



AMBASSADE DE FRANCE EN ALLEMAGNE
SERVICE POUR LA SCIENCE ET LA TECHNOLOGIE

SST/LP/SR/hb/10-084

Berlin, le 27 août 2010

Rédacteurs :

Léna Prochnow, Chargée de Mission, Sciences de la vie et recherche biomédicale
Stéphane Roy, Attaché pour la Science et la Technologie

LA RECHERCHE SUR L'OBESITE EN ALLEMAGNE
--

RESUME

Ce rapport présente les résultats d'une mission effectuée en avril 2010 sur l'organisation de la recherche sur l'obésité en Allemagne dans le cadre d'une étude menée par l'Office Parlementaire d'Evaluation des Choix Scientifiques et Technologiques (OPECST). Il s'appuie sur le contenu des entretiens réalisés dans les grands centres de recherche allemands universitaires (universités de Duisburg-Essen, de Bonn, de Cologne, de Leipzig, école supérieure médicale de Hanovre et université technique de Munich) et extra-universitaire (institut allemand de recherche nutritionnelle de Potsdam-Rehbrücke, institut Robert Koch), ainsi que les ministères concernés (Ministère fédéral de la santé, Ministère fédéral de l'enseignement et de la recherche).

Ce document offre une analyse de l'approche allemande en matière de prévention et de traitement de l'obésité en s'intéressant particulièrement à l'organisation de la recherche dans ce domaine. Il permet de faire un état des lieux des perspectives de la recherche sur l'obésité, qui seront renforcées en Allemagne dans les prochaines années.

Introduction

- 1. Un réseau fédéral pour structurer un domaine de recherche profondément interdisciplinaire.
- 2. Quatre thématiques au cœur de la stratégie future du réseau de compétence « Obésité ».
- 3. Emergence du centre de Leipzig.
- 4. L'apport de la génomique.
- 5. Les études épidémiologiques et les cohortes.
 - o Etat de la population allemande.
 - o Etude épidémiologique alimentation et santé.
 - o La volonté de coordonner les cohortes.
- 6. Une volonté de renforcer la prévention.
 - o Une analyse scientifique des résultats des campagnes de prévention.
 - o L'essor de la génomique nutritionnelle.

Conclusions

Introduction

Véritable pandémie liée à l'évolution de nos modes de vie, l'obésité (définie par un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 30%) est très répandue en Allemagne où elle touche environ 20% des adultes (soit environ 16 millions d'adultes obèses) et 6% des enfants et adolescents. Son coût est estimé à environ 13 milliards d'euros par an à la fois pour le traitement de l'obésité mais aussi des maladies chroniques qui y sont associées (diabète, maladies cardiovasculaires...).

En 2007, à l'occasion de son exercice de feuille de route stratégique dans le domaine de la santé, le Ministère fédéral de l'enseignement et de la recherche (BMBF) a retenu l'obésité parmi les problèmes majeurs de santé publique, entraînant ainsi une augmentation des financements fédéraux dédiés à la prévention et à la recherche.

Des approches épidémiologiques aux études génomiques en passant par les analyses psychologiques, l'étude effectuée dans la cadre de mission d'accompagnement de l'office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST) s'est attachée à couvrir une grande part des centres de recherche impliqués dans la recherche sur l'obésité. Elle a analysé l'expertise développée dans ces différents centres universitaires et non-universitaires et présente les programmes mis en place par le gouvernement allemand pour renforcer cette thématique.

1 Un réseau fédéral pour structurer un domaine de recherche profondément interdisciplinaire^{1,2}.

La recherche sur l'obésité englobe des disciplines extrêmement variées, allant des sciences du vivant (endocrinologie, génétique, neurosciences ...) aux sciences humaines et sociales (psychologie, études des paramètres socio-économiques ...).

L'Allemagne s'est dotée en 2007 d'un plan stratégique pour définir ses priorités en matière de recherche dans le domaine de la santé. L'objectif était de définir les axes qui favoriseraient des avancées majeures en recherche médicale, produiraient des améliorations notoires en diagnostic, thérapie et prévention et agiraient comme moteur de la croissance en facilitant le développement de nouveaux produits. Ce plan stratégique a été rédigé en faisant appel à six groupes de travail comprenant chacun une centaine de représentants de la science (fondamentale, épidémiologie, clinique, santé publique...) et de l'industrie. Ces groupes analysèrent les réponses à un questionnaire rendu par plus de 1000 personnes. Si le questionnaire s'était focalisé sur l'identification de nouvelles pistes de recherche, les groupes de travail ont eu la tâche d'évaluer ces idées et propositions au regard de leur contribution innovante pour la recherche, des avancées en matière de soins et des opportunités pour le développement économique. Ce plan stratégique a servi de base à la définition de nouvelles priorités de financement et d'une nouvelle structuration de la recherche en santé confiée au BMBF.

Suite à la publication de cette feuille de route, un réseau de compétence sur l'obésité a été mis en place par le BMBF en 2008. Il a pour objectif de réunir toutes les disciplines concernées et de favoriser leurs interactions. Les meilleurs spécialistes de la question en Allemagne, tant en recherche fondamentale qu'en application clinique, collaborent au sein de ce réseau dans le but de définir de nouvelles stratégies de santé publique.

¹ **Personne rencontrée : Prof. Dr. Hans Hauner, Directeur du réseau de compétences « Adipositas » (Obésité). Clinique rechts der Isar, université technique de Munich, Munich**

² **Personnes rencontrées : Dr. Gabrielle Hausdorf, Chef de division de la recherche sur la santé, BMBF, Dr. Joachim Krebs, adjoint, BMBF, Berlin.**

Le réseau de compétence « Obésité » (« Adipositas » en allemand) bénéficie d'un financement fédéral (BMBF) de 10 millions d'euros sur la période 2008 - 2011 (3 autres phases de trois ans sont planifiées jusqu'en juin 2020). Sur ces 10 millions, 2,5 sont consacrés aux infrastructures et à l'équipement, et 7,5 sont dédiés aux projets de recherche. Le réseau se compose de 8 grands programmes structurés eux-mêmes en plusieurs projets ou groupes de recherche, au nombre de 37. Les 8 programmes thématiques du réseau de compétence Obésité sont les suivants :

