



HAL
open science

Exposition aux antibiotiques et risque d'obésité: revue systématique de la littérature

Laura Bottollier Curtet, Aude Server

► To cite this version:

Laura Bottollier Curtet, Aude Server. Exposition aux antibiotiques et risque d'obésité: revue systématique de la littérature. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01612318

HAL Id: dumas-01612318

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01612318>

Submitted on 6 Oct 2017

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.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Année : 2017

**Exposition aux antibiotiques et risque d'obésité :
revue systématique de la littérature**

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE
DIPLOME D'ETAT

Laura BOTTOLLIER CURTET

[Données à caractère personnel]

Aude SERVER

[Données à caractère personnel]

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Le : 5 octobre 2017

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury :

Professeur Patrick IMBERT

Membres du jury :

Professeur Anne-Laure BOREL

Professeur Olivier EPAULARD

Docteur Amandine RUBIO

Directrice de thèse :

Docteur Hélène PORCO

**La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

Doyen de la Faculté : M. le Pr. Jean Paul ROMANET

Année 2016-2017

ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BALOSSO Jacques	Radiothérapie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BARRET Luc	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
PU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
MCU-PH	CALLANAN-WILSON Mary	Hématologie, transfusion
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie

PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
MCU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	GUEBRE-EGZIABHER Fitsum	Néphrologie
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie

PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KRACK Paul	Neurologie
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie - virologie
MCU-PH	LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
MCU - PH	LE GOUËLLEC Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
MCU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie

PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	REYT Émile	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL-CANALI Carole	Réanimation médicale
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale

MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale

Remerciements

Au Professeur Patrick IMBERT, merci de nous faire l'honneur de présider cette thèse, soyez assuré de notre profonde reconnaissance.

Au Professeur Anne-Laure BOREL, merci d'avoir accepté de participer au jury de notre thèse, veuillez accepter nos sincères remerciements.

Au Professeur Olivier EPAULARD, merci d'avoir accepté avec enthousiasme de siéger dans notre jury, veuillez accepter nos sincères remerciements.

Au Docteur Amandine RUBIO, merci de l'intérêt que vous avez porté à ce travail en acceptant de prendre part à ce jury, veuillez accepter nos sincères remerciements.

Au Docteur Hélène PORCO, merci de nous avoir encadrées dans ce travail. Nous te sommes reconnaissantes pour ton investissement et ta disponibilité. En espérant qu'encadrer notre thèse t'aura donné envie d'en encadrer d'autres !

A nos Maîtres de stage, pour nous avoir permis de faire nos premiers pas en autonomie supervisée dans vos cabinets, pour avoir complété par votre expérience de terrain l'enseignement de nos Maîtres universitaires, merci d'avoir renforcé notre envie de poursuivre notre vocation de médecin généraliste.

Remerciements d'Aude

A Laura, pour être venue me voir un jour de séminaire à Grenoble, merci de t'être intéressée à ce sujet, travailler avec toi a été une expérience agréable et enrichissante, ta motivation nous a permis de mener à son terme ce travail !

A Delphine, ma tutrice, merci de m'avoir suivie pendant mes années d'internat et pour tes bons conseils.

A mon chéri Denis, pour tes connaissances en informatique qui nous ont bien aidées, merci pour ta patience et ton soutien au quotidien. Merci à ta famille de m'avoir encouragée.

A mes parents, pour m'avoir permis de réaliser mes rêves et de m'avoir soutenue tout au long de mes années d'études, je ne vous remercierai jamais assez, merci papa de m'avoir encouragée dans ce travail, je compte sur toi pour partager de nouvelles journées de formation en médecine du sport et nutrition.

A Gaëlle, pour avoir pris le temps de relire notre travail pour la vérification orthographique, merci de remplir si bien ton rôle de grande sœur depuis toujours.

A mes grands-parents, mon beau-frère Florian, mes oncles, mes tantes, mes cousins, mes cousines, pour m'avoir toujours soutenue et encouragée.

A Noëlie, pour nos années dijonnaises de travail et de partage, merci pour notre amitié grandissante malgré la distance qui nous sépare, je sais que je pourrai toujours compter sur toi.

Aux carabins dijonnais éparpillés partout en France, merci pour ces années d'externat partagées avec vous, les pots de thèse passés et à venir.

A mes co-internes de Thonon, Voiron, Saint-Julien, Sallanches, merci pour ces mois passés ensemble dans les hôpitaux et en dehors.

Remerciements de Laura

A Aude, pour avoir accepté de te lancer dans ce travail avec moi. Merci pour ton dynamisme et ton sérieux, qui ont su me remotiver quand j'en avais besoin ! Ça a été un plaisir de travailler avec toi.

A ma famille, les anciens et les plus jeunes.

A mes amis, pour les bons moments passés et à venir.

A Juanito, ahora que tengo más tiempo, me pondré al español te lo prometo ¡ !

Table des matières

Remerciements.....	6
Liste des abréviations	9
Résumé.....	10
Summary.....	11
I. Introduction.....	12
II. Méthode.....	15
1. Critères d'inclusion et d'exclusion	15
2. Bases de données et équations de recherche.....	15
3. Sélection des articles	18
4. Évaluation méthodologique des articles sélectionnés	18
5. Extraction des données	19
III. Résultats.....	20
1. Diagramme de flux	20
2. Présentation des études incluses	21
3. Synthèse des résultats.....	33
IV. Discussion.....	35
1. Résultats principaux.....	35
2. Forces et limites	35
3. Hypothèse du microbiote intestinal	36
Conclusion	38
Bibliographie.....	40
Annexes	43
Annexe 1 – Grille STROBE.....	43
Annexe 2 – Grille PRISMA.....	45
Serment d'Hippocrate	47

Liste des abréviations

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

aPR: adjusted Prevalence Ratio

aOR : adjusted Odds Ratio

CISMeF : Catalogue et Index des Sites Médicaux de langue Française

cm : centimètres

DDJ/1000H/J : Doses Définies Journalières pour 1000 Habitants et par Jour

DS : Déviation Standard

EI : Endocardite Infectieuse

HAS : Haute Autorité de Santé

IC : Intervalle de Confiance

IMC : Indice de Masse Corporelle

kg/m² : kilogrammes par mètre carré

MeSH : Medical Subject Headings

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds Ratio

PN : Poids de Naissance

PRISMA : Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis

RR : Risque Relatif

STROBE : Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology

vs : versus

Résumé

Exposition aux antibiotiques et risque d'obésité : revue systématique de la littérature

Introduction : L'obésité est devenue un véritable enjeu de santé publique. Cette maladie touche plus de 600 millions de personnes dans le monde, entraînant d'importantes comorbidités. Les causes sont plurifactorielles. De nouvelles études soulèvent des questions concernant les effets des antibiotiques sur le microbiote intestinal et le développement de l'obésité.

Objectif : Montrer s'il existe une association décrite dans la littérature entre la consommation d'antibiotiques et le risque d'obésité chez l'humain.

Méthode : Ce travail est une revue systématique de la littérature. Six bases de données ont été interrogées pour rechercher les publications en langue française et anglaise, entre janvier 2006 et mars 2017.

Résultats : Après sélection, 12 articles ont été retenus pour l'analyse finale. La prise d'antibiotiques semble avoir un impact à long terme sur le métabolisme humain. L'augmentation de la prise de poids apparaît d'autant plus importante que l'exposition est précoce et répétée. Les hommes semblent plus à risque que les femmes.

Conclusion : Les sources d'exposition aux antibiotiques sont multiples. Leur utilisation semble être associée à une prise de poids, via un déséquilibre du microbiote intestinal. Les probiotiques apparaissent comme une aide potentielle. Même si les études analysées sont de faible niveau de preuve, ces résultats amènent à rester vigilant. La prescription d'antibiotiques doit être raisonnée, pour limiter le développement du surpoids et de l'obésité.

Mots clés : antibiotiques, obésité, revue systématique

Summary

Antibiotic exposure and risk of obesity : a systematic review of the literature

Introduction : Obesity has become a public health concern. This disease affects more than 600 million people in the world, which leads to severe comorbidities. Causes are multifactorial. Recent studies raise questions about antibiotic effects on intestinal microbiota and the development of obesity.

