien de l'enfant en position proclive ainsi que la literie doivent être adaptés (grade C) (1).

3.DRP

La bronchiolite obstrue les voies aériennes supérieures or le nourrisson respire essentiellement par le nez. L'instillation nasale de sérum physiologique isotonique narine par narine, tandis que le nourrisson est en décubitus dorsal, la tête tournée sur le côté, permet de libérer les voies aériennes supérieures. Les parents doivent apprendre et utiliser cette technique plutôt qu'employer le mouche-bébé reconnu comme étant moins efficace (grade C) (1). Cette mesure améliore la SpO₂ chez les nourrissons oxygénodépendants (53).

4.Environnement

L'inhalation passive de tabac est un facteur aggravant et favorisant les hospitalisations (grade A) (54). La chambre du nourrisson doit être aérée et la température ne doit pas excéder les 19°C (grade C) (1).

5.Oxygénothérapie

Une supplémentation en oxygène est nécessaire pour une SpO₂ < 94% d'après les recommandations françaises (1), < 92% au Royaume-Uni et en Ecosse (39,55) et ≤ 90% d'après les recommandations américaines (4). La supplémentation en oxygène serait un déterminant important sur la durée d'hospitalisation (56). Une étude réalisée en 2015 a démontré qu'un objectif de SpO₂ ≥ 90% était aussi cliniquement efficace (temps de résolution de la toux) qu'une SpO₂ < 95%, qu'il n'y aurait pas de majoration du risque de gravité et que cela permettrait une atténuation des coûts (57).

6.Traitements médicamenteux

a) Bronchodilatateurs

Les bronchodilatateurs (salbutamol, adrénaline, théophylline et anticholinergiques), quelle que soit leur technique d'administration, ne doivent pas être prescrits pour traiter la BAN commune (1,4,39,55). Cependant,

administrés en nébulisation sous oxygène, chez certains nourrissons hospitalisés, ils peuvent apporter une amélioration clinique transitoire (1). Par ailleurs, certaines recommandations préconisent pour les nourrissons de plus de 6 mois présentant une dyspnée sifflante de tester les bronchodilatateurs (38,58,59).

b) Corticoïdes

L'utilisation de corticoïdes systémiques ou inhalés en phase aigüe ou au décours d'une BAN n'est pas recommandée (1,4,38,39,55,58–60). Leur utilisation n'a pas démontré d'efficacité pour réduire le taux d'admission ou la durée d'hospitalisation. Cependant, des études complémentaires sur leur utilisation en nébulisation avec de l'adrénaline pour réduire le taux d'hospitalisation semblent nécessaires (61).

c) Antiviraux

L'action de la ribavirine sur le VRS a été démontrée *in vitro* et chez l'animal (1). La ribavirine est le seul antiviral spécifique inhibant la réplication virale du VRS (2). Son utilisation n'est pas recommandée en pratique courante (4,55,60), en raison de ses effets secondaires (téatogène et cancérigène potentiels) (60,62), de son coût et de l'absence de preuves suffisantes sur des bénéfices cliniques (63). Son utilisation doit être réservée à des situations particulières de bronchiolite aigüe sévère, documentée positive à VRS (59) ou chez des nourrissons avec un facteur de risque de sévérité (immunodépression, pathologie cardiopulmonaire significative sous-jacente) (4).

d) Antibiothérapie

Les antibiotiques n'agissent pas sur les virus responsables de la bronchiolite. L'utilisation des antibiotiques n'est pas recommandée pour le traitement d'une BAN, en dehors des situations suivantes :

- infection bactérienne concomitante avérée ou fortement suspectée (1,4,60)
- présence d'un facteur de risque de sévérité (pathologie cardiopulmonaire sous-jacente (1), âge < 3 mois dans l'attente des résultats du bilan infectieux (38).

Une étude sur 21 nourrissons hospitalisés montrait une diminution de la durée d'hospitalisation sous clarithromycine (64). Une revue récente incluant 6 autres études hospitalières, concluait à l'absence d'efficacité des antibiotiques sur la durée d'hospitalisation et de la maladie (65).

e) Sérum salé hypertonique

L'utilisation de sérum salé hypertonique en nébulisation dans la BAN est controversée. Selon les recommandations australiennes de 2013, le sérum salé hypertonique peut être administré pour réduire la durée d'hospitalisation. Son association avec un bronchodilatateur est recommandée chez les nourrissons de plus de 10 mois, compte tenu du risque de bronchospasme (58). Le sérum salé hypertonique nébulisé agirait en améliorant la clairance mucociliaire par réhydratation des sécrétions et stimulation des battements ciliaires via la libération de prostaglandines E2 (66). Son utilisation est possible au cours d'une hospitalisation mais n'est pas recommandée aux urgences selon les recommandations américaines de 2014 (4). Ces recommandations font suite aux résultats d'une revue Cochrane, parue en 2013, soulignant une réduction de la durée d'hospitalisation moyenne de 1,15 jours (66). Cependant, la plupart des études incluses dans cette revue avaient une durée d'hospitalisation moyenne supérieure à 3 jours. Ces résultats sont donc à interpréter avec précautions dans les pays où la durée d'hospitalisation habituelle est inférieure à 3 jours (4).

Les dernières recommandations britanniques de 2015 ne laissaient aucune place à leur utilisation (39).

f) Antitussifs

La toux est un mécanisme de protection permettant l'évacuation des sécrétions bronchiques. L'utilisation d'antitussifs est donc à proscrire (1).

g) Traitement prophylactique

Le Palivizumab est un anticorps monoclonal dirigé contre le VRS employé pour prévenir les bronchiolites graves. Les indications sont très limitées et concernent les nourrissons durant la première année de vie à haut risque de bronchiolite grave (atteinte cardiopulmonaire significative, prématurité avec âge gestationnel < 32 semaines). Ce traitement ne prévient pas l'infection mais permet de réduire le taux d'hospitalisation chez cette population de nourrissons (67). Le traitement consiste en une injection IM (intramusculaire) par mois pendant 5 mois à la dose de 15 mg/kg par injection (4,50).

VI. Justification de l'étude

La BAN est un problème de santé publique mondial au regard de sa prévalence et des coûts engendrés. De nombreuses conférences de consensus ont été établies afin d'uniformiser la prise en charge de la bronchiolite par les différents praticiens.

La conférence de consensus sur la prise en charge de la BAN en France a été rédigée il y a 17 ans et a été établie selon un comité d'experts (1). Ce texte recommande en ambulatoire une prise en charge essentiellement

symptomatique avec la DRP en thérapeutique principale. Ceci est en accord avec les recommandations suisses de 2003 (68), américaines de 2014 (4) et canadiennes de 2014 (15).

Des différences sur la prise en charge de la BAN dans les différents pays existent. En effet, contrairement aux recommandations internationales, la kinésithérapie n'est pas proscrite en France, où elle peut être indiquée au cas par cas (1). Les bronchodilatateurs comme tests thérapeutiques devant un épisode de dyspnée sifflante peuvent être recommandés chez les nourrissons de plus de 6 mois en Espagne selon l'écrit de 2009 (59) et chez ceux de plus de 9 mois en Australie selon le texte de 2008 (60).

Des études démontrent que ces recommandations établies principalement à partir d'études hospitalières ne sont pas appliquées en ambulatoire (69,70). Les bronchodilatateurs et les corticoïdes inhalés seraient prescrits respectivement dans les BAN à 99% et 90% par les pédiatres suisses libéraux (68). De même, en France, une étude réalisée de 2011 à 2013 conclut que seulement 52,5% des prises en charge de BAN étaient concordantes aux recommandations nationales de 2000 (70).

Une revue systématique de la littérature sur les principales thérapeutiques médicamenteuses de la BAN a été conduite en 2002 par King et al. (71). Cinquante-quatre essais cliniques randomisés (ECR) en anglais, écrits entre 1980 et novembre 2002 ont été inclus. Peu d'études avaient un critère de jugement principal clinique. De plus, le nombre de patients inclus dans les études était souvent insuffisant pour détecter des différences statistiquement significatives entre les groupes d'études.

De nombreuses revues de la littérature ont été publiées pour évaluer l'efficacité des corticoïdes (61), de la nébulisation de solution salée hypertonique (66), des antibiotiques (65), de l'adrénaline (72) et des autres bronchodilatateurs (73). Cependant leurs critères d'inclusions (âge des nourrissons, nombre d'épisodes antérieurs de sibilants) ou d'exclusion (comorbidités cardiopulmonaires) sont souvent peu précis.

Face à ces différences de prises en charge, principalement basées sur des comités d'expert, une revue de la littérature utilisant des critères d'inclusion et d'exclusion précis, sur les interventions couramment employées dans la BAN, semble donc nécessaire.

ARTICLE

Introduction

I. Définition

La bronchiolite aiguë du nourrisson (BAN) est définie comme l'ensemble des bronchopathies obstructives liées à une infection virale (le virus respiratoire syncytial humain (VRS) principalement), chez les nourrissons âgés de moins de 2 ans et survenant en période épidémique (1).

II. Epidémiologie

La bronchiolite touche plus d'un tiers des enfants au cours des deux premières années de vie. La BAN survient dans le monde entier avec un caractère épidémique et saisonnier (8). Il y aurait environ 34 millions d'épisodes de BAN associés au VRS par an (9). L'incidence est deux fois plus élevée dans les pays en développement que dans les pays industrialisés (10). Elle est la cause la plus fréquente d'admission à l'hôpital durant la première année de vie (15). Le taux d'hospitalisation dû à la BAN serait de 3% (5).

Le taux de mortalité globale a été estimé en 2005 entre 0,2% et 0,5%, dont 99% dans les pays en développement (10).

La prise en charge de cette pathologie est réalisée à 95% en ambulatoire (24).

III. Etat des lieux

La BAN est un problème de santé publique mondiale au regard de sa prévalence et des coûts engendrés.

De nombreuses conférences de consensus ont été établies afin d'uniformiser la prise en charge de la bronchiolite par les différents praticiens (1,4,15,59,60,68).

En France, la conférence de consensus sur la prise en charge de la bronchiolite a été rédigée il y a 17 ans par un comité d'expert (1). La prise en charge ambulatoire préconisée est essentiellement symptomatique avec la DRP en thérapeutique principale.

Des différences sur la prise en charge de la BAN dans les différents pays existent. En effet, contrairement aux recommandations internationales, la kinésithérapie n'est pas proscrite et peut être indiquée au cas par cas en France. Par ailleurs, les bronchodilatateurs comme tests thérapeutiques devant un épisode de dyspnée sifflante peuvent être recommandés chez les nourrissons de plus de 6 mois en

Espagne selon l'écrit de 2011 (59) et chez ceux de plus de 9 mois en Australie selon le texte de 2008 (60).

Des études démontrent que ces recommandations établies principalement à partir d'études hospitalières ne sont pas appliquées en ambulatoire (69). En France, une étude, réalisée de 2011 à 2013, a conclu que seulement 52,5% des prises en charge de BAN étaient concordantes aux recommandations nationales de 2000 (70).

Une revue systématique de la littérature sur les principales thérapeutiques médicamenteuses de la BAN a été conduite en 2002 par King et al. (71). Cinquante-quatre essais cliniques randomisés (ECR) en anglais, écrits entre 1980 et novembre 2002 ont été inclus. Peu d'études incluses avaient un critère de jugement principal clinique. De plus, le nombre de patients inclus dans les études était souvent insuffisant pour détecter des différences statistiquement significatives entre les groupes d'études et les critères d'inclusion des nourrissons n'étaient pas précisés.

De même, de nombreuses méta-analyses ou revues de la littérature portant sur un type de thérapie de la bronchiolite ne précisaient pas le nombre d'épisodes de bronchiolite des nourrissons.

Face à ces différences de prises en charge, une revue de la littérature sur les interventions thérapeutiques couramment employées chez les nourrissons de moins de deux ans présentant un premier ou un deuxième épisode de bronchiolite aiguë semble donc nécessaire.

Méthode

I. Stratégie de recherche

Une revue systématique de la littérature a été menée en décembre 2015 et mise à jour en juin 2017 à partir des bases de données Web of Science, Medline via PubMed et dans la Cochrane Library.

L'équation de recherche utilisée était : bronchiolitis/therapy"[MH] OR (("bronchiolitis"[TW] OR "bronchiolitides"[TW]) AND ("therapy"[TW] OR "disease management"[TW] OR "treatment"[TW])) AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp] OR systematic[sb]) AND (English[lang] OR French[lang])).

Les filtres employés étaient : essai clinique, méta-analyse, essai clinique randomisé (ECR), revue, revue systématique.

La recherche a été restreinte aux articles rédigés en anglais ou en français.

Les articles ont été extraits par un auteur (HG) afin de constituer une liste dont les doublons ont été éliminés.

II. Critères de sélection des études

1.Types d'études

Nous avons inclus les ECR, les méta-analyses d'ECR, les revues de la littérature d'ECR évaluant les interventions thérapeutiques curatives de la bronchiolite.

2.Critères d'inclusion

Les études sélectionnées devaient inclure une population composée de nourrissons âgés de 0 à 24 mois, pris en charge en milieu ambulatoire ou hospitalier pour un premier ou deuxième accès de bronchiolite aiguë.

3.Critère de jugement principal

Les études incluses devaient avoir un critère de jugement principal clinique centré sur le patient (tel que : durée d'hospitalisation, mortalité, taux de guérison, taux de rechute).

4.Critères d'exclusion

Nous avons exclu les études portant sur des populations hétérogènes incluant des asthmatiques ou d'autres pathologies aiguës ou chroniques associées.

III. Sélection des études

Les deux auteurs (LM, QL) ont évalué indépendamment les titres puis les résumés de l'ensemble des articles identifiés. Les articles entiers ont été examinés s'ils semblaient correspondre à nos critères d'inclusion ou s'il n'y avait pas suffisamment d'informations dans le titre ou le résumé pour statuer avec certitude. Les articles ne répondant pas à l'ensemble des critères d'inclusion ont été exclus en précisant le motif. Les discordances ont été résolues par discussion entre les deux auteurs (LM, QL).

Six auteurs dont les textes complets n'ont pu être trouvés ont été contactés par mail. Les articles non obtenus avant le 10/09/2017 ont été exclus.

Notre revue de la littérature a été établie selon les recommandations méthodologiques PRISMA (74) et le guide d'analyse de la littérature de la HAS (Haute Autorité de Santé) (75).

IV. Extraction des données et évaluation de la qualité

Les articles inclus ont été partagés entre deux auteurs (LM, QL) pour en extraire les données selon une forme standardisée et évaluer leur qualité selon le score de Jadad. Après vérification mutuelle, les désaccords ont été résolus par discussion.

Nous avons relevé les informations suivantes :

- Les caractéristiques de l'étude (année de publication, pays et site d'étude)
- La méthodologie (randomisation, type de protocole ouvert, simple ou double aveugle, description des perdus de vue)
- La population incluse (taille de l'échantillon, âge, critères d'inclusion et d'exclusion, critère de jugement principal)
- Le type d'intervention (principe actif, posologie, durée du traitement, fréquence d'administration)
- Les traitements associés ou non
- Les caractéristiques du groupe contrôle (placebo ou actif)
- Les résultats sur le critère de jugement principal
- Le score de Jadad (tableau 1)

Tableau 1 : Le score de Jadad (76)

	Oui	Non
Etude décrite comme randomisée	1	0
Schéma de randomisation décrit et approprié	1	-1
Etude décrite en double aveugle	1	0
Aveuglement approprié	1	-1
Description des perdus de vue et retraits d'étude	1	0
Total sur 5 points :		
- Un score ≤ 2 indique un essai de mauvaise qualité		
- Un score ≥ 3 indique un essai de bonne qualité		

Résultats

I. Description des études

1. Résultats de la recherche

La recherche initiale en décembre 2015 a permis d'obtenir un total de 2145 références publiées à partir de 1966. Quarante-six doublons ont été supprimés. Après sélection sur les titres et les résumés, nous avons obtenu 186 références qui ont été évaluées sur le texte intégral. Soixante-six publications correspondaient à nos critères d'inclusion (figure 1).

La mise à jour 2017 a identifié 123 références supplémentaires dont 4 ECR ont été inclus dans notre revue.

Un auteur nous a envoyé l'article intégral non trouvé initialement et cinq n'ont pas répondu à nos sollicitations.

2. Etudes incluses

Les 70 études incluses étaient toutes des essais contrôlés randomisés publiés entre 1990 et 2016. Soixante-huit essais n'incluaient que des nourrissons atteints d'un premier épisode de bronchiolite. Seules 2 études, incluaient des nourrissons atteints d'un premier ou d'un deuxième épisode de BAN (77,78).

Quarante-trois ECR concernaient des nourrissons hospitalisés, 23 ECR étudiaient des nourrissons pris en charge en ambulatoire et 4 ECR incluaient à la fois des nourrissons hospitalisés et pris en charge en ambulatoire.

L'ensemble des 70 ECR incluait 8313 nourrissons. Le nombre de nourrissons inclus allait de 21 à 800 selon les études avec un effectif moyen de 118 et un effectif médian de 68,5.

Un ECR n'incluait que des nourrissons intubés et/ou ventilés (79). Deux ECR incluaient uniquement des nourrissons oxygénodépendants (80,81).

Le critère de jugement principal était :

- Le score de sévérité clinique dans 26 ECR (11 utilisaient le score de Wang et al., 10 le RDAI/RACS et 5 d'autres scores cliniques)
- La durée d'hospitalisation ou la durée jusqu'à obtention des critères de sortie dans 21 ECR
- La SpO2 dans 6 ECR
- La FR dans 6 ECR
- Le taux d'hospitalisation dans 5 ECR
- La durée de résolution de la maladie en ambulatoire dans 2 ECR
- La durée de ventilation mécanique ou d'oxygénodépendance dans 2 ECR
- Non précisé dans 15 ECR.

La majorité des études incluses étaient de bonne qualité méthodologique. En effet, 53 études avaient un score de Jadad ≥ 4 . Seules 8 études étaient de mauvaise qualité méthodologique (tableau 2).

