

## Grands Objectifs Scientifiques (GOS) d'AlimH

### 1.1. Éléments de contexte

#### Des avancées scientifiques majeures en alimentation

Avec le développement des technologies analytiques à haute résolution et des sciences des données, la métabolomique a connu un essor important depuis les 10 dernières années. Elle a été développée et mise à profit pour son potentiel diagnostique et/ou pronostique en santé. Des travaux plus récents suggèrent l'intérêt de la métabolomique en tant que signature de la réponse physiologique individuelle, voire organe-spécifique, aux nutriments, aux contaminants, à l'alimentation ou aux habitudes de vie et au vieillissement.

Le microbiote intestinal a représenté un domaine de recherche majeur et pionnier pour les recherches d'AlimH, en mettant en évidence l'importance de l'écosystème microbien dans la régulation des grandes fonctions physiologiques, y compris par le décryptage du dialogue moléculaire microbiote-hôte et de ses relations à la santé. Il faut citer en particulier, les travaux qui montraient dès 2006 la propriété du microbiote caecal de souris obèses à induire l'obésité lorsqu'il était transféré à des animaux normopondéraux<sup>1</sup>. La capacité de l'alimentation à moduler les microbiomes constitue à la fois un facteur de risque mais représente aussi une opportunité pour préserver la santé.

#### L'alimentation au cœur des défis mondiaux du développement durable

La définition des 17 *Objectifs de Développement Durable* (ODD) par l'ONU<sup>2</sup> et l'accord de Paris sur le Climat dans le cadre de la COP21 en 2015 ont constitué des événements socio-politiques majeurs qui ont mis l'alimentation au centre des sujets relatifs au développement durable de la planète dans ses dimensions environnementales, sociales et économiques. La malnutrition, sous toutes ses formes (de la dénutrition à la surnutrition et aux déséquilibres alimentaires) est un réel fardeau pour les populations : plus d'une personne sur trois dans le Monde souffre de malnutrition, y compris dans les pays les plus industrialisés où elle est associée à un risque accru de maladies métaboliques et chroniques. Elle fait peser un poids encore plus important aux populations les plus défavorisées, aux plus jeunes et au genre féminin<sup>3</sup>. Les ODD ont été traduits non seulement en termes de recommandations sur les apports nutritionnels et les comportements alimentaires, mais également sur une approche coordonnée et globale visant les systèmes alimentaires de la production, à l'environnement alimentaire jusqu'aux consommateurs<sup>4</sup>.

#### Une approche plus interdisciplinaire de la toxicologie

Les recherches en toxicologie ont bénéficié d'un réel apport interdisciplinaire de la chimie, la toxicologie, la biologie et l'épidémiologie. Ceci s'est concrétisé par une approche plus globale de caractérisation des expositions, d'identification des dangers (molécules, structure, métabolites), de qualification du risque et de prise en compte par les instances réglementaires. A dessein, citons le manque de données nécessaires à l'évaluation du risque de l'exposition alimentaire au TiO<sub>2</sub> sous forme nanoparticulaire (E171) qui a été souligné dès 2016 par l'EFSA. Les travaux d'AlimH en 2017 ont contribué à l'avis de l'ANSES de 2019, amenant à sa suspension pour une durée d'un an en France en 2020<sup>5</sup>, renouvelée pour 2021<sup>6</sup>. Le 6/5/2021, l'EFSA concluait que le E171 n'est plus considéré comme sûr lorsqu'il est utilisé comme additif alimentaire<sup>7</sup>. Cet avis scientifique sera prochainement exploité par les gestionnaires du risque (Commission européenne, États membres).

#### La contribution de l'alimentation au concept de One Health

En lien avec l'émergence du concept *One Health*, la prise en compte des expositions alimentaires aux polluants et contaminants environnementaux sur la santé de l'Homme est devenue incontournable

<sup>1</sup> Turnbaugh et al. Nature 2006, 444(7122):1027–1031

<sup>2</sup> <https://www.un.org/sustainabledevelopment/fr/objectifs-de-developpement-durable/>

<sup>3</sup> [https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/2018\\_Global\\_Nutrition\\_Report.pdf](https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/2018_Global_Nutrition_Report.pdf)

<sup>4</sup> <http://www.fao.org/3/i7846e/i7846e.pdf> ; Willett et al. Lancet 2019. 393(10170), pp. 447-492. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31788-4

<sup>5</sup> <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2019/4/17/ECOC1911549A/JO/texte>

<sup>6</sup> <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042722263>

<sup>7</sup> <https://www.efsa.europa.eu/fr/news/titanium-dioxide-e171-no-longer-considered-safe-when-used-food-additive#faq-%E2%80%93-efsa-2021-safety-assessment-of-titanium-dioxide-e171>

pour AlimH. A titre d'exemple, l'exposition aux pesticides, leurs effets biologiques et les liens à la santé humaine sont des sujets traités avec une acuité particulière sous l'angle analytique, expérimental et observationnel<sup>8</sup>. La pollution environnementale aux plastiques adresse de nouvelles questions à notre communauté sur l'exposition de l'Homme<sup>9</sup>, à l'évaluation des risques et des conséquences sur la santé.

### Alimentation, santé et société

La montée en puissance des initiatives relevant des Sciences Participatives dont les *Living Labs* et les *Territoires d'Innovation*<sup>10</sup>, a constitué un élément favorable pour développer les Sciences Participatives avec les acteurs de la production, de la transformation, de la distribution et de la consommation entre les acteurs de la production, de la transformation, de la distribution et de la consommation. La dimension territoriale de l'alimentation fait écho à l'attente sociétale pour l'accès à une alimentation traçable et de proximité et à la *loi Egalim* de 2018, issue des *Etats Généraux de l'Alimentation* en 2017, qui contraint les restaurations collectives à un approvisionnement issu d'au moins 50% de produits locaux ou sous signes d'origine et de qualité, dont 20% issus de l'Agriculture Biologique à partir de 2022.

Jusque dans les dernières décennies, les liens entre alimentation et santé étaient souvent considérés avec une vision essentiellement nutritionnelle des effets des nutriments pris individuellement, voire en association, sur une fonction. Avec une approche de Science Participative, NutriNet<sup>11</sup> a mis en relation la santé avec des dimensions plus larges de consommation : ultra-transformation et augmentation du risque de cancer<sup>12</sup>, de diabète de type II<sup>13</sup>, de symptômes dépressifs<sup>14</sup> ; consommation d'aliments Bio et diminution du risque de cancer<sup>15</sup> ou de diabète de type II<sup>16</sup>. NutriNet nourrit les débats sociétaux, comme l'illustre le développement du Nutri-Score.