Objective : To investigate in the literature the association between antibiotic use and the risk of obesity in humans.

Methods : This study is a systematic review of the literature. Six databases were explored to search English and French publications, between January 2006 and March 2017.

Results : After selection, 12 articles were analyzed. Antibiotic exposure seems to have a long term impact on human metabolism. Weight gain appears to be more important if the exposure occurs early in life and repeatedly. This effect seems to be more pronounced in men.

Conclusion : The sources of exposure to antibiotics are multiple. Use of the latter is to be associated to weight gain, through gut microbiota imbalance. Probiotics appear as a potential aid. Even if the analyzed studies have low level of evidence, these results lead to be vigilant. Antibiotic prescription should be reasoned, to limit the development of overweight and obesity.

Keywords : antibacterial agent, obesity, systematic review

I. Introduction

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'obésité se définit comme une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle qui peut nuire à la santé. L'indice de masse corporelle (IMC) est une mesure simple, utilisée en pratique courante, qui correspond au poids divisé par le carré de la taille, exprimée en kg/m^2 .

Par convention, l'obésité débute :

- Chez l'adulte quand l'IMC est égal ou supérieur à $30 \text{ kg}/\text{m}^2$.
- Chez l'enfant de moins de 5 ans quand le poids par rapport à la taille debout est supérieur à trois écarts-types au-dessus de la médiane des normes OMS de croissance.
- Chez les enfants de 5 à 19 ans lorsque l'IMC pour l'âge est supérieur à 2 écarts-types au-dessus de la médiane (1).

L'obésité est devenue un véritable enjeu de santé publique en France et dans le monde. Cette maladie concernerait près de 600 millions d'adultes dans le monde avec une prévalence de 13% chez les plus de 20 ans, mais aussi 41 millions d'enfants de moins de 5 ans en 2014. Chez l'enfant de 5 à 12 ans, il a été observé un triplement de la prévalence de l'excès de poids entre les années 1960 et 1990, en sachant que la probabilité de persistance de l'obésité à l'âge adulte est de 20 à 50% pour les enfants examinés avant la puberté et de 50 à 70 % pour les adolescents (2). Selon une étude publiée en 2016 par *The Lancet*, un adulte sur cinq pourrait devenir obèse d'ici 2025 (3).

Les conséquences à long terme sont inquiétantes. Les personnes en excès de poids sont plus à risque de développer un diabète, une maladie cardiovasculaire, un cancer, ce qui peut limiter leur espérance de vie. Des troubles ostéo-articulaires, des troubles respiratoires ou un état dépressif peuvent également rendre leur quotidien difficile (4).

L'obésité est potentiellement néfaste sur le plan socio-professionnel avec un risque de discrimination et d'isolement. La prise en charge étant difficile, il est important de comprendre les facteurs précoces favorisant l'obésité pour prévenir sa survenue.

La prise de poids s'explique par un déséquilibre entre les apports énergétiques et les dépenses, mais la variabilité interindividuelle fait évoquer l'influence d'autres facteurs. L'implication de l'équipement génétique a été démontrée, mais il ne suffirait pas à lui seul à expliquer la forte augmentation de la prévalence de l'obésité. De nouvelles hypothèses émergent quant au rôle que jouerait le déséquilibre du microbiote intestinal dans le développement de l'obésité.

Le microbiote intestinal serait constitué de 10^{14} micro-organismes dont plusieurs milliards de bactéries appartenant à plus de 2000 espèces différentes. Il s'agit d'un véritable organe à part entière qui joue un rôle sur le métabolisme énergétique. Il contribue à l'absorption par l'hôte des glucides, des lipides, des protéides et régule le stockage des graisses. Sa composition et notamment sa diversité est influencée par de nombreux facteurs : alimentation, activité physique, environnement, médicaments dont les antibiotiques (5–7).

Les antibiotiques ont révolutionné la médecine au cours des 70 dernières années, ils sont aujourd'hui très largement prescrits, parfois de façon inappropriée malgré des recommandations visant à limiter leur usage. En France, d'après le rapport de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), la consommation a diminué de 11,4 % entre 2000 et 2015, notamment grâce aux campagnes d'information. Malheureusement, une tendance à la reprise des prescriptions se confirme depuis 2010, avec une augmentation de 5,4% entre 2010 et 2015. En volume, 93 % de la consommation d'antibiotiques provient du secteur de ville et 7 % des établissements hospitaliers. Les pénicillines constituent la classe

d'antibiotiques la plus utilisée dans les deux milieux. En ville, 67 % des prescriptions se rapportent à des affections des voies respiratoires. En 2015, la consommation moyenne au sein des pays de l'Union européenne était de 22,4 Doses Définies Journalières pour 1000 Habitants et par Jour (DDJ/1000H/J) pour le secteur ambulatoire. La France restait très au-dessus de cette moyenne et se classait dans les pays à forte consommation avec un chiffre de 29,9 DDJ/1000H/J. Elle se situait au quatrième rang, derrière la Grèce (36,1 DDJ/1000H/J), la Roumanie (33,3 DDJ/1000H/J) et Chypre (31,1 DDJ/1000H/J) (8).

Les recherches sur le microbiote soulèvent des questions concernant les effets des antibiotiques sur l'écologie microbienne intestinale et sur le développement de l'obésité (9,10). Leur utilisation dans la filière agricole pour stimuler la croissance des animaux avec moins de nourriture est une pratique répandue depuis les années 1950. Dès leur découverte, ils ont été utilisés à faible dose pour augmenter la vitesse de croissance et la capacité à convertir les aliments en masse corporelle. Plus l'administration commençait jeune et plus les effets étaient significatifs.

Plusieurs études, dont celles réalisées par Martin Blaser chez les souris, ont confirmé que l'administration précoce d'antibiotiques favorisait un phénotype obèse et amplifiait les effets de l'alimentation et de la génétique. La mise en évidence de modifications du microbiote et de son métabolisme fait craindre des conséquences cliniques comme le développement de l'obésité (11–15).

Ces travaux chez l'animal encouragent à poursuivre les recherches. Chez l'humain, y a-t-il une association décrite dans la littérature en langue française et anglaise, entre la consommation d'antibiotiques et le risque d'obésité ?

II. Méthode

Ce travail de recherche est une revue systématique de la littérature selon les critères édités par les recommandations internationales PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis).

1. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Date de publication : du 01/01/2006 au 17/03/2017. La recherche a été limitée aux 10 dernières années afin d'étudier les données les plus récentes, dans un domaine en perpétuelle évolution.
- Langues : anglais et français.
- Thème : articles s'interrogeant sur le rôle potentiel des antibiotiques dans le développement de l'obésité.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Manque de puissance : article d'opinion, éditorial, revue narrative.

2. Bases de données et équations de recherche

L'outil CISMef a été utilisé pour définir les MeSH en anglais, qui sont "obesity" et "anti-bacterial agents". Les autres mots-clés en anglais sont : "antibiotic therapy", "antibacterial agents", "anti-bacterial agent", "antibacterial agent", "antibiotic drug". Les autres mots-clés en français sont : "obésité", "antibiotiques", "antibiotique", "antibiothérapie", "antibactérien", "antibactériens".

Les bases de données utilisées sont PubMed, Cochrane Library, ScienceDirect, EM Premium, Wiley Online Library, Web of Science.

Le tableau 1 représente les équations de recherche utilisées pour les différentes bases de données.