Figure 1 : Diagramme de flux

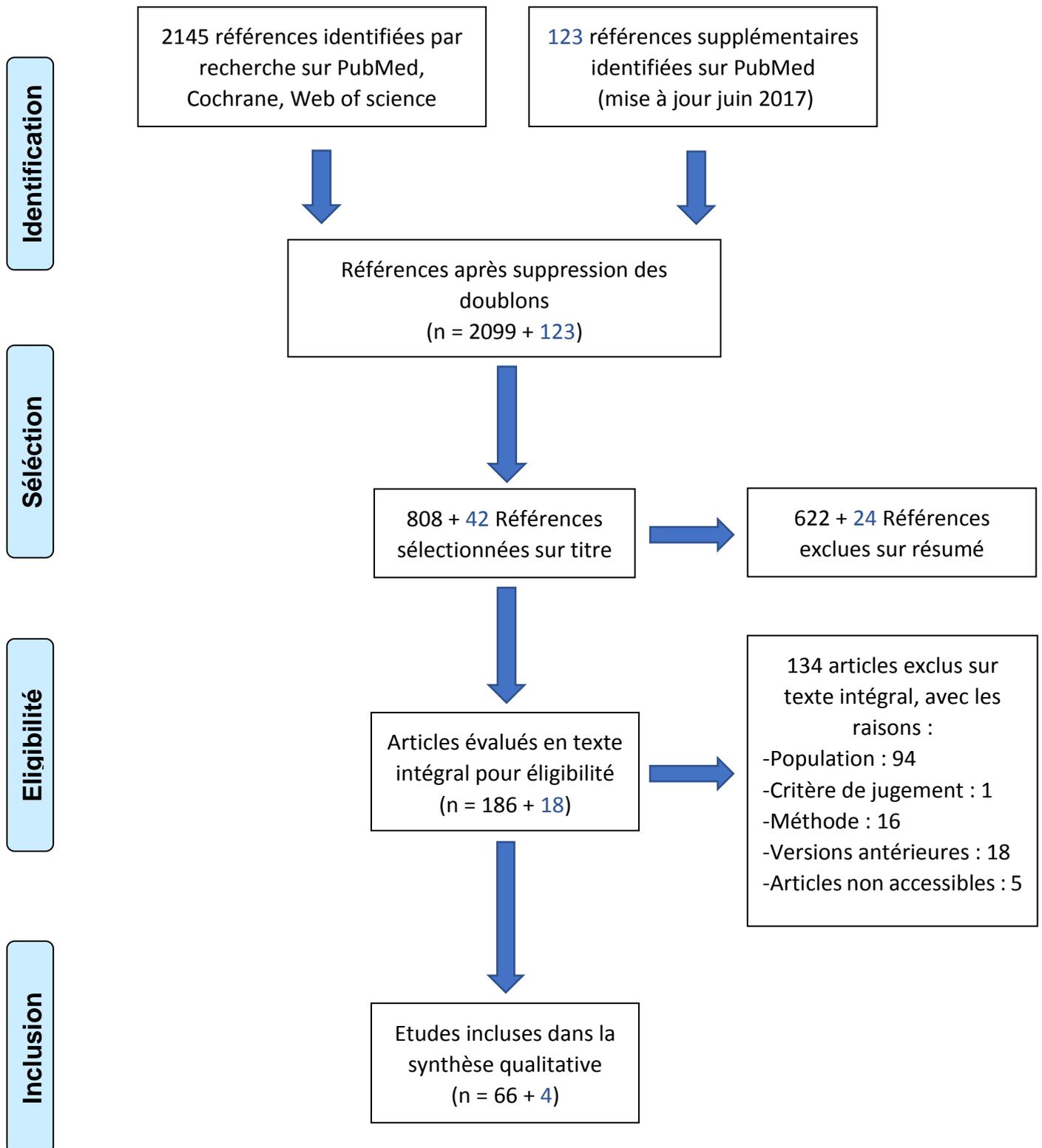


Tableau 2 : Détails du score de Jadad

Etudes incluses	Score de Jadad	Randomisation	Randomisation appropriée	Description des retraits d'étude ou abandons	Double aveugle	Double aveugle approprié
Abul-Ainine 2002 Royaume-Uni (80)	1	1	-1	0	1	0
Alansari 2013 Qatar (82)	5	1	1	1	1	1
Al-Ansari 2010 Qatar (83)	5	1	1	1	1	1
Amirav 2005 Israël (84)	4	1	1	0	1	1
Amirav 2008 Israël (85)	5	1	1	1	1	1
Anil 2010 Turquie (86)	5	1	1	1	1	1
Bar 2008 Israël (87)	2	1	0	0	1	0
Bentur 2005 Israël (88)	4	1	1	0	1	1
Berger 1998 Israël (89)	5	1	1	1	1	1
Bertrand 2001 Chili (90)	3	1	0	1	1	0
Cengizlier 1997 Turquie (91)	1	1	0	0	0	0
Chevallier 1995 France (92)	4	1	0	1	1	1
Chowdhury 1995 Arabie Saoudite (93)	3	1	-1	1	1	1
Corneli 2007 USA (94)	5	1	1	1	1	1
De Boeck 1997 Belgique (95)	3	1	0	1	1	0
Dobson 1998 USA (96)	5	1	1	1	1	1
Everard 2014 Royaume-Uni (81)	2	1	1	0	0	0
Flores 2016 Portugal (18)	5	1	1	1	1	1
Flores-González 2015 Espagne (97)	5	1	1	1	1	1
Florin 2014 USA (98)	4	1	1	0	1	1
Gadomski 1994 Egypte (99)	3	1	1	1	1	-1
Gadomski 1994 USA (100)	5	1	1	1	1	1
Gajdos 2010 France (101)	5	1	1	1	1	1
Goebel 2000 USA (102)	4	1	1	1	1	0
Grewal 2009 Canada (103)	5	1	1	1	1	1

Tableau 2 : Détails du score de Jadad (suite)

Etudes incluses	Score de Jadad	Randomisation	Randomisation appropriée	Description des retraits d'étude ou abandons	Double aveugle	Double aveugle approprié
Guerguerian 1999 Canada (79)	5	1	1	1	1	1
Gupta 2008 Inde (104)	4	1	0	1	1	1
Ho 1991 Australie (105)	2	1	0	0	1	0
Jacobs 2014 USA (106)	5	1	1	1	1	1
Karadag 2008 Turquie (107)	5	1	1	1	1	1
Khanal 2015 Népal (108)	5	1	1	1	1	1
Klassen 1997 Canada (109)	5	1	1	1	1	1
Kose 2014 Turquie (110)	2	1	0	0	1	0
Kuyucu 2004 Turquie (111)	3	1	0	1	1	0
Kuzik 2007 Emirats arabes Unis, Canada (112)	5	1	1	1	1	1
Livni 2010 Israël (113)	4	1	1	0	1	1
Luo 2010 Chine (114)	3	1	0	0	1	1
Luo 2011 Chine (115)	5	1	1	1	1	1
Mandelberg 2003 Israël (116)	5	1	1	1	1	1
Menon 1995 Canada (117)	5	1	1	1	1	1
Mesquita 2008 Paraguay (118)	4	1	1	0	1	1
Miraglia Del Giudice 2012 Italie (119)	5	1	1	1	1	1
Mull 2004 USA (120)	5	1	1	1	1	1
Nenna 2014 Italie (121)	5	1	1	1	1	1
Ojha 2014 Népal (122)	5	1	1	1	1	1
Patel 2002 Canada (123)	5	1	1	1	1	1
Patel 2003 Canada (124)	5	1	1	1	1	1
Pinto 2012 Brésil (125)	3	1	0	1	1	0
Plint 2009 Canada (126)	5	1	1	1	1	1
Postiaux 2011 Belgique (127)	4	1	1	0	1	1

Tableau 2 : Détails du score de Jadad (suite)

Etudes incluses	Score de Jadad	Randomisation	Randomisation appropriée	Description des retraits d'étude ou abandons	Double aveugle	Double aveugle approprié
Ralston 2005 USA (128)	5	1	1	1	1	1
Ray 2002 Inde (78)	2	1	0	1	0	0
Richter 1998 Royaume-Uni (129)	3	1	0	1	1	0
Sanchez 1993 Canada (130)	4	1	0	1	1	1
Sarrell 2002 Israël (131)	4	1	0	1	1	1
Schuh 1990 Canada (132)	4	1	0	1	1	1
Schuh 1992 Canada (133)	5	1	1	1	1	1
Schuh 2002 Canada (134)	5	1	1	1	1	1
Schuh 2008 Canada (135)	5	1	1	1	1	1
Sharma 2013 Inde (136)	4	1	0	1	1	1
Simşek-Kiper 2011 Turquie (137)	5	1	1	1	1	1
Skjerven 2013 Norvège (77)	5	1	1	1	1	1
Tahan 2007 Turquie (64)	4	1	0	1	1	1
Tahan 2015 Turquie (138)	2	1	0	1	0	0
Tal 2006 Israël (139)	3	1	0	1	1	0
Teeratakulpisarn 2007 Thaïlande (140)	5	1	1	1	1	1
Teunissen 2014 Pays-Bas (141)	5	1	1	1	1	1
Tinsa 2009 Tunisie (142)	4	1	1	1	1	0
Tinsa 2014 Tunisie (143)	5	1	1	1	1	1
Wu 2014 USA (144)	5	1	1	1	1	1

3. Etudes exclues

Nous avons exclu 129 articles après lecture du texte en intégrale. Cinq articles, dont les textes entiers n'ont pu être obtenus avant la date fixée, ont été exclus. Le motif des exclusions sur texte intégral est détaillé sur la figure 1.

Les articles n'incluant pas uniquement des ECR, ou des patients de moins de 24 mois atteints d'un premier ou deuxième épisode de bronchiolite ont été exclus.

II. Résultats des interventions

1. Bronchodilatateurs

a) β 2-mimétique par voie orale

Cinq essais ont comparé l'efficacité du salbutamol per os (PO) seul versus placebo (soluté de réhydratation orale (SRO) ou rien) (91,99,100,104,124) et 3 essais ont évalué le salbutamol PO versus nébulisé ou inhalé (91,99,100) (tableau 3).

Le salbutamol PO n'améliorait pas la durée de résolution de la maladie (104,124), la fréquence respiratoire (FR) et la saturation pulsée en oxygène (SpO₂) en ambulatoire (99,100). Il n'y avait pas d'amélioration sur le score clinique en secteur ambulatoire (99,100) ni en secteur hospitalier (91). Le mode d'administration oral, nébulisé ou inhalé n'avait pas d'influence sur l'efficacité du salbutamol (91,99,100).

b) β 2-mimétique par voie nébulisée

Douze essais ont évalué l'efficacité d'un β 2-mimétique seul versus solution saline (NaCl) à 0,9% en nébulisation. Onze essais utilisaient le salbutamol (86,92,93,96,99,100,105,107,123,128,132) et 1 essai employait la terbutaline (142).

Les résultats pour la FR étaient hétérogènes. Deux essais, l'un en hospitalisation (92) et l'autre au service des urgences (132) montraient une amélioration à court terme en faveur du salbutamol. Trois essais dont 2 aux urgences (99,100) et 1 en hospitalisation (142) ne montraient pas d'amélioration pour la FR.

Les résultats pour la SpO₂, les différents scores cliniques à court et moyen terme, le taux et la durée d'hospitalisation, étaient également hétérogènes et ne montraient pas d'amélioration en faveur des nébulisations de β 2-mimétiques (86,93,96,99,100,123,128,142). Seuls 2 essais montraient des effets bénéfiques à court terme du salbutamol. En effet, le salbutamol augmentait la SpO₂ (92,2 +/- 2,6 vs 95,9 +/- 4,4, $p < 0,0001$) et diminuait le score de Wang et al. (5,3 +/- 1,4 vs 4,5 +/- 1,6, $p = 0,006$) chez des nourrissons hospitalisés de moins d'un an (107). De plus, il diminuait un score de sibilant ($p < 0,001$) et le score de tirage de Schuh et al. ($p < 0,01$) chez des nourrissons de moins de 6 mois hospitalisés (92). Cette dernière étude ne précisait pas son critère de jugement principal.

Par ailleurs, le salbutamol diminuait la SpO₂ chez des nourrissons de moins de 6 mois hospitalisés. Dans cet ECR, le salbutamol entraînait davantage de désaturations majeures (diminution de plus de 4% de la SpO₂) immédiatement après la nébulisation (69% vs 25%, $p < 0,05$). Les nébulisations y étaient administrées en air ambiant (AA) (105).

Un essai a évalué l'efficacité du salbutamol associé à une solution saline hypertonique à 3% en nébulisation versus NaCl 0,9% seul (86). Cette association n'améliorait pas à court terme la SpO₂ ni le score de Wang au service des urgences.

c) Anticholinergique nébulisé

Deux essais ont évalué l'efficacité d'un bronchodilatateur anticholinergique, le bromure d'ipratropium, en nébulisation versus NaCl 0,9% seul (93,107) chez des nourrissons de moins d'un an hospitalisés (tableau 4).

Les résultats étaient hétérogènes pour le score clinique en hospitalisation. L'un des essais, de 89 nourrissons, ne montrait pas d'amélioration pour le RDAI pendant les 36 h d'étude (93) alors que l'autre essai, de 69 nourrissons, montrait une amélioration transitoire du score de Wang ($5,9 \pm 1,1$, IC 95% [5,5 - 6,2] vs. $7,3 \pm 1,2$, IC 95% [7,0 - 7,9]) et de la SpO₂ ($94,3 \pm 4,4$, IC 95% [93,0 - 95,6] versus $89,6 \pm 2,4$, IC 95% [88,2 - 90,2]) en faveur du bromure d'ipratropium (107). Cette différence avait tendance à disparaître au-delà de 8 h pour la SpO₂ et au-delà de 24 h pour le score clinique. Les doses d'ipratropium différaient entre les deux études : 250 µg/dose (107) versus 12,5 µg/kg (93).

Les mêmes essais ont comparé l'ipratropium et le salbutamol sans différence significative sur la SpO₂ (107) et les scores cliniques (93,107). Le salbutamol associé au bromure d'ipratropium n'améliorait pas le RDAI comparé au salbutamol seul, au bromure d'ipratropium seul ou au NaCl 0,9% seul (93).

Dans un troisième essai, l'ajout d'ipratropium (250 µg/dose) au salbutamol en nébulisation ne diminuait pas la FR à 120 min par rapport au salbutamol avec NaCl 0,9% (133).

Tableau 3 : Récapitulatif des ECR évaluant un β 2-mimétique

Références articles et pays	Population	Intervention et contrôle	Critère de jugement principal	Résultats	Score de Jadad
Anil 2010 Turquie (86)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë légère à modérée -NRS âgés de 6 semaines à 24 mois -n = 186 -Service des urgences	G1 : Adrénaline (1,5 mg) + NaCl 0,9% G2 : Adrénaline (1,5 mg) + NaCl 3% G3 : Salbutamol (2,5 mg) + NaCl 0,9% G4 : Salbutamol (2,5 mg) + NaCl 3% G5 : NaCl 0,9% (4ml) -2 nébulisations à 30 min d'intervalle sous O2 6 l/min avec masque facial	Score de Wang à 30 min, 60 min et 120 min	NS (p > 0,05)	5
Cengizlier 1997 Turquie (91)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë -NRS de 6 à 24 mois -n = 31 -Hospitalisés	G1 : Salbutamol oral (0,1 mg/kg) 4 fois par jour G2 : Salbutamol inhalé (200 µg/dose) toutes les 3 h avec une tasse à café comme chambre d'inhalation G3 : Pas de bronchodilatateur	Non précisé	NS sur l'évolution du score clinique (FR, sibilants, tirage, état général) entre l'admission et J3	1
Chevallier 1995 France (92)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë modérée -NRS de 1 à 6 mois -n = 33 -Hospitalisés	G1 : Salbutamol (0,15 mg/kg) G2 : NaCl 0,9% Nébulisations au masque facial, 3 doses à une heure d'intervalle sous O2 6l/min	Non précisé	Amélioration significative en faveur du salbutamol 30 min après la 1 ^{ère} nébulisation FR (G1 : ↓10,4 ± 1,6 vs G2 : ↓4,7 ± 1,5, p = 0,01), score de sifflement (G1 : ↓1,2 ± 0,1 vs G2 : ↓0,3 ± 0,1, p < 0,001), score de tirage de Schuh et al. (G1 : ↓0,8 ± 0,1 vs G2 : ↓0,1 ± 0,08, p < 0,001) et persistante à 150 min (= après la 3 ^e nébulisation) FR (G1 : ↓20,9 ± 1,5 vs G2 : ↓12,1 ± 1,4, p = 0,001), score de sifflement (G1 : ↓1,6 ± 0,1 vs G2 : ↓0,9 ± 0,1, p = 0,001), score de tirage de Schuh et al. (G1 : ↓1,2 ± 0,1 vs G2 : ↓0,5 ± 0,1, p = 0,01)	4

Chowdhury 1995 Arabie Saoudite (93)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë modérée -NRS ≤ 11 mois -n = 89 -Hospitalisés	G1 : Salbutamol (0,15 mg/kg) G2 : Bromure d'ipratropium (12,5 µg/kg) G3 : Salbutamol (0,15 mg/kg) + bromure d'ipratropium (12,5 µg/kg) G4 : NaCl 9% (0,3 ml/kg) -Nébulisations sous O2 6 à 7 l/min toutes les 6 h pendant 36 h	RDAI moyen pendant les 36 heures de l'étude	NS	3
Dobson 1998 USA (96)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë modérée -NRS < 24mois -n = 52 -Hospitalisés	G1 : Salbutamol nébulisé (1,25 mg si P < 10 kg et 2,5 mg si P > 10kg) G2 : NaCl 0,9% nébulisé 1 dose toutes les 2 h pendant 24 h puis 1 dose toutes les 4 h pendant 48 h Mode d'administration non précisé	SpO2 moyenne et durée jusqu'à obtention des critères de sortie d'hospitalisation pendant les 3 jours de l'étude	NS	5
Gadomski 1994 Egypte (99)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë légère à modérée -NRS < 18 mois -n = 169 -service des urgences et centre de soins ambulatoires	G1 : Salbutamol (0,15 mg/kg) nébulisé G2 : Salbutamol oral 1 dose (0,15 mg/kg) G3 : NaCl 0,9% nébulisé G4 : Solution de réhydratation orale Nébulisation sous 4 à 6 l/min en AA, avec masque facial 2 doses à 30 min d'intervalle	Non précisé	NS sur la diminution de la FR, du score clinique et de la SpO2 à 30 et 60 min dans les 4 groupes	3
Gadomski 1994 USA (100)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë légère à modérée -NRS de 0 à 15 mois -n = 76 -Service des urgences	G1 : Salbutamol (0,15 mg/kg ou 1mg si P ≤ 7kg) nébulisé G2 : NaCl 0,9% nébulisé G3 : Salbutamol oral (0,15 mg/kg ou 1 mg si P ≤ 7kg) G4 : Solution de réhydratation orale 2 nébulisations sous AA à 6 l/min avec masque facial à 30 min d'intervalle ; 1 seule dose par voie orale	Non précisé	NS sur la FR, la SpO2 et le score clinique de sévérité, 30 et 60 min après traitement Augmentation significative de la FC (15 bat/min, p = 0,005) dans le groupe salbutamol oral à 60 min	5

Gupta 2008 Inde (104)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë légère à modérée -NRS < 12 mois -n = 140 -Centre de soins ambulatoires	G1 : Salbutamol oral (0,1 mg/kg) en sirop G2 : Placebo oral (non décrit) -3 doses par jour pendant 7 jours maximum, suivi 14 jours	Durée de résolution de la maladie médiane et moyenne	NS (respectivement p = 0,21 et p = 0,78)	4
Ho 1991 Australie (105)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë légère à modérée -NRS de 3 semaines à 6 mois -n = 21 -Hospitalisés	G1 : Salbutamol 2,5 mg/ 2 ml nébulisé G2 : NaCl 0,9% nébulisé -Une dose de salbutamol suivi 30 min plus tard d'une dose de NaCl sous 6 l/min en AA sauf si besoin d'O2 (n = 3) Protocole en cross over	SpO2	Augmentation des désaturations marquées (> 4%) après salbutamol vs NaCl en premier (p < 0,05) Temps de récupération significativement plus long après salbutamol (p < 0,05)	2
Karadag 2008 Turquie (107)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë modérée à sévère -NRS < 12 mois -n = 69 -Hospitalisés	G1 : Salbutamol (2,5 mg) + NaCl 0,9% G2 : Bromure d'ipratropium (250 µg) + NaCl 0,9% G3 : NaCl 0,9% -Nébulisations toutes les 6 h avec masque facial sous 6 à 7 l/min d'O2	SpO2, score clinique de Wang et al. à 30 min, 8 h, 24 h et 48 h	Amélioration statistiquement significative sur le score clinique dans les groupes bronchodilatateurs vs placebo (IC 95%) à 30 min ([7,2 – 7,8] vs [8,0 – 8,9] p < 0,05), à 8 h ([5,5 – 6,2] vs [7,0–7,9] p < 0,0001) et à 24 h ([4,0–4, 9] vs [5,0–6,2] p = 0,006) et sur la SpO2 à 8 h ([93,0 – 95,6] vs [88,2–90,2]) et 24 h (p < 0,0001) NS score clinique à 48 h NS salbutamol vs ipratropium	5
Patel 2002 Canada (123)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë modérée à sévère -NRS ≤ 12 mois -n = 149 -Hospitalisés	G1 : Adrénaline racémique 2,25% (0,03 ml/kg) G2 : Salbutamol 5 mg/ml (0,03 ml/kg) G3 : NaCl 0,9% (0,03 ml/kg) -Nébulisation sous O2 6 à 7 l/min avec masque facial, 1 dose toutes les 1 h à 6 h selon appréciation du médecin	Durée d'hospitalisation	NS (p = 0,95)	5

Patel 2003 Canada (124)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë légère à modérée -NRS ≤12 mois -n = 129 -Ambulatoires	G1 : Salbutamol oral (0,1 mg/kg) G2 : Placebo oral (non décrit) -3 doses par jour pendant 7 jours maximum, suivi 14 jours	Durée de résolution médiane de la maladie	NS (p = 0,3)	5
Ralston 2005 USA (128)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë légère à modérée -NRS âgés de 6 semaines à 24 mois -n = 65 -Service des urgences	G1 : Salbutamol racémique (5 mg) G2 : Adrénaline racémique (5 mg) G3 : NaCl 0,9% nébulisé -Nébulisation sous O2 6 l/min avec masque facial, 2 ou 3 doses à 30 min d'intervalle	Taux d'hospitalisation ou prescription d'O2 à domicile	NS (p > 0,05)	5
Schuh 1990 Canada (132)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë -NRS de 6 semaines à 24 mois -n = 40 -Service des urgences	G1 : Salbutamol nébulisé (0,15 mg/kg) 2 doses à 1h d'intervalle G2 : NaCl 0,9% nébulisé suivi d'une dose de salbutamol nébulisé (0,15 mg/kg) à 1 heure d'intervalle. -nébulisations sous O2 à 6 l/min avec masque facial	FR	Amélioration significative en faveur du salbutamol pour la FR (↓19,6% vs ↓8,0%, p = 0,015), le score de tirage (↓0,86 ± 0,1 vs ↓0,37 ± 0,1, p = 0,007) et la SpO2 (↑0,76% vs ↓0,79%, p = 0,015) après deux doses	4
Tinsa 2009 Tunisie (142)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë modérée -NRS de 3 à 12 mois -n = 35 -Hospitalisés	G1 : Terbutaline (0,15 mg/kg) G2 : NaCl 0,9% -Nébulisation avec masque facial sous O2 6/7 l/min, 2 doses à 30 min d'intervalle puis toutes les 4 h	Non précisé	NS sur le score RDAI, la SaO2, la FR et la FC, 30, 60 et 120 minutes après l'admission ni sur la durée d'hospitalisation	4
<p><i>NRS = nourrisson, n = population, G = groupe, NaCl = sérum salé, FR = fréquence respiratoire, FC = fréquence cardiaque, O2 = oxygène, SpO2 = saturation pulsée en oxygène, AA = air ambiant, P = poids, min = minute, h = heure, g = gramme, J = jour, l = litre, vs = versus, NS = non statistiquement significatif, IC = intervalle de confiance</i></p>					

Tableau 4 : Récapitulatif des ECR évaluant un anticholinergique

Références articles et pays	Population	Intervention et contrôle	Critère de jugement principal	Résultats	Score de Jadad
Chowdhury 1995 Arabie Saoudite (93)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë modérée -NRS < 24 mois -n = 89 -Hospitalisés	G1 : Salbutamol nébulisé (0,15 mg/kg) G2 : Bromure d'ipratropium (12,5 µg/kg) G3 : Salbutamol (0,15 mg/kg) + bromure d'ipratropium (12,5 µg/kg) G4 : NaCl 9% (0,3 ml/kg) -Nébulisations sous O2 6 à 7 l/min toutes les 6 h pendant 36 h	RDAI moyen pendant les 36 heures de l'étude	NS	3
Karadag 2008 Turquie (107)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë modérée à sévère -NRS < 12 mois -n = 69 -Hospitalisés	G1 : Salbutamol (2,5 mg) + NaCl 0,9% G2 : Bromure d'ipratropium (250 µg) + NaCl 0,9% G3 : NaCl 0,9% -Nébulisations toutes les 6 h avec masque faciale sous 6 à 7 l/min d'O2	SpO2, score clinique de Wang et al. à 30 min, 8 h, 24 h et 48 h	Amélioration statistiquement significative sur le score clinique dans les groupes bronchodilatateurs vs placebo (IC 95%) à 30 min ([7,2 – 7,8] vs [8,0 – 8,9] p < 0,05), à 8 h ([5,5 – 6,2] vs [7,0–7,9] p < 0,0001) et à 24 h ([4,0–4, 9] vs [5,0–6,2] p = 0,006) et sur la SpO2 à 8 h ([93,0 – 95,6] vs [88,2–90,2]) et 24 h (p < 0,0001) NS score clinique à 48 h NS salbutamol vs ipratropium	5
Schuh 1992 Canada (134)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë modérée -NRS âgés de 6 semaines à 24 mois -n = 69 -Service des urgences	G1 : Bromure d'ipratropium (250 µg) + salbutamol (0,15 mg/kg) G2 : NaCl 0,9% + salbutamol (0,15 mg/kg) -Nébulisations de 2 doses à 1 h d'intervalle par masque facial sous 6 à 7 l/min d'O2	Diminution de la FR à 120 min	NS (10,6 vs 8,6, p = 0,42)	5
<p><i>NRS = nourrisson, n = population, G = groupe, NaCl = sérum salé, FR = fréquence respiratoire, FC = fréquence cardiaque, O2 = oxygène, SpO2 = saturation pulsée en oxygène, min = minute, h = heure, l = litre, g = gramme, vs = versus, NS = non statistiquement significatif, IC = intervalle de confiance</i></p>					

d) Adrénaline nébulisée

Six essais ont évalué l'efficacité de l'adrénaline seule versus sérum salé à 0,9% en nébulisation (77,80,86,123,126,128) (tableau 5).