1. Prévention périnatale de l'obésité (PEPO)

Coordinateur : Prof. Hauner, Université technique de Munich

2. Prévention interdisciplinaire de l'obésité chez l'enfant et l'adolescent (PreVent)

Coordinateur : Prof. Müller, Université de Kiel

3. Modification précoce multidisciplinaire du risque d'obésité (MEMORI)

Coordinateur : Prof. Koletzko, Université Ludwig Maximilian de Munich

4. Maintien de la perte de poids (MAIN)

Coordinateur : Prof. de Zwaan, Université d'Erlangen

5. Etude longitudinale de l'obésité chez l'enfant en Allemagne (LARGE)

Coordinateur : Prof. Kiess, Université de Leipzig

6. Obésité et système digestif (OGIT)

Coordinateur : Prof. Bischoff, Université d'Hohenheim

7. Analyse des circuits neuronaux impliqués dans l'obésité (NEUROTARGET)

Coordinateur : Prof. Brüning, Université de Cologne

8. Analyse des dysfonctions du tissu adipeux (ADIPOSE TARGET)

Coordinateur : Prof. Blüher, Université de Leipzig

Le réseau de compétence « Obésité » compte également 4 groupes de travail transversaux :

- le groupe « analytique, biomarqueurs et biobanques » qui travaille à l'établissement et la mise à disposition d'une plate-forme analytique performante. L'accent est mis sur la métabolomique et la méthodologie pour la recherche de micro-ARN,
- le groupe « méthodes et instruments » qui a pour objectif le développement d'instruments validés et de SOP (procédures opérationnelles permanentes) pour les cohortes en cours et celles à venir,
- le groupe « cohortes » qui travaille à la définition d'une utilisation commune de l'ensemble des résultats issus des différentes cohortes menées au sein du réseau,
- le groupe « études cliniques » qui a pour objectif d'établir des instruments communs garantissant une qualité maximale pour les futures études cliniques. Il doit également identifier des thématiques innovantes en accord avec les priorités et expertises du réseau, et soutenir la mise en place d'études cliniques les traitant.

Le réseau de compétences « Obésité » a pour vocation d'évoluer au cours des 4 périodes de financement. L'intégration de nouveaux partenaires est possible au début de

chaque période de soutien du BMBF et peut s'accompagner d'une augmentation du financement associé. Ceci garantit ainsi une flexibilité par rapport à l'actualité scientifique et l'élargissement thématique du réseau sur l'ensemble des périodes de soutien.

Perinatal prevention of obesity (PEPO) Coordinator: Prof. H. Hauner, TU Munich			Targeting Neurocircuits in Obesity (NEUROTARGET) Coordinator: Prof. Dr. J. Bruening, Univ. Cologne		
Sub-Project	Title	Project leader	Sub-Project	Title	Project leader
SP 1	Systematic review of the current knowledge on maternal nutrition/lifestyle and infant outcome including current dietary guidelines for pregnant women	Prof. Dr. R. von Kries, LMU Munich	SP 1	Molecular control of reward mechanisms in feeding behaviour	Prof. Dr. J. Bruening, University of Cologne
SP 2	Contribution of prenatal influences on childhood obesity	Dr. R. Ensenauer, LMU Munich	SP 2	Genetic delineation of hypothalamic neuronal networks controlling locomotory behaviour and energy expenditure	Dr. M. Tielier, European Molecular Biology Laboratory (EMBL)
SP 4	The impact of nutritional fatty acids during pregnancy and lactation on early human adipose tissue development: the INFAT Trial	Prof. Dr. H. Hauner, Technical University Munich	SP 3	Validation of adiposity genes as targets for novel anti-obesity agents	Prof. Dr. A. Schuermann, German Institute of Human Nutrition (DIFE)
SP 5	Biomarkers for early prediction of obesity risk	Prof. Dr. A. Roscher, LMU Munich	SP 4	Investigating the functional role of 5-HT and MC4 receptors in the central regulation of appetite: a combined neurophysiological and molecular approach	Prof. Dr. H. Lehnert, University of Tuebingen
Interdisciplinary Obesity Prevention in Childhood and Adolescence (PreVent) Coordinator: Prof. M. J. Mueller, Univ. Kiel			Targeting Adipose Tissue Dysfunction (ADIPOSE TARGET) Coordinator: Prof. M. Blueher, Univ. Leipzig		
Sub-Project	Title	Project leader	Sub-Project	Title	Project leader
SP 1	Individual and ecological lifestyle determinants of incidence and remission of childhood overweight/obesity	Prof. Dr. M. J. Mueller, University of Kiel	SP 1	Reverse adipose tissue dysfunction as novel obesity treatment strategy	Prof. Dr. M. Blueher, University of Leipzig
SP 2	Genetic factors influencing pathways to obesity	Prof. Dr. I. Pigeot-Kuebler, University of Bremen	SP 2	Mechanisms of preferential visceral adipose tissue growth with weight gain following successful weight reduction	Dr. S. Engel, Hannover Medical School
SP 3	Characterization of weight course, eating and dieting behavior and genetics of extremely obese inpatients and their parents	Prof. Dr. J. Hebebrand, University of Duisburg-Essen	SP 3	Prospective analysis of parameters affecting weight change, body fat distribution and adipose tissue metabolism	Prof. Dr. J. Spranger, Charité University Berlin
SP 4	Ethical and Legal Determinants of Obesity Prevention in Children and Adolescents	Prof. Dr. P. Dabrock, University of Marburg	SP 4	Mechanism of obesity complications: targeting endoplasmic-reticulum stress	Dr. T. Skutik, Technical University Munich
Multidisciplinary Early Modification of Obesity Risk (MEMORI) Coordinator: Prof. B. Koletzko, LMU Munich			Weight loss maintenance (MAIN) Coordinator: Prof. Dr. M. de Zwaan, Univ. Erlangen		
Sub-Project	Title	Project leader	Sub-Project	Title	Project leader
SP 1	Economic assessment of obesity in children and adolescents and its prevention	Dr. J. John, Helmholtz Zentrum Munich	SP 1	German Weight Control Registry	Prof. Dr. M. de Zwaan, University of Nürnberg-Erlangen
SP 2	Modifiable risks for obesity during critical early periods of life	Prof. Dr. J. Heinrich, Helmholtz Zentrum Munich	SP 2	Essen-Bochum Obesity Treatment Study (EBOTS)	Dr. T. Lagerbauer, Ruhr-University of Bochum
SP 3	Evaluation of behavioural prevention at the Kindergarten setting	Prof. Dr. B. Koletzko, LMU Munich	SP 3/4	Cognitive Processing in Obese Patients: Neural Correlates of Food Memory Before and After Successful and Unsuccessful Weight Loss Maintenance (project 3), Physiological Regulation of Prefrontal-Limbic Connectivity and Eating Behaviour (project 4)	Dr. H. Preißl, University of Tuebingen
SP 5	Metabonomics - a new technology to define metabolic patterns of early obesity risk	Prof. Dr. B. Koletzko, LMU Munich	Longitudinal Childhood Obesity Research in Germany (LARGE) Coordinator: Prof. Dr. W. Kiess, Univ. Leipzig		
SP 6	Quantitative physical activity monitoring of young children	Hr. S. Aschenbrenner, Fraunhofer IIS	Sub-Project	Title	Project leader
SP 7	Development of electronic games to enhance children's physical activity	Dr. M. Lucht, Fraunhofer IDMT	SP 1	National Register for Longitudinal Research on Childhood Obesity: APV-LARGE	Prof. Dr. R. Holl, University of Ulm
Obesity and the Gastrointestinal Tract (OGIT) Coordinator: Prof. S. C. Bischoff, Univ. Hohenheim			SP 3	Risk factors for overweight and obesity and their early adverse metabolic consequences during childhood - Birth Cohort Study	Prof. Dr. M. Wabitsch, University of Ulm
Sub-Project	Title	Project leader	SP 4	Psychiatric and behavioural risk factors of obesity - In children	Prof. Dr. B. Schimmelmann, University of Duisburg-Essen
SP 1	Obesity-associated dysregulation of intestinal and liver functions - role of nutritive factors	Prof. Dr. S. Bischoff, University of Hohenheim			
SP 2	Chemosensory control of gut hormone secretion and energy homeostasis - Implications for obesity	Prof. Dr. H. Bress, University of Hohenheim			
SP 3	Comparison of the effects of bariatric surgery procedures on weight loss and gut functions, and investigation of the influence of psycho-educative treatment	Prof. Dr. A. Königgraber, University of Tuebingen			
SP 4	Comparison of the effects of bariatric surgery procedures on weight loss and gut functions, and investigation of the influence of psycho-educative treatment	Prof. Dr. S. Bischoff, University of Hohenheim			

