

OBJECTIF Nutrition

LA LETTRE DE L'INSTITUT DANONE

N°101



DOSSIER

20 ans d'avancées en nutrition

- Les déterminants précoces de la santé et des maladies : nutrition et épigénétique
- Aspects physiopathologiques actuels de l'obésité
- Comment l'enfant apprend à manger



L'Institut Danone a été créé il y a 20 ans. C'était alors une gageure que de vouloir développer en totale indépendance scientifique ces objectifs d'encouragement à la recherche en nutrition, de formation des professionnels et d'information du public au rôle essentiel de l'alimentation dans le domaine de la santé. Pendant 20 ans, grâce à l'enthousiasme, au dynamisme, à la diversité et à la qualité scientifique des membres qui ont participé à cette aventure, qu'ils soient médecins, chercheurs, diététiciens ou sociologues, les réalisations de l'Institut se sont multipliées.

Soixante-quatorze jeunes chercheurs ont bénéficié des prix de recherche "Alimentation et Santé" qui leur ont permis de mener à bien leur travail et souvent de débiter une carrière professionnelle brillante. En outre, depuis 1998, en collaboration avec la Fondation pour la Recherche Médicale, 19 prix ont été attribués à des équipes de recherche pour soutenir leurs travaux dans des domaines très variés de la nutrition. La création d'instituts analogues à travers le monde a permis des collaborations internationales de haut niveau scientifique : la plus récente, menée en collaboration avec les Professeurs D. Barker et U. Siméoni, porte sur les mécanismes de la programmation précoce de l'hypertension artérielle et du syndrome métabolique de l'adulte.

Pendant ces 20 ans, les réalisations de l'Institut ne se sont pas limitées au seul cadre de la recherche. Elles se sont également attachées à l'information des professionnels de santé par l'organisation des Rencontres Scientifiques de Nutrition, la collaboration avec les sociétés savantes de nutrition et de pédiatrie et la création d'*Objectif Nutrition* qui compte aujourd'hui plus de 20.000 abonnés.

Parallèlement, des programmes de sensibilisation ont été développés autour de thèmes de santé tels que la lutte contre l'obésité, la promotion de l'activité physique et, à la suite des travaux de Matty Chiva, l'éveil au goût chez les enfants. Dans ce domaine en particulier, on peut citer parmi les nombreuses réalisations de l'Institut l'attribution de prix dans les écoles primaires récompensant des initiatives en faveur du développement sensoriel, la publication de livres pour enfants ou l'élaboration d'outils pour les crèches et les assistantes maternelles.

Ainsi, il y a 20 ans l'Institut Danone faisait œuvre de précurseur en établissant dans une même structure des liens étroits entre la recherche, la formation et l'éducation nutritionnelles. Aujourd'hui, pour ses 20 ans, par la qualité et la diversité de ses contributions, l'Institut Danone est devenu un acteur important dans le domaine de la nutrition.

Pr. Jean Navarro,
ancien président de l'Institut Danone

Pr. Jean-Philippe Girardet,
président de l'Institut Danone

Les déterminants précoces de la santé et des maladies : nutrition et épigénétique

Pr. Claudine Junien,
UVSQ, INRA, UMR1198
Biologie du Développement
et Reproduction
Jouy-en-Josas, France

Outre le patrimoine génétique hérité des parents, qui confère des susceptibilités à certaines maladies, les modifications épigénétiques constituent la mémoire des événements vécus, bénéfiques ou délétères, tout au long du cycle de la vie. Mais il faudra, dans un deuxième temps, un environnement défavorable pour révéler ce type de susceptibilité. Les effets délétères de l'obésité, du diabète

ou d'une malnutrition de la mère au cours de la gestation sont maintenant bien reconnus. Des données récentes montrent que ce que mange le père avant la conception a également une influence sur le devenir de l'enfant à l'âge adulte. Contrairement aux marques génétiques, irréversibles, les marques épigénétiques, réversibles, ne sont pas "gravées dans le marbre", offrant ainsi de nouvelles cibles pour la prévention.

