

# 12

## Recherches en France

La recherche sur l'obésité a fait l'objet de différentes initiatives en France : d'abord indirectement au travers de divers programmes de recherche en nutrition, en particulier ceux initiés par l'Inserm et l'Inra, et plus récemment au travers d'un appel d'offre spécifique de l'Agence nationale de la recherche (ANR). Avant d'analyser ces différents programmes, un bref rappel sur l'état des lieux de la recherche en nutrition humaine et sur l'obésité en France est présenté.

### **Actions de recherche dans le Programme national nutrition santé (PNNS)**

La France a fait de la nutrition l'une des priorités de sa présidence de l'Union européenne. Une résolution sur ce thème a été votée lors du conseil des ministres européens le 14 décembre 2000. En 1999, la Direction générale de la santé (DGS) avait sollicité l'avis de différents experts nationaux. Lancé en janvier 2001, le Programme national nutrition santé (PNNS) est coordonné par le Secrétariat d'État à la santé et aux handicapés, en lien avec l'Éducation nationale, l'Agriculture, la Recherche, la Jeunesse et les Sports et la Consommation. Il en a fixé les grandes orientations qui s'appuient sur les travaux du Haut comité de santé publique, du Conseil national de l'alimentation et des directions techniques des différents ministères impliqués, en concertation avec l'Assemblée des départements de France, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments, l'Institut de veille sanitaire, la Caisse nationale d'assurance maladie, la Fédération nationale de la Mutualité française, des personnalités scientifiques et des représentants de consommateurs. Le PNNS associe l'ensemble des acteurs publics et privés impliqués dans les champs d'intervention retenus : recherche, formation et surveillance, actions de terrain, de promotion, de prévention et de soins, offre alimentaire, distribution et contrôle. Le PNNS a comme objectif général d'améliorer l'état de santé de l'ensemble de la population en agissant sur l'un de ses déterminants majeurs qu'est la nutrition. Il précise que seuls les acquis de la recherche permettent de disposer d'un fondement scientifique, voulu par tous les acteurs, pour orienter les objec-

tifs et la stratégie de la politique nutritionnelle. La recherche fait partie de l'un de ses six axes stratégiques : « Développer la recherche en nutrition humaine : recherches épidémiologiques, comportementales et cliniques ». L'objectif est de développer la recherche en nutrition orientée vers la santé publique, notamment grâce à un travail inter-institutions en réseau. Tout d'abord, il préconise de mettre en place le « Réseau alimentation référence Europe » (Rare), sous l'égide du Ministère de la recherche. Ce réseau de recherche technologique a pour objectif le développement d'actions de recherche d'envergure, entre la recherche publique et les partenaires socioéconomiques de l'agriculture, des industries alimentaires, de la distribution et les représentants des consommateurs. Organisé en consortiums ou groupes de programmes scientifiques complémentaires, ce réseau aura différentes composantes recouvrant les domaines de la sécurité microbiologique, de la science des aliments et de la nutrition humaine. Ce dernier volet, correspondant à l'action Nutrialis, est orienté vers l'étude des comportements alimentaires et la prévention des grandes pathologies (cancer, obésité, maladies cardiovasculaires) par la nutrition. En second lieu, ce réseau préconise de favoriser le développement de la recherche sur la nutrition en santé publique au titre des actions de recherche clinique menées dans les centres hospitaliers, et par la participation des organismes publics (Inserm, Inra), avec la volonté d'accroître significativement la cohérence de l'effort national dans le domaine de la santé publique. Enfin, ce réseau préconise de favoriser l'activité des CRNH (Centres de recherche en nutrition humaine) existants et de développer des thèmes non encore couverts et cohérents avec les objectifs du PNNS. Les études économiques relatives aux analyses coût-bénéfice immédiat (par exemple réduction des prescriptions d'examen complémentaires, des médicaments et du nombre de consultations par les actions de prévention) ainsi que les études d'intervention sur des cohortes seront également favorisées. L'évaluation du PNNS est prévue en fin de programme (2006).