Organisation des groupes de travail des 8 programmes du réseau de compétence « Obésité » pendant la première phase de financement

Il est importante de souligner que le réseau de compétence « Obésité » collabore avec d'autres réseaux fédéraux sur tous les sujets se référant à l'obésité, comme le réseau NGFN-Plus sur les mécanismes moléculaires de l'obésité ou le réseau EDNET sur la psychothérapie des troubles alimentaires^{3,4}. Il a été par exemple cité la mise en commun d'échantillons biologiques, d'un modèle neuropsychologique sur l'impulsivité et le contrôle de soi-même, et de l'expertise comportementale (psychopathologie, comportement nutritionnel,...) chez EDNET.

Un rapprochement avec le réseau de compétence « Diabète »⁵, également initié en 2008, est éventuellement prévu pour la deuxième période de financement.

³ Coordonné par le Prof. De Zwaan à l'université d'Erlangen, EDNET est un réseau sur les troubles de l'alimentation financé par le BMBF.

⁴ <http://www.ednet-essstoerungen.de/> (en allemand seulement)

⁵ Kompetenznetz « Diabetes mellitus » <http://www.kompetenznetz-diabetes-mellitus.net/index.php/en>

2 Quatre thématiques au cœur de la stratégie future du réseau de compétences « Obésité ».

Afin de faire un premier bilan et de préparer un projet stratégique pour la 2^e phase de financement à rendre en septembre 2010, l'ensemble des acteurs du réseau de compétence « Obésité » se sont réunis à l'occasion d'un symposium qui s'est tenu les 14 et 15 avril 2010 à Munich. Les objectifs fixés par le BMBF étaient les suivants :

- faire le bilan des activités de recherche sur l'obésité en Allemagne (financées soit par le BMBF soit par l'Agence de moyens pour la recherche - Deutsche Forschungsgemeinschaft - DFG)
- établir une stratégie pour le réseau de compétence pour les 9 prochaines années :
 - identifier les thématiques prometteuses, les plus innovantes et les plus originales, favorisant les collaborations et présentant des intérêts communs
 - identifier de nouveaux partenaires potentiels.

Il est ressorti de ces journées de présentation des différents projets que le réseau est très hétérogène allant de la recherche fondamentale à des projets de santé publique, en passant par des études cliniques. Cette forte interdisciplinarité caractéristique de la thématique de l'obésité rend la communication au sein du réseau d'autant plus difficile.

En novembre 2009, le Comité consultatif externe du réseau avait analysé ses forces et ses faiblesses et émis des recommandations quant à la stratégie à adopter. Suite à cette évaluation intermédiaire, l'idée principale est de se recentrer sur un nombre plus restreints de projets. Cela permettrait en effet de répondre aux principales faiblesses du réseau tel qu'il a été établi dans sa première version :

- manque d'interactions internes,
- redondances évidentes,
- manque de méthodes communes pour la mise en place de cohortes alors que certaines sont reconnues comme exceptionnelles et d'importance scientifique (patients anorexiques à Erlangen, obésité infantile à Leipzig...),
- manque de flexibilité par rapport à l'utilisation des moyens financiers,
- implication insuffisante de jeunes chercheurs.

En s'appuyant sur les forces du réseau (expertise multidisciplinaire, taille du réseau, excellence de certaines infrastructures – plateforme de métabolomique, imagerie fonctionnelle du cerveau ...) et en favorisant davantage les collaborations, il s'agit d'identifier quelques projets prometteurs se distinguant par leur approche innovante et unique au monde. Comme base pour discuter de la stratégie future du réseau de compétence « Obésité », le professeur Hauner, directeur du réseau, a présenté une proposition de nouvelle organisation. Le réseau de compétences « Obésité » pourrait se structurer autour de 4 grandes thématiques, les 3 premières étant plutôt cliniques et la dernière plus orientée vers la recherche fondamentale :

- la prévention périnatale de l'obésité pendant la grossesse et en début de vie. Ce projet d'étude épidémiologique suivrait les femmes pendant la grossesse et les enfants de la naissance jusqu'à l'âge de 6 ans – à priori sur 5 à 6 centres à raison de 200 à 300 personnes par centre. L'idée de se concentrer sur la période autour

de la grossesse vient du fait que la gynécologie ne s'intéresse que peu aux risques futurs d'obésité.