Tableau 1 - Équations de recherche suivant les bases de données
<p><u>PubMed</u></p> <p>("obesity"[MeSH] OR "obesity"[title/abstract]) AND ("anti-bacterial agents"[MeSH] OR "anti-bacterial agents"[title/abstract] OR "antibiotic therapy"[title/abstract] OR "antibacterial agents"[title/abstract] OR "anti-bacterial agent"[title/abstract] OR "antibacterial agent"[title/abstract] OR "antibiotic drug"[title/abstract])</p> <p>Filtres appliqués : "10 years" et "humans"</p>
<p><u>Cochrane Library</u></p> <p>Recherche avancée</p> <p>(Obesity) AND ("anti-bacterial agents" OR "antibiotic therapy" OR "antibacterial agents" OR "anti-bacterial agent" OR "antibacterial agent" OR "antibiotic drug") in Title, Abstract, Keywords , Publication Year from 2006 to 2017 in Trials</p>
<p><u>ScienceDirect</u></p> <p>Recherche avancée dans "Abstract, Title, Keywords"</p> <p>((Obesity) AND ("anti-bacterial agents" OR "antibiotic therapy" OR "antibacterial agents" OR "anti-bacterial agent" OR "antibacterial agent" OR "antibiotic drug"))</p> <p>Filtre appliqué : "2006 to present"</p>

Tableau 1 - Équations de recherche suivant les bases de données

EM Premium

Recherche avancée dans “Titre, mots-clés, résumés” :

+antib* +obesit*

Filtre appliqué : “depuis 2006”

Wiley Online Library

Recherche avancée :

(“antibiotic therapy” OR “antibacterial agents” OR “antibiotic drug” OR “anti-bacterial agents” OR “antibacterial agent” OR “anti-bacterial agent”) AND obesity

Filtre appliqué : “2006 à 2017”

Première recherche dans “Keywords”

Deuxième recherche dans “Abstracts”

Web of Science

Recherche avancée :

((TI=obesity) OR (TS=obesity)) AND ((TS=("anti-bacterial agents" OR "antibiotic therapy" OR "antibacterial agents" OR "anti-bacterial agent" OR "antibacterial agent" OR "antibiotic drug")) OR (TI=("anti-bacterial agents" OR "antibiotic therapy" OR "antibacterial agents" OR "anti-bacterial agent" OR "antibacterial agent" OR "antibiotic drug")) OR (TS=(anti-bacterial agents OR antibiotic therapy OR antibacterial agents OR anti-bacterial agent OR antibacterial agent OR antibiotic drug)) OR (TI=(anti-bacterial agents OR antibiotic therapy OR antibacterial agents OR anti-bacterial agent OR antibacterial agent OR antibiotic drug))))

Filtre appliqué : “2006 à 2017”

TI = TITLE et TS = TOPIC

3. Sélection des articles

La sélection des articles s'est faite en deux étapes :

- Une première analyse par la lecture des titres et résumés. Cette première phase a été réalisée séparément par les 2 chercheurs et une mise en commun a été faite. En cas de désaccord persistant concernant l'inclusion d'un article, le choix final a été fait par la directrice de thèse.

- Une deuxième analyse par la lecture du texte intégral des articles issus de la première sélection. Cette deuxième phase a permis de choisir les articles à inclure pour l'analyse finale. Elle a été réalisée séparément par les 2 chercheurs puis une mise en commun a été faite.

4. Évaluation méthodologique des articles sélectionnés

Pour garantir la qualité des articles inclus et des données fournies, une évaluation méthodologique a été effectuée, de façon adaptée au type d'étude de chaque article.

Les études observationnelles ont été analysées selon la grille STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) (Annexe 1).

Les revues systématiques et les méta-analyses ont été analysées selon la grille PRISMA (Annexe 2).

Pour chaque article, un pourcentage a été établi en fonction du nombre d'items identifiés dans le rapport, comparativement au nombre total d'items de la grille correspondante.

5. Extraction des données

Les données extraites des articles ont été classées en différentes catégories :

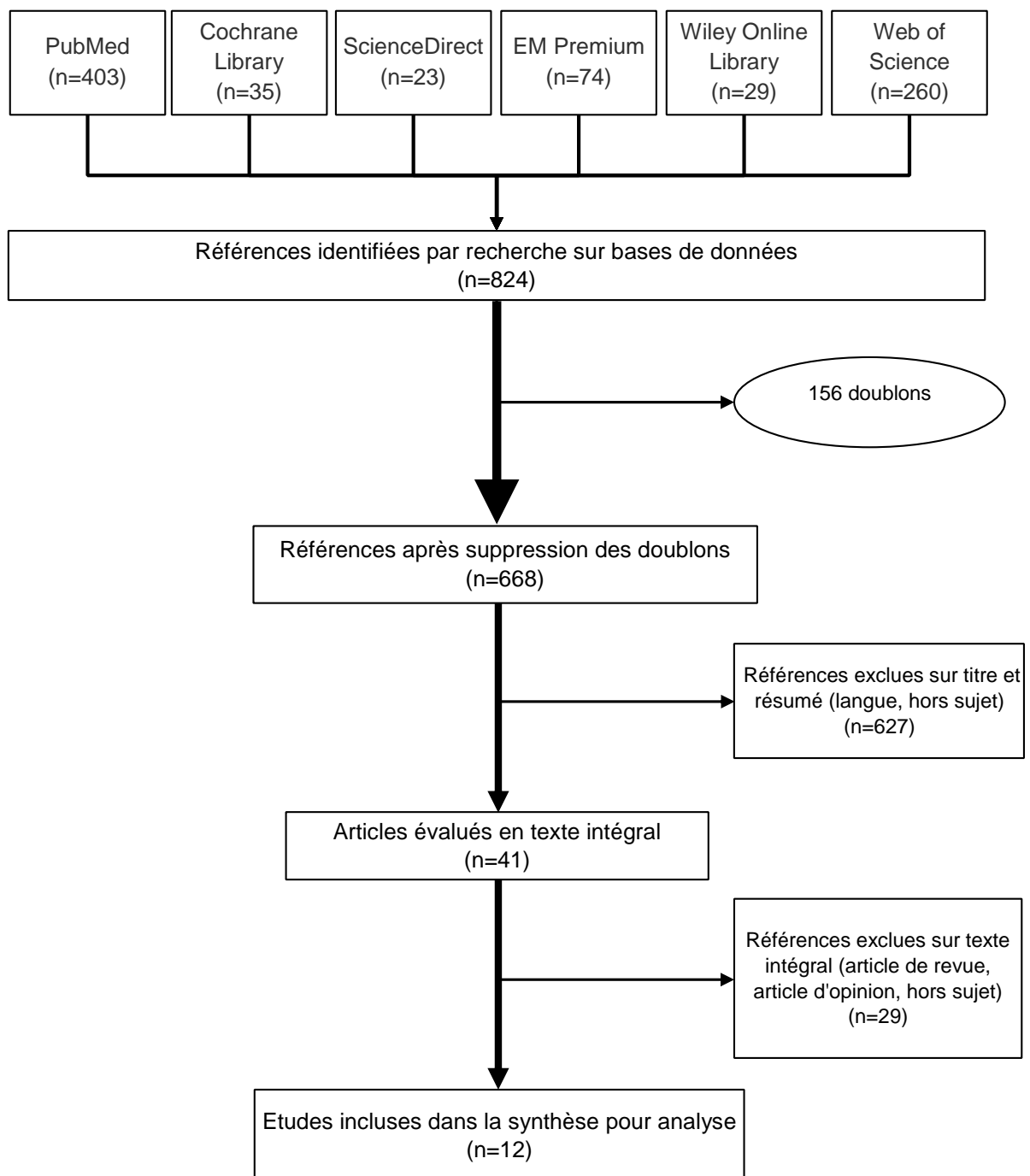
- ✓ titre, auteur, année de publication, nom de la revue
- ✓ pays, population étudiée
- ✓ antibiotique(s) étudié(s)
- ✓ type d'étude
- ✓ critère de jugement principal
- ✓ financement et conflit(s) d'intérêt(s)
- ✓ risque de biais et limites de l'étude
- ✓ évaluation méthodologique par les grilles (STROBE, PRISMA)
- ✓ principaux résultats

III. Résultats

1. Diagramme de flux

Les recherches sur les six bases de données ont permis d'identifier 668 articles après suppression des doublons. Au final, 12 articles ont été sélectionnés pour analyse. Le diagramme de flux ci-après détaille le processus de sélection des articles (Figure 1).

Figure 1 - Diagramme de flux



2. Présentation des études incluses

Au total, 12 articles ont été sélectionnés pour analyse. Le tableau 2 reprend les données extraites de chaque article par ordre chronologique avec leurs résultats principaux.