L'adrénaline n'améliorait pas la FR (80), le score de Wang (86), le taux d'hospitalisation (126,128) et la durée d'hospitalisation (77,123).

L'ajout de dexaméthasone PO dans les 2 groupes ne modifiait pas ce résultat sur le taux d'hospitalisation, après ajustement (126).

L'ajout de sérum salé hypertonique à 3% à l'adrénaline versus sérum salé à 0,9% seul, en nébulisation, n'améliorait pas le score de Wang après 2 doses au service des urgences (86).

Dans un autre essai de haut niveau de preuve, comprenant 185 nourrissons (97), l'ajout d'adrénaline au sérum salé hypertonique à 3% versus sérum salé hypertonique à 3% seul, en nébulisation, réduisait la durée d'hospitalisation (3,94 vs 4,82 jours, $p = 0,011$). Le nombre d'hospitalisations longues (> 4 jours) était diminué (30,8 vs 13,8%, $p = 0,006$). La différence devenait significative après 4 jours de traitement d'après la courbe de Kaplan-Meier.

Dix essais ont comparé l'efficacité de l'adrénaline versus salbutamol en nébulisation, dont un essai en association avec de la dexaméthasone en IM dans les deux groupes (111) et un essai en association avec un sérum salé hypertonique à 3% dans les 2 groupes (86).

L'adrénaline, chez les nourrissons pris en charge en ambulatoire, n'améliorait pas la FR (86,111,120,137), le score clinique (86,111,120,137), ni le taux d'hospitalisation (128).

L'association à une injection de dexaméthasone IM ou à un sérum salé hypertonique à 3% nébulisé ne modifiait pas significativement ces résultats pour la FR (111) et le score clinique (86,111).

L'adrénaline améliorait la FR (130) et accélérait l'amélioration du score clinique dans les 48 premières heures (90) chez les nourrissons hospitalisés sans toutefois modifier la durée d'hospitalisation (123).

L'adrénaline améliorait la SpO₂ de façon précoce et transitoire aux urgences (96% vs 94%, $p = 0,02$ après 2 nébulisations à 60 min). La différence était non significative 30 minutes après la 2^{ième} nébulisation (117). Un autre essai, réalisé aux urgences, montrait une amélioration de la SpO₂ moyenne (7,47% vs 2,74%, $p < 0,001$) 10 minutes après les 2^{ième} et 3^{ième} nébulisations (78). Un troisième essai aux urgences mesurait la SpO₂ 1 h et 4 h après traitement sans différence significative. L'évolution de la SpO₂ durant la première heure n'était pas mentionnée (137).

Tableau 5 : Récapitulatif des ECR évaluant l'adrénaline

Références articles et pays	Population	Intervention et contrôle	Critère de jugement principal	Résultats	Score de Jadad
Abul-Ainine 2002 Royaume-Uni (80)	-1 ^{er} bronchiolite aiguë oxygénodépendante -NRS âgés de 30 jours à 12 mois -n = 38 -Hospitalisés	G1 : L-adrénaline (3 mg) nébulisée G2 : NaCl 0,9% nébulisé -Nébulisation sous 6 l/min d'O2 avec masque facial, une dose unique	Non précisé	NS pour la FR, FC, la SpO2 et le score RDAI à 20, 30 et 60 min après traitement	1
Anil 2010 Turquie (86)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë légère à modérée -NRS âgés de 6 semaines à 24 mois -n = 186 -Service des urgences	G1 : Adrénaline (1,5 mg) + NaCl 0,9% G2 : Adrénaline (1,5 mg) + NaCl 3% G3 : Salbutamol (2,5 mg) + NaCl 0,9% G4 : Salbutamol (2,5 mg) + NaCl 3% G5 : NaCl 0,9% (4 ml) -2 nébulisations à 30 min d'intervalle sous O2 6 l/min avec masque facial	Score de Wang et al. à 30 min, 60 min et 120 min	NS (p > 0,05)	5
Bertrand 2001 Chili (90)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite -NRS < 12 mois -n = 30 -Hospitalisés	G1 : Salbutamol (2,5 mg) + NaCl 0,9% (3,5 ml) nébulisés G2 : Adrénaline (0,5 mg) + NaCl 0,9% (3,5 ml) nébulisés -1 dose toutes les 2 à 4 h, au masque facial sous O2 6 à 8 l/min	Non précisé	Amélioration significative du score clinique au premier jour dans G2 (5,1 ± 0,4 à 4,2 ± 0,4, p = 0,025) contrairement à G1 (5,8 ± 0,5 à 5,5 ± 0,4, p = 0,6) Amélioration plus rapide du score clinique dans G2 dans les 48 h (p = 0,02) mais NS à 72 h	3
Flores- González 2015 Espagne (97)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë modérée -NRS < 24 mois -n = 185 -Hospitalisés	G1 : Adrénaline (3 ml à 1‰) + NaCl 3% (7 ml) G2 : Eau stérile (3 ml) + NaCl 3% (7 ml) -Nébulisation avec masque facial en AA, 1 dose toutes les 4 h puis adaptation selon besoin (durée et rythme non précisés)	Durée jusqu'à obtention des critères de sortie d'hospitalisation	Significativement plus courte dans G1 (3,94 ± 1,37 jours vs 4,82 ± 2,3 jours, p = 0,011)	5

Kuyucu 2004 Turquie (111)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë légère à modérée -NRS âgés de 2 à 21 mois -n = 69 -Service des urgences puis ambulatoire	G1 : L-adrénaline (3 mg) nébulisée + dexaméthasone (0,6 mg/kg) IM G2 : Salbutamol (0,15 mg/kg) nébulisé + dexaméthasone (0,6 mg/kg) IM G3 : L-adrénaline (3 mg) nébulisée + placebo IM G4 : Salbutamol (0,15 mg/kg) nébulisé + placebo IM -Nébulisation avec NaCl 0,9% sous 5 à 6 l/min d'O ₂ , 1 dose unique répétée à 120 minutes si absence d'amélioration	FR, FC, RDAI	-RDAI significativement plus faible à J5 dans G2 comparé à G4 (2,5 ± 0,1 vs 3,4 ± 0,2, p = 0,01) -RDAI significativement plus faible à J5 dans G1 comparé à G3 (2,3 ± 0,1 vs 2,9 ± 0,2, p = 0,02) et à G4 (2,3 ± 0,1 vs 3,4 ± 0,2, p=0,000) -NS pour FC, FR et RDAI à 120 min et à 24 h	3
Livni 2010 Israël (113)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë légère à modérée -NRS âgés de 1 à 12 mois -n = 65 -Hospitalisés	G1 : Adrénaline (1 mg) + NaCl 0,9% (2 ml) nébulisés 4 fois par jour et pulvérisations nasales de NaCl 0,9% 2 fois par jour G2 : NaCl 0,9% nébulisé 4 fois par jour et pulvérisation nasale de xylometazoline HCl (0,25 mg) 2 fois par jour	Durée jusqu'à obtention des critères de sortie d'hospitalisation	NS (p = 0,67)	4
Menon 1995 Canada (117)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë légère à modérée -NRS âgés de 6 semaines à 1 an -n = 42 -Service des urgences	G1 : Salbutamol (1,5mg) + NaCl 0,9% (2,7 ml) G2 : Adrénaline (3 mg) -Nébulisation sous O ₂ 5 à 6 l/min, 2 doses à 30 min d'intervalle	SpO ₂	SpO ₂ significativement plus élevée à 60 min dans le groupe adrénaline (96% vs 94%, p = 0,02) puis équivalentes à 90 min	5
Mull 2004 USA (120)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë modérée -NRS < 12 mois -n = 66 -Service des urgences	G1 : Adrénaline 0,9 mg/kg à 2,25% G2 : Salbutamol 0,15 mg/kg -Nébulisation sous O ₂ à 6 l/min avec masque facial, 3 doses à 30 min d'intervalle	RDAI et FR	NS	5

Patel 2002 Canada (123)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë modérée à sévère -NRS ≤ 12 mois -n = 149 -Hospitalisés	G1 : Adrénaline racémique 2,25% (0,03 ml/kg) G2 : Salbutamol 5 mg/ml (0,03 ml/kg) G3 : NaCl 0,9% (0,03 ml/kg) -Nébulisation sous O2 6 à 7 l/min avec masque facial, 1 dose toutes les 1 à 6 h selon appréciation du médecin	Durée d'hospitalisation	NS (p = 0,95)	5
Plint 2009 Canada (126)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë légère à modérée -NRS âgés de 6 semaines à 12 mois -n = 800 -Service des urgences puis ambulatoire	G1 : Adrénaline nébulisée (3 mg) + dexaméthasone PO (1 mg/kg) G2 : Adrénaline nébulisée (3 mg) + placebo PO G3 : Placebo nébulisé + dexaméthasone PO (1 mg/kg) G4 : Placebo nébulisé + placebo PO -2 nébulisations à 30 min d'intervalle sous O2 8 l/min -traitements PO 1 dose de 1 mg/kg puis 0,6 mg/kg/j pendant 5 jours	Taux d'hospitalisation au 7 ^{ème} jour	Diminution significative dans G1 par rapport à G4 (RR : 0,65 ; IC 95% [0,45 - 0,95], p = 0,02) mais statistiquement non significatif après ajustement (p = 0,07)	5
Ralston 2005 USA (128)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë légère à modérée -NRS âgés de 6 semaines à 24 mois -n = 65 -Service des urgences	G1 : Salbutamol racémique (5 mg) G2 : Adrénaline racémique (5 mg) G3 : NaCl 0,9% nébulisé -Nébulisation sous O2 6 l/min avec masque facial, 2 ou 3 doses à 30 min d'intervalle	Taux d'hospitalisation ou prescription d'O2 à domicile	NS (p > 0,05)	5
Ray 2002 Inde (78)	-1 ^{er} ou 2 ^{ème} épisode de bronchiolite aiguë légère à sévère -NRS âgés de 2 mois à 2 ans -n = 91 -Service des urgences	G1 : L-adrénaline (0,01 mg/kg) + NaCl 0,9% G2 : Salbutamol (0,1 mg/kg) + NaCl 0,9% 3 nébulisations sous O2 8 l/min à 20 min d'intervalle	SpO2	SpO2 significativement plus élevée 10 min après la 2 ^e et la 3 ^e nébulisation dans G1 (p < 0,001) avec amélioration significativement plus forte (7,47 ± 4,21 vs 2,74 ± 1,01%, p = 0,0077)	2

Sanchez 1993 Canada (130)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë -NRS < 12 mois -n = 24 -Hospitalisés	G1 : Salbutamol 5 mg/ml (0,03 ml/kg) puis 3 h après adrénaline racémique 2,25% (0,1 ml/kg) G2 : Adrénaline racémique 2,25% (0,1 ml/kg) puis 3 h après salbutamol 5 mg/ml (0,03 ml/kg) -Nébulisation sous O2 5 à 7 l/min, protocole en cross over	Non précisé	Score clinique à 30 min : amélioration significative après adrénaline (5,6 ± 0,4 vs 3,8 ± 0,3, p < 0,001) vs absence d'amélioration significative après salbutamol (5,4 ± 0,3 vs 5,0 ± 0,4) Diminution significative de la FR après adrénaline (46,5 ± 1,4 vs 35,5 ± 0,4, p < 0,001) vs salbutamol (47,0 ± 1,5 vs 40,8 ± 0,8 p < 0,001)	4
Simşek-Kiper 2011 Turquie (137)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite modérée à sévère -NRS âgés de 2 à 24 mois -n = 75 -Service des urgences	G1 : L-Adrénaline (2,5 mg) nébulisé G2 : Salbutamol (0,15 mg/kg) nébulisé -2 doses à 30 min d'intervalle sous O2 6 l/min	Amélioration de la FR, SpO2 et RDAI 1 h et 4 h après traitement	NS	5
Skjerven 2013 Norvège (77)	-1 ^{er} ou 2 ^{ème} bronchiolite modérée à sévère -NRS < 12 mois -n = 404 -Hospitalisés	G1 : Adrénaline racémique (2 mg à 5 mg selon le poids) + NaCl 0,9% G2 : NaCl 0,9% nébulisé -Nébulisation sous O2 6l/min avec masque facial Rythme d'administration « à la demande » ou « fixe » toutes les 2 h	Durée d'hospitalisation	Pas de différence significative sur la durée d'hospitalisation (p = 0,43) Durée d'hospitalisation moyenne estimée significativement plus courte pour le groupe « à la demande » (47,6 h vs 61,3 h, p = 0,01)	5

NRS = nourrisson, n = population, G = groupe, NaCl = sérum salé, FR = fréquence respiratoire, FC = fréquence cardiaque, O2 = oxygène, SpO2 = saturation pulsée en oxygène, PO = per os, min = minute, h = heure, l = litre, g = gramme, RR = risque relatif, vs = versus, NS = non statistiquement significatif, HCl = hydrochlorate, IC = intervalle de confiance

2.Sérum salé hypertonique

Vingt et une études analysaient l'effet du sérum salé hypertonique dans la bronchiolite (18,81,83,86,98,103,106,108,112,114–116,119,121,122,131,136,139,141,143,144) (Tableau 6).

a) Sérum salé hypertonique nébulisé versus placebo

Cinq essais hospitaliers ont évalué l'efficacité du NaCl à 3% versus NaCl à 0,9% (98,112,115,122) ou soins de soutien seuls (81).

Les résultats étaient hétérogènes sur la durée d'hospitalisation ou la durée jusqu'à obtention des critères de sortie. La fréquence des nébulisations différait entre les études (81,112,115,122).

Le NaCl à 3% diminuait la durée d'hospitalisation dans 2 essais (112,115) :

- $2,6 \pm 1,9$ vs $3,5 \pm 2,9$ jours, $p = 0,05$ soit une réduction de 26% (112)
- $4,8 \pm 1,2$ vs $6,4 \pm 1,4$ jours, $p < 0,01$ (115)

Dans 2 autres essais, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes (81,122). Parmi eux, un essai, de mauvaise qualité méthodologique, n'incluait que des nourrissons oxygénodépendants (81).

Les nébulisations de NaCl à 3% diminuaient la durée des sibilants ($3,6 \pm 0,9$ vs $4,8 \pm 1,0$ jours, $p < 0,01$), de la toux ($4,3 \pm 0,7$ vs $5,5 \pm 0,9$ jours, $p < 0,01$) et des crépitants ($4,4 \pm 0,9$ vs $6,2 \pm 0,7$ jours, $p < 0,01$) dans un essai (115).

Le NaCl à 3%, nébulisé, ne diminuait pas la durée d'oxygénothérapie ni la durée pour obtenir un score clinique < 4 (122) ni le RACS précocement (98). En effet, le RACS était plus faible dans le groupe NaCl 0,9%, comparé au groupe NaCl 3%, une heure après une nébulisation unique ($-1,5$ IC 95% $[-3,1 - 0,2]$ vs -4 IC 95% $[-5,3 - -2,7]$) (98).

Le sérum salé hypertonique à 5% nébulisé ne diminuait pas le score clinique de Wang. L'ajout d'adrénaline au NaCl à 5% en nébulisation ne modifiait pas ce résultat (143).

b) Sérum salé hypertonique à 7% nébulisé avec acide hyaluronique versus placebo seul

Le sérum salé à 7% nébulisé avec de l'acide hyaluronique ne diminuait pas la durée d'hospitalisation moyenne par rapport aux nébulisations de sérum physiologique ($p = 0,09$) (121).

c) Sérum salé hypertonique à 3% versus placebo, nébulisés avec adrénaline

Le sérum salé à 3% nébulisé avec de l'adrénaline (1,5 mg) en comparaison aux nébulisations de sérum physiologique avec de l'adrénaline (1,5 mg) diminuait la durée d'hospitalisation ($p < 0,05$) (116,119,145).

Les résultats pour les scores cliniques étaient hétérogènes. Cinq études réalisées en hospitalisation et au service des urgences montraient une diminution du score de Wang et al. à 1 et 2 h après nébulisations ($p = 0,001$) (108) et pendant les 2 ($p = 0,046$) (145) et 3 premiers jours d'hospitalisation ($p < 0,001$) (116), ($p < 0,005$) (119). En revanche, trois études, réalisées en hospitalisation et au service des urgences, ne mettaient pas en évidence une diminution significative du score moyen de Wang et al. à 30, 60 et 120 minutes (86) et à 48 heures ($4 \pm 1,22$ vs $4,12 \pm 1,11$) (83) et du RACS à 120 minutes après inclusion dans l'étude (103).

d) Sérum salé hypertonique à 5% versus placebo, nébulisés avec adrénaline

Le sérum salé à 5% nébulisé avec de l'adrénaline à 1,5 mg en comparaison aux nébulisations de sérum physiologique avec de l'adrénaline à 1,5 mg diminuait le score de Wang et al. moyen à 48 heures chez 171 nourrissons hospitalisés ($p = 0,04$) (83).

e) Sérum salé hypertonique à 7% versus placebo, nébulisés avec adrénaline

Le sérum salé à 7% nébulisé avec de l'adrénaline en comparaison aux nébulisations de sérum physiologique avec de l'adrénaline ne diminuait pas le score BSS modifié après la première nébulisation ($p = 0,87$) ni à 24 heures ($p = 0,37$) (106).

f) Sérum salé hypertonique versus placebo, nébulisés avec du salbutamol

Le sérum salé hypertonique nébulisé avec du salbutamol ne diminuait pas la durée médiane d'hospitalisation (18,141), la durée moyenne d'hospitalisation (136,144), la SpO₂, ni le score de Wang et al. à 30, 60, 120 minutes (86) et les trois premiers jours (18) ou le RDAI (144).

Cette association diminuait le taux d'hospitalisation (OR : 0,55) (144), la durée avant disparition des sibilants ($2,7 \pm 0,9$ vs $3,8 \pm 1,1$ jours), de la toux ($5,3 \pm 0,8$ vs $6,3 \pm 0,9$ jours), des crépitants ($5,4 \pm 0,8$ vs $6,2 \pm 0,9$ jours) et la durée moyenne d'hospitalisation ($6,0 \pm 1,2$ vs $7,4 \pm 1,5$ jours) ($p < 0,01$) (114).

g) Sérum salé hypertonique à 3% versus placebo, nébulisés avec de la terbutaline

Le sérum salé hypertonique en comparaison au sérum physiologique, nébulisés avec de la terbutaline, en ambulatoire, diminuait à partir du 2^{ième} jour le score de Wang avant nébulisation ($p < 0,005$) et dès le 1^{er} jour pour le score de Wang après nébulisation ($p < 0,005$) mais ne diminuait pas le taux d'hospitalisation (131).