- La prévention et la prise en charge des adolescents souffrant d'obésité sévère ou massive. Il est proposé de se concentrer sur un groupe de patients qui n'a encore jamais fait l'objet d'une étude spécifique (les adolescents de 14 à 20 ans souffrant d'obésité sévère). Leur prise en charge engendre des coûts considérables sans pour autant présenter des résultats concluants⁶. L'idée serait de développer de nouveaux concepts tant sur le plan médical qu'au niveau de l'intégration sociale. Un travail de recherche doit être entrepris, y compris en franco-allemand, pour analyser l'efficacité sur le long terme de ces programmes d'intervention.
- les mécanismes de maintien et de reprise de poids chez l'adulte. Le projet prévoit d'inclure tous les départements de chirurgie bariatrique dans un registre national, et de réaliser une étude épidémiologique sur la perte de poids et son maintien après intervention chirurgicale, afin d'établir des méthodes pour éviter l'effet « yoyo ».
- l'analyse du rôle du cerveau et du métabolisme périphérique dans l'obésité se concentrera sur 3 objectifs :
 - définition des circuits neuronaux impliqués dans le contrôle de l'homéostasie énergétique (exemple des travaux du Prof Bruening^{7, 8}), ainsi que l'étude des interactions entre circuits neuronaux et pose d'un by-pass gastrique.
 - caractérisation des échanges entre organes centraux et périphériques de l'obésité,
 - identification des voies de signalisation au sein du tissu adipeux comme cibles thérapeutiques potentielles (exemple des travaux du Prof. Pfeifer^{9, 10}).

⁶ La prise en charge des enfants obèses (environ 5000 en Allemagne) passe par une hospitalisation qui dure de 3 à 6 semaines. A raison d'un coût moyen de 200€ par jour et par enfant hospitalisé, le coût total s'élèverait à 28 millions d'euros par an.

⁷ **Personnes rencontrées : Dr Könner, Prof. Bruening, Cologne Center for Genomics, Institut de génétique, Université de Cologne, Cologne.**

Le Cologne Center for Genomics (CCG) a été établi en 2004 comme structure commune à l'ensemble des départements de l'université de Cologne pour développer de nouvelles approches en génomique (gene mapping, next generation sequencing, genome wide association...). L'axe principal de recherche du CCG est de lier les variations génétiques aux pathologies existantes et, dans ce cadre, le Prof Bruening est responsable du programme Neurotarget (targeting neurocircuits in obesity). L'objectif de Neurotarget qui regroupe 6 partenaires (Université de Cologne, EMBL, Institut de recherche sur la Nutrition (DifE), Université de Lübeck, Université de Tübingen, Université de Leipzig) est de mieux comprendre l'implication des circuits neuronaux dans le mécanisme de l'obésité.

⁸ Ainsi, le Dr. Könner s'est attachée à illustrer les contrôles moléculaires qui régulent la prise alimentaire et, de ce fait, les comportements alimentaires en présentant l'analyse de la régulation hormonale de l'homéostasie énergétique par l'insuline et la leptine. La recherche au sein du programme Neurotarget reste très fondamentale, mais apporte des informations utiles sur le lien qui peut exister entre circuits neuronaux et obésité.

⁹ **Personne rencontrée : Prof. Alexander Pfeifer, Institut de Pharmacologie et de Toxicologie, Université de Bonn, Bonn.**

Le Prof. Pfeifer travaille dans le Pharma-Zentrum de Bonn, une nouvelle structure mise en place en Rhénanie du Nord – Westphalie pour favoriser la recherche interdisciplinaire dans le but d'analyser de nouveaux principes pharmacologiques et développer de nouvelles approches thérapeutiques. Il s'agit d'une alliance entre les disciplines biomédicales et des sciences de la vie de l'université de Bonn avec les instituts de recherche tels que le CAESAR (de l'association Max Planck), le centre de recherche de Jülich (de la Helmholtz) et les instituts de la Fraunhofer. Le partenariat avec les industries de biotechnologie et pharmaceutique de la région (sous le label BioRiver) a aussi été renforcé ainsi qu'un partenariat particulier avec l'agence de régulation des médicaments (BfArM). Il n'existe en Allemagne que deux centres bâtis sur ce type : l'un à Bonn, l'autre à Francfort.

3 Emergence du centre de Leipzig¹¹.

L'une des priorités en Allemagne est de renforcer la structuration de la recherche biomédicale plus spécifiquement au niveau de l'université. Le but est d'adapter une stratégie nationale de recherche biomédicale à la particularité du pays et de sa dualité état fédéral – Länder qui donne à ces derniers la compétence en matière de recherche et d'enseignement supérieur (universités et centres hospitalo-universitaires). En labellisant après appel d'offres et évaluation des centres intégrés de recherche et de soins (Integrierte Forschungs- und Behandlungszentrum – IFB¹²) qui se focalisent sur des pathologies spécifiques, le BMBF a pour objectif d'assurer à certaines universités médicales le développement de l'excellence et de la visibilité internationale de leur domaine d'expertise. Pour cela, la mission des IFB s'appuie sur les trois piliers – recherche, enseignement et soins. Le plan stratégique défini en 2007 prévoit d'ouvrir au total 8 de ces IFB. Dès juin 2008, les centres de Berlin (apoplexie), Hanovre (transplantation), Munich (vertige et troubles de l'équilibre) et Fribourg (immunodéficience chronique) ont été créés avec un budget compris entre 2,5 et 5 millions d'euros par an sur 10 années alloué à chaque IFB. Un total de 250 millions d'euros est prévu pour l'ensemble de cette initiative.

Le 5^e IFB a été créé à Leipzig sur le thème de l'obésité et les maladies qui y sont associées¹³. L'objectif de l'IFB de Leipzig est de créer un environnement attractif pour une recherche de très grande qualité, des opportunités de carrière pour les jeunes chercheurs, et d'accélérer l'application clinique des résultats de recherche. Implanté dans une région (Saxe) où la prévalence de l'obésité se trouve être parmi les plus élevées en Allemagne, l'IFB de Leipzig recevra 24 millions d'euros sur les 5 prochaines années pour traiter les causes et apporter des solutions thérapeutiques à l'obésité et aux maladies associées.

La sélection de l'IFB s'est appuyée sur l'excellence de la recherche conduite à Leipzig et sur sa volonté de renforcer les approches pluridisciplinaires. Leipzig était déjà récipiendaire d'un IZKF (Centre interdisciplinaire pour la recherche clinique¹⁴) et a été financé de 1996 à 2003, par le BMBF (à hauteur de 10,4 millions d'euros) et par le Land (15,9 millions). Depuis 2004, l'IZKF est entièrement financé par le Land, par l'intermédiaire de la faculté de médecine de Leipzig.