### Expérimentation animale et recherche en nutrition

Les recherches en nutrition sont concernées et respectueuses des réglementations qui régissent l'utilisation des animaux vivants en expérimentation. L'application de la *règle des 3R*<sup>17</sup>, les contraintes fortes engendrées par l'application des textes réglementaires<sup>18</sup> et la pression sociétale constituent des éléments importants pour un moindre recours à l'expérimentation animale. Le développement de nouveaux modèles type organoïdes, l'essor des Sciences des Données et de la modélisation aboutissant à la genèse de jumeaux numériques<sup>19</sup> constituent de nouvelles opportunités pour notre communauté pour réduire autant que possible et maintenir autant que nécessaire une expérimentation animale utile et responsable.

## 1.2. Vision stratégique et déclinaison des GOS

AlimH positionne sa stratégie scientifique dans un continuum qui associe recherche fondamentale et recherche finalisée. Il s'agit de mettre au cœur de nos travaux la connaissance des fondements scientifiques des relations nutrition-santé, des comportements alimentaires et de la toxicologie afin de pouvoir répondre aux enjeux scientifiques et socio-économiques de développement de systèmes alimentaires sains et durables, reposant sur une interaction vertueuse entre offre alimentaire et pratiques de consommation. L'atteinte de nos objectifs passe par le soutien du département aux disciplines phares d'AlimH d'une part et d'autre part par la promotion d'une meilleure prise en compte

<sup>8</sup> Pour exemple et illustration Pourchet et al.. Environ Int 2020;139:105545. Lukowicz et al. Environ Health Perspect. 2018 Jun 25;126(6):067007. Rebouillat et al. Eur J Nutr. 2020 Jul 30. doi: 10.1007/s00394-020-02344-8.

<sup>9</sup> Estimée à 5g/personne/semaine (Senathirajah K, Palanisami T, University of Newcastle, How much microplastics are we ingesting? Estimation of the mass of microplastics ingested) - rapport du WWF, mai 2019, Singapour.

<sup>10</sup> À l'image du projet porté par Dijon <https://www.metropole-dijon.fr/Grands-projets/Un-systeme-alimentaire-durable-pour-2030>

<sup>11</sup> Lancée en 2009 NutriNet Santé permet de mieux comprendre les liens entre nutrition et maladies chroniques et d'identifier des facteurs de risque ou de protection dans nos habitudes quotidiennes <https://www.etude-nutrinet-sante.fr>

<sup>12</sup> Fiolet et al. BMJ 2018 Feb 14;360:k322. doi: 10.1136/bmj.k322 .

<sup>13</sup> Srour et al. JAMA Intern Med 2020 Feb 1;180(2):283-291. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.5942.

<sup>14</sup> Adjibade et al. BMC Med. 2019 Apr 15;17(1):78. doi: 10.1186/s12916-019-1312-y.

<sup>15</sup> Baudry et al.. JAMA Intern Med. 2018 Dec 1;178(12):1597-1606. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.4357

<sup>16</sup> Kesse-Guyot et al.. Int J Behav Nutr Phys Act. 2020 Nov 9;17(1):136. doi: 10.1186/s12966-020-01038-y.

<sup>17</sup> Remplacer, Réduire, Raffiner

<sup>18</sup> Transposition en droit français (décret 2013-118 et 4 arrêtés) de la Directive Européenne 2010/63/UE

<sup>19</sup> A l'image du programme *Virtual Human* <https://eudat.eu/use-cases/virtual-humans>

interdisciplinaire, multi-échelles (de la cellule à l'Homme, de l'individu aux populations, du nutriment aux régimes alimentaires) et multi-critères des questions relatives au développement de systèmes alimentaires sains et durables et à l'adoption par le consommateur de comportements favorables à sa santé et à celle de la planète.

AlimH a identifié 5 Grands Objectifs Scientifiques (GOS) qui se déclinent en 11 fronts de science (FS). Les 3 premiers GOS ont pour ambition d'approfondir la connaissance dans les domaines scientifiques phares d'AlimH. Les 2 GOS suivants sont transversaux et prennent le parti d'adresser des enjeux plus globaux et plus opérationnels sur les systèmes alimentaires sains et durables (Figure 1).

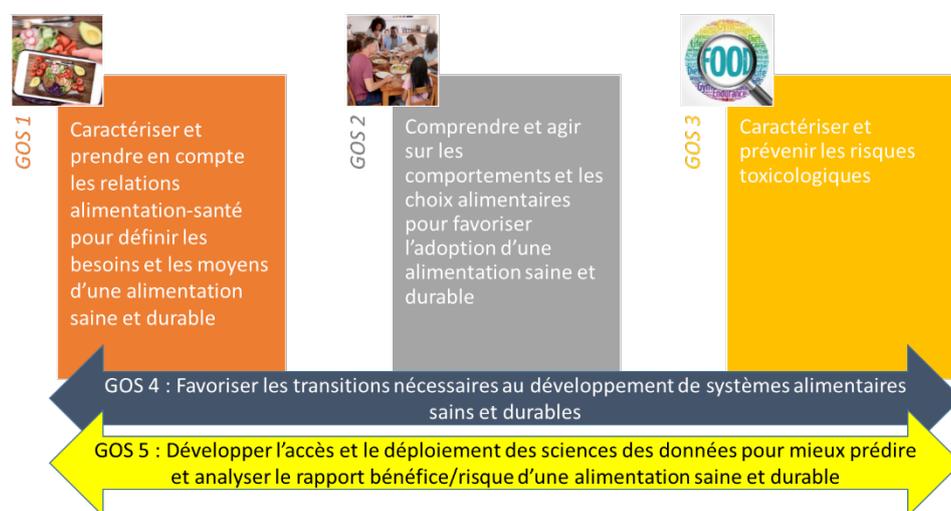


Figure 1 : GOS AlimH 2021-2025

### GOS1 – Caractériser et prendre en compte les relations alimentation-santé pour définir les besoins et les moyens d'une alimentation saine et durable

La composition d'une alimentation saine varie en fonction des caractéristiques de chaque individu, de celles des aliments consommés, de leur disponibilité (environnement alimentaire) et des habitudes alimentaires. Dans cette perspective, il est central de s'interroger sur l'importance relative des caractéristiques des individus d'une part et de l'alimentation d'autre part dans la compréhension de la variabilité de la réponse biologique des individus aux aliments et à l'alimentation et à leurs conséquences sur la santé de l'Homme. Les deux volets sous-tendent des approches analytiques, expérimentales et épidémiologiques pour aborder le sujet à la fois au niveau individuel et populationnel.