Tableau 6 : Récapitulatif des ECR évaluant le sérum salé hypertonique

Référence article et pays	Population	Intervention et contrôle	Critère de jugement principal	Résultats	Score de Jadad
Al-Ansari 2010 Qatar (83)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë modérée à sévère -NRS ≤ 18 mois -n = 171 -Hospitalisés	G1 : NaCl 5% + adrénaline (1,5 ml) G2 : NaCl 3% + adrénaline (1,5 ml) G3 : NaCl 0,9% + adrénaline (1,5 ml) -Nébulisation sous O2 10 l/min avec masque facial, 1 dose à l'inclusion puis toutes les 4 h jusqu'à la sortie	Score de Wang et al. à 48 h	Significativement plus faible pour le groupe NaCl 5% (G1 : 3,69 ± 1,09 vs G2 : 4,00 ± 1,22 vs G3 : 4,12 ± 1,11, p = 0,04, différence : 0,43, IC 95% [0,02 - 0,88])	5
Anil 2010 Turquie (86)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë légère à modérée -NRS âgés de 6 semaines à 24 mois -n = 186 -Service des urgences	G1 : Adrénaline (1,5 mg) + NaCl 0,9% G2 : Adrénaline (1,5 mg) + NaCl 3% G3 : Salbutamol (2,5 mg) + NaCl 0,9% G4 : Salbutamol (2,5 mg) + NaCl 3% G5 : NaCl 0,9% (4 ml) -2 nébulisations à 30 min d'intervalle sous O2 6 l/min avec masque facial	Score de Wang et al. à 30 min, 60 min et 120 min	NS (p > 0,05)	5
Everard 2014 Royaume-Uni (81)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë sévère -NRS < 12 mois avec SpO2 < 92% AA -n = 290 -Hospitalisés	G1 : Soins de soutien + NaCl 3% (4 ml) nébulisé avec masque facial toutes les 6h G2 : Soins de soutien seuls	Durée jusqu'à obtention des critères de sortie d'hospitalisation	NS (HR = 0,95, IC 95% [0,75% - 1,20%], p = 0,66)	2
Flores 2016 Portugal (18)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë légère à modérée -NRS < 12 mois -n = 68 -Hospitalisés	G1 : NaCl 3% + salbutamol (1,25 mg/0,25 ml) G2 : NaCl 0,9% + salbutamol (1,25 mg/0,25 ml) -Nébulisation de 3,25 ml sous O2 6 l/min avec masque facial, 3 doses par jour jusqu'à la sortie	Durée médiane d'hospitalisation et score de Wang et al.	NS (durée médiane d'hospitalisation : p = 0,747, score de Wang et al. à J1 : p = 0,286, J2 : p = 0,099 et à J3 : p = 0,865)	5

Florin 2014 USA (98)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë modérée à sévère -NRS âgés de 2 à 24 mois -n = 62 -Service des urgences	G1 : NaCl 3% (4 ml) nébulisé G2 : NaCl 0,9%(4 ml) nébulisé -Nébulisation sous O2 8 l/min, 1 dose unique	RACS à 1h	RACS significativement plus faible dans G2 (G1 : -1,5, IC 95% [-3,1 - 0,2] vs G2 : -4, IC 95% [-5,3 - -2,7]) (G1 : -1, écart interquartile -5 à 1 vs G2 : -5, écart interquartile -6 à -2, p = 0,01)	4
Grewal 2009 Canada (103)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë légère à modérée -NRS âgés de 6 semaines à 12 mois -n = 46 -Service des urgences	G1 : NaCl 0,9% (2,5 ml) + adrénaline racémique 2,25% (0,5 ml) G2 : NaCl 3% (2,5 ml) + adrénaline racémique 2,25% (0,5 ml) -Nébulisation sous O2 6l/min, une dose initiale +/- 1 dose supplémentaire si besoin	RACS à 120 min après inclusion dans l'étude	NS (différence : 0,74, IC 95% [-1,45 - 2,93])	5
Jacobs 2014 USA (106)	-1 ^{er} bronchiolite aiguë modérée à sévère -NRS âgés de 6 semaines à 18 mois -n = 101 -Service des urgences +/- 24 h d'hospitalisation	G1 : NaCl 0,9% (3 ml) + adrénaline (0,5 ml à 2,25%) G2 : NaCl 7% (3 ml) + adrénaline (0,5 ml à 2,25%) -Nébulisation sous O2 6 l/min, une dose unique si sortie +/- une dose toutes les 6 h pendant 24 h si hospitalisation	Score BSS modifié après la 1 ^{ère} nébulisation et à 24 h pour les patients hospitalisés	NS (sur le score BSS modifié après la 1 ^{ère} nébulisation : différence : 0,06, IC 95% [-0,61 - 1,03], p = 0,87 et à 24h pour les patients hospitalisés : différence : -0,6, IC 95% [-2 - 0,78], p = 0,37)	5
Khanal 2015 Népal (108)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë légère à modérée -NRS âgés de 6 semaines à 24 mois -n = 99 -Service des urgences et ambulatoires	G1 : NaCl 3% (4 ml) + L-adrénaline (1,5 mg) nébulisés G2 : NaCl 0,9% (4 ml) + L-adrénaline (1,5 mg) nébulisés -2 doses à 30 min d'intervalle	Score de sévérité de Wang et al.	Significativement plus faible dans le groupe G1 1 h après traitement (G1 : 2,2 ± 1,2 vs G2 : 3,2 ± 1,0, p = 0,001 ; IC 95% sur la moyenne [0,52 - 1,53] (0,97)) et 2 h après traitement (G1 : 1,7 ± 0,9 vs G2 : 2,9 ± 0,8, p = 0,001 ; IC 95% sur la moyenne [0,77 - 1,52] (1,14))	5

Kuzik 2007 Emirats arabes unis Canada (112)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë modérée -NRS < 18 mois -n = 96 -Hospitalisés	G1 : NaCl 0,9% (4 ml) nébulisé G2 : NaCl 3% (4 ml) nébulisé -Nébulisation sous O2 via masque facial ou entonnoir de Hood : 3 doses à 2 h d'intervalle, puis 5 doses à 4 h d'intervalle, puis 1 dose toutes les 6 h jusqu'à la sortie	Durée jusqu'à obtention des critères de sortie d'hospitalisation	Significativement plus courte dans G2 que dans G1 ($2,6 \pm 1,9$ jours vs $3,5 \pm 2,9$ jours, $p = 0,05$) soit une réduction de 26% de la durée d'hospitalisation	5
Luo 2010 Chine (114)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë légère à modérée -NRS ≤ 24 mois -n = 93 -Hospitalisés	G1 : NaCl 0,9% (4 ml) + salbutamol (2,5 mg) nébulisés G2 : NaCl 3% (4 ml) + salbutamol (2,5 mg) nébulisés -Nébulisations en AA, 3 doses toutes les 8 h jusqu'à la sortie	Non précisé	Diminution en faveur de G2 ($p < 0,01$) de la durée : - Des sibilants ($2,7 \pm 0,9$ vs $3,8 \pm 1,1$ jours) = diminution de 1,1 jours - La toux ($5,3 \pm 0,8$ vs $6,3 \pm 0,9$ jours) = diminution de 1 jour - Des crépitants ($5,4 \pm 0,8$ vs $6,2 \pm 0,9$ jours) = diminution de 0,8 jours - D'hospitalisation moyenne ($6,0 \pm 1,2$ vs $7,4 \pm 1,5$ jours) = diminution de 1,4 jours	3
Luo 2011 Chine (115)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë modérée à sévère -NRS < 24 mois -n = 112 -Hospitalisés	G1 : NaCl 0,9% (4 ml) nébulisé G2 : NaCl 3% (4 ml) nébulisé -Nébulisations en AA, 3 doses à 2 h d'intervalle puis 5 doses à 4 h d'intervalle puis 1 dose toutes les 6 h jusqu'à la sortie	Non précisé	Diminution en faveur de G2 ($p < 0,01$) de la durée : - Des sibilants ($3,6 \pm 0,9$ vs $4,8 \pm 1,0$ jours) - La toux ($4,3 \pm 0,7$ vs $5,5 \pm 0,9$ jours) - Des crépitants ($4,4 \pm 0,9$ vs $6,2 \pm 0,7$ jours) - D'hospitalisation ($4,8 \pm 1,2$ vs $6,4 \pm 1,4$ jours, $p < 0,01$)	5

Mandelberg 2003 Israël (116)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë légère à modérée -NRS ≤ 12 mois -n = 52 -Hospitalisés	G1 : NaCl 0,9% + adrénaline (1,5 mg) nébulisés G2 : NaCl 3% + adrénaline (1,5 mg) nébulisés -Nébulisation sous O2 5 l/min, 3 doses par jour jusqu'à la sortie	Durée d'hospitalisation et score de sévérité de Wang et al.	Durée d'hospitalisation significativement plus courte dans G2 (4 ± 1,9 jours vs 3 ± 1,2 jours, p < 0,05) Baisse significative du score de Wang et al. dans G2 les 3 premiers jours (7,3%, 8,9% et 10%, respectivement, p < 0,001)	5
Miraglia Del Giudice 2012 Italie (119)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë -NRS < 24 mois -n = 106 -Hospitalisés	G1 : NaCl 3% + adrénaline (1,5mg) nébulisés G2 : NaCl 0,9% + adrénaline (1,5mg) nébulisés -Toutes les 6 h jusqu'à la sortie Nébulisation sous O2 6l/min à l'aide d'un masque facial	Durée jusqu'à obtention des critères de sortie d'hospitalisation et score de Wang et al.	Diminution significative dans G1 vs G2 de la durée d'hospitalisation (5,6 ± 1,6 jours vs 4,9 ± 1,3, p < 0,05) et du score de Wang et al. à J2 (8,3 ± 1,7 vs 7,4 ± 1,6, p < 0,005) et à J3 (7,7 ± 1,6 vs 6,5 ± 1,6, p < 0,005)	5
Nenna 2013 Italie (121)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë légère à modérée -NRS < 7 mois -n = 39 -Hospitalisés	G1 : NaCl 7% + acide hyaluronique 0,1% nébulisés G2 : NaCl 0,9% nébulisé -Nébulisation sous O2 8 l/min avec masque facial, 2 doses par jour pendant 3 jours	Durée d'hospitalisation moyenne	NS (p = 0,09)	5
Ojha 2014 Népal (122)	-1 ^{er} bronchiolite aiguë modérée -NRS âgés de 6 semaines à 24 mois -n = 59 -Hospitalisés	G1 : NaCl 3% (4 ml) nébulisé G2 : NaCl 0,9% (4 ml) nébulisé -3 doses par jour minimum, à 8h d'intervalle jusqu'à la sortie, mode d'administration non précisé	Non précisé	NS sur la durée d'hospitalisation (p = 0, 86) NS sur la durée d'oxygénothérapie (p = 0,85) et la durée pour obtenir un score clinique < 4 (p = 0,80)	5

Sarrell 2002 Israël (131)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë légère à modérée -NRS ≤ 24 mois, -n = 65 -Ambulatoires	G1 : NaCl 0,9% (2 ml) + salbutamol (5 mg) nébulisés G2 : NaCl 3% (2 ml) + salbutamol (5 mg) (concentration finale de NaCl : 2,6%), nébulisés -3 doses par jour pendant 5 jours, mode d'administration non précisé	Score de sévérité de Wang et al. et taux d'hospitalisation	Amélioration significative du score de Wang et al. avant nébulisation en faveur du NaCl 3% du 2 ^{ième} au 5 ^{ième} jour ($3,9 \pm 1,5$, $2,1 \pm 2,2$, $1,1 \pm 2,2$ et $0,9 \pm 2,2$, respectivement vs $5,2 \pm 1,9$, $4,8 \pm 2,3$, $3,8 \pm 2,5$ et $2,9 \pm 2,7$ respectivement, $p < 0,005$) et dès le 1 ^{er} jour après nébulisation ($p < 0,005$) NS pour le taux d'hospitalisation	4
Sharma 2013 Inde (136)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë modérée -NRS âgés de 1 à 24 mois -n = 248 -Hospitalisés	G1 : NaCl 3% (4 ml) nébulisé + salbutamol (2,5 mg) G2 : NaCl 0,9% (4 ml) nébulisé + salbutamol (2,5 mg) -Nébulisation sous O2 7 l/min avec masque facial, 1 dose toutes les 4 h jusqu'à la sortie (6 doses/jour)	Durée moyenne jusqu'à obtention des critères de sortie d'hospitalisation	NS ($p = 0,878$)	4
Tal 2006 Israël (139)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë -NRS ≤ 12 mois -n = 41 -Hospitalisés	G1 : NaCl 0,9% (4 ml) + adrénaline (1,5 mg) nébulisés G2 : NaCl 3% (4 ml) + adrénaline (1,5 mg) nébulisés -Une dose toutes les 8h jusqu'à la sortie	Durée d'hospitalisation et score de sévérité de Wang et al.	Durée d'hospitalisation moyenne significativement plus courte dans G2 vs G1 ($2,6 \pm 1,4$ vs $3,5 \pm 1,7$ jours, $p < 0,05$) Score de Wang et al. significativement plus faible les 2 premiers jours dans G2 vs G1 ($0,6 \pm 0,9$ vs $1,15 \pm 0,7$, $p = 0,046$)	3
Teunissen 2014 Pays-Bas (141)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë modérée à sévère -NRS âgés de 0 à 24 mois -n = 247 -Hospitalisés	G1 : NaCl 0,9% + salbutamol (2,5 mg) G2 : NaCl 3% + salbutamol (2,5 mg) G3 : NaCl 6% + salbutamol (2,5 mg) -Nébulisation sous O2 6 à 8 l/min avec masque facial, 1 dose toutes les 8h jusqu'à la sortie	Durée médiane jusqu'à obtention des critères de sortie d'hospitalisation	NS ($p = 0,29$)	5

Tinsa 2014 Tunisie (143)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë modérée chez des NRS âgés de 1 à 12 mois -n = 94 -Hospitalisés	G1 : NaCl 0,9% (4 ml) G2 : NaCl 5% (4 ml) G3 : NaCl 5% (2 ml) + adrénaline (2 ml) -Une nébulisation toutes les 4 h, avec masque facial sous 6 à 7 l/min d'O2	Score de Wang et al., FR, FC et SaO2	NS (à 30 min (p = 0,74), à 60 min (p = 0,557) et à 120 min (p = 0,633))	5
Wu 2014 USA (144)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë -NRS < 24 mois -n = 408 -Service des urgences et hospitalisation	G1 : NaCl 3% (4 ml) après 1 dose de salbutamol (2,5 mg) G2 : NaCl 0,9% (4 ml) après 1 dose de salbutamol (2,5 mg) -Mode d'administration des nébulisations non précisé, 1 à 3 doses aux urgences +/- 1 dose toutes les 8 h jusqu'à la sortie si hospitalisation	Taux et durée d'hospitalisation RDAI	Taux d'hospitalisation significativement plus faible dans le groupe NaCl 3% (OR 0,55, IC 95% [0,36 – 0,83], p = 0,01) NS pour la durée d'hospitalisation moyenne (NS, p = 0,24) NS pour le RDAI (p = 0,35)	5
<p><i>NRS = nourrisson, n = population, G = groupe, NaCl = sérum salé, FR = fréquence respiratoire, FC = fréquence cardiaque, O2 = oxygène, SaO2 = saturation en oxygène, PO = per os, min = minute, h =heure, l = litre, g = gramme, HR = hazard ratio, vs = versus, NS = non statistiquement significatif, IC = intervalle de confiance</i></p>					

3.Corticostéroïdes

Quatorze ECR étudiaient l'effet des corticostéroïdes sur la BAN (82,88,89,94,95,102,109,111,118,129,134,135,140) (tableau 7).

a) Corticothérapie versus placebo

La corticothérapie employée seule versus placebo ne diminuait pas le taux d'hospitalisation 4 h après la prise du traitement per os au service des urgences (94) ni le score de Westley et al.(82), en hospitalisation, à 48 h après le début des nébulisations (129).

b) Corticothérapie per os en association avec du salbutamol nébulisé

Six études évaluaient l'effet de la corticothérapie per os versus placebo en administrant du salbutamol nébulisé dans tous les groupes (82,89,102,109,134,135). Elles avaient des résultats hétérogènes.

La dexaméthasone per os (1 mg/kg/jour le premier jour puis 0,6 mg/kg/jour les 4 jours suivants) diminuait la durée moyenne d'hospitalisation jusqu'à obtention des critères de sortie de 8,5 h (69% de la durée du groupe placebo, IC 95% [51 - 83], $p = 0,015$) (82). La dexaméthasone en dose unique (1 mg/kg) per os diminuait le RACS entre l'inclusion et la 4^e heure par rapport au placebo ($-5 \pm 3,1$ vs $-3,2 \pm 3,7$, $p = 0,029$) (134). La prédnisolone (1 mg/kg deux fois par jour pendant 5 jours PO) diminuait le score clinique (FR, tirage, SpO₂, sibilants) au deuxième jour ($2,7 \pm 1,4$ vs $4,0 \pm 1,5$, $p < 0,05$) (102).

Aucune différence n'était soulignée sur la diminution du score clinique au troisième jour (89,102), le changement moyen du RDAI à 24 heures (109) et le taux d'échec thérapeutique (hospitalisation, besoin de traitements hors protocole) dans les 6 jours de la période expérimentale (135).

c) Corticothérapie nébulisée avec adrénaline

La dexaméthasone (0,25 mg toutes les 6 h) nébulisée en association avec l'adrénaline diminuait la proportion cumulée d'enfants hospitalisés à J5 et J6 ($p < 0,038$) mais il n'y avait pas de différence avec le groupe témoin sur le score de Wang, la SpO₂, la durée de supplémentation IV ou en O₂ (88). La dexaméthasone per os (dose unique de 0,5 mg/kg) en association avec l'adrénaline nébulisée ne diminuait pas de façon significative le RDAI 4 heures après l'ingestion du traitement (118).

d) Corticothérapie intraveineuse

La dexaméthasone en intraveineux (2 doses de 0,6 mg/kg le 1^{er} jour puis 0,15 mg/kg aux jours 2 et 3) associée à des nébulisations de salbutamol et de bromure

d'ipratropium ne diminuait pas le score clinique, la SpO₂, la FR et la durée d'hospitalisation (95).

e) Corticothérapie intramusculaire

La dexaméthasone en intramusculaire (1 dose de 0,6 mg/kg) diminuait le temps de résolution des symptômes respiratoires ($p = 0,004$) comparé au placebo en intramusculaire dans une étude sur 174 nourrissons hospitalisés. De l'adrénaline ou du salbutamol était administré en nébulisation selon l'appréciation du médecin (140). Dans une autre étude, réalisée au service des urgences puis en ambulatoire, sur 69 nourrissons, la dexaméthasone IM versus placebo en association avec du salbutamol ou de l'adrénaline dans les 2 groupes améliorait le RDAI au 5^{ème} jour ($p = 0,01$ vs $p = 0,02$ respectivement) (111).