¹⁰ Le travail du laboratoire du Prof. Pfeifer se concentre sur la régulation hormonale du tissu adipeux brun. Pour replacer ce tissu dans son contexte physiologique, il a pour fonction d'éviter aux bébés mammifères un choc thermique à la naissance (qui serait dû au mauvais rapport surface/volume) et on a longtemps cru que le tissu adipeux brun disparaissait avec l'âge. Il a été montré récemment que ce dernier est encore actif à l'âge adulte et qu'il permet, à la différence du tissu adipeux blanc, de transformer efficacement la graisse en énergie calorifique. Les chercheurs ont de ce fait émis l'hypothèse que sa présence pourrait diminuer le risque d'obésité et, en particulier, s'intéressent aux mécanismes moléculaires qui permettent de réguler l'activité et le fonctionnement du tissu adipeux brun.

¹¹ **Personne rencontrée : Prof. Dr. Michael Stumwoll, Centre interdisciplinaire de recherche clinique IZKF, Clinique universitaire de Leipzig, Leipzig.**

¹² <http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/en/1701.php>

¹³ <http://www.bulletins-electroniques.com/actualites/61368.htm>

¹⁴ Les IZKF ont été mis en place en 1996 au niveau fédéral, au sein de 9 facultés de médecine (Aix-la-Chapelle, Erlangen, Iéna, Cologne, Leipzig, Münster, Tübingen, Ulm et Wurtzbourg). Le rôle de ces centres modèles est d'optimiser le management de la recherche, d'intensifier l'interdisciplinarité dans le domaine clinique, d'améliorer la qualité des travaux effectués et d'apporter un support direct aux jeunes chercheurs.

Outre le savoir-faire déjà acquis en matière de soins (chirurgie bariatrique, prise en charge psychologique...), le volet recherche de l'IFB se concentrera sur les causes de l'obésité et les nouvelles voies de traitements.

En particulier, la cohorte LIFE (Leipzig Interdisciplinary Research Cluster of Genetic Factors, Clinical phenotypes and Environment¹⁵) étudiera 20.000 sujets pendant 4 ans sur les facteurs génétiques et l'environnement. Elle sera financée à hauteur de € 38 millions par le BMBF et l'Union Européenne. Une biobanque d'un million d'échantillons qui sera entièrement automatisée (gestion, stockage, congélation...) constitue le point fort du projet. Cette cohorte fait déjà l'objet de collaborations avec des laboratoires français. Parallèlement, une plate-forme de neuroimagerie permettra d'obtenir des données sur le fonctionnement du cerveau et le comportement alimentaire (obèse/non obèse, homme/femme).

Le volet enseignement sera quant à lui axé sur la formation professionnelle, l'autonomie des jeunes équipes en plus de la sensibilisation des jeunes étudiants, docteurs et post-doctorants à la thématique de l'obésité.

L'IFB sera doté d'une gouvernance resserrée qui lui donnera une indépendance vis-à-vis de l'université ou de l'hôpital. Un conseil scientifique extérieur sera responsable de la gestion financière et de la distribution des fonds. Ceux-ci seront destinés au renforcement des plateformes technologiques, à l'installation de nouvelles équipes de recherche (au nombre de 6), et au recrutement de personnel de soin spécialisé.

4 L'apport de la génomique¹⁶.

Le rôle des facteurs génétiques sur le poids corporel a toujours été pressenti et beaucoup d'études s'attachent à mieux saisir les bases moléculaires de l'obésité et à identifier les variantes génétiques comme facteurs de risques. La question de savoir si cela permettra d'avoir des résultats en termes de diagnostic et de traitement reste entière. Les premières études ne permettent d'expliquer génétiquement qu'une très faible part (environ 2%) des variations de l'IMC. Cela suppose que, le nombre de gènes impliqués étant tellement élevé, chacune des variantes génétiques prise isolément pourrait n'avoir qu'un effet limité sur l'IMC.

Le NGFN-Plus (réseau national de recherche en génomique¹⁷) a pour objectif une analyse fonctionnelle des gènes impliqués dans les pathologies de société majeures et est structuré en 4 groupes principaux :

- identification de gènes d'intérêt,
- validation de ces gènes,
- études fonctionnelles,
- thérapie.

Initié en 2001 puis réorganisé en 2008, le réseau NGFN-Plus financé par le BMBF se structure en 26 programmes spécialisés sur des pathologies spécifiques. Le programme

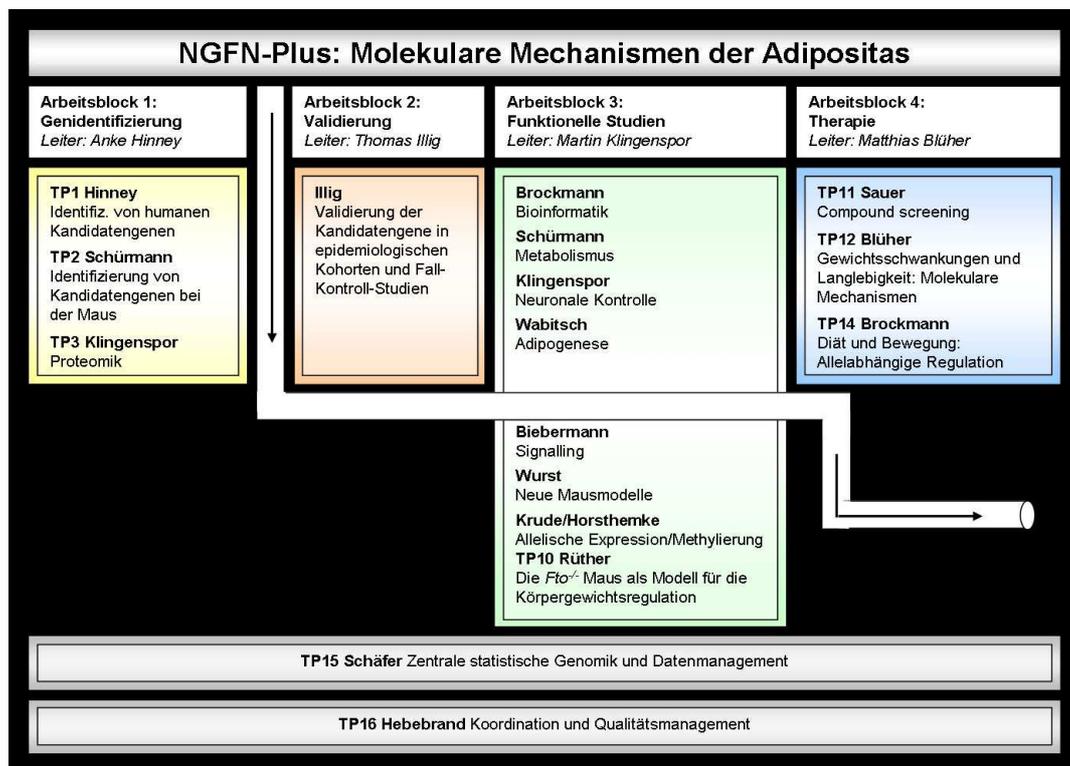
¹⁵ http://www.uni-leipzig-life.de/about_life.html?L=1