#### • FS 1-1. Identifier l'impact des qualités des aliments et de l'alimentation sur la réponse biologique des individus et la santé des populations tout au long de la vie

L'atteinte des ODD<sup>20</sup> de l'ONU implique une diversification des sources de nutriments qui passe en particulier par le recours à une végétalisation plus importante de l'alimentation. On peut citer l'apport mixte de légumineuses et de céréales qui est recommandé pour satisfaire les besoins en acides aminés indispensables. Depuis janvier 2021, l'EFSA a donné un avis favorable à l'usage de la larve d'un insecte en alimentation humaine<sup>21</sup>. Toutefois, au-delà de la teneur intrinsèque en nutriments de ces bioressources, se posent pour AlimH les questions de l'adéquation de cette diversité alimentaire aux besoins nutritionnels, des risques associés en santé, et en quoi cette variété alimentaire nécessite de redéfinir des recommandations spécifiques et adaptées aux trajectoires de vie et/ou de consommation. Ces sujets justifient de prendre en compte la dimension nutriments-aliments-repas et l'échelle des régimes alimentaires.

#### ➤ Evaluer l'impact nutritionnel de la construction de la qualité des aliments

Il s'agira de considérer le devenir et les effets biologiques des nutriments, en prenant en compte l'origine des nutriments et micronutriments (végétaux, produits laitiers, insectes) et les effets liés aux matrices et aux procédés de transformation alimentaire (dont la fermentation, en lien avec

<sup>20</sup> Dont ODD2 « Zéro faim » et 12 « Consommation et production responsable », <https://www.un.org/sustainabledevelopment/fr/>

<sup>21</sup> <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/6343>

TRANSFORM GOS2.3, et MICA). Les recherches viseront à identifier en quoi les qualités des ressources alimentaires (origine, transformations, facteurs anti-nutritionnels) modulent la biodisponibilité, la bioaccessibilité des nutriments aux organes et tissus cibles et leurs effets biologiques : influence sur le microbiote et les fonctions de l'épithélium intestinal, impact métabolique, risque d'intolérance ou d'allergie et sa modulation... Un volet définira les propriétés des aliments qui conditionnent leur acceptabilité par les consommateurs (amertume, astringence, texture, notes olfactives indésirables).

➤ **Analyser l'importance de l'alimentation et de ses composants dès le plus jeune âge dans la susceptibilité et la résilience des individus aux maladies tout au long de la vie**

La question centrale sera de définir en quoi l'alimentation dans ses dimensions de repas (diversité, fréquence) et de régimes alimentaires introduisent des facteurs de variation dans la réponse biologique des individus tout au long de la vie en termes de comportements alimentaires et d'évènements de santé.

Notre priorité sera de caractériser la qualité de l'alimentation périnatale (alimentation maternelle, composition et qualité des formules infantiles, aux phases de transition, pratiques de diversification, expositions alimentaires précoces y compris aux xénobiotiques) et à évaluer si et comment elle détermine la santé de l'enfant et sa vulnérabilité à l'âge adulte (concept de DOHaD<sup>22</sup>). Un focus particulier sera consacré à l'implantation et la stabilisation des microbiotes (oral, intestinal) et leur rôle sur la maturation et la fonction des cellules neuroendocrines et immunitaires de l'intestin. Il s'agira également d'identifier l'influence des empreintes parentales sur les effets transgénérationnels de l'alimentation, celle-ci étant considérée dans ses acceptations qualitatives et quantitatives. Pour cela, le rôle de l'épigénèse sera recherché : transmission des marqueurs épigénétiques, quels sont les mécanismes épigénétiques et en quoi ils sont prédictifs de désordres métaboliques et physiologiques (résistance à l'insuline, perte de sensibilité au glucose, dysfonction du métabolisme lipidique, désordres de l'anabolisme et du catabolisme protéique, fonction intestinale) et de l'état de santé à l'âge adulte (statut pondéral, statut cognitif, statut allergique, vulnérabilité aux stress, neuropsychiatrique, aux cancers et aux maladies chroniques) (lien à PHASE). Les stress psychologiques des parents ou en phase précoce seront introduits comme facteurs supplémentaires de susceptibilité dans ces évaluations.

• **FS 1-2. Identifier les déterminants biologiques et physiologiques de la variabilité des réponses individuelles aux régimes alimentaires et à leurs constituants et leurs effets sur la santé**

Une alimentation saine permet de répondre aux besoins en macronutriments et en micronutriments essentiels de l'individu, qui varient en fonction de son sexe, de son âge, de sa génétique, de son niveau d'activité physique et de son état physiologique. Si les principes de base de ce qui constitue un régime alimentaire sain sont les mêmes quels que soient ces facteurs, se pose la question pour AlimH de définir en quoi la réponse individuelle aux régimes alimentaires et à leurs constituants et à leurs effets sur la santé humaine est déterminée par des facteurs biologiques et physiologiques des individus. Même si le genre et l'âge sont des facteurs individuels non modifiables, il est important de les considérer en soi dans nos études comme des facteurs de variabilité et de réponse à l'alimentation, dans un objectif de développement d'une alimentation sur mesure.

➤ **Fonctions des microbiomes**

Les deux dernières décennies ont été marquées par une acquisition massive de connaissances associant le microbiote à différentes fonctions biologiques. La priorité sera donnée aux recherches qui iront vers l'identification des fonctions des microbiomes dans la réponse aux aliments considérés sous l'angle de leur complexité (structure, matrice, composition en macro- et micronutriments, composition en fibres, lien aux itinéraires technologiques comme les transformations alimentaires ou la fermentation) (lien à TRANSFORM GOS2.9, et MICA). Les liens entre microbiote et santé humaine sont connus, en particulier dans le cadre du développement de l'obésité. Les rôles fonctionnels restent encore à élucider. En lien avec PHASE, les fonctions du microbiote feront l'objet de travaux particuliers en lien avec la physiologie et l'immunité intestinale, les apports nutritionnels, le dialogue inter-organes

<sup>22</sup> Developmental Origins of Health and Disease

(cerveau, muscle, foie, tissu adipeux, rétine, poumon), ou le développement des intolérances et allergies alimentaires.