Tableau 7 : Récapitulatif des ECR évaluant un corticoïde

Références articles et pays	Population	Intervention et contrôle	Critère de jugement principal	Résultats	Score de Jadad
Alansari 2013 Qatar (82)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë modérée à sévère -NRS ≤18 mois -n = 190 -Hospitalisés	G1 : Dexaméthasone PO 1 mg/kg/jour le premier jour puis 0,6 mg/kg/jour les 4 jours suivants G2 : Placebo PO -Salbutamol 2,5 mg + 2 ml NaCl 0,9% nébulisé dans les 2 groupes à 0, 30, 60 et 120 min puis toutes les 2 h jusqu'à la sortie	Durée moyenne jusqu'à obtention des critères de sortie d'hospitalisation	Plus courte dans le groupe dexaméthasone (69% de la durée du groupe placebo, IC 95% [51 - 83], p = 0,015), = durée moyenne géométrique plus faible dans le groupe dexaméthasone 18,6 h IC 95% [14,9 – 23,1] vs 27,1 h, IC 95% [21,8 - 33,8]	5
Bentur 2005 Israël (88)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë -NRS âgés de 3 à 12 mois -n = 61 -Hospitalisés	G1 : Dexaméthasone 0,25 mg toutes les 6 h G2 : NaCl 0,9% (0,5 ml) toutes les 6 h -Nébulisations avec adrénaline (1 ml/6 h) au masque facial sous 5 l/min d'O2	Non précisé	NS pour : score de Wang, SpO2, durée de supplémentation IV ou en O2 Diminution de la proportion cumulée d'enfants hospitalisés à J5 et J6 en faveur du groupe dexaméthasone (p < 0,038)	4
Berger 1998 Israël (89)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë légère à modérée -NRS âgés de 1 à 18 mois -n = 38 -hospitalisés et ambulatoires	G1 : Prednisone (1 mg/kg) PO G2 : Placebo PO -Deux doses par jour pendant 3 jours Salbutamol nébulisé 0,15 mg/kg toutes les 4 à 6 h pour les 2 groupes	Score clinique à 3 jours (FR, sibilants, tirage)	NS (p = 0,59)	5
Corneli 2007 USA (94)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë modérée à sévère -NRS âgés de 2 à 12 mois -n = 592 -Service des urgences	G1 : Dexaméthasone 1 mg/kg PO G2 : Placebo PO -1 dose unique	Taux d'hospitalisation 4 h après traitement	NS (p = 0,74)	5

De Boeck 1997 Belgique (95)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë -NRS < 24 mois -n = 29 -Hospitalisés	G1 : Dexaméthasone IV (0,6 mg/kg) 2 doses le jour 1 puis 0,15 mg/kg aux jours 2 et 3 G2 : Placebo IV -Salbutamol (0,25 ml à 0,5%) + bromure d'ipratropium (0,5 ml à 0,025%) nébulisés toutes les 6 heures dans les 2 groupes	Non précisé	NS pour : score clinique, SaO ₂ , FR et durée d'hospitalisation	3
Goebel 2000 Etats-Unis (102)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë légère à modérée -NRS ≤ 23 mois -n = 48 -Hospitalisés et ambulatoires	G1 : Prednisolone PO 1 mg/kg 2 fois par jour pendant 5 jours G2 : Placebo PO -Salbutamol 0,1 mg/kg PO 3 fois par jour ou 0,15 mg/kg en nébulisation (si disponible) 4 fois par jour	Score clinique aux 2 ^e , 3 ^e et 6 ^e jours (FR, tirage, SpO ₂ , sibilants)	Score clinique inférieur de façon significative dans le groupe prednisolone (2,7 ± 1,4 vs 4,0 ± 1,5, p < 0,05) Pas de différence significative aux 3 ^e et 6 ^e jours	4
Klassen 1997 Canada (109)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë modérée à sévère -NRS âgés de 6 semaines à 15 mois -n = 66 -Hospitalisés	G1 : Dexaméthasone PO (0,5 mg/kg le 1 ^{er} jour puis 0,3 mg/kg les 2 matins suivants) G2 : Placebo PO -Salbutamol en nébulisation 0,15 mg/kg toutes les 4 h pendant 24 h dans les 2 groupes	Changement moyen du RDAI à 24 h	NS (p = 0,74)	5
Kuyucu 2004 Turquie (111)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë légère à modérée -NRS âgés de 2 à 21 mois -n = 69 -Service des urgences puis ambulatoire	G1 : L-adrénaline (3 mg) nébulisée + dexaméthasone (0,6 mg/kg) IM G2 : Salbutamol (0,15 mg/kg) nébulisé + dexaméthasone (0,6 mg/kg) IM G3 : L-adrénaline (3 mg) nébulisée + placebo IM G4 : Salbutamol (0,15 mg/kg) nébulisé + placebo IM -Nébulisation avec NaCl 0,9% sous 5 à 6 l/min d'O ₂ , 1 dose unique répétée à 120 min si absence d'amélioration	FR, FC, RDAI	-RDAI significativement plus faible à J5 dans G2 comparé à G4 (2,5 ± 0,1 vs 3,4 ± 0,2, p = 0,01) -RDAI significativement plus faible à J5 dans G1 comparé à G3 (2,3 ± 0,1 vs 2,9 ± 0,2, p = 0,02) et à G4 (2,3 ± 0,1 vs 3,4 ± 0,2, p=0,000) -FC, FR et RDAI à 120 minutes et à 24 heures (NS)	3

Mesquita 2008 Paraguay (118)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë modérée à sévère -NRS âgés de 2 à 24 mois -n = 65 -Service des urgences	G1 : Dexaméthasone en dose unique PO de 0,5 mg/kg (1 ml/kg) G2 : Placebo en une dose unique PO (1 ml/kg) -puis deux doses de L-adrénaline (1 mg) nébulisées dans 4 ml de NaCl sous 6 l/min d'O2 au masque facial à 30 min d'intervalle pour les deux groupes	RAI 4 h après traitement	NS (p = 1,0)	4
Plint 2009 Canada (126)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë légère à modérée -NRS âgés de 6 semaines à 12 mois -n = 800 -Service des urgences puis ambulatoire	G1 : Adrénaline nébulisée (3 mg) + dexaméthasone PO (1 mg/kg) G2 : Adrénaline nébulisée (3 mg) + placebo PO G3 : Placebo nébulisé + dexaméthasone PO (1 mg/kg) G4 : Placebo nébulisé + placebo PO -2 nébulisations à 30 min d'intervalle sous O2 8 l/min -traitements PO 1 dose de 1 mg/kg puis 0,6 mg/kg/j pendant 5 jours	Taux d'hospitalisation au 7 ^{ème} jour	Diminution significative dans G1 par rapport à G4 (RR : 0,65 ; IC 95% [0,45 - 0,95], p = 0,02) mais statistiquement non significatif après ajustement (p = 0,07)	5
Richter 1998 Royaume-Uni (129)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë légère à sévère -NRS < 12 mois -n = 40 -Hospitalisés	G1 : Budésonide nébulisé 1 mg/12 h pendant 5 jours puis 500 µg/12 h pour un total de 6 semaines G2 : NaCl 0,9% nébulisé -1 dose toutes les 12 h administrée avec masque facial sous 6 l d'O2	Score de Westley et al. à 48 h	NS (p = 0,92)	3
Schuh 2002 Canada (134)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë modérée à sévère -NRS âgés de 6 semaines à 23 mois -n = 70 -Service des urgences	G1 : Dexaméthasone PO (1 mg/kg), 1 dose unique G2 : Placebo PO, 1 dose unique -Salbutamol 2,5 mg/dose nébulisé dans les 2 groupes sous O2 6 à 7 l/min avec masque facial, à l'admission puis 30, 60 et 120 min plus tard	RACS entre l'inclusion et la 4 ^e heure	Diminution statistiquement significative dans le groupe dexaméthasone (-5 ± 3,1 vs -3,2 ± 3,7, p = 0,029)	5

Schuh 2008 Canada (135)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë modérée à sévère -NRS âgés de 8 semaines à 23 mois -n = 125 -Ambulatoires	G1 : Dexaméthasone PO (0,15 mg/kg/ 6 h) G2 : Placebo PO -Dexaméthasone PO (1 mg/kg) 1 dose initiale aux urgences Salbutamol (2,5 mg) nébulisé dans 3 ml de NaCl 0,9% jusqu'à 4 fois par jour pendant 6 jours	Taux d'échec thérapeutique (hospitalisation, besoin de traitements hors protocole) dans les 6 jours de la période expérimentale	NS	5
Teerata-kulpisarn 2007 Thaïlande (140)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë -NRS âgés de 4 semaines à 2 ans -n = 174 -Hospitalisés	G1 : Dexaméthasone 1 injection unique IM de 0,6 mg/kg G2 : Placebo (NaCl 0,9%) 1 injection unique IM -Traitements supplémentaires possible (adrénaline ou β 2-mimétique nébulisés) selon appréciation du médecin	Temps de résolution des symptômes respiratoires	Diminution significative en faveur du groupe dexaméthasone (différence moyenne de 11,8 h, IC 95% [3,9-19,7], p = 0,004)	5
<p><i>NRS = nourrisson, n = population, G = groupe, NaCl = sérum salé, FR = fréquence respiratoire, FC = fréquence cardiaque, O2 = oxygène, SpO2 = saturation pulsée en oxygène, PO = per os, IV = intraveineux, IM = intramusculaire, min = minute, h =heure, l = litre, g = gramme, vs = versus, NS = non statistiquement significatif, IC = intervalle de confiance</i></p>					

4. Antagonistes des récepteurs des leucotriènes

Deux essais cliniques ont évalué l'efficacité du montélukast dans la BAN (85,138) (tableau 8).

Le montélukast ne diminuait pas la durée d'hospitalisation (85) et n'améliorait pas le score de sévérité clinique de Wainwright à 5 jours ($p > 0,05$) (138).

5. Diurétiques

La nébulisation de furosémide via entonnoir de Hood n'entraînait aucune différence sur le RACS par rapport à la nébulisation de sérum physiologique dans une étude hospitalière, de mauvaise qualité méthodologique (87) (tableau 9).

6. Antiviraux

La ribavirine nébulisée 18 heures par jour ne diminuait pas la durée de la ventilation des nourrissons de moins d'un an, intubés en soins intensifs (79) (tableau 10).

7. Antibiothérapie

Deux études hospitalières analysaient l'efficacité des macrolides (64,125) (tableau 11).

La clarithromycine diminuait la durée d'hospitalisation (51 h, IC 95% [48 - 68] vs 88 h, IC 95% [72 - 100], $p < 0,05$) dans une étude de 21 nourrissons (64). En revanche, l'azithromycine n'entraînait aucune différence sur la durée d'hospitalisation ou d'oxygénodépendance dans une étude de 184 nourrissons (125).

Tableau 8 : Récapitulatif des ECR évaluant un antileucotriène

Références articles et pays	Population	Intervention et contrôle	Critère de jugement principal	Résultats	Score de Jadad
Amirav 2008 Israël (85)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë modérée à sévère -NRS âgés de > 4 semaines à 24 mois -n = 53 -Hospitalisés	G1 : Montelukast 4 mg en granules PO G2 : Placebo -1 dose par jour jusqu'à la sortie	Durée d'hospitalisation	NS	5
Tahan 2015 Turquie (138)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë légère à sévère -NRS âgés de 6 à 24 mois -n = 50 -Hospitalisés	G1 : Montelukast 4 mg/jour en granule PO pendant 5 jours G2 : Pas de traitement	Score de Wainwright à cinq jours	NS (p > 0,05)	2
<i>NRS = nourrisson, n = population, G = groupe, PO = per os, g = gramme, NS = non statistiquement significatif</i>					

Tableau 9 : Récapitulatif des ECR évaluant un diurétique

Références articles et pays	Population	Intervention et contrôle	Critère de jugement principal	Résultats	Score de Jadad
Bar 2008 Israël (87)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë -NRS de 0 à 12 mois -n = 32 -Hospitalisés	G1 : Furosémide (2 mg/kg) G2 : NaCl 0,9% -Nébulisation sous entonnoir de Hood, O2 à 5 l/min avec 2,5 ml de NaCl 0,9% trois fois par jour durant l'hospitalisation	RDAI, RACS, SaO2, FR	NS	2
<i>NRS = nourrisson, n = population, G = groupe, NaCl = sérum salé, FR = fréquence respiratoire, O2 = oxygène, SaO2 = saturation en oxygène, min = minute, l = litre, g = gramme, NS = non statistiquement significatif</i>					

Tableau 10 : Récapitulatif des ECR évaluant un antiviral

Références articles et pays	Population	Intervention et contrôle	Critère de jugement principal	Résultats	Score de Jadad
Guerguerian 1999 Canada (79)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë sévère -NRS < 12 mois -n= 41 -Intubés en soins intensifs	G1 : Ribavirine (20 mg/ml à base d'EPPI) G2 : NaCl 0,9% -Nébulisation 18 h par jour jusqu'à extubation ou 7 jours maximum	Durée de ventilation	NS	5
<i>NRS = nourrisson, n = population, G = groupe, NaCl = sérum salé, g = gramme, EPPI = eau pour préparation injectable, NS = non statistiquement significatif</i>					

Tableau 11 : Récapitulatif des ECR évaluant un antibiotique

Références articles et pays	Population	Intervention et contrôle	Critère de jugement principal	Résultats	Score de Jadad
Pinto 2012 Brésil (125)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë -NRS < 12 mois -n = 184 -Hospitalisés	G1 : Azithromycine (10 mg/kg/j) G2 : Placebo -1 dose par jour pendant 7 jours	Durée d'hospitalisation et d'oxygénodépendance	NS (durée d'hospitalisation : p = 0,29, durée d'oxygénodépendance : p = 0,47)	3
Tahan 2007 Turquie (64)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë modéré à sévère -NRS ≤ 7 mois -n = 21 -Hospitalisés	G1 : Clarithromycine (15 mg/kg) G2 : Placebo -1 dose par jour PO pendant 3 semaines Possibilité d'association aux β2-mimétiques	Durée d'hospitalisation	Diminution statistiquement significative de la durée d'hospitalisation (51 vs 88 h, p < 0,05) en faveur du groupe clarithromycine	4
<i>NRS = nourrisson, n = population, G = groupe, g = gramme, h = heure, vs = versus, NS = non statistiquement significatif</i>					

8.Sulfate de magnésium nébulisé

Le sulfate de magnésium (MgSO₄) nébulisé avec du salbutamol et/ou du NaCl 0,9% ne diminuait pas le score de Wang 4 h après traitement comparé aux nébulisations de salbutamol avec NaCl 0,9% (3,4 IC 95% [2,4 - 4,3] vs 4,7 IC 95% [3,8 - 5,7] vs 4,0 IC 95% [3,2 - 4,3]) (110) (tableau 12).

9.Techniques de nébulisation

Aucune différence sur la diminution du score de Wang et al. n'était observée entre les groupes recevant une nébulisation alternative par masque facial ou entonnoir de Hood dans une étude de 49 nourrissons hospitalisés (84) (tableau 13).

10.Kinésithérapie respiratoire

Deux études évaluaient la kinésithérapie respiratoire en hospitalisation (101,127) (tableau 14).

L'accélération du flux expiratoire (101) et l'expiration lente prolongée (127) étaient évaluées avec des techniques de toux assistée. Il n'y avait pas de différence significative sur la durée d'hospitalisation des patients soignés par accélération du flux expiratoire en association à la DRP ou par la DRP seule (hazard ratio = 1,09, IC 95% [0,91 – 1,31], p = 0,33) (101). L'expiration lente prolongée permettait une diminution statistiquement significative du score de Wang et al. à 30 min (p = 0,02) mais pas à 120 min dans une étude qui ne précisait pas son critère de jugement principal (127).

Tableau 12 : Récapitulatif des ECR évaluant le sulfate de magnésium

Références articles et pays	Population	Intervention et contrôle	Critère de jugement principal	Résultats	Score de Jadad
Kose 2014 Turquie (110)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë modérée -NRS âgés de 1 à 24 mois -n = 56 -Service des urgences	G1 : Salbutamol (0,15 mg/kg) + NaCl 0,9% nébulisé G2 : MgSO4 (150 mg) + NaCl 0,9% nébulisé G3 : Salbutamol (0,15 mg/kg) + MgSO4 (150 mg) + NaCl 0,9% nébulisé - 2 doses à 30 min d'intervalle	Non précisé	Score de Wang non diminué dans le groupe 3 à 4h comparé au groupe 2 (3,4 IC 95% [2,4 - 4,3] vs 4,7 IC 95% [3,8 - 5,7] vs 4,0 IC 95% [3,2 - 4,3], p < 0,05)	2
<i>NRS = nourrisson, n = population, G = groupe, NaCl = sérum salé, MgSO4 = sulfate de magnésium, vs = versus, NS = non statistiquement significatif</i>					

Tableau 13 : Récapitulatif des ECR évaluant un mode d'administration

Références article et pays	Population	Intervention et contrôle	Critère de jugement principal	Résultats	Score de Jadad
Amirav 2005 Israël (84)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë -NRS âgés de 1 à 24 mois -n = 49 -Hospitalisés	G1 : Adrénaline 1,5 mg + NaCl 3% (EH) puis NaCl 0,9% (MF) G2 : NaCl 0,9% (MF) puis adrénaline (1,5 mg) + NaCl 3% (EH) G3 : Adrénaline 1,5 mg + NaCl 3% (MF) puis NaCl 0,9% (EH) G4 : NaCl 0,9% (EH) puis adrénaline 1,5 mg + NaCl 3% (MF) -3 nébulisations par jour jusqu'à la sortie	Diminution du score de Wang et al.	NS	4
<i>NRS = nourrisson, n = population, G = groupe, NaCl = sérum salé, g = gramme, EH = enceinte de Hood, MF = masque facial, NS = non statistiquement significatif</i>					

Tableau 14 : Récapitulatif des ECR évaluant la kinésithérapie respiratoire

Référence article et pays	Population	Intervention et contrôle	Critère de jugement principal	Résultats	Score de Jadad
Gajdos 2010 France (101)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë sévère -NRS de 15 jours à 24 mois -n = 496 -Hospitalisés	G1 : Kinésithérapie respiratoire (accélération du flux expiratoire, toux assistée) et DRP 3 fois par jour G2 : DRP seule 3 fois par jour	Durée d'hospitalisation jusqu'à guérison	NS (p = 0,33)	5
Postiaux 2011 Belgique (127)	-1 ^{er} épisode de bronchiolite aiguë légère à modérée (Wang > 2) -NRS < 12 mois -n = 20 -Hospitalisés	G1 : NaCl 3% nébulisé seule G2 : NaCl 3% nébulisé + kinésithérapie respiratoire (expiration lente prolongée, toux provoquée) pendant 10 à 15 min, une fois par jour jusqu'à la sortie -Salbutamol + NaCl 3% nébulisés à 8 l/min dans les 2 groupes	Non précisé	Amélioration significative en faveur de G2 vs G1 à 30 min pour le score de Wang et al. (3,6 vs 5,1, p = 0,02), le tirage (0,8 vs 1,2, p = 0,05), la FR (1,3 vs 2,0, p = 0,001), la FC (135 vs 150, p < 0,001) NS à 150 min pour le Score de Wang et al. (p = 0,21), le tirage (p = 0,06), la FR (p = 0,35), la FC (p = 0,34)	4
<p><i>NRS = nourrisson, n = population, G = groupe, DRP = désobstruction rhinopharyngée, min = minute, l = litre vs = versus, NS = non statistiquement significatif, FR = fréquence respiratoire, FC = fréquence cardiaque</i></p>					

Discussion

Notre revue de la littérature a inclus 70 références dont 28 ont rapporté une efficacité des interventions sur les critères de jugements sélectionnés.

La plupart des essais sur les bronchodilatateurs et les corticostéroïdes, per os, IM, IV ou nébulisés, en ambulatoire ou en hospitalisation, n'ont pas révélé d'efficacité clinique pertinente sur la durée ou le taux d'hospitalisation, l'amélioration des scores cliniques ou de la SpO₂. Ces résultats sont en accord avec la littérature et les recommandations internationales (1,4,15,61,71–73,146–153).

Dans une large étude hospitalière parue en 2013, l'association de dexaméthasone per os au salbutamol nébulisé permettait une réduction de la durée d'hospitalisation moyenne d'environ 9 h soit 31%, par rapport au placebo (18,6 h IC 95% [14.9 - 23.1] vs 27,1 h, IC 95% [21,8 - 33,8]) (82). La méta-analyse de Fernandes et al., qui n'incluait pas cette étude, retrouvait le même résultat et concluait que cette différence n'était pas cliniquement significative (61). Compte tenu de la durée d'hospitalisation habituelle de la BAN et de sa prévalence importante, les conclusions de cette méta-analyse sont discutables. Aucun autre essai, répondant à nos critères de sélection, n'évaluait cette association sur la durée d'hospitalisation. En outre, il faut souligner que les nourrissons, inclus dans cette étude avaient un antécédent d'eczéma ou un antécédent parental d'asthme diagnostiqué et présentaient une bronchiolite modérée à sévère. Par conséquent, d'autres études chez les nourrissons avec ou sans terrain atopique sont nécessaires pour pouvoir employer cette association en pratique courante.

Dans une seule étude, également incluse dans la revue de Gadomski et al. (73), les β 2-mimétiques permettaient une amélioration de la SpO₂ chez les nourrissons de moins d'un an hospitalisés (107). Des études complémentaires semblent donc nécessaires dans cette population.

Parmi les études sur les β 2-mimétiques, seule une étude définissait le taux d'hospitalisation comme son critère de jugement principal et ne trouvait pas d'efficacité (128). La portée de nos résultats est donc modeste. La revue de Gadomski et al. (73) incluait dans ses résultats de nombreuses autres études (86,100,104,124,132,154–156). Cependant, ces études n'étaient pas conçues pour mettre en évidence une différence sur ce critère de jugement. D'autres ECR ayant pour critère de jugement principal le taux d'hospitalisation sont donc nécessaires.

Contrairement aux résultats de la revue Gadomski et al. (73), les ECR sélectionnés par notre revue ne retrouvaient pas d'amélioration des scores cliniques au service des urgences. Des ECR, inclus par la revue Gadomski et al. (73), retrouvaient une amélioration des scores cliniques à court terme (155,157,158). Néanmoins, la population de ces 3 études ne correspondait pas à nos critères d'inclusion (enfants de plus de 24 mois, antécédents de bronchiolite non précisé, critères d'inclusion mal définis). L'utilité des bronchodilatateurs dans l'asthme est avérée (159,160). L'inclusion d'enfants asthmatiques connus pour répondre aux bronchodilatateurs peut biaiser les résultats en surestimant l'effet des bronchodilatateurs sur la bronchiolite.