¹⁶ **Personne rencontrée : Prof. Johannes Hebebrand, Coordinateur du réseau NGFN-Plus sur l'obésité, Clinique pour la psychiatrie et la psychothérapie infantile et adolescente, Université de Duisburg – Essen, Essen.**

La clinique pour la psychiatrie et la psychothérapie infantile et adolescente est l'une des cinq cliniques composant le LVR-Klinikum du centre hospitalo-universitaire de Essen. Spécialisée en psychiatrie et psychothérapie infantile et adolescente, la clinique est naturellement devenue un centre spécialisé de soins pour traiter l'obésité chez les jeunes.

¹⁷ http://www.ngfn.de/en/ngfn_plus.html#

« Mécanismes moléculaires de l'obésité » est coordonné par le Prof. Hebebrand et travaille sur l'identification de gènes de prédisposition à l'obésité et sur leur analyse épidémiologique, biologique (développement), clinique, fonctionnelle et thérapeutique.



Structure du réseau NGFN-Plus "mécanismes moléculaires de l'obésité"

Il existe déjà des collaborations entre le programme NGFN-Plus et le réseau de compétence « Obésité », dans le cadre des programmes PreVent¹⁸ et LARGE¹⁹. Il a été souligné lors des entretiens l'intérêt de multiplier les collaborations entre les deux programmes et de créer une base de données commune sur les gènes d'intérêt. D'autre part, la question a été posée de s'intéresser ou non à l'épigénétique qui n'est pour l'instant abordée ni par le réseau de compétence « Obésité », ni par le programme NGFN-Plus.

5 Les études épidémiologiques et les cohortes.

La recherche allemande sur l'obésité s'appuie sur de nombreuses études épidémiologiques plus ou moins spécialisées et de tailles variées. Un grand nombre d'entre elles se distinguent au niveau mondial par leur qualité, leur spécificité ou leur taille, comme la cohorte spécialisée sur des patients anorexiques (Erlangen), les cohortes LIFE sur l'obésité infantile (Leipzig) ou l'étude épidémiologique KiGGS réalisée sur 18.000 enfants allemands (Berlin), pour ne citer que certains exemples.

i. Etat de la population allemande²⁰.

¹⁸ PreVENT : Prévention interdisciplinaire de l'obésité chez l'enfant et l'adolescent

¹⁹ LARGE : Etude longitudinale de l'obésité chez l'enfant en Allemagne.

²⁰ Personnes rencontrées : Dr. Bärbel-Maria Kurth, Directrice du département Epidémiologie et Etat de la santé. Dr. Gert Mensink, Epidémiologiste, Maladies chroniques, Institut Robert Koch, Berlin.

La mission d'analyser et évaluer l'état de santé de la population allemande (Gesundheitsberichterstattung des Bundes) revient au Robert Koch Institute (RKI) qui est le seul institut fédéral de santé publique.

L'évaluation de l'obésité et du surpoids au sein de la population allemande s'appuie sur des sondages (activité, habitudes alimentaires, consommation de tabac...) et des examens réalisés dans des centres régionaux. La sélection des candidats se fait au hasard en prenant un échantillon de 200 personnes de tous les niveaux socio-culturels dans plusieurs lieux définis (village/ville, ex-Allemagne de l'Est / ex-Allemagne de l'Ouest...). L'analyse épidémiologique s'appuie sur une série de mesures physiologiques (IMC, poids, circonférence corporelle, masse du tissu dermique...). Elle démontre que seulement 1/3 des hommes allemands et 1/2 des femmes allemandes ne sont ni en surpoids ni obèse.

Conscient de l'émergence d'un problème d'obésité infantile au sein de la population allemande, le gouvernement a demandé au RKI de particulièrement cibler cette problématique au sein de l'étude KiGGS (Etude de la santé des jeunes et des adolescents en Allemagne)²¹. KiGGS s'est étendue de 2003 à 2006 dans 167 communautés géographiques différentes. L'étude a analysé 18.000 enfants et adolescents entre 0 et 17 ans de façon concomitante avec leurs parents en s'attachant à des données comme santé physique, santé mentale, comportement de santé, milieu social, conditions de vie... En comparant avec les données parcellaires que le RKI possédait à partir d'études datant de 1986, cette première approche a permis de montrer que l'incidence de surpoids chez les enfants allemands a triplé en 20 ans et que ce chiffre a été multiplié par 5 dans les couches sociales plus défavorisées.

Cette étude se poursuit (98% des 18.000 enfants ont accepté de poursuivre) pour lier l'état de la population infantile et adolescente au mode de vie et à la nutrition. Les premiers entretiens ont débuté en 2009 et les premiers examens médicaux auront lieu en 2011.

Cette analyse s'appuie aussi sur une étude plus détaillée d'épidémiologie de la nutrition en regardant les habitudes alimentaires (sucres, alcool, sodas, fast food...) et l'activité physique chez un groupe de 4000 jeunes de 15 à 17 ans.

ii. Etude épidémiologique alimentation et santé²².

Une étude à grande échelle sur l'alimentation et la santé est menée par l'Institut de nutrition humaine (DIfE) et financée par le BMBF à hauteur de 4 millions d'euros sur 6 ans²³. Le projet « Obésité, activité corporelle et alimentation comme facteurs clefs de l'étiologie et de la prévention de cancers, d'infarctus, d'accidents vasculaires cérébraux et de morts prématurées » est mené en collaboration avec le Centre allemand de recherche sur le cancer (DKFZ) de Heidelberg.

Le projet consiste à analyser les données d'environ 53.000 patients (dont 27.000 à Potsdam) afin de déterminer l'influence de l'obésité, de l'activité corporelle et de l'alimentation sur le risque de cancer, d'infarctus et d'accident vasculaire cérébral. Ces

²¹ <http://www.kiggs.de/service/english/index.html>

²² **Personne rencontrée : Prof. Dr. Hans-Georg Joost, Directeur scientifique, Institut allemand de recherche nutritionnelle, DIfE, Potsdam.**

Le DIfE conduit des recherches dans le domaine de la nutrition et de la santé dans le but de comprendre les bases moléculaires des maladies qui sont liées à la nutrition et de développer de nouvelles stratégies pour la prévention, le traitement et des recommandations nutritionnelles. L'institut DIfE est membre de l'association de recherche Leibniz.