Tableau 2a – Analyse des articles	
Références de l'article	<i>Vancomycin Treatment of Infective Endocarditis Is Linked with Recently Acquired Obesity</i> Thuny F, 2010, revue <i>PLoS ONE</i> , (16)
Pays et population étudiée	France : service de cardiologie, hôpital La Timone, Marseille Suspicion d'endocardite infectieuse (EI) entre janvier 2002 et décembre 2007 96 patients adultes : 48 traités (4 à 6 semaines d'antibiotiques) vs 48 non traités après exclusion du diagnostic (14 jours maximum d'antibiotiques) Questionnaire rétrospectif aux patients pour connaître le mode de vie Données anthropométriques déterminées au cours d'une consultation systématique ou par contact téléphonique 1 mois avant les premiers symptômes et 1 an après l'hospitalisation
Antibiotiques étudiés	Gentamicine + Vancomycine Gentamicine + Amoxicilline Gentamicine + autres (Oxacilline et autres)
Type d'étude	Cohorte rétrospective de type exposés-non exposés
Critère de jugement principal	IMC en kg/m ² , un an après traitement
Financements et conflits d'intérêt	Aucun financement Aucun conflit d'intérêt déclaré
Biais et limites de l'étude	Manque de puissance, faible effectif Questionnaire rétrospectif sur le mode de vie et biais de déclaration
Evaluation méthodologique	STROBE : 73,5 %
Principaux résultats	Augmentation significative de l'IMC après traitement par Vancomycine + Gentamicine : +2,3 kg/m ² [+/- 0,9], $p=0,03$ et aOR : 6,7 ; IC 95% [1,37-33,0] ; $p = 0,02$ Risque d'augmentation de l'IMC $\geq 10\%$ après Vancomycine surtout chez les hommes ($p=0,06$), ≥ 65 ans ($p = 0,01$), sans chirurgie cardiaque ($p = 0,03$)

Tableau 2b – Analyse des articles	
Références de l'article	<i>Childhood overweight after establishment of the gut microbiota : the role of delivery mode, pre-pregnancy weight and early administration of antibiotics</i> Ajslev TA, 2011, revue <i>International Journal of Obesity</i> , (17)
Pays et population étudiée	Danemark Cohorte nationale de naissances : 28354 enfants nés entre 1997 et 2002 Entretiens téléphoniques avec les mères 2 fois pendant la grossesse, puis quand l'enfant est âgé de 6 mois puis 18 mois Questionnaire à remplir par les parents quand l'enfant est âgé de 7 ans
Antibiotiques étudiés	Antibiotiques à usage pulmonaire ou ORL (principalement Amoxicilline et Phénoxyméthylpénicilline)
Type d'étude	Cohorte prospective
Critère de jugement principal	IMC en kg/m ² à l'âge de 7 ans
Financements et conflits d'intérêt	Danish Council of Independent Research, Pharmacy Foundation, Egmont Foundation, March of Dimes Birth Defects Foundation, Augustinus Foundation, Health Foundation, Lundbeck Foundation, Danish Medical Research Council, Danish Council for Strategic Research Aucun conflit d'intérêt déclaré
Biais et limites de l'étude	Perdus de vue, biais de sélection et biais de déclaration Biais de mesure (poids et taille) Manque d'information sur l'antibiothérapie
Evaluation méthodologique	STROBE : 82,3 %
Principaux résultats	Augmentation significative du risque de surpoids en cas de prise précoce d'antibiotiques avant l'âge de 6 mois chez les enfants nés de mère à IMC normal : OR : 1,54 ; IC 95% [1,09-2,17] Diminution non significative du risque de surpoids en cas de prise précoce d'antibiotiques avant l'âge de 6 mois chez les enfants nés de mère en surpoids (OR : 0,54 ; IC 95% [0,30-0,98]) ou obèse (OR : 0,85, IC 95% [0,41-1,76]). L'effet protecteur est faible, les enfants nés de mères en surpoids ou obèses restent plus à risque de surpoids ou d'obésité comparativement aux enfants nés de mères à IMC normal ne recevant pas d'antibiotiques.

Tableau 2c – Analyse des articles	
Références de l'article	<i>Infant antibiotic exposures and early-life body mass</i> Trasande L, 2013, revue <i>International Journal of Obesity</i> , (18)
Pays et population étudiée	Royaume-Uni 11532 enfants nés entre 1 ^{er} avril 1991 et 31 décembre 1992 issus de la cohorte Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALFPAC) 3 questionnaires aux parents pour connaître l'exposition aux antibiotiques Archives médicales pour connaître les données anthropométriques aux différents âges Examen clinique à l'âge de 7 ans pour mesurer poids et taille
Antibiotiques étudiés	Non précisé
Type d'étude	Cohorte rétro-prospective
Critère de jugement principal	Z-score poids-taille à 6 semaines, 10 mois, 20 mois Z-score IMC à 38 mois et à 7 ans
Financements et conflits d'intérêt	UK Medical Research Council, Wellcome Trust, University of Bristol, NYU Global Public Health Research Challenge Fund, NIH Aucun conflit d'intérêt déclaré
Biais et limites de l'étude	Biais de déclaration (questionnaires aux parents) Biais de sélection dans la cohorte ALFPAC (exclusion des petits poids de naissance) Manque d'information concernant l'antibiothérapie
Evaluation méthodologique	STROBE : 79,4%
Principaux résultats	Association significative entre l'exposition aux antibiotiques avant l'âge de 6 mois et l'augmentation de l'IMC à l'âge de 10-38 mois mais pas à l'âge de 7 ans : <ul style="list-style-type: none"> - Z-score poids-taille : + 0,105 DS ; $p < 0,001$ à 10 mois - Z-score poids-taille : +0,083 DS ; $p = 0,001$ à 20 mois - Z-score IMC : + 0,067 DS ; $p = 0,009$ à 38 mois - OR surpoids : 1,22 ; $p = 0,029$ à 38 mois Association significative entre l'exposition aux antibiotiques entre 15 et 23 mois et l'augmentation de l'IMC à 7 ans : <ul style="list-style-type: none"> - Z-score IMC : + 0,049 DS ; $p = 0,050$. Pas d'association significative entre l'exposition aux antibiotiques entre 6 et 14 mois et l'augmentation du poids.

Tableau 2d – Analyse des articles	
Références de l'article	<i>Antibiotic treatment during infancy and increased body mass index in boys : an international cross-sectional study</i> Murphy R, 2014, revue <i>International Journal of Obesity</i> , (19)
Pays et population étudiée	31 centres dans 18 pays 74946 enfants de 5 à 8 ans Questionnaires remplis par les parents
Antibiotiques étudiés	Non précisé
Type d'étude	Etude transversale
Critère de jugement principal	IMC en kg/m ² à l'âge de 5 à 8 ans
Financements et conflits d'intérêt	Cure Kids Aucun conflit d'intérêt déclaré
Biais et limites de l'étude	Biais de déclaration (questionnaires remplis par les parents) Biais de mesure (IMC) Manque d'information sur l'antibiothérapie
Evaluation méthodologique	STROBE : 67,6 %
Principaux résultats	Chez le garçon, association significative entre l'exposition aux antibiotiques avant l'âge de 1 an et l'augmentation de l'IMC : +0,107 kg/m ² ; $p < 0,0001$; effet persistant à l'âge de 8 ans.