➤ **Apport du phénotypage métabolique à la nutrition préventive**

Améliorer l'efficacité d'une nutrition préventive nécessite de cibler les individus en fonction de leurs besoins et de leur capacité à répondre à leurs effets. Ceci passe par l'identification de biomarqueurs, couplant approches multi-omiques et modélisation, afin de mettre en évidence des signatures métaboliques spécifiques prédictives de la réponse individuelle à l'alimentation et à ses constituants.

➤ **Trajectoires de vie et de santé**

Il s'agira de prendre en compte en quoi et par quels mécanismes biologiques l'activité physique et la sédentarité sont des facteurs qui modulent la réponse biologique et l'impact en santé de l'alimentation et de ses composants. Les trajectoires de vie et de santé sont souvent marquées par l'apparition de comorbidités, voire la prise de médicaments, et ce d'autant plus que l'individu avance en âge. Notre priorité sera d'évaluer le potentiel supplémentaire que présente l'alimentation dans ses dimensions qualitatives et quantitatives dans le maintien de l'état de santé des individus. Seront analysées les interactions croisées entre trajectoires de santé et alimentation : évolution des perceptions sensorielles, altérations de la biodisponibilité et de la bioaccessibilité des nutriments, de la physiologie intestinale, des métabolismes, impact sur les comportements alimentaires, grâce notamment à des approches de biologie prédictive.

**Actions spécifiques :**

**Développer une approche inter-espèces pour identifier les déterminants biologiques de la réponse à l'alimentation (en lien avec les GOS 3 et 5)**

- Dans le contexte de la réduction du recours à l'expérimentation animale, une réflexion de fond doit être menée pour identifier les opportunités et les limites que présentent les modèles alternatifs comme les organoïdes ou les organs-on-chips. Si les unités AlimH concernées intégreront le GT organoïdes INRAE, une action spécifique du département sera lancée pour identifier et soutenir le développement de certains organoïdes d'intérêt partagé entre unités.
- Intégrer la réflexion sur jumeaux numériques (PHASE)

**Coordonner les recherches sur l'axe intestin-microbiote-organes (en lien avec les GOS 3 et 5)**

- Développer les capacités d'analyse des résultats de séquençage du microbiote (formation 2022)
- Elargir au sujet du dialogue inter-organes (Séminaire 2023)

**Alimentation aux périodes sensibles de la vie (en lien avec les GOS1, 3 et 4)**

- Appel à projets 2021 AlimH « Alimentation des seniors » : apport des sciences et recherches participatives pour un projet interdisciplinaire
- Rôle de la programmation précoce (Séminaire interdépartements 2022), puis discussion sur AAP commun sur « Alimentation périnatale » (2023)
- Structuration d'un pôle alimentation périnatale sur Nantes (TRANSFORM/AlimH, puis TENS-INSERM, échéance 2025)

## GOS2 – Comprendre et agir sur les comportements et les choix alimentaires pour favoriser l'adoption d'une alimentation saine et durable

La priorité d'AlimH sera d'intégrer les données qui permettent de comprendre par quels mécanismes moléculaires, cellulaires, biologiques, neurobiologiques physiologiques et psychologiques les comportements alimentaires s'ancrent au cours des trajectoires de vie et de santé et quels en sont les déterminants. Il s'agira d'étudier leurs évolutions avec l'âge, les expositions, les expériences et les transitions alimentaires. Feront l'objet d'une attention particulière les périodes du sevrage, de la diversification alimentaire, les changements de mode de vie (acquisition ou perte d'autonomie, vie en couple, veuvage), les évolutions du statut métabolique et physiologique (perte et gain de poids).

### • FS 2-1. Caractériser les mécanismes associés à la mise en place et à l'adoption des comportements alimentaires au cours des trajectoires de vie et de santé des individus et des populations

Les comportements alimentaires sont considérés dans leurs acceptations de prise alimentaire, préférences, choix et habitudes.

#### ➤ Identifier et caractériser les bases biologiques, neurobiologiques, physiologiques et psychologiques des comportements

Il est nécessaire de mettre l'accent sur l'acquisition de connaissances sur les processus qui sous-tendent les comportements. Cela concerne en premier lieu les mécanismes de la détection sensorielle des qualités des aliments en périphérie (gustation, olfaction) puis de l'intégration de ces signaux au niveau cérébral. Le sujet des relations entre sphère orodigestive et cerveau est central et concerne en particulier l'identification des fonctions du microbiote dans la mise en place des comportements alimentaires et leurs liens à la santé. Il s'agit de prendre en compte le transfert materno-fœtal des microbiomes et l'impact de la prématurité sur le développement des préférences et des comportements alimentaires. Il s'agira aussi de décrypter par quels processus le cerveau perçoit les signaux métaboliques associés aux besoins et aux apports alimentaires, les code et les traduit en termes de comportements. Cette ambition se concrétise par la connaissance des processus de signalisation de la qualité en nutriments des repas et des régimes (dont en protéines, acides aminés, glucides, lipides, molécules sucrantes, vitamines, micronutriments) et leurs conséquences dans les adaptations du métabolisme et des comportements alimentaires (satiété, rassasiement). Les recherches vont jusqu'à caractériser comment se développent les préférences alimentaires, en incluant l'activation et la plasticité des circuits de la motivation et de la récompense. A ce stade, il sera particulièrement opportun de prendre en compte l'échelle des repas (fréquence, structure, composition), des régimes et des habitudes alimentaires pour comprendre comment se régulent les comportements alimentaires.

#### ➤ Mécanismes cognitifs des représentations mentales (santé/plaisir, durabilité, impact environnemental des comportements, qualités des aliments/de l'alimentation)

Les consommateurs opposent souvent santé et plaisir dans leurs choix alimentaires. Plus récemment, l'impact des comportements, y compris alimentaires, sur l'environnement est devenu un facteur que les individus prennent en compte dans leurs choix avec une acuité croissante, en ayant recours en particulier à une alimentation plus végétalisée et/ou plus diversifiée. Les choix alimentaires s'appuient en particulier sur la motivation consciente et inconsciente de l'individu à adopter un comportement en adéquation avec des normes sociales.