## Recherche en nutrition et obésité en France

La recherche en nutrition sollicite de nombreuses équipes des organismes de recherche EPST (Inserm, Inra, CNRS) et de l'Université. Un état des lieux des forces de recherche en nutrition en France a été établi en 2003 par l'Inserm. Un document détaillé est disponible sur cet état des lieux sur le site de l'Inserm<sup>22</sup>. À titre d'exemple, la recherche en nutrition à l'Inserm mobilise 60 laboratoires, 106 chercheurs, 89 techniciens, 9 centres d'investigation clinique (CIC) et les centres de recherche en nutrition humaine

(CRNH) de Lyon, Ile-de-France, Nantes et Auvergne. Le budget dédié à la nutrition représente 4,8 % du budget total de l'Inserm. Le département « Alimentation humaine » de l'Inra réunit 32 équipes, 137 chercheurs, 278 ingénieurs, techniciens ou administratifs (ITA) et 110 enseignants-chercheurs. Plusieurs équipes CNRS sont engagées dans la recherche en nutrition. Le terme nutrition est dans l'indexation thématique de 9 unités du CNRS. Trois d'entre elles ont un intérêt spécifique pour l'obésité.

L'étude ISI, étude bibliométrique mondiale sur l'obésité conduite de 1991 à 2000, fournit des informations plus spécifiques sur cette thématique. Une évaluation de la cellule bibliométrique de l'Inserm<sup>23</sup> permet de situer la place de la recherche française en nutrition sur la période 1998-2002.

### Étude ISI sur l'obésité

La requête a porté sur 19 961 articles (2 045 journaux différents) identifiant plus de 42 000 auteurs avec une large participation internationale (134 pays). Les quatre journaux les plus cités sont : *International journal of obesity*, *American journal of clinical nutrition*, *Journal of clinical investigation* et *Nature*. Le classement de *Nature* en 4<sup>e</sup> position indique l'intérêt de la communauté scientifique pour cette thématique. L'étude ISI fournit un classement par pays et par nombre de citations (tableau 12.1). Deux études françaises publiées dans *Nature* font partie des 25 articles les plus cités dans le monde dans cette thématique.

**Tableau 12.1 : Classement par citations et par pays de la recherche sur l'obésité d'après l'étude ISI**

Classement	Citations	Nombre d'articles	Citation/article
États-Unis	96 663	9 147	10,5
Grande-Bretagne	10 869	1 248	8,7
Suède	8 741	677	12,9
Canada	8 107	901	9,0
France	7 268	807	9,0
Italie	6 818	1 066	6,4
Japon	5 175	799	6,4
Danemark	4 382	343	12,7
Australie	4 081	573	7,1
Suisse	4 025	329	12,3

23. Sous la direction de N. Haeffner-Cavaillon

Aucune structure française n'est identifiée parmi les centres de recherche sur l'obésité les plus productifs dans le monde : *Harvard university, Rockefeller university, University of Texas, Thomas Jefferson university, University of Minnesota, Columbia university, Eli Lilly and co, Niddkd, University of Pittsburgh, Gothenburg university*. En Europe, seule l'Université de Götteborg s'inscrit dans les 10 premiers centres.

### Recherche en nutrition en Europe de 1998 à 2002 : étude Inserm

Les résultats de l'étude bibliométrique Inserm permettent de situer la place de la France parmi les pays européens (tableau 12.II). Les résultats détaillés sont accessibles sur le site de l'Inserm<sup>24</sup>. En résumé, la France occupe la 2<sup>e</sup> position. Si l'on considère les travaux d'excellence (top-1 %), la France se classe en 3<sup>e</sup> position.