Tableau 2e – Analyse des articles	
Références de l'article	<i>Association of Antibiotics in Infancy With Early Childhood Obesity</i> Bailey LC, 2014, revue <i>JAMA Pediatrics</i> , (20)
Pays et population étudiée	Etats-Unis, Philadelphie 65480 enfants Utilisation des dossiers électroniques de 2001 à 2009 pour recueil de données des visites médicales ayant été réalisées entre 0-23 mois et entre 24-59 mois
Antibiotiques étudiés	Spectre étroit : amoxicilline, pénicilline Spectre large : non détaillé
Type d'étude	Cohorte rétrospective
Critère de jugement principal	IMC en kg/m ² à l'âge de 24 à 59 mois
Financements et conflits d'intérêt	American Beverage Foundation for a Healthy America Aucun conflit d'intérêt déclaré
Biais et limites de l'étude	Informations manquantes (famille, alimentation, activité, poids maternel)
Evaluation méthodologique	STROBE : 73,5%
Principaux résultats	Augmentation significative du risque d'obésité précoce en cas d'exposition répétée aux antibiotiques avant l'âge de 24 mois : <ul style="list-style-type: none"> - RR : 1,11 ; IC 95 % [1,015-1,213] ; $p = 0,02$ à partir de 4 expositions quel que soit le type d'antibiotique utilisé. Pour les antibiotiques à spectre large, impact d'autant plus important que la première exposition a lieu tôt : <ul style="list-style-type: none"> - RR : 1,11 ; IC 95% [1,03-1,19] pour première exposition avant l'âge de 6 mois - RR : 1,09 ; IC 95% [1,04-1,14] pour première exposition entre 6 et 11 mois

Tableau 2f – Analyse des articles	
Références de l'article	<i>Infant antibiotic exposure and the development of childhood overweight and central adiposity</i> Azad MB, 2014, revue International Journal of Obesity, (21)
Pays et population étudiée	Canada 616 enfants nés en 1995 Utilisation des archives médicales pour connaître l'exposition aux antibiotiques la première année de vie Examen clinique réalisé à l'âge de 9 et 12 ans pour déterminer les données anthropométriques
Antibiotiques étudiés	Spectre étroit : pénicilline, cloxacilline, céphalexine, céfadroxil, érythromycine Spectre large : non détaillé
Type d'étude	Cohorte rétro-prospective
Critère de jugement principal	IMC en kg/m ² à 9 et 12 ans, tour de taille en cm à 12 ans
Financements et conflits d'intérêt	Canadian Institute of Health Research, Alberta Innovates-Health Solutions, Women and Children's Health Research Institute/Stollery Children's Hospital Foundation. Aucun conflit d'intérêt déclaré
Biais et limites de l'étude	Manque de puissance, perdus de vue Biais de sélection (prescriptions hospitalières manquantes) Biais de déclaration (questionnaire aux parents)
Evaluation méthodologique	STROBE : 79,4 %
Principaux résultats	Chez les garçons, augmentation significative du risque de surpoids et d'adiposité centrale à l'âge de 9 et 12 ans en cas de prise d'antibiotiques au cours de la première année de vie : OR surpoids à 9 ans : 2,19 ; IC 95 % [1,06-4,54] OR surpoids à 12 ans : 5,35 ; IC 95% [1,94-14,72] OR adiposité centrale à 12 ans : 2,85 ; IC 95% [1,24-6,51]

Tableau 2g – Analyse des articles	
Références de l'article	<i>Prenatal exposure to antibiotics, cesarean section and risk of childhood obesity</i> Mueller NT, 2015, revue <i>International Journal of Obesity</i> , (22)
Pays et population étudiée	Etats-Unis, New-York 436 enfants issus d'une cohorte de femmes enceintes entre 1998 et 2006 Questionnaires aux parents pour connaître l'exposition aux antibiotiques et le mode de vie Recueil standardisé des données anthropométriques avec les mêmes instruments de mesure
Antibiotiques étudiés	Antibiotiques prescrits entre 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestre de la grossesse, sans préciser le type d'antibiotiques
Type d'étude	Cohorte prospective
Critère de jugement principal	Z-score IMC à l'âge de 7 ans
Financements et conflits d'intérêt	US environmental Agency, National Institute for Environmental Health Sciences, Irving General Clinical Research Center, Educational Foundation of America, John and Wendy Neu Family Foundation, New-York Community Trust, Trustees of the Blanchette Hooker Rockefeller Fund, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Aucun conflit d'intérêt déclaré
Biais et limites de l'étude	Biais de déclaration (questionnaire aux femmes enceintes) Manque d'information sur l'antibiothérapie Manque de puissance et perdus de vue
Evaluation méthodologique	STROBE : 94,1 %
Principaux résultats	Les enfants nés de mères ayant reçu des antibiotiques durant le 2 ^{ème} ou 3 ^{ème} trimestre de grossesse ont 84% plus de risque de développer une obésité à 7 ans : RR : 1,84 ; IC 95% [1,33-2,54]

Tableau 2h – Analyse des articles	
Références de l'article	<i>Prenatal exposure to systemic antibacterials and overweight and obesity in Danish school children : a prevalence study</i> Mor A, 2015, revue <i>International Journal of Obesity</i> , (23)
Pays et population étudiée	Danemark, Aalborg 9886 enfants de 7 à 16 ans nés entre 1994 et 1998 Evaluation anthropométrique scolaire entre 2002 et 2013 Utilisation des archives médicales pour déterminer l'exposition aux antibiotiques
Antibiotiques étudiés	Non précisé
Type d'étude	Etude transversale
Critère de jugement principal	IMC en kg/m ²
Financements et conflits d'intérêt	Clinical Epidemiology Research Foundation-Aarhus University Hospital, Danish Agency for Science, Novo Nordisk Foundation Center for Basic Metabolic Research Aucun conflit d'intérêt déclaré
Biais et limites de l'étude	Doute sur l'observance de la femme enceinte concernant l'antibiothérapie Biais de confusion (IMC maternel non connu)
Evaluation méthodologique	STROBE : 73,5 %
Principaux résultats	Augmentation de la prévalence du surpoids et de l'obésité chez les enfants en cas d'exposition prénatale aux antibiotiques, en fonction du poids de naissance (PN) : <ul style="list-style-type: none"> - Augmentation significative de 30% de la prévalence du surpoids si PN<3,5 kg : aPR : 1,30 ; IC 95% [1,05-1,61] si PN<3,5 kg vs aPR : 1,18 IC 95% [0,95-1,46] si PN>3,5kg - Augmentation non significative de la prévalence de l'obésité si PN>3,5 kg : aPR : 1,35 ; IC 95% [1,00-1,81] si PN>3,5kg vs aPR : 1,16 IC 95% [0,82-1,65] si PN<3,5kg Augmentation significative de la prévalence du surpoids (49%) et de l'obésité (78%) à partir de 3 cures d'antibiotiques : <ul style="list-style-type: none"> - aPR surpoids : 1,49 IC 95% [1,10-2,02] - aPR obésité : 1,78 IC 95% [1,14-2,79]

Tableau 2i – Analyse des articles	
Références de l'article	<i>Antibiotic Exposure in Infancy and Risk of Being Overweight in the First 24 Months of Life</i> Saari A, 2015, revue <i>Pediatrics</i> , (24)
Pays et population étudiée	Finlande, Espoo 6114 garçons et 5948 filles nés entre 1/01/2003 et 30/04/2007 Utilisation des registres médicaux électroniques pour connaître les mesures anthropométriques Utilisation des registres de prescriptions médicamenteuses pour connaître l'exposition aux antibiotiques
Antibiotiques étudiés	Pénicillines (phénoxyméthylpénicilline et amoxicilline-acide clavulanique) Céphalosporines Macrolides
Type d'étude	Cohorte rétrospective exposés-non exposés
Critère de jugement principal	Z-score IMC Z-score taille
Financements et conflits d'intérêt	National Graduate School of Clinical Investigation, Paivikki and Sakari Sohlberg Foundation, Kuopio University Hospital State Research Funding Aucun conflit d'intérêt déclaré
Biais et limites de l'étude	Biais de confusion, informations manquantes (poids maternel, données maternelles, antibiothérapie intrapartum) Biais de sélection (prescriptions hospitalières manquantes)
Evaluation méthodologique	STROBE : 85,3 %
Principaux résultats	Augmentation significative de l'IMC à l'âge de 2 ans chez les enfants exposés aux antibiotiques : <ul style="list-style-type: none"> - Z-score IMC garçon : +0,13 DS ; IC 95% [0,07-0,19] ; $p < 0,001$ - Z-score IMC fille : +0,07 DS ; IC 95% [0,01-0,13] ; $p < 0,05$ Augmentation significative du risque de surpoids chez le garçon : <ul style="list-style-type: none"> - + 34% en cas d'exposition aux antibiotiques avant l'âge de 6 mois : aOR : 1,34 ; IC 95% [1,06-1,66] - + 65% en cas d'exposition aux macrolides avant l'âge de 6 mois : aOR : 1,65 ; IC 95% [1,09-2,31] - + 28% à partir de 2 cures d'antibiotiques : aOR : 1,28 ; IC 95% [1,04-1,59]