Comprendre comment l'individu traite les informations qu'il reçoit est fondamental pour identifier quels sont potentiellement les leviers et les freins à l'adoption de comportements alimentaires plus sains et durables. Cela passe par l'exploration des mécanismes neurocognitifs impliqués dans les processus sensoriels, hédoniques, motivationnels et émotionnels des choix alimentaires. Il s'agit de les considérer dans le contexte du développement et du vieillissement : de l'enfant, à l'adolescent jusqu'à la personne âgée, en prenant en considération le statut physiologique (statut pondéral, désordres métaboliques) et l'environnement social (congénères, famille). Ces recherches seront à mettre en lien avec celles sur la perception des risques toxicologiques associés à l'adoption de certains de ces comportements (FS 3.3).

Ces travaux sont également au cœur de l'expertise et de l'appui aux politiques publiques en matière d'alimentation. Mieux comprendre comment les recommandations et les mesures mises en place (comme le Nutriscore) sont perçues et influent sur les comportements permet de mieux les définir et d'améliorer leur efficacité, en fonction des caractéristiques des individus.

• **FS 2-2. Identifier les déterminants des préférences, des choix et des comportements alimentaires au cours des trajectoires de vie et de santé des individus et des populations**

Les déterminants clés des choix et des comportements alimentaires sont multiples. Ils sont catégorisés entre : 1- les facteurs qui sont liés à la perception des qualités intrinsèques et extrinsèques des aliments, 2- les facteurs individuels liés à leur statut biologique, physique, psychologique, et cognitif et 3- les facteurs socioéconomiques et socioculturels. Ainsi, il s'agira d'identifier comment, sous l'influence de ses caractéristiques propres, le consommateur prend en compte les qualités des aliments et son environnement alimentaire dans ses choix et ses comportements.

➤ **Déterminants et effets des transitions nutritionnelles et alimentaires sur les choix, les arbitrages et les comportements alimentaires**

Les transitions nutritionnelles et alimentaires sont en cours. Elle se concrétisent par des évolutions des modes de production (comme le recours à l'Agriculture Biologique, à des pratiques agroécologiques, ou le développement de sources alternatives en nutriments) et se traduisent par la végétalisation de l'alimentation, tant au niveau de l'offre que des consommations. Il s'agira pour AlimH de caractériser les modèles et les dynamiques de transitions. En fonction de leurs stades d'avancée, de leurs spécificités et de leur hétérogénéité (changements globaux, sociaux et sociétaux), il conviendra d'évaluer les conséquences en termes de consommations alimentaires, d'état nutritionnel et de santé des populations. Ces recherches seront menées avec le prisme particulier de la vulnérabilité : genre féminin, enfant, populations précaires (en France hexagonale et en Outre-Mer, aux Suds dont l'Afrique), événements de vie (gain/perte d'autonomie, maladies...).

Si les études d'observation en populations feront l'objet d'une attention particulière, le sujet justifie de développer des projets interventionnels au niveau des territoires, comme sur les métropoles de Dijon (projet Dijon Alimentation durable 2030) et de Montpellier (avec le soutien de la Key Initiative MUSE) (lien à ECOSOCIO). Dans ce cadre, le développement de projets de recherche participative prend tout son intérêt pour permettre l'adoption de comportements alimentaires sains et durables.

➤ **Nouveaux comportements (véganisme, végétalisme, les « sans »...)**

La transition alimentaire en cours procède d'une végétalisation des régimes qui est de plus en plus importante pour une fraction grandissante de la population. Elle pourrait conduire assez vite à une augmentation de la prévalence des régimes fortement végétalisés, comme les régimes semi-végétariens ou flexitariens<sup>23</sup>. Les tendances actuelles de consommation voient aussi une part croissante des produits « sans » (sans gluten<sup>24</sup>, sans lactose, sans additifs...). L'adoption de ces régimes adresse un certain nombre de questions à la communauté scientifique d'AlimH : quelles sont les motivations, en quoi une réévaluation des besoins nutritionnels est-elle nécessaire pour les populations qui les suivent, quels sont les risques d'exposition associés, quelles peuvent-être les conséquences en santé, en quoi faut-il promouvoir de nouvelles recommandations, pour quelles populations (femmes enceintes, allaitantes, nourrissons, enfants...) ? Ces sujets méritent d'être traités au niveau tant de la physiologie des individus qu'au niveau populationnel.

<sup>23</sup> Une enquête diligentée par France AgriMer menée par l'IFOP en 2020 sur 15000 Français rapporte que 2,2% de la population pratique un régime sans viandes (pescevégétarien, végétarien ou végétalien), 61% ont un régime omnivore, les 37% restants étant considérés comme flexitariens. <https://www.franceagrimer.fr/Actualite/Etablissement/2021/VEGETARIENS-ET-FLEXITARIENS-EN-FRANCE-EN-2020>

<sup>24</sup> A titre d'exemple, d'après la DGCCRF en 2020, le marché des produits sans gluten connaît une croissance constante de l'ordre de 20 % depuis 2015. Il toucherait près de 12 millions de consommateurs réguliers en France. <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/enquete-sur-les-produits-sans-gluten>

## GOS3 – Caractériser et prévenir les risques toxicologiques

L'alimentation constitue une voie majeure d'exposition à des contaminants chimiques, à des produits néoformés ou à des toxines qui sont directement ou indirectement impliqués dans de nombreuses maladies telles que les cancers, les dysfonctionnements métaboliques, les atteintes du développement ou des défenses immunitaires. Ce GOS regroupe les activités du département autour des questions de l'identification et de la caractérisation des dangers liés aux expositions, à l'élucidation des mécanismes d'action et au développement de stratégies de remédiation et de prévention des risques.

### • FS 3-1. Identifier et caractériser les nouveaux dangers potentiels liés aux styles de vie

Le département restera fortement ancré dans l'identification et la caractérisation des dangers potentiels liés aux expositions. Deux challenges particuliers seront pris en compte : d'une part considérer les dangers émergents et d'autre part intégrer la dimension vie entière, tout en précisant les dangers aux périodes les plus critiques comme le développement ou les situations de déséquilibres nutritionnels liées à des apports inadaptés ou insuffisants. Ces approches nécessitent d'aborder le concept d'exposome et donc de caractériser l'exposition des individus, via des marqueurs d'exposition externe (alimentaire) et interne (imprégnation), et des marqueurs d'effet associés à ces expositions (incluant de recourir à la métabolomique).