**Tableau 12.II : Publications dans le domaine de la nutrition en Europe (d'après l'étude de la cellule bibliométrique Inserm)**

Pays	Nombre d'articles	Citations/article	Impact facteur	Top-1 %
Grande-Bretagne	3 723	8,4	2,56	59
France	2 224	6,7	2,38	19
Allemagne	1 999	5,9	2,00	14
Italie	1 589	7,3	2,52	22

Les publications issues des structures Inserm concernent principalement l'obésité, la résistance à l'insuline, l'adipogenèse, les maladies cardiovasculaires et les études épidémiologiques. Le nombre d'articles présents dans le corpus du top-1 % est de 1,33 % pour les articles de l'Inserm alors que pour les articles du corpus français tous les organismes confondus, il est de 0,9 %. Parmi les articles Inserm, 60 % sont associés à l'hôpital, moins de 10 % sont réalisés sans l'université ou l'hôpital. Les articles Inra concernent le comportement alimentaire, la nutrition préventive, le risque de cancer et la sécurité alimentaire. Le profil thématique des publications dans les différents pays apparaît sur le tableau 12.III.

**Tableau 12.III : Domaines de publication en nutrition dans différents pays européens 1998-2002 (d'après l'étude de la cellule bibliométrique Inserm)**

Pays	Domaines de publication			
	Épidémiologie	Essais	Génétique	Comportement
Grande-Bretagne	26,0 %	16,0 %	0,9 %	15,0 %
France	20,0 %	11,0 %	1,5 %	9,0 %
Allemagne	20,0 %	15,0 %	1,5 %	8,0 %
Italie	26,0 %	15,0 %	0,4 %	11,0 %

L'étude bibliométrique de l'Inserm permet également de situer la part de la thématique de l'obésité parmi les citations (tableau 12.IV).

**Tableau 12.IV : Sujets d'études en nutrition dans les pays européens 1998-2002 (d'après l'étude de la cellule bibliométrique Inserm)**

Pays	Thématiques			
	Obésité	Enfant	Adolescent	Vieillesse
Grande-Bretagne	14,7 %	15,5 %	3,3 %	13,0 %
France	15,8 %	11,1 %	1,7 %	10,7 %
Allemagne	14,0 %	15,4 %	4,8 %	7,7 %
Italie	21,6 %	14,7 %	2,8 %	10,3 %

Utilisant le logiciel Clémentine (SPSS), il a été possible de situer les particularités des collaborations internationales. L'axe majeur dans le corpus France est l'axe France-États-Unis, suivent ensuite les axes France-Grande-Bretagne et France-Italie.

### Centre de recherche en nutrition humaine (CRNH)

En France, la recherche en nutrition humaine s'est organisée au sein de Centres de recherche en nutrition humaine. Il s'agit de structures mixtes réunissant en partenariat les CHU, l'Inra, l'Inserm, l'Université et d'autres partenaires. Ces structures sont conçues pour permettre le développement d'une recherche chez les sujets sains et pathologiques. Situés en Auvergne, Rhône-Alpes, Ile-de-France et à Nantes, ces centres concentrent une masse critique de chercheurs dans le domaine de la nutrition. Ils associent une recherche fondamentale à une recherche clinique en faisant le lien entre les unités de recherche des EPST et des services hospitaliers. Ils ont un rôle auprès de l'industrie agro-alimentaire en étant capables d'évaluer les qualités

nutritionnelles des aliments que ceux-ci développent. Compte tenu des compétences des chercheurs de ces CRNH, ils sont un recours majeur pour l'expertise dans le domaine. Enfin, le fonctionnement en réseau entre ces centres et les autres équipes françaises avec lesquelles ils collaborent, permet, de façon complémentaire, de couvrir des domaines majeurs de la recherche en nutrition.

### **Recherche sur l'obésité au sein des appels d'offre en nutrition**

Depuis 2001, l'Inserm et l'Inra ont donné une impulsion à la recherche en nutrition humaine par l'intermédiaire de différents appels d'offre et programmes s'ajoutant au soutien récurrent des équipes de recherche engagées dans ce domaine. Il s'agissait initialement de définir au travers de groupes de travail d'expert nationaux et étrangers des axes de recherche et des appels d'offre permettant de mobiliser la recherche française sur des thématiques prioritaires de santé publique, de favoriser la constitution de réseaux multidisciplinaires et inter-organismes, d'attirer vers la nutrition des équipes engagées dans d'autres domaines et enfin d'identifier les équipes et les domaines compétitifs au plan international. L'objectif à moyen terme était de concevoir et de mettre en place un Programme national de recherche en nutrition.