Tableau 2j – Analyse des articles	
Références de l'article	<i>Interaction of obesity and infections</i> Dhurandar N. V., 2015, revue <i>Obesity reviews</i> (25)
Pays et population étudiée	343 études humaines de janvier 1980 à juillet 2014 évaluant l'effet des infections sur l'obésité et/ou l'effet de l'obésité sur les infections.
Antibiotiques étudiés	Traitement d'éradication d' <i>Helicobacter Pylori</i> non détaillé
Type d'étude	Revue systématique de la littérature
Critère de jugement principal	Non concerné
Financements et conflits d'intérêt	Conflits d'intérêts déclarés par l'auteur principal : Viral obesity methods and compositions, Adenovirus 36 E4orf1 gene and protein and their uses et autres brevets demandés
Biais et limites de l'étude	Méthodologie imprécise, pas de données chiffrées Manque d'information sur les traitements
Evaluation méthodologique	PRISMA : 46,4 %
Principaux résultats	10 études sur 12 mettent en évidence une augmentation de la prise de poids après un traitement d'éradication d' <i>Helicobacter Pylori</i> comparativement au groupe contrôle non traité

Tableau 2k – Analyse des articles	
Références de l'article	<i>Antibiotics detected in urines and adipogenesis in school children</i> Wang H, 2016, revue <i>Environment International</i> , (26)
Pays et population étudiée	Chine, Shanghai Deux écoles primaires, classes randomisées 505 enfants de 8 à 11 ans : 261 garçons et 244 filles Auto-recueils urinaires pour rechercher la présence et mesurer la concentration des antibiotiques. Mesures anthropométriques par personnel formé.
Antibiotiques étudiés	Etudes de 21 antibiotiques, à usage humain et/ou vétérinaire : Macrolides : azithromycine, clarithromycine, érythromycine, roxithromycine, tylosine β-lactamines : cefaclor, ampicilline Tétracyclines : chlortétracycline, tétracycline, oxytétracycline Fluoroquinolones : ciprofloxacine, ofloxacine, enrofloxacine, norfloxacine Sulfonamides : sulfaméthazine, sulfaméthoxazole, sulfadiazine, triméthoprime Phénicolés : chloramphénicol, florfénicol, thiamphénicol
Type d'étude	Etude transversale
Critère de jugement principal	IMC en kg/m ² Tour de taille en cm
Financements et conflits d'intérêt	Research Initiation Funds for New Teacher of Fudan University, Natural Science Foundation of China, 985 Innovation Platform Project for Superiority Subject of Ministry of Education of China, Scientific Research Foundation for Health Field, National Health and Family Planning Commission of China Aucun conflit d'intérêt déclaré
Biais et limites de l'étude	Biais de mesure : échantillons d'urine à un instant T et possible méconnaissance de la présence d'un antibiotique selon sa demi-vie
Evaluation méthodologique	STROBE : 76,4 %
Principaux résultats	Risque d'obésité majoré par les antibiotiques à usage vétérinaire comparativement aux antibiotiques à usage humain chez les enfants d'âge scolaire <ul style="list-style-type: none"> - Antibiotiques à usage vétérinaire : OR obésité selon IMC : 3 ; IC 95% [1,56-5,76] si concentration basse dans urines ; $p < 0,05$ Résultat non significatif en cas de concentrations élevées dans urines : OR obésité selon IMC : 1,99 ; IC 95% [0,99-4,01] ; $0,05 < p < 0,10$ - Florfénicol (usage uniquement vétérinaire) : OR obésité selon IMC : 2,54 IC 95% [1,27-5,07] si concentration basse dans urines ; $p < 0,05$ OR obésité selon IMC : 2,92 IC 95% [1,45-5,87] si concentrations élevées dans urines ; $p < 0,05$ - Triméthoprime (usage principalement vétérinaire) : OR obésité selon IMC : 3,63 IC 95% [1,41-9,32] si concentrations élevées dans urines ; $p < 0,05$

Tableau 21 – Analyse des articles	
Références de l'article	<i>Early Life Antibiotic Exposure and Weight Development in Children</i> Mbakwa CA, 2016, revue <i>The Journal of Pediatrics</i> , (27)
Pays Population étudiée	Pays-Bas 979 enfants issus d'une cohorte de femmes enceintes entre octobre 2000 et décembre 2002 (KOALA) Données recueillies de la naissance jusqu'à l'âge de 10 ans <ul style="list-style-type: none"> - questionnaire aux médecins généralistes pour l'antibiothérapie - questionnaire aux parents pour les données anthropométriques et le mode de vie.
Antibiotiques étudiés	β -lactamines spectre large : amoxicilline, céphalosporine β -lactamines spectre étroit : flucloxacilline, phénéticilline, phénoxyméthylpénicilline Macrolides : érythromycine, clarithromycine, azithromycine Antimétabolites : cotrimoxazole, triméthoprime Autres : nitrofurantoïne, métronidazole, gentamycine, tétracycline
Type d'étude	Cohorte prospective
Critère de jugement principal	Z-score IMC Z-score poids Z-score taille
Financements et conflits d'intérêt	TI Food and Nutrition, BBMRI-NL, Netherlands Organisation for Health Research and Development, Netherlands Asthma Foundation, Netherlands heart Foundation, Triodos Foundation, Phoenix Foundation, Raphaël Foundation, Iona Foundation, Foundation for the Advancement of Heilpedagogiek, Royal Friesland Fodds, Netherlands Sugar Foundation, Dutch Ministry of Economic Affairs Aucun conflit d'intérêt déclaré
Biais et limites de l'étude	Manque de puissance (faible effectif, perdus de vue) Biais de mesure (taille et poids par les parents) Biais de déclaration (questionnaires aux parents et aux médecins) Biais de sélection (prescriptions hospitalières manquantes)
Evaluation méthodologique	STROBE : 91,2 %
Principaux résultats	L'exposition aux antibiotiques avant l'âge de 2 ans est associée à une augmentation du poids et de la taille jusqu'à l'âge de 10 ans sans augmentation significative de l'IMC. En cas de cure unique d'antibiotiques avant l'âge de 6 mois : <ul style="list-style-type: none"> - augmentation significative Z-score poids : + 0,24 ; IC 95% [0,03-0,44] ; $p = 0,025$ - augmentation significative Z-score taille : + 0,23 ; IC 95% [0,0002-0,46] ; $p = 0,0498$ - augmentation non significative Z-score IMC : + 0,14 ; IC 95% [-0,05-0,33] ; $p = 0,152$ Au-delà de 2 cures d'antibiotiques entre l'âge de 1 et 2 ans : <ul style="list-style-type: none"> - augmentation significative Z-scores poids : + 0,34 ; IC 95% [0,07-0,60] ; $p = 0,012$ - Pas d'augmentation significative Z-score taille et Z-score IMC Au-delà de 2 cures de β -lactamines à spectre large : <ul style="list-style-type: none"> - Z-score poids : + 0,11 ; IC 95% [0,003-0,22] ; $p = 0,044$ En cas de cure unique de β -lactamines à spectre étroit : <ul style="list-style-type: none"> - Z-score poids : + 0,18 ; IC 95% [0,005-0,35] ; $p = 0,044$

3. Synthèse des résultats

D'après les études de Mueller et Mor, l'exposition prénatale aux antibiotiques semble avoir un impact à long terme chez les enfants d'âge scolaire, avec une augmentation significative de la prévalence du surpoids ou de l'obésité en cas de cures multiples au cours de la grossesse (22,23).

La prise d'antibiotiques durant la petite enfance et en particulier au cours des deux premières années de vie a fait l'objet de sept études entre 2011 et 2016. Les résultats mettent en évidence une augmentation du surpoids ou de l'obésité aux différents âges étudiés (17–21,24,27).

Il existerait un effet cumulatif avec une augmentation significative de la prise de poids à partir de 4 cures d'antibiotiques voire 2 cures selon certaines études (20,24,27).