#### ➤ Nouveaux contaminants, mélanges

L'analyse portera à la fois sur la nature chimique et la structure physique des contaminants. En effet, il est indispensable de décrypter les effets spécifiques liés au dimensionnement micro- ou nanométrique de ceux qui sont dus aux molécules elles-mêmes afin de donner une généralité supplémentaire à la connaissance des effets des contaminants. L'investissement sur les additifs alimentaires et les auxiliaires technologiques sera poursuivi. Un autre focus sera fait sur les plastiques et leurs substituts (lien à TRANSFORM GOS2.10 et 3.8).

La connaissance du rôle de l'alimentation comme vecteur de contaminants intégrera l'exposition aux contaminants de l'environnement, comme les pesticides ou des contaminants naturels d'origine végétale, fongique ou bactérienne. A dessein, le cas des mycotoxines nous amène à poser la question de l'émergence de risques associés au réchauffement climatique et/ou à la réduction de l'usage de pesticides en culture (en lien avec des départements comme AGROECOSYSTEM et MICA).

#### ➤ Dangers liés aux régimes et habitudes alimentaires

L'ensemble des facteurs environnementaux auxquels l'Homme est exposé tout au long de sa vie et leur interaction avec les caractéristiques intrinsèques de l'individu (son génome et la régulation de celui-ci) peuvent avoir des conséquences délétères sur sa santé. L'exposome chimique, qui recouvre un ensemble de substances chimiques de diverses origines (produits industriels de consommation, produits pharmaceutiques, contaminants environnementaux...) et issues de sources variées (environnement, agriculture, alimentation...), fait l'objet d'une attention grandissante en tant que déterminant de l'augmentation de l'incidence de certaines pathologies. Dans ce contexte, la quantification des niveaux internes à l'échelle populationnelle permet de caractériser le niveau de contamination, de préciser d'éventuels dépassements de valeurs seuils et d'identifier les personnes concernées, de tester des hypothèses de lien entre expositions et paramètres santé, de mesurer des tendances temporelles ou géographiques, et d'accompagner les mesures de gestion. Dans la poursuite de l'initiative HBM4U<sup>25</sup> et via la coordination d'une des tâches du partenariat PARC<sup>26</sup> dédiée au développement de méthodes d'enregistrement et de suivi des expositions, AlimH contribuera à doter l'Europe d'un dispositif permettant d'adresser les enjeux autour de la biosurveillance et du lien environnement-santé, à un niveau qui la rende compétitive et visible à l'échelle internationale<sup>27</sup>.

L'intérêt porté à l'exposition aux contaminants environnementaux comme vecteurs de risque en santé amène à traiter le sujet des mécanismes du transfert des contaminants entre compartiments : de l'environnement, à la chaîne alimentaire et à l'Homme. AlimH développera un nouveau partenariat

<sup>25</sup> Human Biomonitoring for European Union, 2017-2021, H2020, <https://www.hbm4eu.eu/>

<sup>26</sup> Projet Partnership for the Assessment of Risk from Chemicals - Horizon Europe coordonné par l'ANSES. Le Laberca est pilote de la tâche qui implique également Toxalim.

<sup>27</sup> Via EIRENE, Research Infrastructure for Environmental Exposure assessment in Europe

avec le département AGROECOSYSTEM pour préciser les niveaux d'exposition aux pesticides par la cartographie des sols, et via l'écotoxicologie, pour mieux identifier les contaminants, leur devenir dans les sols et leurs voies d'entrée dans la chaîne alimentaire. Les évolutions des modes de production (intégration des modes de productions agroécologiques, conversion vers l'agriculture biologique) amènent à questionner les conséquences sur la santé des populations (en lien en particulier avec les maladies métaboliques, cardiovasculaires, les allergies, le cancer) de l'adoption de régimes alimentaires favorisant la consommation des produits correspondants. L'approche épidémiologique sera privilégiée pour cela, grâce aux cohortes présentes dans AlimH, en population générale ou centrées sur la période périnatale. La plateforme d'épidémiologie de la chaîne alimentaire (SCA) constituera un cadre intégrateur supplémentaire et une instance pour compléter notre appui aux politiques publiques en renforçant la connaissance et la surveillance de la chaîne alimentaire. La portée européenne et internationale (en particulier en Afrique) de ces sujets et des cohortes qui s'y rattachent est un enjeu particulier pour AlimH.

#### • FS 3-2. Approfondir les mécanismes d'action des contaminants

L'objectif principal des recherches pour AlimH sera d'intégrer la connaissance des mécanismes d'action des contaminants dans un contexte multi-échelles : de la cellule, au tissu, à l'organe et à l'organisme, tout en tenant compte du stade physiopathologique des individus (développement, vieillissement, statut métabolique).

##### ➤ Biodisponibilité et biotransformation des contaminants

A la diversité des contaminants auxquels l'individu est exposé s'ajoute la capacité de l'organisme à les métaboliser. L'enjeu scientifique est donc non seulement de caractériser le devenir des contaminants dans les tissus et organes (intestin, foie...), mais également d'identifier la toxicité des contaminants et de leurs métabolites et leur rôle potentiel dans le dialogue inter-organes (intestin-foie-tissu adipeux-cerveau et organes périphériques). Le microbiote intestinal sera considéré avec un intérêt particulier pour ses capacités de biotransformation, tout en intégrant son rôle fonctionnel dans l'intestin (barrière, immunité) et ses évolutions au cours de la vie.

##### ➤ Mécanismes transgénérationnels, épigénétiques des effets des contaminants

En tant que période de sensibilité accrue aux apports exogènes, la périnatalité fait l'objet d'une attention spécifique. Seront étudiés les effets d'une exposition péri-conceptuelle aux contaminants (perturbateurs endocriniens, cocktails de contaminants), en ayant une attention particulière au rôle des empreintes parentales : apports nutritionnels, statut pondéral et métabolique de la mère, interactions contaminants-stress psychologique. La mémoire à long terme de l'exposition précoce aux contaminants sera étudiée sous l'angle des mécanismes épigénétiques (au niveau gonadique chez les parents) et de l'augmentation de la susceptibilité à développer des désordres métaboliques, neurologiques et cognitifs, allergiques, ou de cancer de la descendance.

#### • FS 3-3. Développer des stratégies de remédiation et de prévention des risques toxicologiques

L'alimentation ne saurait être considérée comme uniquement vectrice de contaminants. Variété et diversité alimentaires, associées au potentiel du microbiote humain seront étudiés en tant que facteurs de remédiation et de prévention des risques toxicologiques.