²³ <http://www.bulletins-electroniques.com/actualites/58643.htm>

données proviennent du projet EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) lancé en 1992²⁴. Le projet EPIC a déjà permis d'identifier entre autres des facteurs de risque pour le diabète de type 2 ainsi qu'un indicateur de risque élevé pour les infarctus. Le DiE a montré que l'IMC n'est pas la variable la plus importante pour définir le surpoids et les risques liés aux pathologies associées, mais la circonférence du tour de taille pourrait représenter un meilleur indicateur.

iii. La volonté de coordonner les cohortes.

Dans le cadre du réseau de compétence « Obésité », les chercheurs travaillent sur un accord établissant des procédures opérationnelles permanentes (SOP) communes pour les études épidémiologiques, les biobanques et le traitement des données. Un tel accord permettrait en effet de valoriser davantage ces différentes études en combinant la totalité des données obtenues sur l'ensemble du réseau.

Lors des journées du réseau, il a été présenté une série d'études de cohorte à taille beaucoup plus réduite sur la prévention (Idefics, Obeldicks light ...). Il en ressort un manque de méthodes solides et de SOP communes (par exemple pas de méthode commune pour mesurer la masse grasse). Si le total des individus impliqués dans ces différentes cohortes est considérable (35.000), la mise en commun des résultats de ces différentes études ne semble pas évidente ...

6 Une volonté de renforcer la prévention.

Bien que l'objet de la mission n'ait pas été de s'intéresser aux campagnes d'information pour la lutte contre le surpoids et l'obésité, la prévention nous est apparue comme importante dans l'analyse qui en est faite en termes de résultats.

Un plan d'action national a été lancé en 2008 pour lutter contre les déséquilibres alimentaires, le manque d'exercice physique, le surpoids et les maladies qui lui sont associées. Cette initiative pour une alimentation saine et pour plus d'activité physique « IN FORM » est financé à hauteur de 30 millions d'euros sur la période 2008 – 2011²⁵ par le Ministère fédéral de l'alimentation, de l'agriculture et de la protection des consommateurs (BMELV) et le Ministère fédéral de la santé (BMG)²⁶ en collaboration avec les Länders (ayant la compétence pour les écoles, lycées et universités).

En s'appuyant sur les estimations issues de l'expérience de lutte contre le tabagisme, plusieurs spécialistes s'entendent pour dire que, de façon générale, 1/3 de la population sera sensible aux campagnes de sensibilisation et d'information, 1/3 demandera la mise en place d'incitations en plus de la campagne d'information et que 1/3 restera inaccessible à toute campagne. Ainsi, les programmes de prévention de l'obésité infantile qui encouragent l'activité physique et une meilleure alimentation ont prouvé leur efficacité dans les couches sociales favorisées et moyennes mais semblent avoir eu une efficacité plus limitée pour les populations plus défavorisées.

²⁴ EPIC est une collaboration entre 23 centres de recherche pour étudier le lien entre nutrition, style de vie et facteurs environnementaux et l'incidence sur le cancer et autres maladies chroniques. EPIC a permis le recrutement de 520.000 personnes dans 10 pays européens (Danemark, France (International Agency for Research in Cancer – IARC – de Lyon), Allemagne, Grèce, Italie, Pays Bas, Norvège, Espagne, Suède, Royaume-Uni). <http://epic.iarc.fr/>

²⁵ Le programme pourrait être prolongé jusqu'en 2020.

²⁶ Personnes rencontrées : Dr. Winkler, responsable du plan « In Form », Dr. Drohsel, Département Prévention du Ministère fédéral de la Santé, BMG, Berlin.

i. Une analyse scientifique des résultats des campagnes de prévention^{27, 28}.

Plusieurs projets de recherche se concentrent sur l'analyse de l'efficacité des méthodes de prévention au niveau des systèmes de santé. Ce programme multidisciplinaire de la « science de la prévention » (Kooperation für Nachhaltige Präventionsforschung²⁹ – KNP) est financé par le BMBF en collaboration avec le Centre fédéral de promotion de l'éducation en santé (BZgA – Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung³⁰) à hauteur de 20 millions d'euros pour une période qui s'étale de 2004 – 2012. Le programme KNP a pour objectif d'analyser l'efficacité des programmes de prévention, leur impact sur les populations et les inégalités que l'on peut observer et plus particulièrement le développement de méthodes pour favoriser la mise en place de campagne de prévention de façon plus efficace et ciblée (Comment atteindre les groupes cibles ? Comment s'adresser à eux ? ...).

Pas moins de 60 projets sont soutenus dans le cadre du programme KNP dont une dizaine pour l'obésité. L'un des objectifs des recherches conduites est de mettre en pratique les résultats scientifiques obtenus à partir d'études pilotes sur le terrain. Par exemple, l'étude « Fit für Pisa » conduite par l'école supérieure médicale de Hanovre s'adresse à des écoliers de 5 écoles de Göttingen en favorisant le sport à l'école et en analysant les résultats en termes de comportement, poids, activité... Un autre exemple déjà présenté est de s'intéresser aux femmes obèses pendant la grossesse.

ii. L'essor de la génomique nutritionnelle^{31, 32, 33}.

L'objectif de cette mission n'était pas d'aborder spécifiquement la problématique de la nutriginomique, vaste champ disciplinaire qui permet de mettre en évidence les interactions entre nutriments et génome. Cependant, plusieurs instituts de recherche (DIfE à Potsdam, Center for Diet and Diseases – CDD à Munich³⁴, ZIEL à Munich³⁵...) développent une

²⁷ **Personne rencontrée : Prof. Dr. Ulla Walter, Institut d'épidémiologie, de médecine sociale et de recherche sur les systèmes de santé, Ecole supérieure médicale de Hanovre, Hanovre.**

²⁸ Quatre domaines de recherche majeurs sont étudiés à l'école supérieure médicale de Hanovre : Infection, immunité et inflammation, transplantation et recherche sur les cellules souches, technologies biomédicales, santé publique et recherche sur les systèmes de santé.