La prise de poids semble plus marquée en cas d'utilisation d'antibiotiques à spectre large (24,26,27). Ces résultats renforcent les recommandations de bonne pratique encourageant l'utilisation d'antibiotiques à spectre étroit. Saari souligne l'effet des macrolides alors que Mbakwa considère les β -lactamines plus néfastes. L'étude de Wang montre que les antibiotiques présents au quotidien dans l'alimentation, d'origine vétérinaire, ont un impact important par rapport à ceux prescrits de manière ponctuelle par les médecins, et seraient associés à un risque accru d'obésité (26).

Deux études ont été réalisées chez l'adulte. Dans le traitement de l'endocardite infectieuse, Thuny trouve que l'association vancomycine + gentamicine est responsable d'une augmentation significative de l'IMC (16). Dhurandhar trouve une association entre l'éradication d'*Helicobacter Pylori* et l'augmentation de la prise de poids (25).

Certaines études mettent en évidence une différence de résultats en fonction du genre. Le risque de développer un surpoids ou une obésité suite à l'exposition aux antibiotiques serait plus important chez les garçons (19,21,24).

IV. Discussion

1. Résultats principaux

Les sources d'exposition aux antibiotiques dans notre société sont multiples : traitements antibiotiques durant la grossesse, antibioprophylaxie pour le streptocoque B vaginal ou lors des césariennes, traitements des états septiques, usage vétérinaire des antibiotiques avec contamination alimentaire.

Malgré certains résultats contradictoires, il ressort que l'utilisation des antibiotiques chez l'humain pourrait être associée à une augmentation de la prise de poids. La prise d'antibiotiques semble avoir un impact à long terme. L'augmentation de la prise de poids apparaît d'autant plus importante que l'exposition est précoce et répétée (période prénatale et premières années de vie). Les hommes semblent plus à risque que les femmes. L'utilisation raisonnée des antibiotiques, limitant les prescriptions et privilégiant les spectres étroits, pourrait participer à la prévention de l'obésité.

2. Forces et limites

Ce travail a été réalisé par deux chercheurs en suivant les recommandations internationales PRISMA. Il s'agit d'une revue systématique de la littérature couvrant six bases de données sur les dix dernières années, donnant un large aperçu des publications actuelles.

La majorité des études analysées ont un faible niveau de preuve scientifique (cohorte, analyse rétrospective). Certains travaux manquent de puissance du fait de faibles effectifs ou de perdus de vue. Les données obtenues par questionnaire favorisent les biais de déclaration et de mémoire. L'obésité étant multifactorielle, les biais de confusion sont inévitables malgré des analyses multivariées bien menées. Des biais

de mesure sont possibles lors de l'évaluation du poids et de la taille. D'une façon générale, il existe un manque d'information sur le type d'antibiotiques utilisés ainsi que la durée de traitement, ne permettant pas d'identifier clairement les traitements les plus à risque.

L'absence d'uniformité des résultats des études sélectionnées (âge d'exposition et âge d'évaluation des données anthropométriques, nombre et type d'antibiotiques) rend difficile la réalisation d'une méta-analyse, ce qui représente la faiblesse de ce travail.

Une étude bien menée, de forte puissance statistique, contrôlée et randomisée, semble nécessaire pour avoir des résultats de meilleur niveau de preuve scientifique. En considérant que les résistances aux antibiotiques augmentent, et en soupçonnant les antibactériens d'augmenter le risque de surpoids voire d'obésité, ce type d'étude est-il réalisable et acceptable sur le plan éthique ?

3. Hypothèse du microbiote intestinal

Le microbiote intestinal est au cœur de l'actualité et du monde de la recherche. Sa construction débute dès la vie intra-utérine, et se poursuit au cours des premières années de vie. Le microbiote semble se stabiliser à l'âge de 3 ans et devient propre à chaque individu, constitué de plusieurs milliers d'espèces bactériennes (5,7). Plusieurs études réalisées chez l'animal montrent que le microbiote intestinal influence le métabolisme. La modification de sa composition semble impliquée dans l'obésité. Comparativement aux souris minces, le microbiote des souris obèses présente une réduction de 50% des Bacteroidetes, et 50% d'augmentation des Firmicutes (28–30). Des résultats similaires ont été observés chez l'homme (29). Les perturbations du microbiote induites par les antibiotiques peuvent persister plusieurs années (31,32).

Ces modifications augmentent l'extraction énergétique des aliments et majorent la production d'acides gras (28).

La prescription d'antibiotiques doit être raisonnée, pour ne pas aggraver le développement du surpoids et de l'obésité. Cette maladie reste une problématique multifactorielle. La découverte du microbiote intestinal représente un espoir de prévention et de traitement. Les probiotiques apparaissent comme une aide potentielle, feront-ils partie des médicaments de demain (33) ?

TITRE :

EXPOSITION AUX ANTIBIOTIQUES ET RISQUE D'OBESITE : REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTERATURE

CONCLUSION

Les sources d'exposition aux antibiotiques dans notre société sont multiples : traitements antibiotiques durant la grossesse, antibioprophylaxie pour le streptocoque B vaginal ou lors des césariennes, traitements des états septiques, usage vétérinaire des antibiotiques avec contamination alimentaire.

Malgré certains résultats contradictoires, il ressort que l'utilisation des antibiotiques chez l'humain pourrait être associée à une augmentation de la prise de poids. La prise d'antibiotiques semble avoir un impact à long terme. L'augmentation de la prise de poids apparaît d'autant plus importante que l'exposition est précoce et répétée (période prénatale et premières années de vie). Les hommes semblent plus à risque que les femmes. L'utilisation raisonnée des antibiotiques, limitant les prescriptions et privilégiant les spectres étroits, pourrait participer à la prévention de l'obésité.

Ce travail a été réalisé par deux chercheurs en suivant les recommandations internationales PRISMA. Il s'agit d'une revue systématique de la littérature couvrant six bases de données sur les dix dernières années, donnant un large aperçu des publications actuelles.

La majorité des études analysées ont un faible niveau de preuve scientifique (cohorte, analyse rétrospective). Certains travaux manquent de puissance du fait de faibles effectifs ou de perdus de vue. Les données obtenues par questionnaire favorisent les biais de déclaration et de mémoire. L'obésité étant multifactorielle, les biais de confusion sont inévitables malgré des analyses multivariées bien menées. Des biais de mesure sont possibles lors de l'évaluation du poids et de la taille. D'une façon générale, il existe un manque d'information sur le type d'antibiotiques utilisés ainsi que la durée de traitement, ne permettant pas d'identifier clairement les traitements les plus à risque.

L'absence d'uniformité des résultats des études sélectionnées (âge d'exposition et âge d'évaluation des données anthropométriques, nombre et type d'antibiotiques) rend difficile la réalisation d'une méta-analyse, ce qui représente la faiblesse de ce travail.

Une étude bien menée, de forte puissance statistique, contrôlée et randomisée, semble nécessaire pour avoir des résultats de meilleur niveau de preuve scientifique. En considérant que les résistances aux antibiotiques augmentent, et en soupçonnant les antibactériens d'augmenter le risque de surpoids voire d'obésité, ce type d'étude est-il réalisable et acceptable sur le plan éthique ?

Le microbiote intestinal est au cœur de l'actualité et du monde de la recherche. La modification de sa composition semble impliquée dans l'obésité. Les perturbations du microbiote induites par les antibiotiques peuvent persister plusieurs années. Ces modifications augmentent l'extraction énergétique des aliments et majorent la production d'acides gras.

La prescription d'antibiotiques doit être raisonnée, pour ne pas aggraver le développement du surpoids et de l'obésité. Cette maladie reste une problématique multifactorielle. La découverte du microbiote intestinal représente un espoir de prévention et de traitement. Les probiotiques apparaissent comme une aide potentielle, feront-ils partie des médicaments de demain ?