##### ➤ Remédiation nutritionnelle (microbiotes, composés naturels...)

Le microbiote intestinal présente une forte diversité qui en fait une formidable source d'innovations, notamment pour la conversion de xénobiotiques ou la genèse de peptides bioactifs. En particulier les métallo-enzymes exprimées par le microbiote ont la capacité de biosynthétiser des molécules complexes ayant une large diversité de fonctions biologiques, ou dans la bioremédiation envers les effets délétères des contaminants alimentaires et environnementaux. Il s'agira également d'évaluer les effets des sources alimentaires de composés bioactifs (notamment à activité anti-oxydante, de pro- et/ou prébiotiques, en lien avec MICA) vis-à-vis des effets adverses d'expositions alimentaires à des stress chimiques, nutritionnels et/ou psychologiques, incluant la prise en compte de l'exposition aux produits néoformés issus de l'alimentation carnée (lien à TRANSFORM GOS3.3).

### ➤ Perception des risques et acceptabilité des stratégies de prévention

La sécurité sanitaire est une préoccupation et une attente pour les consommateurs, la société et les pouvoirs publics. Intégrer la perception des risques et leur acceptabilité par tous les acteurs est un pré-requis à l'adoption de stratégies de prévention efficaces ou de comportements adaptés (consommation de viande et risque de cancer, consommation d'aliments transformés). Le lien aux SHS est indispensable pour traiter de ce sujet (ECOSOCIO). L'expertise auprès des instances (ANSES, EFSA) restera également une priorité afin d'éclairer la décision et aboutir le cas échéant à des mesures réglementaires.

### Action spécifique : coordonner les recherches sur xénobiotiques et santé (en lien avec le GOS3)

- AlimH dispose des compétences pour couvrir le large spectre scientifique de l'identification des xénobiotiques, à l'analyse de leur devenir dans l'organisme, leurs effets biologiques jusqu'à l'évaluation épidémiologique des conséquences en santé des expositions. Un groupe intra AlimH sera créé pour coordonner ces recherches : mieux caractériser les risques, en particulier les risques émergents, porter des projets interdisciplinaires sur ces sujets (ANR, Europe) et apporter autant que possible et nécessaire une expertise et un appui aux politiques publiques. Une première thématique concernera les nanoparticules inorganiques dans l'alimentation et la santé, thème qui sera construit avec une approche multidisciplinaire avec des équipes INRAE, CNRS et le CEA.
- L'exposition de l'Homme aux contaminants environnementaux (dont les pesticides) fait déjà l'objet de recherches d'AlimH. Pour aborder cette thématique avec une approche One Health, se posent les questions d'écotoxicologie et du transfert des contaminants de l'environnement vers la chaîne alimentaire. Fort de l'autorisation à exercer donnée en 2021 à une Ingénieure de Recherche AGROECOSYSTEM dans le Laberca, ce sujet pourra être amorcé par une réflexion commune et *in fine* avoir des actions communes entre unités des départements, en lien avec le groupe de travail interplateformes<sup>28</sup>. A plus long terme, AlimH pourra envisager de contribuer via l'exposition aux contaminants alimentaires au sujet de l'exposomique (en lien avec l'INSERM et ONIRIS).

## GOS4 – Favoriser les transitions nécessaires au développement de systèmes alimentaires sains et durables

L'alimentation durable englobe à la fois les notions de sécurité alimentaire (en référence à la production, l'offre, l'accessibilité, la disponibilité et la qualité de la nourriture) et de sécurité nutritionnelle qui, elle, se réfère à l'apport de quantités adéquates et métaboliquement disponibles d'énergie et de nutriments essentiels permettant d'atteindre chez les individus et dans une population donnée un statut nutritionnel considéré comme satisfaisant pour maintenir la santé et le bien-être sur le long terme<sup>29</sup>. La sécurité nutritionnelle intègre aussi la santé et le bien-être, des préoccupations sociales, et des questions relatives aux ressources alimentaires et à la préservation de l'environnement. Ce GOS ambitionne de poursuivre les travaux d'AlimH visant à caractériser et favoriser l'adoption de régimes alimentaires idoines dans des systèmes alimentaires sains et durables. Ce GOS est étroitement lié au métaprogramme SYALSA.

### • FS 4-1. Changement d'échelle : des régimes aux systèmes alimentaires sains et durables

- **Construire des régimes alimentaires de qualité compatibles avec la réduction de leur impact environnemental**

Qualité nutritionnelle n'est pas systématiquement synonyme de qualité environnementale. La question centrale est donc de définir à quelles conditions et avec quels compromis une alimentation personnalisée peut être saine et durable. Il s'agit en particulier d'avoir une analyse bénéfiques/risques

<sup>28</sup> Groupe de travail visant à coordonner les actions entreprises en épidémiologie des dangers sanitaires dans une approche One Health par les 3 plateformes mises en place à l'initiative du Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation : Santé du végétal, Santé animale et Epidémiologie de la Chaîne Alimentaire

<sup>29</sup> Définition FAO/OMS 1992

de la végétalisation des régimes alimentaires. Se pose également la question de savoir si une végétalisation trop poussée pourrait être orthogonale à une alimentation saine pour les personnes âgées, population pour laquelle la malnutrition et ensuite la dénutrition est fréquente.

Selon la FAO, les régimes alimentaires durables contribuent à protéger et à respecter la biodiversité et les écosystèmes, sont culturellement acceptables, économiquement équitables et accessibles, abordables, nutritionnellement sûrs et sains, et permettent d'optimiser les ressources naturelles et humaines. Derrière cette définition générique se cache une grande diversité des systèmes alimentaires. A cela s'ajoute celle des consommateurs, la versatilité et les évolutions de leurs comportements. Pour AlimH, il s'agira d'évaluer en quoi les préoccupations des consommateurs en matière d'alimentation (qualité nutritionnelle, hédonique, valeur santé, innocuité toxicologique, coût, impact environnemental) sont conciliables avec des systèmes alimentaires sains et durables. Plusieurs approches complémentaires seront nécessaires, basées sur l'observation, la modélisation et l'intervention. In fine, l'objectif est d'identifier les leviers d'amélioration des performances des systèmes alimentaires en positionnant la santé du consommateur comme un moteur de leurs évolutions. Un aspect particulièrement innovant de cette approche consiste à concevoir des voies d'impact impliquant les différents acteurs des systèmes alimentaires, de la production, la transformation, la distribution, jusqu'à la consommation. Les approches de territorialisation des systèmes alimentaires, aux échelles locales, régionales, nationales et internationales seront particulièrement mises à profit pour cela (Dijon, Montpellier, Antilles, Afrique). L'éducation alimentaire est un levier important à actionner pour améliorer la connaissance des populations, en particulier les plus jeunes, sur ce qu'englobe l'alimentation : répondre aux besoins nutritionnels, apporter du plaisir, créer un lien social, définir l'identité de l'individu dans son environnement (lien à ECOSOCIO).