### **ATC Nutrition Inserm/Inra**

La première action thématique concertée (ATC) en nutrition a été initiée par l'Inserm en 2001. Ses thématiques étaient : les comportements alimentaires et ses désordres ; le développement de l'enfant et la croissance ; les atteintes nutritionnelles secondaires aux pathologies (cancer, pathologies inflammatoires ou infectieuses, pathologies traumatiques) ; le rendement métabolique. Le financement était de 1 000 K€ pour 5 projets. Le second appel d'offre, d'un même montant, a été lancé conjointement par l'Inserm et l'Inra en 2002 sur les thématiques suivantes : aliments, alimentation et tube digestif ; évolution et déterminants des consommations et comportements alimentaires ; activité physique, muscle et nutrition ; sensorialité et prise alimentaire. Pour ce second appel d'offre, 13 projets ont été retenus.

### **Programme national de recherche en nutrition humaine (PRNH)**

Le « Programme national de recherche en nutrition humaine », PRNH, a été lancé en 2004 par l'Inserm et l'Inra<sup>25</sup> afin de soutenir la recherche sur la nutrition humaine. Il s'agissait de promouvoir des études sur l'influence de

l'évolution des comportements alimentaires, des aliments et des modes de vie sur la santé et le statut nutritionnel des individus et des populations. Ce programme financé conjointement par l'Inserm et par l'Inra soutenait des projets d'excellence dans les trois axes thématiques suivants :

- « Adaptation/inadaptation nutritionnelle aux évolutions de l'alimentation et de l'environnement » : étude des effets des aliments et de l'alimentation sur les fonctions physiologiques et leurs régulations et des facteurs influençant la formation et l'évolution des comportements alimentaires ;
- « Alimentation, nutrition et prévention » : analyse de l'impact de la nutrition sur le bien-être et la prévention des pathologies ; recherche d'évènements précoces et de leurs déterminants en physiologie et pathologie nutritionnelle ;
- « Risques alimentaires et information nutritionnelle » : étude de la qualité et de la sécurité des aliments, incluant les aspects toxicologiques, ainsi que des désordres liés aux comportements alimentaires ; recherches sur la formulation, la perception et l'observance des informations nutritionnelles.

Le bilan de l'appel d'offre de 2004 s'établit de la manière suivante : à partir des 54 lettres d'intention initiales, 18 dossiers ont été sélectionnés dont 6 ont finalement été financés. Trois dossiers concernaient la thématique « Adaptation nutritionnelle » : étude de la perception oro-intestinale des lipides alimentaires ; prédictors génétiques des réponses alimentaires ; activité physique et utilisation des substrats alimentaires. Deux dossiers s'inscrivent dans la thématique « Alimentation, nutrition, prévention » : nutrition de la femme enceinte et développement de l'enfant et développement précoce des préférences et aversions. Un dossier portait sur la perception et la gestion du risque nutritionnel associé à la consommation de poisson.

### **Programme de recherche sur l'alimentation (PRA)**

Le Programme de recherche sur l'alimentation (PRA) représente l'un des volets du Programme fédérateur alimentation de l'Inra. Le PRA a lancé un premier appel à projets en 2005 afin de soutenir, en France, des recherches permettant de répondre aux défis que représentent la compréhension du comportement du consommateur, l'évaluation et la prévention des risques, et la construction de la qualité des aliments et de l'alimentation. Ce programme financé par l'Inra soutient des projets scientifiques ayant des finalités socioéconomiques identifiées et permettant des retombées applicables, dans un des quatre axes thématiques suivants :

- « Comportement des consommateurs » : mécanismes de la décision alimentaire, intégration des déterminants de consommation biologiques et sociaux, impact des différents acteurs, cas des populations précaires, perception de la qualité par le consommateur, déterminants et processus de

formation de l'image sensorielle, effets de l'environnement, de l'état physiologique, des apprentissages... ;

- « Construction de la qualité dans la chaîne alimentaire » : amélioration de la qualité nutritionnelle des aliments pertinente pour une amélioration globale de l'alimentation ; articulation d'une politique nutritionnelle avec une politique agricole ;
- « Risques alimentaires » : impacts économiques et sociaux des mesures préconisées, perception du risque par les consommateurs et la société et modalités des prises de décisions ;
- « Compréhension des écosystèmes microbiens ».