²⁹ <http://www.knp-forschung.de/> (en allemand)

³⁰ <http://www.bzga.de/home/>

³¹ **Personne rencontrée : Prof. Dr. Andreas Pfeiffer, Département de nutrition clinique et Département d'endocrinologie, diabète et médecine nutritionnelle, Charité/Institut allemand de recherche nutritionnelle DIfE, Potsdam.**

³² **Personne rencontrée : Prof. Martin Klingenspor, Institut de médecine nutritionnelle moléculaire, Centre Else Kröner-Fresenius EKFZE, Institut central de recherche nutritionnelle et alimentaire (ZIEL), Université technique de Munich, Munich.**

Le groupe de M. Klingenspor est impliqué dans plusieurs structures : le Wissenschaftszentrum Weihenstephan, le ZIEL, le Centre sur l'alimentation et ses maladies associées (CDD – Centre for diet and disease) et le programme NGFN-Plus. Le CDD a été créé en 2008 sur le campus de l'Université technique de Munich (TUM) à Weihenstephan. Il rassemble les expertises scientifiques dans le domaine de la nutrition humaine et des maladies associées. Au-delà de sa mission de recherche, le CDD est également impliqué dans la formation de nouvelles générations de scientifiques capables de former une relève de pointe pour la recherche sur les interactions entre nutrition et santé.

³³ Il est à noter que la chaire de médecine nutritionnelle moléculaire du Prof. Klingenspor est financée par la Fondation Else Kröner – Fresenius au même titre que trois autres chaires de médecine nutritionnelle : médecine nutritionnelle clinique, médecine nutritionnelle pédiatrique et médecine nutritionnelle expérimentale.

³⁴ <http://www.cdd-tum.de/>

recherche de pointe, à l'interface entre santé et alimentation, qui analyse le rôle de l'alimentation comme cause mais aussi comme thérapie pour les grandes pathologies de société comme l'obésité, les maladies cardiovasculaires et le cancer.

A Potsdam, quelques thématiques de recherche s'intéressent plus particulièrement à l'influence des macro- et micronutriments sur l'expression des gènes contrôlant le métabolisme et l'homéostasie énergétique. L'exemple des polyphénols offre à ce titre des pistes intéressantes de possibilités de freiner la progression du déséquilibre énergétique ou de favoriser le retour à un contrôle de l'homéostasie métabolique.

La région de Berlin/Brandebourg est par ailleurs récipiendaire d'un label et d'un financement Bio-Profile³⁶ depuis 2001 sur la thématique « Nutrigenomics Berlin/Brandenburg³⁷ ». Le profil de ce projet est la "recherche sur le génome et biotechnologies végétales au service du diagnostic, de la prévention et du traitement des pathologies relatives à l'alimentation". La région Potsdam/Berlin est ainsi soutenue à hauteur de 18 millions d'euros par le BMBF pour ce projet de nutriginomique.

A Munich, les projets du CDD se concentrent d'une part sur certaines composantes nutritionnelles, comme les probiotiques, les prébiotiques, les polyphénols, les protéines, les peptides et les acides gras. Ils s'intéressent d'autre part aux mécanismes d'initiation et de développement des maladies comme l'obésité, le diabète, le syndrome métabolique, les maladies inflammatoires de l'intestin, les maladies cardiovasculaires et le cancer.

Conclusions

- Le constat est fait qu'il n'existe pour l'instant aucun concept thérapeutique réellement efficace pour lutter contre l'obésité. L'intervention chirurgicale est difficile et d'une efficacité limitée à court terme et les thérapies médicamenteuses ne se sont pas avérées probantes.
- L'accent est de ce fait mis sur la prévention en l'axant sur le mode de vie et l'alimentation de la population. Beaucoup de nos interlocuteurs se sont interrogés sur le sens de programmes de prévention centrés sur l'individu, alors que son environnement même est en contradiction avec les messages de prévention (alimentation riche, moyens de locomotion...). Selon eux, une véritable action préventive doit largement dépasser le domaine médical et impliquer des secteurs industriels comme par exemple ceux de l'agroalimentaire et de l'automobile. Il manque ici une véritable détermination de l'action politique allemande contre ce problème global à l'image de ce qui s'est fait pour le tabac et l'alcool. En insistant sur le fait que les mesures doivent être prises à l'échelle de la société et non pas au niveau de la prévention individuelle, une piste envisagée serait une taxation plus élevée des produits évalués comme "malsains". Il est en effet illusoire de croire en un véritable succès des programmes de prévention si l'offre alimentaire générale reste en contradiction avec les messages portés.
- Il n'en demeure pas moins que la recherche sur l'efficacité des programmes de prévention, les mécanismes moléculaires de l'obésité, les facteurs neuronaux et psychologiques qui déclenchent le déséquilibre métabolique, et sur les premières pistes

³⁵ Research Center for Nutrition and Food Sciences, TUM, Munich, <http://www.wzw.tum.de/ziel/index.php?id=1&L=1>

³⁶ L'objectif des appels à projets "Bio-Regio" et "Bio-Profile" est la mise en place de biorégions, en développant leur potentiel en matière d'applications biotechnologiques.

³⁷ <http://www.nutrigenomik.de/index.php?fid=&id=5-0-0>

thérapeutiques est plus que nécessaire. En Allemagne, cette pathologie a longtemps revêtu une connotation négative dans la profession de médecins et de scientifiques : absence de chaires spécialisées, pluralité des instituts de nutrition mais aucun spécialisé sur l'obésité, absence de spécialistes dédiés intégralement à la pathologie, faible nombre de chercheurs travaillant spécifiquement sur la thématique obésité, faible part de cette discipline dans le curriculum des médecins et chercheurs... Pareillement, l'obésité n'a longtemps pas été reconnue comme maladie à part entière ; certaines caisses d'assurance maladie par exemple ne remboursent pas les frais de diagnostique.

- Le tournant a eu lieu ces 3 à 5 dernières années avec une prise de conscience au niveau politique : l'obésité a été reconnue comme générant des maladies chroniques qui avaient un coût pour le système de santé et la société. Le réseau de compétence « Obésité » est un exemple intéressant de structure initiée par une volonté politique dans le but de rassembler les pôles d'excellence sur une thématique donnée, même si les moyens financiers du réseau pour les projets de recherche restent limités (à raison de € 2,5 millions par an). De façon générale, l'obésité est une pathologie de société qui bénéficie de moins de fonds que d'autres pathologies comme le cancer par exemple.
- La similitude de la problématique de l'obésité entre nos deux pays favorise un rapprochement des communautés de recherche française et allemande. Les interlocuteurs allemands rencontrés ont exprimé un fort intérêt de développer davantage les collaborations franco-allemandes et de multiplier les initiatives comme le financement, depuis 2008, de projets franco-allemands dans le domaine de la recherche nutritionnelle par les agences de recherche allemande (DFG) et française (Agence Nationale de la Recherche - ANR) ou le programme bilatéral BMBF-ANR « Génomique et physiopathologie des maladies cardiovasculaires et métaboliques ».