Se pose aussi la question de pouvoir évaluer comment les régimes alimentaires évoluent en fonction des transformations des systèmes alimentaires d'une part. D'autre part, les conséquences en santé de ces évolutions méritent d'être suivies. A dessein et à l'appui de cohortes, il s'agira de mettre à profit le score de durabilité alimentaire développé sur la base de l'étude NutriNet Santé, à partir d'indicateurs nutritionnels, environnementaux, économiques et socioculturels qui permet de quantifier et de suivre dans le temps le niveau d'adoption et de suivi des régimes sains et durables dans des systèmes alimentaires<sup>30</sup>.

#### • FS 4-2. Alimentation saine et durable pour tous : levier de cohésion et de justice sociale

Les populations précaires sont aussi les plus vulnérables en termes de santé et celles qui présentent souvent des régimes alimentaires inadéquats et déséquilibrés. La dimension territoriale des systèmes alimentaires est une nouvelle fois celle qu'AlimH veut atteindre pour traiter le sujet de l'alimentation des populations précaires. Les projets de Territoire d'Innovation portés par Dijon et Montpellier ont une valeur de démonstrateurs de l'efficacité d'approches promouvant la consommation d'aliments issus de filières plus durables via les interventions publiques, l'aide alimentaire et la restauration scolaire. Réduire l'insécurité alimentaire et nutritionnelle des populations des pays en voie de développement est un sujet important à traiter en croisant les approches d'observation et d'intervention, en intégrant la question de l'exposition aux contaminants, de la satisfaction des besoins nutritionnels, de l'acceptabilité des sources alimentaires et de l'environnement alimentaire.

#### Action spécifique : développement de systèmes alimentaires sains et durables (en lien avec les GOS1, 2 et 3)

- Végétalisation de l'alimentation : où en est-on ?
- Séminaire interdépartements sur les recherches en lien avec la substitution des protéines animales par les protéines végétales : quelles attentes réciproques des départements ?
- Projet thèse ALIMH/MICA sur l'analyse bénéfiques/risques de la végétalisation des régimes.

<sup>30</sup> Le Sustainable Diet Index (SDI) a été validé chez 29388 Nutrinautes. Les individus avec un SDI élevé étaient plus souvent les femmes, végétarien-ne-s ou végétalien-ne-s, et moins souvent les obèses. *Seconda et al. Br J Nutr. 2019, ;121(10):1166-1177. Development and validation of an individual sustainable diet index in the NutriNet-Santé study cohort. doi: 10.1017/S0007114519000369*

- Ingénierie reverse de l'aliment pour la préservation du capital santé
- Séminaire interdépartements : les aliments fermentés (2022)
- Séminaire interdépartements : comment élever les animaux pour que leurs produits soient bénéfiques à la santé des consommateurs (2022)
  - Territorialisation de l'alimentation et des systèmes alimentaires :
- Soutien aux projets TI Dijon (soutien de thèse), Montpellier (renfort en chercheurs) ; en particulier pour aborder le sujet des populations vulnérables (en lien avec ECOSOCIO) ;
- Séminaire avec l'IFPRI (2024)

## GOS5 – Développer l'accès et le déploiement des sciences des données pour mieux prédire et analyser le rapport bénéfice/risque d'une alimentation saine et durable

### • FS 5-1. Définir l'interopérabilité des données nécessaire pour améliorer la connaissance et la définition d'une alimentation saine et durable

Le département vise à implémenter une politique proactive d'ouverture des données à la fois pour valoriser et partager les connaissances mais également pour intégrer les stratégies de réutilisation des données dans ses recherches. Notre objectif est de développer une approche FAIR<sup>31</sup> des données. L'interopérabilité des données apparaît comme un verrou majeur pour mener à bien des études intégrées sur le lien entre systèmes alimentaires et l'équilibre bénéfices/risques pour les individus. En effet, les données produites à différents niveaux d'échelles (moléculaire, individu, populations) sont actuellement peu voire pas compatibles. Un cas applicatif concret consiste à utiliser le formalisme mathématique des réseaux de connaissances pour inférer des liens entre les données de phénotypage moléculaire (métabolomique) et les effets sur la santé humaine<sup>32</sup>.

### • FS 5-2. Intégrer les données complexes pour prédire et analyser le rapport bénéfice/risque d'une alimentation saine et durable

Les enjeux d'AlimH pour intégrer les données complexes que ses unités génèrent sont :

- Inférer les données des modèles cellulaires et animaux aux données obtenues chez l'Homme ;
- Générer des hypothèses mécanistiques sur la base des données multi-factorielles (multi-omiques, physiologiques, cliniques, comportementales) et multi-échelles (âge, état physio(patho)logique, trajectoire de vie et de santé, repas, journée, régimes, habitudes) permettant de mieux caractériser les liens entre alimentation et santé de l'Homme ;
- Développer une analyse du rapport bénéfices/risques de la végétalisation de l'alimentation sous l'angle de la préservation de la santé humaine : satisfaction des besoins nutritionnels, limitation de l'exposition à des facteurs anti-nutritionnels, à des contaminants, consommation de produits à des degrés de transformation élevés justifiés par l'alimentarité des produits à atteindre.

### Action spécifique : une nutrition sur mesure peut-elle être durable ? (en lien avec les GOS1, 2, 3 et 4)

- Apport de la Science des Données sur l'interopérabilité et l'intégration de données complexes et hétérogènes (multi-omiques, physiologiques, cliniques, comportementales), dans une approche de phénotypage multi-critères.

<sup>31</sup> Findable Accessible Interoperable and Reusable

<sup>32</sup> Thésaurus MeSH annotant les publications référencées dans Pubmed. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.02.12.430944v1> en révision dans Bioinformatics. Ce projet FORUM est porté par des chercheurs (Toxalim) et ingénieurs (CATI EMPREINTE). Il est en outre un élément majeur du programme scientifique de MetaboHub.