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 11/09/17

**LE DOYEN
DE L'UFR DE MÉDECINE**

Pour la Présidente
et par délégation
Le Doyen de Médecine
Pr. Jean-Paul ROMANET

**LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE
JURY DE MÉDECINE**

Pr. Patrick IMBERT

Bibliographie

1. OMS. Obésité et surpoids [Internet]. WHO. 2016 [cité 10 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/fr/>
2. Charles MA. Épidémiologie de l'obésité infantile : le passé, le présent, l'avenir. *Médecine Thérapeutique Pédiatrie*. 1 nov 2007;10(6):360-4.
3. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet Lond Engl*. 2 avr 2016;387(10026):1377-96.
4. HAS. Surpoids et obésité de l'adulte : prise en charge médicale de premier recours. 2011.
5. Filleron A, Jumas-Bilak E. Implantation du microbiote intestinal chez l'enfant : ontogénèse d'une niche écologique. *Rev Francoph Lab*. février 2015;2015(469):27-35.
6. Landman C, Quévrain E. Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. *Rev Médecine Interne*. juin 2016;37(6):418-23.
7. Fallet C, Goulet O. 1 000 premiers jours et microbiote intestinal. *Arch Pédiatrie*. 6 janv 2016;22(9S):2-5.
8. ANSM. L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015. 2017 janv.
9. Blaser MJ, Falkow S. What are the consequences of the disappearing human microbiota? *Nat Rev Microbiol*. déc 2009;7(12):887-94.
10. Blaser MJ. The Jeremiah Metzger Lecture: Global warming redux: the disappearing microbiota and epidemic obesity. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2012;123:230-238; discussion 239-241.
11. Moore PR, Evenson A. Use of sulfasuxidine, streptothricin, and streptomycin in nutritional studies with the chick. *J Biol Chem*. oct 1946;165(2):437-41.
12. Stokstad ELR, Jukes TH. The multiple nature of the animal protein factor. *J Biol Chem*. sept 1949;180(2):647-54.
13. Blaser M. Antibiotic overuse: Stop the killing of beneficial bacteria. *Nature*. 25 août 2011;476(7361):393-4.
14. Cox LM, Yamanishi S, Sohn J, Alekseyenko AV, Leung JM, Cho I, et al. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. *Cell*. 14 août 2014;158(4):705-21.
15. Cho I, Yamanishi S, Cox L, Methé BA, Zavadil J, Li K, et al. Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. *Nature*. 30 août 2012;488(7413):621-6.
16. Thuny F, Richet H, Casalta J-P, Angelakis E, Habib G, Raoult D. Vancomycin treatment of infective endocarditis is linked with recently acquired obesity. *PLoS One*. 10 févr 2010;5(2):e9074.

17. Ajslev TA, Andersen CS, Gamborg M, Sørensen TIA, Jess T. Childhood overweight after establishment of the gut microbiota: the role of delivery mode, pre-pregnancy weight and early administration of antibiotics. *Int J Obes* 2005. avr 2011;35(4):522-9.
18. Trasande L, Blustein J, Liu M, Corwin E, Cox LM, Blaser MJ. Infant antibiotic exposures and early-life body mass. *Int J Obes* 2005. janv 2013;37(1):16-23.
19. Murphy R, Stewart AW, Braithwaite I, Beasley R, Hancox RJ, Mitchell EA, et al. Antibiotic treatment during infancy and increased body mass index in boys: an international cross-sectional study. *Int J Obes* 2005. août 2014;38(8):1115-9.
20. Bailey LC, Forrest CB, Zhang P, Richards TM, Livshits A, DeRusso PA. Association of antibiotics in infancy with early childhood obesity. *JAMA Pediatr*. nov 2014;168(11):1063-9.
21. Azad MB, Bridgman SL, Becker AB, Kozyrskyj AL. Infant antibiotic exposure and the development of childhood overweight and central adiposity. *Int J Obes* 2005. oct 2014;38(10):1290-8.
22. Mueller NT, Whyatt R, Hoepner L, Oberfield S, Dominguez-Bello MG, Widen EM, et al. Prenatal exposure to antibiotics, cesarean section and risk of childhood obesity. *Int J Obes* 2005. avr 2015;39(4):665-70.
23. Mor A, Antonsen S, Kahlert J, Holsteen V, Jørgensen S, Holm-Pedersen J, et al. Prenatal exposure to systemic antibacterials and overweight and obesity in Danish schoolchildren: a prevalence study. *Int J Obes* 2005. oct 2015;39(10):1450-5.
24. Saari A, Virta LJ, Sankilampi U, Dunkel L, Saxen H. Antibiotic exposure in infancy and risk of being overweight in the first 24 months of life. *Pediatrics*. avr 2015;135(4):617-26.
25. Dhurandhar NV, Bailey D, Thomas D. Interaction of obesity and infections. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. déc 2015;16(12):1017-29.
26. Wang H, Wang N, Wang B, Fang H, Fu C, Tang C, et al. Antibiotics detected in urines and adipogenesis in school children. *Environ Int*. mai 2016;89-90:204-11.
27. Mbakwa CA, Scheres L, Penders J, Mommers M, Thijs C, Arts ICW. Early Life Antibiotic Exposure and Weight Development in Children. *J Pediatr*. 9 juill 2016;
28. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2 août 2005;102(31):11070-5.
29. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 21 déc 2006;444(7122):1027-31.
30. Schwiertz A, Taras D, Schäfer K, Beijer S, Bos NA, Donus C, et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obes Silver Spring Md*. janv 2010;18(1):190-5.

31. Antonopoulos DA, Huse SM, Morrison HG, Schmidt TM, Sogin ML, Young VB. Reproducible Community Dynamics of the Gastrointestinal Microbiota following Antibiotic Perturbation. *Infect Immun.* juin 2009;77(6):2367-75.
32. Jernberg C. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiology.* 2010;156(11):3216-23.
33. Thomas LV, Suzuki K, Zhao J. Probiotics: a proactive approach to health. A symposium report. *Br J Nutr.* déc 2015;114 Suppl 1:S1-15.

Annexes

Annexe 1 – Grille STROBE

(Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies)

	Item n°	Recommendation
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
Introduction		
Background / rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
Methods		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants	6	(a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up <i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls <i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants
		(b) <i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed <i>Case-control study</i> —For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size	10	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions
		(c) Explain how missing data were addressed
		(d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed <i>Case-control study</i> —If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed <i>Cross-sectional study</i> —If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy
		(e) Describe any sensitivity analyses

Results		
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed (b) Give reasons for non-participation at each stage (c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest (c) <i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (eg, average and total amount)
Outcome data	15*	<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time <i>Case-control study</i> —Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure <i>Cross-sectional study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses
Discussion		
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results
Other information		
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based

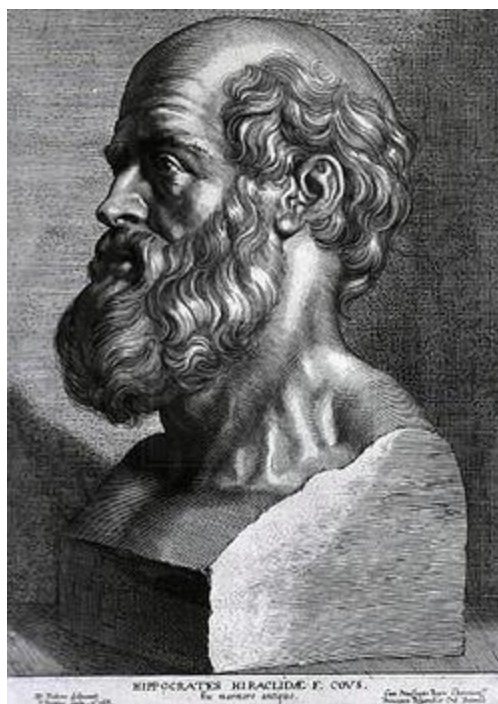
*Give information separately for cases and controls in case-control studies and, if applicable, for exposed and unexposed groups in cohort and cross-sectional studies.

Annexe 2 – Grille PRISMA

Section/topic	#	Checklist item
TITLE		
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.
ABSTRACT		
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.
INTRODUCTION		
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).
METHODS		
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).

Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I ²) for each meta-analysis.
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.
RESULTS		
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).
DISCUSSION		
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.
FUNDING		
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.

SERMENT D'HIPPOCRATE



En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.