En 2005, ce programme spécifique de l'Inra était doté de 1,5 M€. Il a permis de soutenir 7 projets financés dont 3 en sciences du comportement alimentaire (500 K€), 3 en amélioration de la qualité (pain/fibres, allergies/blé, sel) et 1 en sécurité alimentaire (*Listeria*).

## **Recherche sur l'obésité au sein de l'Agence nationale de la recherche**

La création de l'Agence nationale de la recherche<sup>26</sup> (ANR) a fait évoluer le PRNH. L'Inra, membre de l'Agence nationale de la recherche, est chargé de la gestion du « Programme national de recherches en alimentation et nutrition humaine » (PRNA). L'ANR a confié à l'Inserm la conduite opérationnelle de l'évaluation et de l'administration des dossiers d'un appel d'offre « Cardiovasculaire, obésité et diabète ». Le programme du GIP ANR à l'Inserm est mis en place dans le cadre des principes adoptés par le conseil d'administration de l'ANR et explicité sur le site Internet du GIP ANR.

### **Programme national de recherches en alimentation et nutrition humaine (PRNA)**

Ce programme finance des projets de recherche émanant d'équipes publiques, d'équipes privées, françaises ou européennes, et en partenariat public/privé. Il a pour objectif le soutien à l'innovation dans les industries alimentaires et l'acquisition de connaissances sur l'aliment, la chaîne alimentaire incluant les technologies, le comportement des consommateurs, les risques alimentaires et les liens entre alimentation et santé, incluant la physiologie nutritionnelle. Ce programme intègre les enjeux du volet recherche du Partenariat national pour le développement des industries agro-alimentaires (IAA) engagé par le Gouvernement avec pour objectif d'améliorer la com-



pétitivité des filières agro-alimentaires, d'assurer la qualité et la sécurité des produits, de préserver la culture et l'identité alimentaire, d'améliorer l'information du consommateur, de contribuer à la protection de l'environnement et de prendre en compte les interactions entre les IAA et l'agriculture. Le programme finance à la fois des projets académiques et des projets en partenariat public/privé. Ce programme doit promouvoir des projets d'excellence scientifique, originaux, dans un des cinq axes thématiques suivants :

- comportement des consommateurs : phénotypage des comportements à l'échelon individuel et des populations ; facteurs influençant la formation et l'évolution des comportements alimentaires ; mécanismes de la décision alimentaire, intégration des déterminants biologiques, technologiques, économiques, psychologiques, culturels et sociaux de la consommation, et influence de l'information des prescripteurs (publics ou privés, y compris la publicité) ; impact des différents acteurs ; cas des populations précaires ; perception de la qualité par le consommateur, déterminants et processus de formation de l'image sensorielle, effets de l'environnement, de l'état physiologique, des apprentissages, des caractéristiques des aliments ; liens entre les connaissances et acquis cognitifs et les comportements effectifs ;
- construction de la qualité, dans la chaîne alimentaire complète, de l'aval vers l'amont : impacts des conditions de distribution, de la transformation, et de la production (génétique, modes de culture et d'élevage) sur la qualité finale des aliments ; rôle et maîtrise des écosystèmes microbiens complexes ; interaction entre qualité et stratégie des acteurs ; coût de la qualité (comment maintenir ou améliorer les marges tout au long des filières agro-alimentaires ?) ; amélioration de la qualité nutritionnelle des aliments qui soit pertinente pour une amélioration globale de l'alimentation ; articulation d'une politique nutritionnelle avec une politique agricole ;
- risques alimentaires : dont la perception des dangers et des risques par les consommateurs et la société et modalités des prises de décisions et de leur suivi ;
- technologies propres et économes pour les industries alimentaires ;
- alimentation et prévention, adaptation nutritionnelle aux évolutions de l'alimentation et de l'environnement : étude des effets des aliments et de l'alimentation sur les fonctions physiologiques et leurs régulations, effet du polymorphisme génétique ; analyse de l'impact de la nutrition sur le bien-être et la prévention des pathologies ; effets de modèles alimentaires ; recherche d'événements précoces et de leurs déterminants en physiologie et pathologie nutritionnelles ; désordres liés aux comportements alimentaires ; recherches sur la formulation, la perception et l'observance des informations nutritionnelles ; l'intégration de ces thématiques au sein de cohortes épidémiologiques existantes ou en constitution relève également de cet appel d'offre.