Enfin, les études évaluant la durée de résolution des symptômes en ambulatoire n'ont testé que le salbutamol oral. Il est donc impossible de généraliser ces résultats aux bronchodilatateurs nébulisés.

Dans une étude réalisée en ambulatoire sur 800 nourrissons, l'association d'adrénaline nébulisée à une corticothérapie PO réduisait le taux d'hospitalisation au 7^{ème} jour par rapport au placebo (126). L'interprétation des résultats dans cette étude testant plusieurs interventions simultanément est difficile car l'interaction entre les traitements n'a pas été anticipée lors de la conception de l'étude. Même si ce résultat n'était plus significatif après ajustement, d'autres études sur cette association sont nécessaires pour évaluer l'efficacité, les effets secondaires et l'applicabilité de cette association dans la bronchiolite.

Par ailleurs, notre revue retrouve une amélioration de la SpO₂ précoce et transitoire chez les patients se présentant au service des urgences et recevant des nébulisations d'adrénaline (78,117). Cette intervention au service des urgences et *a fortiori* en ambulatoire paraît peu pertinente en pratique courante compte tenu du caractère transitoire de l'amélioration, de la surveillance et des effets indésirables potentiels induits par les nébulisations d'adrénaline.

Contrairement à nos résultats, la revue Cochrane de Hartling et al. concluait à une réduction du taux d'hospitalisation en faveur de l'adrénaline nébulisée comparée au placebo le jour de la visite aux urgences, mais pas globalement (72). Cinq essais contribuaient à ce résultat dont 4 sont inclus dans notre revue (86,117,126,128). Le taux d'hospitalisation était le critère de jugement principal dans seulement 2 essais (126,128). Nous n'avons donc pas pris en compte les résultats des études n'évaluant pas ce critère pour formuler nos conclusions (86,117).

Selon une étude récente, de très bonne qualité méthodologique, sur 185 nourrissons, l'adrénaline nébulisée avec du sérum salé hypertonique à 3% diminuerait la durée d'hospitalisation d'environ un jour à partir du 4^{ème} jour (97). Le nombre d'hospitalisations prolongées (> 4 jours) était significativement plus important dans le groupe placebo. Il s'agit du premier ECR conçu pour évaluer l'efficacité de cette association thérapeutique dans la bronchiolite aiguë modérée. Trois autres études non construites pour évaluer cette association thérapeutique ont également été incluses dans notre revue (116,119,139). Les nébulisations d'adrénaline avec du NaCl à 3% y diminuaient de façon équivalente la durée d'hospitalisation. Toutefois, ces résultats doivent être interprétés avec précaution dans les lieux où la durée d'hospitalisation habituelle n'excède pas 3 jours.

Les nébulisations de sérum salé hypertonique seul ou en association induisaient des effets favorables dans 11 études sur 21 incluses (83,98,108,112,114–116,119,131,139,144).

Le sérum salé hypertonique, en l'absence d'association protocolisée à un bronchodilatateur, diminuait la durée d'hospitalisation dans deux études de forte

puissance (112,115) sur quatre (81,122). Ces résultats contradictoires peuvent être induits par une durée d'hospitalisation moyenne très courte (< 2 jours) (122) et la qualité méthodologique médiocre (81) dans les deux autres études.

L'association à un β 2-mimétique nébulisé n'entraînait pas de résultat concluant sur la durée d'hospitalisation. Un seul ECR, de puissance modérée, obtenait des résultats en faveur de cette association sans impact pour la pratique courante puisque la durée d'hospitalisation moyenne dépassait 6 jours (114).

Les autres revues et méta-analyses montraient que le sérum salé hypertonique réduisait la durée d'hospitalisation comparé au placebo (66,161–163). Il s'agissait cependant de résultats « poolés », incluant des ECR évaluant le sérum salé hypertonique seul, et en association avec de l'adrénaline ou du salbutamol. A notre connaissance, notre revue est la seule à évoquer la possible supériorité de l'association à l'adrénaline comparée au salbutamol. Une analyse quantitative concernant ces sous-groupes serait intéressante.

Au service des urgences, le sérum salé hypertonique nébulisé réduisait le taux d'hospitalisation (28,9% vs 42,6%, $p = 0,01$). Cette efficacité est basée sur une seule étude de bonne qualité méthodologique, large et multicentrique (144). Contrairement aux autres revues, de nombreux autres essais n'ont pas été analysés sur ce critère dans notre revue car il ne s'agissait pas du critère de jugement principal. Nos conclusions sont malgré tout similaires à celles des autres revues et méta-analyses (161,162). La revue Cochrane de Zhang et al. trouvait une réduction significative de 20% du risque d'hospitalisation (RR : 0,80 IC [0,67 - 0,96], $p = 0,01$) (161). L'efficacité y était supérieure dans les essais où le statut virologique était disponible et dans les essais avec administration de doses multiples (≥ 3 doses). Les études avec faible risque de biais de sélection ne montraient pas de différence.

En ambulatoire, notre revue met en évidence l'amélioration du score clinique par les nébulisations de sérum salé hypertonique avec bronchodilatateur sans impact sur la prise en charge ni différence sur le taux d'hospitalisation (108,131). Néanmoins, ce dernier paramètre n'était évalué que dans une seule étude de petite taille en association avec des nébulisations de terbutaline (131). Cette seule étude ne permet donc pas d'infirmer la pertinence clinique de ce traitement. D'autres études avec de plus grands effectifs sont ainsi nécessaires afin d'évaluer le taux d'hospitalisation ou le taux de guérison des nébulisations de sérum salé hypertonique en association avec un bronchodilatateur.

Notre revue ne trouve pas d'amélioration des scores cliniques ni aux urgences, ni en hospitalisation lorsque le sérum salé hypertonique à 3% est nébulisé seul ou en association avec un bronchodilatateur autre que l'adrénaline. En revanche, l'association de sérum salé hypertonique avec de l'adrénaline, en nébulisation, améliore ces scores en hospitalisation (83,116,119,139) mais pas dans les premières heures de traitement (143). Ces résultats sont concordants avec ceux de la méta-analyse Cochrane Zhang et al. (161).

Peu d'essais sur les antibiotiques, les antiviraux, le sulfate de magnésium, les diurétiques, les antagonistes des récepteurs des leucotriènes, la kinésithérapie respiratoire et les techniques de nébulisation ont été inclus dans notre revue. En effet, la plupart des études sur ces thérapies présentaient un biais de sélection et/ou ne répondaient pas à nos critères de sélection. La majorité des études incluses ne retrouvaient pas d'efficacité ayant une pertinence clinique. Les revues de la littérature parues sur ces traitements confirment nos résultats même si elles portaient sur des populations différentes (65,65,71,146,147,164,165). De même, les recommandations internationales ne recommandent pas ces traitements (1,4,15). Néanmoins, compte tenu du faible nombre d'études incluses, des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ces résultats dans notre population.

Un essai, de qualité méthodologique modérée, sur 21 nourrissons de moins de 7 mois, hospitalisés pour BAN sévère à modérée, montrait que la clarithromycine (15 mg/kg/j PO pendant 3 semaines) diminuait la durée d'hospitalisation d'environ 37 h ainsi que la durée d'oxygénothérapie, d'hydratation intraveineuse et le besoin en β 2-mimétiques (64). Le traitement était prodigué durant 3 semaines dans cet ECR. Cette durée est à évaluer puisqu'elle permet une sortie d'hospitalisation à moins de 2,5 jours. De plus, l'association aux β 2-mimétiques n'a pas été évaluée. D'autres études sur de plus grandes populations sont nécessaires pour conclure à une efficacité de cet antibiotique dans la BAN.

Seulement deux études hospitalières ont été incluses dans notre revue sur la kinésithérapie par accélération du flux expiratoire ou expiration lente prolongée, chez des nourrissons atteints de bronchiolite aiguë (101,127). Le caractère très transitoire (< 2 h) de l'amélioration clinique retrouvée par Postiaux et al. ne semble pas pertinent dans la pratique, sauf peut-être en traitement ponctuel, pour améliorer le confort d'un nourrisson sur le plan respiratoire. Comme la revue de Roqué i figuls et al., nous ne retrouvons donc pas d'efficacité probante pour la kinésithérapie dans la BAN en hospitalisation (165). Néanmoins, d'autres études hospitalières seraient nécessaires pour confirmer nos résultats. Par ailleurs, des études en ambulatoire sur des nourrissons de moins de 24 mois atteints d'un 1^{er} ou 2^{ème} épisode de bronchiolite aiguë sont nécessaires. De plus, aucun essai évaluant la kinésithérapie par percussion et vibration thoracique n'a été inclus dans notre revue. La revue réalisée en 2016 ne trouvait pas d'efficacité de ces techniques (165).

Une méta-analyse sur l'efficacité du surfactant, thérapie non étudiée dans notre revue, chez 79 nourrissons présentant une BAN sévère avec ventilation mécanique soulignait une diminution de la durée de séjour en soins intensifs et la nécessité d'études complémentaires pour valider ces résultats (166).

Un ECR publié par Schreiber et al. en 2016, démontrait l'avantage des DRP sur la saturation en oxygène chez 133 nourrissons de moins d'un an hospitalisés pour bronchiolite aiguë en comparaison aux soins de support seuls. Cet essai ne

correspondait pas à nos critères d'inclusion (antécédents de bronchiolite non précisés) (53).

A notre connaissance, il s'agit de la première revue de la littérature sur les interventions thérapeutiques couramment employées chez les nourrissons de moins de deux ans présentant un premier ou un deuxième épisode de bronchiolite aiguë. De plus, la qualité méthodologique de notre étude est un de ses principaux points forts. Deux chercheurs ont effectué les inclusions des études de manière indépendante. Toutes les interventions incluses utilisaient des critères cliniques centrés sur le patient. Le score de validité de Jadad a été évalué pour chaque étude. La revue inclut des ECR réalisés dans différents sites de prise en charge (hôpital, service des urgences et ambulatoire) dans des pays en voies de développement ainsi que dans des pays industrialisés. Peu d'études portaient sur des patients avec une forme sévère de BAN, oxygènodépendants ou intubés. Il est donc délicat d'extrapoler nos résultats à ce type de patients ou aux patients présentant des comorbidités, car ceux-ci ont été exclus de notre revue.

Comme dans toute revue de la littérature, il existe un biais de publication dans notre revue. De plus, nous n'avons inclus que les études publiées en anglais ou en français, trouvées dans les bases de données Pubmed, Cochrane Library et Web of Science. Ainsi, une des limites de notre revue est d'avoir potentiellement manqué des études incluses uniquement dans d'autres bases de données. De plus, l'hétérogénéité des critères de jugement utilisés, leur non-précision fréquente (21%) et l'hétérogénéité des populations dans les études incluses ne permettent pas de tirer des conclusions solides pour la pratique. Une autre limite de notre revue est le fait de ne pas avoir réalisé une méta-analyse des résultats.

Il n'existe pas actuellement de gold standard pour les scores cliniques de la BAN, principal critère de jugement employé dans les études incluses. Par ailleurs, les scores cliniques existants ne peuvent être considérés comme un moyen fiable d'évaluation. En effet, il n'y aurait pas de corrélation entre le RDAI à l'entrée et la durée d'hospitalisation dans la BAN (167). De plus, le degré de changement du RDAI prédictif d'un changement clinique significatif n'a pas été déterminé (168). Il a été fixé arbitrairement à 4 points par Corneli et al. (169). Ce score ne prend pas en compte les besoins en oxygène qui seraient un facteur important de la durée d'hospitalisation (56,169). En outre, le score clinique peut changer d'un instant à l'autre selon la position ou l'agitation du nourrisson (4). Dans notre revue, l'amélioration statistique des scores cliniques dans la plupart des études n'était pas suffisante pour avoir une pertinence clinique et entraîner une modification de prise en charge (83,90,92,98,102,107,108,111,114–116,119,127,130–132,134,139).

La plupart des essais inclus dans notre revue avaient des durées d'hospitalisation supérieures à 3 jours. Ils sont intéressants pour des pays tels que la France où la durée d'hospitalisation moyenne pour BAN a été estimée à 4,3 jours. En revanche, ils ne sont pas généralisables aux pays dont la durée d'hospitalisation prévisible est

inférieure à 3 jours. Par exemple, aux Etats-Unis où la durée moyenne d'hospitalisation pour BAN a été estimée à 2,5 jours (14).

De plus, la décision d'hospitaliser est prise après l'intervention thérapeutique. L'administration de traitements supplémentaires est souvent laissée à la discrétion du médecin sans connaître le traitement administré au cours de l'étude. Donc, ce critère de jugement dépend aussi de l'effet d'autres traitements.

De même, la durée d'hospitalisation peut être influencée par de multiples facteurs autres que l'état clinique du patient, tels que l'étiologie virale, les conditions socio-économiques, l'organisation du système de santé (publique ou privée) ou encore le pays de prise en charge car les critères de sortie d'hospitalisation ne sont pas uniformisés. Bien que la randomisation évite ce genre de biais, ces facteurs intercurrents compliquent l'interprétation de ces critères de jugement.

Notre revue comporte peu d'études réalisées en ambulatoire (hors service des urgences) évaluant des thérapeutiques correspondant à la pratique courante en médecine générale (salbutamol PO, nébulisation à domicile). Aucune étude en ambulatoire n'étudiait un bronchodilatateur ou un corticoïde administré par une chambre d'inhalation. De même, nous n'avons trouvé aucune étude évaluant les soins de soutien tel que la désobstruction rhinopharyngée, principal soin recommandé en ambulatoire (1). Or, la très grande majorité des BAN est prise en charge en ambulatoire (24). Ainsi, il paraît indispensable de réaliser des ECR en ambulatoire évaluant des thérapeutiques cohérentes avec la pratique clinique en médecine générale.

Conclusion

I. Perspectives de recherche

1. Des études sont nécessaires pour évaluer l'efficacité des bronchodilatateurs administrés grâce à une chambre d'inhalation ou du sérum salé hypertonique nébulisé, en ambulatoire, sur des critères de jugement pertinents tels que le taux d'hospitalisation ou la durée de résolution des symptômes. L'innocuité, la faisabilité et le coût des nébulisations de sérum salé hypertonique à domicile doivent être évalués.
2. De larges ECR méthodologiquement conçus pour évaluer l'association des bronchodilatateurs avec du sérum salé hypertonique en nébulisation ou de la dexaméthasone PO permettraient d'étayer les résultats existants, en ambulatoire, au service des urgences ou en hospitalisation. L'association de l'adrénaline nébulisée aux corticoïdes systémiques devrait être étudiée en hospitalisation.
3. L'évaluation des différentes techniques de kinésithérapie respiratoire (accélération du flux expiratoire, expiration lente prolongée...) est nécessaire en ambulatoire. D'autres études hospitalières évaluant les techniques d'expiration lente prolongée associées à des nébulisations de bronchodilatateur ou de sérum salé hypertonique sont nécessaires pour confirmer les résultats existants.
4. Les futurs ECR devraient utiliser des méthodologies standardisées notamment sur le critère de jugement principal utilisé. Ce dernier devrait être systématiquement précisé *a priori* dans la description de la méthode. Les populations incluses dans les futurs ECR et revues de littérature devraient être décrites avec précision. L'existence ou non d'un antécédent de dyspnée sifflante, de comorbidités cardiopulmonaires, ou encore la sévérité des nourrissons inclus devraient être définies en notifiant explicitement leur exclusion ou leur inclusion.
5. L'élaboration d'un score clinique composite comprenant la SaO₂, la FR, l'évaluation du tirage et des sibilants, simple à effectuer en pratique et reproductible serait intéressante. De plus, l'évaluation de la fréquence de mesure et de la pertinence clinique des modifications de ce score permettrait d'uniformiser les résultats des études sur la BAN.
6. La réalisation d'une méta-analyse sur la base de nos résultats paraît envisageable compte tenu du nombre d'ECR inclus, notamment concernant les traitements par β 2-mimétiques, adrénaline, sérum salé hypertonique ou corticoïdes.

II. Implications cliniques.

1. Il n'existe pas de preuve suffisante de l'efficacité des bronchodilatateurs (β 2-mimétique, anticholinergique, adrénaline) utilisés seuls quel que soit le mode de prise en charge (ambulatoire, urgences ou hospitalisation) dans la bronchiolite aiguë du nourrisson (1^{er} ou 2^{ième} épisode) sur des critères cliniques pertinents (temps de résolution des symptômes, taux d'hospitalisation, durée d'hospitalisation, amélioration cliniquement significative du score clinique)

2. Le sérum salé hypertonique nébulisé pourrait permettre de diminuer la durée d'hospitalisation. Il n'existe pas de preuve de son efficacité (hors association) en ambulatoire ou au service des urgences.

3. L'association de l'adrénaline avec du sérum salé hypertonique en nébulisation paraît être efficace pour réduire la durée d'hospitalisation si celle-ci est d'une durée prévisible supérieure à 3 jours. Les résultats d'un large ECR au service des urgences montrant une réduction du taux d'hospitalisation en faveur des nébulisations de sérum salé hypertonique avec du salbutamol doivent être dupliqués et confirmés aux urgences et en ville (144). Par ailleurs, l'association de corticoïdes PO avec un bronchodilatateur paraît prometteuse pour réduire la durée d'hospitalisation dans la BAN modérée à sévère chez les nourrissons ayant un terrain atopique.

4. L'utilisation d'adrénaline nébulisée aux services des urgences ne paraît pas être pertinente compte tenu du caractère purement transitoire de l'amélioration retrouvée.

5. Nos résultats ne soutiennent pas l'utilisation de la kinésithérapie respiratoire par des techniques d'accélération du flux expiratoire ou d'expiration lente prolongée en hospitalisation.

6. L'utilisation d'enceinte de Hood paraît avoir une meilleure tolérance que le masque facial sans répercussion avérée sur l'efficacité des nébulisations. Son utilisation pourrait donc être élargie dans la BAN en hospitalisation ou aux urgences. L'efficacité de ce dispositif nécessite d'être étayée par des études supplémentaires.

7. Il n'y a pas de preuve pour supporter l'utilisation du furosémide, du sulfate de magnésium ou du montélukast dans la BAN.

8. Nos résultats ne sont pas applicables chez les nourrissons présentant des comorbidités. Or, les comorbidités cardiopulmonaires sont un facteur de risque de BAN grave. Une revue de la littérature dans cette population particulière serait intéressante.

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt en relation avec cet article.

ANNEXES

Score clinique modifié de de Boeck et al. et Tal et al. (95,122,139,140)

Score	0	1	2	3
FR	≤ 30	31-45	46-60	>60
Sibilants	Aucun	En fin d'expiration, audibles au stéthoscope uniquement	Pendant toute l'expiration et l'inspiration, audibles au stéthoscope uniquement	A l'expiration et l'inspiration, audibles sans stéthoscope
Signes de lutte	Aucun	Battement des ailes du nez	Tirage sus-sternal	Tirage sus-sternal et intercostal et sous-costal
SaO ₂	≥ 95% en air ambiant	90-94%	85-89%	<85%
SaO ₂ : Saturation en oxygène, FR : Fréquence respiratoire				

Score clinique de Bierman et Pierson, modifié comme Tal et al. (90,145,170)

Score		0	1	2	3
FR	< 6 mois	< 40	40 - 55	56 -70	> 70
	> 6 mois	< 30	30 - 45	46 -60	> 60
Sibilants		Aucun	En fin d'expiration	A l'inspiration et l'expiration avec stéthoscope	Audibles en inspiration et expiration
Tirage		Aucun	+	++	+++
Supplémentation en O2 (en %)		Aucun	21 - 28	29 -35	> 35
FR : Fréquence respiratoire					

Score BSS modifié (106)

Score	0	1	2	3
FR	<40	40-50	50-60	>60
Auscultation	Claire	Sibilants ou ronchi en fin d'expiration	Sibilants et/ou ronchi pendant toute l'expiration	Sibilants ou ronchi à l'inspiration et/ou à l'expiration
Signes de lutte	Aucun/modéré	Tirage intercostal, sous-costal	Sous-costal, intercostal, supraclaviculaire	Global
SaO2	≥ 95% en air ambiant	92 à 94% en air ambiant	90 à 95% ou < 40% FiO2	< 90% ou > 40% FiO2
Conscience	Réveillé et alerte	Irritable mais consolable	Irritable et inconsolable	Léthargique
SaO2 : Saturation en oxygène, FiO2 : Fraction d'oxygène inspiré				

Score clinique de Shuch et al. (132)

Score	0	1	2	3
Sibilants	Aucun	En fin d'expiration uniquement	Pendant toute l'expiration et \pm à l'inspiration, audibles au stéthoscope uniquement	A l'expiration et l'inspiration, audibles sans stéthoscope
Signes de lutte	Aucun	Tirage intercostal minime	Tirage modéré avec tirage sus-sternal	Tirage sévère avec battement des ailes du nez

Score de Wainwright et al. (138)

Score	0	1	2	
Signes de lutte	Aucun	Minimes à modérés	Sévères	Chaque score a été multiplié par un facteur pondéral pour obtenir le score d'effort respiratoire : <ul style="list-style-type: none"> - Tirage intercostal : x1 - Tirage sous-costal : x 1 - Tirage sus-sternal : x 1,5 - Battement des ailes du nez : x 1,5
Score d'effort respiratoire	Léger (de 0 à 4,9)	Modéré (de 5,0 à 8,9)	Sévère (de 9,0 à 12,0)	
SaO2	95 - 100%	90 - 94%	< 90%	
FR	Dans les 2 DS de la moyenne pour leur âge	2 à 3 DS au-dessus ou au-dessous de la moyenne pour leur âge	> 3 DS de la moyenne pour leur âge	
<p align="center">Score total de sévérité de Wainwright calculé sur la somme du score d'effort respiratoire, de la SaO2 et de la FR :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Léger : score total < 2 - Modéré : score total entre 2 et 3 - Sévère : score total > 3 				
<p>SaO2 : Saturation en oxygène, DS : Déviation standard</p>				

Score clinique YALE OBSERVATION SCALE (78)

Examen clinique	Normal (1 point)	Modéré (3 points)	Sévère (5 points)
Qualité des pleurs	Forts, tonalité normale ou content, ne pleure pas	Gémissement ou sanglots	Faible ou plaintif ou tonalité aiguë
Réaction à la stimulation parentale	Pleure brièvement puis s'arrête ou content et ne pleure pas	Pleurs intermittents	Pleurs incessants ou inconsolable
Conscience	Si éveillé, reste éveillé, si endormi et stimulé, se réveille rapidement	Ferme brièvement les yeux ou éveillable par stimulation prolongée	S'endort ou ne se réveille pas
Contact social	Sourire ou alerte (< 2 mois)	Sourire bref ou alerte brève (< 2 mois)	Non souriant, visage anxieux, ou pas alerte (< 2 mois)
Coloration	Rosée	Extrémités pâles ou acrocyanose	Pâle ou cyanosé ou marbré ou grisâtre
Hydratation	Peau et yeux normaux, muqueuses humides	Peau et yeux normaux, muqueuses légèrement sèches	Pli cutané et muqueuses sèches et/ou yeux enfoncés

Score total sur 30, permettant de classer l'état clinique en :

- Léger : score total entre 7 et 15
- Modéré : score total entre 16 et 30
- Sévère : score total > 30

Score de Westley et al. (129)

Niveau de conscience	Normal (sommeil inclus)	0
	Désorienté	5
Cyanose	Aucune	0
	Si agitation	4
	Au repos	5
Stridor	Aucun	0
	Si agitation	1
	Au repos	2
Flux d'air	Normal	0
	Diminué	1
	Fortement diminué ou absent	2
Tirage	Aucun	0
	Léger	1
	Modéré	2
	Sévère	3
<ul style="list-style-type: none">- De 0 à 2 sur 17 points : léger- De 3 à 6 sur 17 points : modéré- ≥ 7 sur 17 points : sévère		

BIBLIOGRAPHIE

1. bronchio.pdf [Internet]. [cité 27 juill 2017]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/bronchio.pdf>
2. Iqbal SM. Management of acute viral bronchiolitis in children: Evidence beyond guidelines. *Sudan J Paediatr*. 2012;12(1):40-8.
3. Krilov LR, Harkness SH. Inactivation of respiratory syncytial virus by detergents and disinfectants. *Pediatr Infect Dis J*. juill 1993;12(7):582-4.
4. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics*. nov 2014;134(5):e1474-1502.
5. Hall CB, Weinberg GA, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, Schultz AF, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children less than 24 months of age. *Pediatrics*. août 2013;132(2):e341-348.
6. Freymuth F, Vabret A, Gouarin S, Petitjean J, Charbonneau P, Lehoux P, et al. [Epidemiology and diagnosis of respiratory syncytial virus in adults]. *Rev Mal Respir*. févr 2004;21(1):35-42.
7. Choi J, Lee GL. Common pediatric respiratory emergencies. *Emerg Med Clin North Am*. mai 2012;30(2):529-563, x.
8. Gilchrist S, Torok TJ, Gary HE, Alexander JP, Anderson LJ. National Surveillance For Respiratory Syncytial Virus, United States, 1985-1990. *J Infect Dis*. 1 oct 1994;170(4):986-90.
9. Ducharme FM. Management of acute bronchiolitis. *BMJ*. 6 avr 2011;342:d1658.
10. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 1 mai 2010;375(9725):1545-55.
11. Sung RY, Chan RC, Tam JS, Cheng AF, Murray HG. Epidemiology and aetiology of acute bronchiolitis in Hong Kong infants. *Epidemiol Infect*. févr 1992;108(1):147-54.
12. Cherian T, Simoes EA, Steinhoff MC, Chitra K, John M, Raghupathy P, et al. Bronchiolitis in tropical south India. *Am J Dis Child* 1960. sept 1990;144(9):1026-30.
13. Bronchiolitis-Associated Hospitalizations Among US Children, 1980-1996 | *Pediatrics* | JAMA | The JAMA Network [Internet]. [cité 28 juill 2017]. Disponible sur: <http://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/192009>
14. Hasegawa K, Tsugawa Y, Brown DFM, Mansbach JM, Camargo CA. Trends in bronchiolitis hospitalizations in the United States, 2000-2009. *Pediatrics*. juill 2013;132(1):28-36.
15. Friedman JN, Rieder MJ, Walton JM. Bronchiolitis: Recommendations for diagnosis, monitoring and management of children one to 24 months of age. *Paediatr Child Health*. nov

2014;19(9):485-91.

16. Moler FW, Ohmit SE. Severity of illness models for respiratory syncytial virus-associated hospitalization. *Am J Respir Crit Care Med.* avr 1999;159(4 Pt 1):1234-40.

17. Bialy L, Foisy M, Smith M, Fernandes RM. The Cochrane Library and the Treatment of Bronchiolitis in Children: An Overview of Reviews. *Evid-Based Child Health Cochrane Rev J.* 1 janv 2011;6(1):258-75.

18. Flores P, Mendes AL, Neto AS. A randomized trial of nebulized 3% hypertonic saline with salbutamol in the treatment of acute bronchiolitis in hospitalized infants. *Pediatr Pulmonol.* avr 2016;51(4):418-25.

19. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA.* 8 janv 2003;289(2):179-86.

20. Fleming DM, Pannell RS, Cross KW. Mortality in children from influenza and respiratory syncytial virus. *J Epidemiol Community Health.* juill 2005;59(7):586-90.

21. Grimprel E, Francois P, Olivier C, Fortier G, Thevenieau D, Pautard JC, et al. Epidémiologie clinique et virologique de la bronchiolite du nourrisson. Enquête nationale multicentrique (I). *Médecine Mal Infect.* 1 nov 1993;23:844-50.

22. Épidémiologie de la bronchiolite du nourrisson en France - ScienceDirect [Internet]. [cité 28 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929693X01801627>

23. doc_num.pdf [Internet]. [cité 29 juill 2017]. Disponible sur: http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=2321

24. 3-9eme-Journee_Bronchio_NPdc_01-06-2012_PC_épidémio.pdf [Internet]. [cité 29 juill 2017]. Disponible sur: http://www.reseau-bronchiolite-npdc.fr/wp-content/uploads/2012/07/3-9eme-Journee_Bronchio_NPdc_01-06-2012_PC_%C3%A9pid%C3%A9mio.pdf

25. Bronchiolite aiguë du nourrisson en France : bilan des cas hospitalisés en 2009 et facteurs de létalité. | Base documentaire | BDSP [Internet]. [cité 29 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.bdsp.ehesp.fr/Base/455687/>

26. Sannier N, Bocquet N, Timsit S, Cojocaru B, Wille C, Garel D, et al. [Assessing the cost of the first episode of bronchiolitis]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* sept 2001;8(9):922-8.

27. Che D, Caillère N, Jossier L. [Surveillance and epidemiology of infant bronchiolitis in France]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* mars 2008;15(3):327-8.

28. Simoes EAF. Environmental and demographic risk factors for respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease. *J Pediatr.* nov 2003;143(5 Suppl):S118-126.

29. Lanari M, Giovannini M, Giuffré L, Marini A, Rondini G, Rossi GA, et al. Prevalence of respiratory syncytial virus infection in Italian infants hospitalized for acute lower respiratory tract infections, and association between respiratory syncytial virus infection risk factors and disease severity. *Pediatr Pulmonol.* juin 2002;33(6):458-65.
30. Lanari M, Prinelli F, Adorni F, Di Santo S, Faldella G, Silvestri M, et al. Maternal milk protects infants against bronchiolitis during the first year of life. Results from an Italian cohort of newborns. *Early Hum Dev.* juin 2013;89 Suppl 1:S51-57.
31. Glezen WP, Paredes A, Allison JE, Taber LH, Frank AL. Risk of respiratory syncytial virus infection for infants from low-income families in relationship to age, sex, ethnic group, and maternal antibody level. *J Pediatr.* mai 1981;98(5):708-15.
32. Spencer N, Logan S, Scholey S, Gentle S. Deprivation and bronchiolitis. *Arch Dis Child.* janv 1996;74(1):50-2.
33. McConnochie KM, Roghmann KJ. Parental smoking, presence of older siblings, and family history of asthma increase risk of bronchiolitis. *Am J Dis Child* 1960. août 1986;140(8):806-12.
34. National Institute of Child Health and Human Development Early Child Care Research Network. Child care and common communicable illnesses: results from the National Institute of Child Health and Human Development Study of Early Child Care. *Arch Pediatr Adolesc Med.* avr 2001;155(4):481-8.
35. Bordley WC, Viswanathan M, King VJ, Sutton SF, Jackman AM, Sterling L, et al. Diagnosis and testing in bronchiolitis: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med.* févr 2004;158(2):119-26.
36. [quelles_indications_aujourd'hui_pour_la_radio_du_thorax_-_medec.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-03/quelles_indications_aujourd'hui_pour_la_radio_du_thorax_-_medec.pdf) [Internet]. [cité 30 juill 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-03/quelles_indications_aujourd'hui_pour_la_radio_du_thorax_-_medec.pdf
37. Carsin A, Gorincour G, Bresson V, Oudyi M, David M, Mancini J, et al. [Chest radiographs in infants hospitalized for acute bronchiolitis: real information or just irradiation?]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* déc 2012;19(12):1308-15.
38. [Bronchiolite-Lignes-Directrices-2010-02-01.pdf](http://www.urgencehsj.ca/wp-content/uploads/Bronchiolite-Lignes-Directrices-2010-02-01.pdf) [Internet]. [cité 30 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.urgencehsj.ca/wp-content/uploads/Bronchiolite-Lignes-Directrices-2010-02-01.pdf>
39. Bronchiolitis in children: diagnosis and management | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng9/chapter/1-Recommendations#when-to-discharge>
40. McCulloh R, Koster M, Ralston S, Johnson M, Hill V, Koehn K, et al. Use of Intermittent vs Continuous Pulse Oximetry for Nonhypoxemic Infants and Young Children Hospitalized for Bronchiolitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* oct 2015;169(10):898-904.

41. Fares M, Mourad S, Rajab M, Rifai N. The use of C-reactive protein in predicting bacterial co-Infection in children with bronchiolitis. *North Am J Med Sci.* mars 2011;3(3):152-6.
42. Purcell K, Fergie J. Lack of usefulness of an abnormal white blood cell count for predicting a concurrent serious bacterial infection in infants and young children hospitalized with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J.* avr 2007;26(4):311-5.
43. Lowell DI, Lister G, Von Koss H, McCarthy P. Wheezing in infants: the response to epinephrine. *Pediatrics.* juin 1987;79(6):939-45.
44. Fernandes RM, Plint AC, Terwee CB, Sampaio C, Klassen TP, Offringa M, et al. Validity of bronchiolitis outcome measures. *Pediatrics.* juin 2015;135(6):e1399-1408.
45. Westley CR, Cotton EK, Brooks JG. Nebulized racemic epinephrine by IPPB for the treatment of croup: a double-blind study. *Am J Dis Child* 1960. mai 1978;132(5):484-7.
46. Pilly-2000.pdf [Internet]. [cité 31 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.test01.chirurgie-esthetique-nord.org/wp-content/uploads/2015/08/Pilly-2000.pdf>
47. Murray M, Webb MS, O'Callaghan C, Swarbrick AS, Milner AD. Respiratory status and allergy after bronchiolitis. *Arch Dis Child.* avr 1992;67(4):482-7.
48. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet Lond Engl.* 14 août 1999;354(9178):541-5.
49. Fjærli H-O, Farstad T, Rød G, Ufert GK, Gulbrandsen P, Nakstad B. Acute bronchiolitis in infancy as risk factor for wheezing and reduced pulmonary function by seven years in Akershus County, Norway. *BMC Pediatr.* 18 août 2005;5:31.
50. Broncho-alvéolites du nourrisson (193c) - Corpus Médical de la Faculté de Médecine de Grenoble [Internet]. [cité 31 juill 2017]. Disponible sur: <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/pedia/cardiopneuped/193c/lecon193c.htm#>
51. Singh AM, Moore PE, Gern JE, Lemanske RF, Hartert TV. Bronchiolitis to asthma: a review and call for studies of gene-virus interactions in asthma causation. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 janv 2007;175(2):108-19.
52. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med.* mai 2000;161(5):1501-7.
53. Schreiber S, Ronfani L, Ghirardo S, Minen F, Taddio A, Jaber M, et al. Nasal irrigation with saline solution significantly improves oxygen saturation in infants with bronchiolitis. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. mars 2016;105(3):292-6.
54. Bradley JP, Bacharier LB, Bonfiglio J, Schechtman KB, Strunk R, Storch G, et al. Severity of respiratory syncytial virus bronchiolitis is affected by cigarette smoke exposure and atopy.

Pediatrics. janv 2005;115(1):e7-14.

55. Bronchiolitis guideline.pdf [Internet]. [cité 10 août 2017]. Disponible sur: http://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/asset_library/Research/Clinical%20Effectiveness/Endorsed%20guidelines/Bronchiolitis%20in%20Children%20%28SIGN%29/Bronchiolitis%20guideline.pdf

56. Unger S, Cunningham S. Effect of oxygen supplementation on length of stay for infants hospitalized with acute viral bronchiolitis. *Pediatrics*. mars 2008;121(3):470-5.

57. Bronchiolitis of Infancy Discharge Study (BIDS): a multicentre, parallel group, double-blind, randomised controlled, equivalence trial with economic evaluation [Internet]. Disponible sur: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta19710/#/s1>

58. Bronchiolitis+in+Children_Aug2013.pdf [Internet]. [cité 4 nov 2017]. Disponible sur: http://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/0a3fd50040d03f4d96fbb40b897efc8/Bronchiolitis+in+Children_Aug2013.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=0a3fd50040d03f4d96fbb40b897efc8

59. González de Dios J, Ochoa Sangrador C, Grupo de revisión y panel de expertos de la Conferencia de Consenso del Proyecto aBREVIADo (BRonquiolitis-Estudio de Variabilidad, Idoneidad y ADecuación). [Consensus conference on acute bronchiolitis (I): methodology and recommendations]. *An Pediatr Barc Spain* 2003. mars 2010;72(3):221.e1-221.e33.

60. Turner T, Wilkinson F, Harris C, Mazza D, Health for Kids Guideline Development Group. Evidence based guideline for the management of bronchiolitis. *Aust Fam Physician*. juin 2008;37(6 Spec No):6-13.

61. Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Plint AC, Patel H, et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev*. 4 juin 2013;(6):CD004878.

62. Drysdale SB, Green CA, Sande CJ. Best practice in the prevention and management of paediatric respiratory syncytial virus infection. *Ther Adv Infect Dis*. avr 2016;3(2):63-71.

63. Ventre K, Randolph AG. Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev*. 24 janv 2007;(1):CD000181.

64. Tahan F, Ozcan A, Koc N. Clarithromycin in the treatment of RSV bronchiolitis: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur Respir J*. janv 2007;29(1):91-7.

65. Farley R, Spurling GKP, Eriksson L, Del Mar CB. Antibiotics for bronchiolitis in children under two years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 9 oct 2014;(10):CD005189.

66. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, Klassen TP. Nebulised hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 31 juill 2013;(7):CD006458.

67. Palivizumab, a Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, Reduces Hospitalization From Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Infants. *Pediatrics*. sept 1998;102(3):531-7.
68. Barben J, Hammer J. Current management of acute bronchiolitis in Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 11 janv 2003;133(1-2):9-15.
69. David M, Luc-Vanuxem C, Loundou A, Bosdure E, Auquier P, Dubus J-C. Application de la Conférence de consensus sur la bronchiolite aiguë du nourrisson en médecine générale : évolution entre 2003 et 2008. *Arch Pédiatrie*. 1 févr 2010;17(2):125-31.
70. Branchereau E, Branger B, Launay E, Verstraete M, Vrignaud B, Levieux K, et al. État des lieux des pratiques médicales en médecine générale en matière de bronchiolite et déterminants de prises en charge thérapeutiques discordantes par rapport aux recommandations de l'HAS. *Arch Pédiatrie*. 1 déc 2013;20(12):1369-75.
71. King VJ, Viswanathan M, Bordley WC, Jackman AM, Sutton SF, Lohr KN, et al. Pharmacologic treatment of bronchiolitis in infants and children: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med*. févr 2004;158(2):127-37.
72. Hartling L, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Johnson DW, Plint AC, et al. Epinephrine for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 15 juin 2011;(6):CD003123.
73. Gadomski AM, Scribani MB. Bronchodilators for bronchiolitis. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2014 [cité 12 nov 2017]. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001266.pub4/abstract>
74. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 1 janv 2015;4:1.
75. Haute Autorité de Santé - Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations [Internet]. [cité 26 nov 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_434715/fr/guide-d-analyse-de-la-litterature-et-gradation-des-recommandations
76. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. févr 1996;17(1):1-12.
77. Skjerven HO, Hunderi JOG, Brüggmann-Pieper SK, Brun AC, Engen H, Eskedal L, et al. Racemic Adrenaline and Inhalation Strategies in Acute Bronchiolitis. *N Engl J Med*. 2013;368:2286-93.
78. Ray MS, Singh V. Comparison of nebulized adrenaline versus salbutamol in wheeze associated respiratory tract infection in infants. *Indian Pediatr*. janv 2002;39(1):12-22.
79. Guerguerian AM, Gauthier M, Lebel MH, Farrell CA, Lacroix J. Ribavirin in ventilated

respiratory syncytial virus bronchiolitis. A randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* sept 1999;160(3):829-34.

80. Abul-Ainine A, Luyt D. Short term effects of adrenaline in bronchiolitis: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child.* avr 2002;86(4):276-9.

81. Everard ML, Hind D, Ugonna K, Freeman J, Bradburn M, Cooper CL, et al. SABRE: a multicentre randomised control trial of nebulised hypertonic saline in infants hospitalised with acute bronchiolitis. *Thorax.* déc 2014;69(12):1105-12.

82. Alansari K, Sakran M, Davidson BL, Ibrahim K, Alrefai M, Zakaria I. Oral dexamethasone for bronchiolitis: a randomized trial. *Pediatrics.* oct 2013;132(4):e810-816.

83. Al-Ansari K, Sakran M, Davidson BL, El Sayyed R, Mahjoub H, Ibrahim K. Nebulized 5% or 3% hypertonic or 0.9% saline for treating acute bronchiolitis in infants. *J Pediatr.* oct 2010;157(4):630-634, 634.e1.

84. Amirav I, Oron A, Tal G, Cesar K, Ballin A, Houry S, et al. Aerosol delivery in respiratory syncytial virus bronchiolitis: hood or face mask? *J Pediatr.* nov 2005;147(5):627-31.

85. Amirav I, Luder AS, Kruger N, Borovitch Y, Babai I, Miron D, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of montelukast for acute bronchiolitis. *Pediatrics.* déc 2008;122(6):e1249-1255.

86. Anil AB, Anil M, Saglam AB, Cetin N, Bal A, Aksu N. High volume normal saline alone is as effective as nebulized salbutamol-normal saline, epinephrine-normal saline, and 3% saline in mild bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol.* janv 2010;45(1):41-7.

87. Bar A, Srugo I, Amirav I, Tzverling C, Naftali G, Kugelman A. Inhaled furosemide in hospitalized infants with viral bronchiolitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Pediatr Pulmonol.* mars 2008;43(3):261-7.

88. Bentur L, Shoseyov D, Feigenbaum D, Gorichovsky Y, Bibi H. Dexamethasone inhalations in RSV bronchiolitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. juill 2005;94(7):866-71.

89. Berger I, Argaman Z, Schwartz SB, Segal E, Kiderman A, Branski D, et al. Efficacy of corticosteroids in acute bronchiolitis: short-term and long-term follow-up. *Pediatr Pulmonol.* sept 1998;26(3):162-6.

90. Bertrand P, Aranibar H, Castro E, Sánchez I. Efficacy of nebulized epinephrine versus salbutamol in hospitalized infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol.* avr 2001;31(4):284-8.

91. Cengizlier R, Saraçlar Y, Adalioğlu G, Tuncer A. Effect of oral and inhaled salbutamol in infants with bronchiolitis. *Acta Paediatr Jpn Overseas Ed.* févr 1997;39(1):61-3.