L'objectif du programme est de promouvoir des interactions et des partenariats entre structures : entre différents organismes publics, établissements d'enseignement supérieur, universités et/ou avec des partenaires privés et/ou des centres techniques. Le partenariat privé/public est particulièrement

encouragé. Le caractère interdisciplinaire des axes conduit à privilégier des projets associant plusieurs disciplines, y compris les sciences sociales, mais cette condition n'est pas indispensable. La mise au point d'outils méthodologiques et d'objets conceptuels est éligible dans le cadre d'un objectif ayant des finalités socioéconomiques. On retiendra parmi les critères de sélection : la pertinence des enjeux socioéconomiques, de santé publique et industriels, l'effort de synthèse en faveur d'outils d'aide à la décision pour les projets à caractère finalisé, la justification de l'association des unités pour la réalisation du projet, la complémentarité des partenaires, le caractère structurant du réseau constitué, et la pertinence de l'interdisciplinarité proposée, les modalités de valorisation socioéconomique prévues.

### **Appel d'offre « Cardiovasculaire, obésité et diabète »**

Lancé en juillet 2005 par l'ANR, le Programme national de recherche sur les maladies cardiovasculaires, l'obésité et le diabète (PNR-COD) a pour objectif de soutenir des projets de haut niveau de recherche fondamentale, clinique, et thérapeutique dans les trois domaines concernés, et de développer un axe transversal à ces trois domaines. L'axe obésité comporte les mots clés suivants : physiopathologie (biologie du tissu adipeux ; métabolisme énergétique, génétique et génomique ; facteurs comportementaux et environnementaux) ; complications ; cibles et stratégies thérapeutiques ; biomarqueurs.

L'axe transversal aux trois domaines est « Métabolisme, inflammation et système cardiovasculaire ». L'accumulation de tissu adipeux, l'hyperglycémie chronique et l'athérosclérose précoce se caractérisent en effet par une inflammation chronique à bas bruit à l'origine – au moins en partie – des maladies métaboliques et cardiovasculaires. Des approches multidisciplinaires utilisant des modèles cellulaires, des modèles animaux et des études chez l'homme ou de populations sont nécessaires pour appréhender les bases physiopathologiques des processus inflammatoires impliqués dans les maladies cardiovasculaires.

**En conclusion**, la recherche sur l'obésité en France a connu une impulsion récente grâce à des programmes incitatifs de l'Inserm, de l'Inra et de l'ANR et par les soutiens récurrents aux équipes des EPST (Inserm, Inra et CNRS) engagées dans cette thématique. Différents appels d'offre ont augmenté significativement le financement de la recherche dans ce domaine. L'obésité représente une part croissante mais qui reste minoritaire des thématiques soutenues. Les programmes sont trop récents pour être évalués. La France occupe la 5<sup>e</sup> place dans la recherche sur l'obésité dans le monde. Les équipes françaises sont impliquées dans les projets européens majeurs dans ce domaine. Cependant, il n'existe pas en France de programme de recherche

national spécifique comparable à celui lancé par le NIH aux États-Unis. Les travaux des équipes françaises travaillant sur l'obésité portent essentiellement sur les aspects épidémiologiques, l'adipogenèse, la génétique et la dépense énergétique, la résistance à l'insuline. Les actions incitatives et les programmes plus récents insistent sur les approches interdisciplinaires dont les modalités d'évaluation, complexes, restent à préciser. Les sciences humaines et sociales gardent une place limitée parmi les projets retenus malgré le soutien des appels d'offre.