92. Chevallier B, Aegerter P, Parat S, Bidat E, Renaud C, Lagardère B. [Comparative study of nebulized sambutol against placebo in the acute phase of bronchiolitis in 33 infants aged 1 to 6

months]. Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr. janv 1995;2(1):11-7.

93. Chowdhury D, al Howasi M, Khalil M, al-Frayh AS, Chowdhury S, Ramia S. The role of bronchodilators in the management of bronchiolitis: a clinical trial. Ann Trop Paediatr. 1995;15(1):77-84.

94. Corneli HM, Zorc JJ, Mahajan P, Majahan P, Shaw KN, Holubkov R, et al. A multicenter, randomized, controlled trial of dexamethasone for bronchiolitis. N Engl J Med. 26 juill 2007;357(4):331-9.

95. De Boeck K, Van der Aa N, Van Lierde S, Corbeel L, Eeckels R. Respiratory syncytial virus bronchiolitis: a double-blind dexamethasone efficacy study. J Pediatr. déc 1997;131(6):919-21.

96. Dobson JV, Stephens-Groff SM, McMahon SR, Stemmler MM, Brallier SL, Bay C. The use of albuterol in hospitalized infants with bronchiolitis. Pediatrics. mars 1998;101(3 Pt 1):361-8.

97. Flores-González JC, Matamala-Morillo MA, Rodríguez-Campoy P, Pérez-Guerrero JJ, Serrano-Moyano B, Comino-Vazquez P, et al. Epinephrine Improves the Efficacy of Nebulized Hypertonic Saline in Moderate Bronchiolitis: A Randomised Clinical Trial. PloS One. 2015;10(11):e0142847.

98. Florin TA, Shaw KN, Kittick M, Yakscoe S, Zorc JJ. Nebulized hypertonic saline for bronchiolitis in the emergency department: a randomized clinical trial. JAMA Pediatr. juill 2014;168(7):664-70.

99. Gadomski AM, Aref GH, el Din OB, el Sawy IH, Khallaf N, Black RE. Oral versus nebulized albuterol in the management of bronchiolitis in Egypt. J Pediatr. janv 1994;124(1):131-8.

100. Gadomski AM, Lichenstein R, Horton L, King J, Keane V, Permutt T. Efficacy of albuterol in the management of bronchiolitis. Pediatrics. juin 1994;93(6 Pt 1):907-12.

101. Gajdos V, Katsahian S, Beydon N, Abadie V, de Pontual L, Larrar S, et al. Effectiveness of chest physiotherapy in infants hospitalized with acute bronchiolitis: a multicenter, randomized, controlled trial. PLoS Med. 28 sept 2010;7(9):e1000345.

102. Goebel J, Estrada B, Quinonez J, Nagji N, Sanford D, Boerth RC. Prednisolone plus albuterol versus albuterol alone in mild to moderate bronchiolitis. Clin Pediatr (Phila). avr 2000;39(4):213-20.

103. Grewal S, Ali S, McConnell DW, Vandermeer B, Klassen TP. A randomized trial of nebulized 3% hypertonic saline with epinephrine in the treatment of acute bronchiolitis in the emergency department. Arch Pediatr Adolesc Med. nov 2009;163(11):1007-12.

104. Gupta P, Aggarwal A, Gupta P, Sharma KK. Oral salbutamol for symptomatic relief in mild bronchiolitis a double blind randomized placebo controlled trial. Indian Pediatr. juill

2008;45(7):547-53.

105. Ho L, Collis G, Landau LI, Le Souef PN. Effect of salbutamol on oxygen saturation in bronchiolitis. *Arch Dis Child*. sept 1991;66(9):1061-4.

106. Jacobs JD, Foster M, Wan J, Pershad J. 7% Hypertonic Saline in Acute Bronchiolitis: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*. 1 janv 2014;133(1):e8-13.

107. Karadag B, Ceran O, Guven G, Dursun E, Ipek IO, Karakoc F, et al. Efficacy of salbutamol and ipratropium bromide in the management of acute bronchiolitis--a clinical trial. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 2008;76(3):283-7.

108. Khanal A, Sharma A, Basnet S, Sharma PR, Gami FC. Nebulised hypertonic saline (3%) among children with mild to moderately severe bronchiolitis--a double blind randomized controlled trial. *BMC Pediatr*. 10 sept 2015;15:115.

109. Klassen TP, Sutcliffe T, Watters LK, Wells GA, Allen UD, Li MM. Dexamethasone in salbutamol-treated inpatients with acute bronchiolitis: a randomized, controlled trial. *J Pediatr*. févr 1997;130(2):191-6.

110. Kose M, Ozturk MA, Poyrazoğlu H, Elmas T, Ekinçi D, Tubas F, et al. The efficacy of nebulized salbutamol, magnesium sulfate, and salbutamol/magnesium sulfate combination in moderate bronchiolitis. *Eur J Pediatr*. sept 2014;173(9):1157-60.

111. Kuyucu S, Unal S, Kuyucu N, Yilgor E. Additive effects of dexamethasone in nebulized salbutamol or L-epinephrine treated infants with acute bronchiolitis. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc*. oct 2004;46(5):539-44.

112. Kuzik BA, Al-Qadhi SA, Kent S, Flavin MP, Hopman W, Hotte S, et al. Nebulized hypertonic saline in the treatment of viral bronchiolitis in infants. *J Pediatr*. sept 2007;151(3):266-270, 270.e1.

113. Livni G, Rachmel A, Marom D, Yaari A, Tirosh N, Ashkenazi S. A randomized, double-blind study examining the comparative efficacies and safety of inhaled epinephrine and nasal decongestant in hospitalized infants with acute bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J*. janv 2010;29(1):71-3.

114. Luo Z, Liu E, Luo J, Li S, Zeng F, Yang X, et al. Nebulized hypertonic saline/salbutamol solution treatment in hospitalized children with mild to moderate bronchiolitis. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc*. avr 2010;52(2):199-202.

115. Luo Z, Fu Z, Liu E, Xu X, Fu X, Peng D, et al. Nebulized hypertonic saline treatment in hospitalized children with moderate to severe viral bronchiolitis. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. déc 2011;17(12):1829-33.

116. Mandelberg A, Tal G, Witzling M, Someck E, Hourì S, Balin A, et al. Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in hospitalized infants with viral bronchiolitis. *Chest*. févr

2003;123(2):481-7.

117. Menon K, Sutcliffe T, Klassen TP. A randomized trial comparing the efficacy of epinephrine with salbutamol in the treatment of acute bronchiolitis. *J Pediatr.* juin 1995;126(6):1004-7.

118. Mesquita M, Castro-Rodríguez JA, Heinichen L, Fariña E, Iramain R. Single oral dose of dexamethasone in outpatients with bronchiolitis: a placebo controlled trial. *Allergol Immunopathol (Madr).* avr 2009;37(2):63-7.

119. Miraglia Del Giudice M, Saitta F, Leonardi S, Capasso M, Niglio B, Chinellato I, et al. Effectiveness of nebulized hypertonic saline and epinephrine in hospitalized infants with bronchiolitis. *Int J Immunopathol Pharmacol.* juin 2012;25(2):485-91.

120. Mull CC, Scarfone RJ, Ferri LR, Carlin T, Salvaggio C, Bechtel KA, et al. A randomized trial of nebulized epinephrine vs albuterol in the emergency department treatment of bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* févr 2004;158(2):113-8.

121. Nenna R, Papoff P, Moretti C, De Angelis D, Battaglia M, Papasso S, et al. Seven percent hypertonic saline--0.1% hyaluronic acid in infants with mild-to-moderate bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol.* sept 2014;49(9):919-25.

122. Ojha AR, Mathema S, Sah S, Aryal UR. A comparative study on use of 3% saline versus 0.9% saline nebulization in children with bronchiolitis. *J Nepal Health Res Counc.* janv 2014;12(26):39-43.

123. Patel H, Platt RW, Pেকেles GS, Ducharme FM. A randomized, controlled trial of the effectiveness of nebulized therapy with epinephrine compared with albuterol and saline in infants hospitalized for acute viral bronchiolitis. *J Pediatr.* déc 2002;141(6):818-24.

124. Patel H, Gouin S, Platt RW. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral albuterol in infants with mild-to-moderate acute viral bronchiolitis. *J Pediatr.* mai 2003;142(5):509-14.

125. Pinto LA, Pitrez PM, Luisi F, de Mello PP, Gerhardt M, Ferlini R, et al. Azithromycin therapy in hospitalized infants with acute bronchiolitis is not associated with better clinical outcomes: a randomized, double-blinded, and placebo-controlled clinical trial. *J Pediatr.* déc 2012;161(6):1104-8.

126. Plint AC, Johnson DW, Patel H, Wiebe N, Correll R, Brant R, et al. Epinephrine and dexamethasone in children with bronchiolitis. *N Engl J Med.* 14 mai 2009;360(20):2079-89.

127. Postiaux G, Louis J, Labasse HC, Gerroldt J, Kotik A-C, Lemuhot A, et al. Evaluation of an alternative chest physiotherapy method in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Respir Care.* juill 2011;56(7):989-94.

128. Ralston S, Hartenberger C, Anaya T, Qualls C, Kelly HW. Randomized, placebo-controlled

trial of albuterol and epinephrine at equipotent beta-2 agonist doses in acute bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol.* oct 2005;40(4):292-9.

129. Richter H, Seddon P. Early nebulized budesonide in the treatment of bronchiolitis and the prevention of postbronchiolitic wheezing. *J Pediatr.* mai 1998;132(5):849-53.

130. Sanchez I, De Koster J, Powell RE, Wolstein R, Chernick V. Effect of racemic epinephrine and salbutamol on clinical score and pulmonary mechanics in infants with bronchiolitis. *J Pediatr.* janv 1993;122(1):145-51.

131. Sarrell EM, Tal G, Witzling M, Someck E, Hourri S, Cohen HA, et al. Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in ambulatory children with viral bronchiolitis decreases symptoms. *Chest.* déc 2002;122(6):2015-20.

132. Schuh S, Canny G, Reisman JJ, Kerem E, Bentur L, Petric M, et al. Nebulized albuterol in acute bronchiolitis. *J Pediatr.* oct 1990;117(4):633-7.

133. Schuh S, Johnson D, Canny G, Reisman J, Shields M, Kovesi T, et al. Efficacy of adding nebulized ipratropium bromide to nebulized albuterol therapy in acute bronchiolitis. *Pediatrics.* déc 1992;90(6):920-3.

134. Schuh S, Coates AL, Binnie R, Allin T, Goia C, Corey M, et al. Efficacy of oral dexamethasone in outpatients with acute bronchiolitis. *J Pediatr.* janv 2002;140(1):27-32.

135. Schuh S, Coates AL, Dick P, Stephens D, Lalani A, Nicota E, et al. A single versus multiple doses of dexamethasone in infants wheezing for the first time. *Pediatr Pulmonol.* sept 2008;43(9):844-50.

136. Sharma BS, Gupta MK, Rafik SP. Hypertonic (3%) saline vs 0.93% saline nebulization for acute viral bronchiolitis: a randomized controlled trial. *Indian Pediatr.* août 2013;50(8):743-7.

137. Simşek-Kiper PO, Kiper N, Haşçelik G, Dolgun A, Yalçın E, Doğru-Ersöz D, et al. Emergency room management of acute bronchiolitis: a randomized trial of nebulized epinephrine. *Turk J Pediatr.* déc 2011;53(6):651-60.

138. Tahan F, Celik S, Eke Gungor H. Effect of montelukast on clinical score and cytokine levels of infants for clinically diagnosed acute bronchiolitis. *Allergol Immunopathol (Madr).* août 2015;43(4):376-82.

139. Tal G, Cesar K, Oron A, Hourri S, Ballin A, Mandelberg A. Hypertonic saline/epinephrine treatment in hospitalized infants with viral bronchiolitis reduces hospitalization stay: 2 years experience. *Isr Med Assoc J IMAJ.* mars 2006;8(3):169-73.

140. Teeratakulpisarn J, Limwattananon C, Tanupattarachai S, Limwattananon S, Teeratakulpisarn S, Kosalaraksa P. Efficacy of dexamethasone injection for acute bronchiolitis in hospitalized children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Pulmonol.* mai 2007;42(5):433-9.

141. Teunissen J, Hochs AHJ, Vaessen-Verberne A, Boehmer ALM, Smeets CCJM, Brackel H, et al. The effect of 3% and 6% hypertonic saline in viral bronchiolitis: a randomised controlled trial. *Eur Respir J*. oct 2014;44(4):913-21.
142. Tinsa F, Ben Rhouma A, Ghaffari H, Boussetta K, Zouari B, Brini I, et al. A randomized, controlled trial of nebulized terbutaline for the first acute bronchiolitis in infants less than 12-months-old. *Tunis Med*. mars 2009;87(3):200-3.
143. Tinsa F, Abdelkafi S, Bel Haj I, Hamouda S, Brini I, Zouari B, et al. A randomized, controlled trial of nebulized 5% hypertonic saline and mixed 5% hypertonic saline with epinephrine in bronchiolitis. *Tunis Med*. nov 2014;92(11):674-7.
144. Wu S, Baker C, Lang ME, Schragger SM, Liley FF, Papa C, et al. Nebulized hypertonic saline for bronchiolitis: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. juill 2014;168(7):657-63.
145. Tal A, Bavilski C, Yohai D, Bearman JE, Gorodischer R, Moses SW. Dexamethasone and salbutamol in the treatment of acute wheezing in infants. *Pediatrics*. janv 1983;71(1):13-8.
146. Castro-Rodriguez JA, Rodriguez-Martinez CE, Sossa-Briceño MP. Principal findings of systematic reviews for the management of acute bronchiolitis in children. *Paediatr Respir Rev*. sept 2015;16(4):267-75.
147. Petruzella FD, Gorelick MH. Current therapies in bronchiolitis. *Pediatr Emerg Care*. avr 2010;26(4):302-307; quiz 308-311.
148. Gadomski AM, Bhasale AL. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 19 juill 2006;(3):CD001266.
149. Kellner JD, Ohlsson A, Gadomski AM, Wang EE. Efficacy of bronchodilator therapy in bronchiolitis. A meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. nov 1996;150(11):1166-72.
150. Flores G, Horwitz RI. Efficacy of beta2-agonists in bronchiolitis: a reappraisal and meta-analysis. *Pediatrics*. août 1997;100(2 Pt 1):233-9.
151. Hartling L, Wiebe N, Russell K, Patel H, Klassen TP. A meta-analysis of randomized controlled trials evaluating the efficacy of epinephrine for the treatment of acute viral bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. oct 2003;157(10):957-64.
152. Zorc JJ, Hall CB. Bronchiolitis: recent evidence on diagnosis and management. *Pediatrics*. févr 2010;125(2):342-9.
153. Wainwright C. Acute viral bronchiolitis in children- a very common condition with few therapeutic options. *Paediatr Respir Rev*. mars 2010;11(1):39-45; quiz 45.
154. Ipek IO, Yalcin EU, Sezer RG, Bozaykut A. The efficacy of nebulized salbutamol, hypertonic saline and salbutamol/hypertonic saline combination in moderate bronchiolitis. *Pulm Pharmacol Ther*. déc 2011;24(6):633-7.

155. Klassen TP, Rowe PC, Sutcliffe T, Ropp LJ, McDowell IW, Li MM. Randomized trial of salbutamol in acute bronchiolitis. *J Pediatr.* mai 1991;118(5):807-11.
156. Schweich PJ, Hurt TL, Walkley EI, Mullen N, Archibald LF. The use of nebulized albuterol in wheezing infants. *Pediatr Emerg Care.* août 1992;8(4):184-8.
157. Alario AJ, Lewander WJ, Dennehy P, Seifer R, Mansell AL. The efficacy of nebulized metaproterenol in wheezing infants and young children. *Am J Dis Child* 1990. avr 1992;146(4):412-8.
158. Can D, Inan G, Yendur G, Oral R, Günay I. Salbutamol or mist in acute bronchiolitis. *Acta Paediatr Jpn Overseas Ed.* juin 1998;40(3):252-5.
159. Marguet C, Groupe de Recherche Sur Les Avancées En PneumoPédiatrie. [Management of acute asthma in infants and children: recommendations from the French Pediatric Society of Pneumology and Allergy]. *Rev Mal Respir.* avr 2007;24(4 Pt 1):427-39.
160. (*NEW) 2017 GINA Report: Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Internet]. Global Initiative for Asthma - GINA. [cité 28 nov 2017]. Disponible sur: <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>
161. Zhang et al, Nebulized Hypertonic Saline for Acute Bronchiolitis: A Systematic Review. *Pediatrics.* 2015;136(4):687-701; doi:10.1542/peds.2015-1914. *Pediatrics.* 2016;137(4).
162. Baron J, El-Chaar G. Hypertonic Saline for the Treatment of Bronchiolitis in Infants and Young Children: A Critical Review of the Literature. *J Pediatr Pharmacol Ther JPPT Off J PPAG.* févr 2016;21(1):7-26.
163. Maguire C, Cantrill H, Hind D, Bradburn M, Everard ML. Hypertonic saline (HS) for acute bronchiolitis: Systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med.* 23 nov 2015;15:148.
164. Liu F, Ouyang J, Sharma AN, Liu S, Yang B, Xiong W, et al. Leukotriene inhibitors for bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev.* 16 mars 2015;(3):CD010636.
165. Roqué i Figuls M, Giné-Garriga M, Granados Rugeles C, Perrotta C, Vilaró J. Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients between 0 and 24 months old. *Cochrane Database Syst Rev.* 1 févr 2016;2:CD004873.
166. Jat KR, Chawla D. Surfactant therapy for bronchiolitis in critically ill infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 24 août 2015;(8):CD009194.
167. Destino L, Weisgerber MC, Soung P, Bakalarski D, Yan K, Rehborg R, et al. Validity of respiratory scores in bronchiolitis. *Hosp Pediatr.* oct 2012;2(4):202-9.
168. Hall CB. Therapy for Bronchiolitis: When Some Become None. *N Engl J Med.* 26 juill 2007;357(4):402-4.
169. Corneli HM, Zorc JJ, Holubkov R, Bregstein JS, Brown KM, Mahajan P, et al.

Bronchiolitis: clinical characteristics associated with hospitalization and length of stay. *Pediatr Emerg Care.* févr 2012;28(2):99-103.

170. Bierman CW, Pierson WE. The Pharmacologic Management of Status Asthmaticus in Children. *Pediatrics.* 1 août 1974;54(2):245-7.

Résumé :

Introduction : La bronchiolite aiguë du nourrisson (BAN) est définie comme l'ensemble des bronchopathies obstructives liées à une infection virale chez les nourrissons âgés de moins de 2 ans et survenant en période épidémique. Elle est la principale cause d'hospitalisation durant la première année de vie. En France, la prise en charge est réalisée à 95 % en ambulatoire. Les recommandations thérapeutiques sont variables entre les pays.

Objectif : Réaliser une revue de littérature sur les interventions thérapeutiques couramment employées chez les nourrissons de moins de deux ans présentant un premier ou un deuxième épisode de bronchiolite aiguë.

Méthode : Deux auteurs ont recherché les études en décembre 2015, avec une mise à jour en juin 2017 à partir des bases de données Web of Science, Medline via PubMed et Cochrane Library. Nous avons inclus les essais contrôlés randomisés (ECR) ayant un critère de jugement clinique et évaluant les thérapeutiques curatives de la BAN, chez les nourrissons de 0 à 24 mois. Le score de Jadad a été mesuré pour chaque étude.

Résultats : 70 ECR ont été inclus, représentant 8313 nourrissons, dont 43 réalisés en milieu hospitalier. Cette revue a étudié les interventions les plus courantes : bronchodilatateurs (n = 15), adrénaline (n = 15), anticholinergiques (n = 3), sérum salé hypertonique (n = 21), corticostéroïdes (n = 14), ribavirine (n = 1), antibiothérapie (n = 2), sulfate de magnésium (n = 1), montélukast (n = 2), diurétiques (n = 1), kinésithérapie (n = 2) et techniques de nébulisation (n = 1). Les études étaient, en général, insuffisantes pour détecter des différences statistiquement et cliniquement significatives entre les groupes d'étude. Seules 21 études ont recueilli des données sur les résultats, importantes pour les parents et les cliniciens, tels que le taux et la durée d'hospitalisation.

Conclusion : Peu de données appuient l'emploi routinier de l'un ou l'autre de ces médicaments dans le traitement des nourrissons de moins de 2 ans, sans comorbidité, atteint d'une bronchiolite aiguë. Un essai pragmatique suffisamment important et bien conçu des interventions communément utilisées pour la bronchiolite, en ambulatoire et en hospitalisation, est nécessaire afin de déterminer les stratégies thérapeutiques les plus efficaces pour traiter cette maladie.

Mots-clés :

Bronchiolite (bronchiolitis) – Nourrissons (infants) – Traitements (therapy or treatment) – Prise en charge (disease management) – Revue de la littérature (review) – Score de Jadad (Jadad scale) – Bronchodilatateurs (bronchodilators) – Adrénaline (epinephrine) – Corticoïdes (steroids) – Sérum salé hypertonique (hypertonic saline) – Kinésithérapie respiratoire (chest physiotherapy)