Il y a une vingtaine d'années, l'épidémiologiste britannique David Barker montrait qu'un petit poids de naissance, lié à une sous-nutrition, augmentait le risque de survenue de maladie cardiaque à l'âge adulte^[1]. D'autres complications, regroupées sous le nom de syndrome métabolique (obésité, hypertension artérielle, hyperinsulinémie et dyslipidémie), ont été associées au retard de croissance intra-utérin (RCIU), à l'obésité et à la surnutrition, posant la

question de l'origine intra-utérine des maladies. C'est ainsi qu'est né le concept de l'origine développementale de la santé et des maladies (DOHaD). Ce concept propose que les conditions environnementales au cours de fenêtres spécifiques du développement puissent avoir des effets sur le destin cellulaire, l'organogénèse, les voies métaboliques et la physiologie, influençant ainsi la santé physique et mentale tout au long de la vie^[2].

FOCUS

Les mécanismes épigénétiques constituent le lien, l'interface entre les gènes, immuables dans leur séquence, et l'environnement, sans cesse fluctuant. Les marques épigénétiques portées par la séquence d'ADN (méthylation) et par les protéines auxquelles elle s'associe (modification des histones) constituent un mode d'archivage privilégié pour stocker la mémoire des événements, des adaptations, des apprentissages passés, quelle que soit leur nature, en altérant l'expression de jeux de gènes-clés de manière transitoire ou permanente.

Comment le génome des organes adultes retient-il la mémoire des événements passés et ce long-temps après l'impact de l'exposition ? En vingt ans, ce sujet a donné lieu à 118 000 publications, dont 371 consacrées à la place de l'épigénétique.

L'épigénétique développementale

Au sens large, le terme d'épigénétique désigne les processus moléculaires permettant de moduler l'expression des gènes, qui ne sont pas fondés sur des changements dans la séquence de l'ADN^{[9](4)}. L'épigénétique développementale représente le lien moléculaire entre les impacts de l'environnement précoce et la DOHaD. Des changements, parfois infimes, de l'environnement

dans lequel se trouve l'embryon, le fœtus, puis le nouveau-né au cours d'étapes décisives de son développement, peuvent influencer sa susceptibilité et ses réponses à de nouveaux environnements au cours de sa vie adulte.

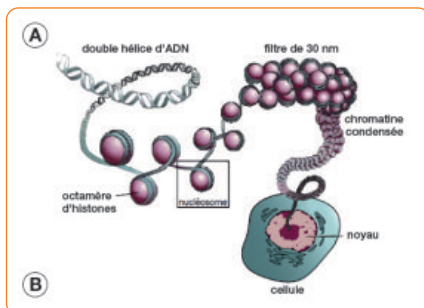
Cette découverte est importante dans le contexte actuel d'épidémie d'obésité et des pathologies qui en dérivent. De nombreuses observations amènent ainsi à proposer un processus à (au moins) deux événements. Le premier événement perturbateur, survenant au cours de phase(s) cruciale(s) du développement, créerait une susceptibilité sans permettre à lui seul l'apparition du phénotype complet. Un deuxième événement serait nécessaire pour révéler la prédisposition à

Hardware

Génétique
Séquence de l'ADN
irréversible

Software

Epigénétique
Modifications post
traductionnelles
réversibles



La réversibilité des états modifiés de la chromatine est essentielle pour les interactions avec l'environnement

Transcription

Réparation
Réplication,
Condensation,
Inactivation X,
Empreinte
parentale
Vieillesse
etc...

Archives

l'obésité acquise précocement. Notre mode de vie actuel dans un environnement obésogène constitue ce deuxième événement révélateur. Comment l'environnement précoce peut-il laisser des traces persistantes ? Comment les cellules des organes adultes conservent-elles la mémoire d'événements passés, et ce longtemps après l'impact de l'exposition ?

Les marques épigénétiques

Les marques épigénétiques sont portées par l'ADN (notamment la principale connue, la méthylation du dinucléotide cytosine-guanine) et par les protéines (histones) auxquelles la molécule d'ADN est associée (acétylation, méthylation, phosphorylation, etc.). Ces marques n'entraînent pas de modification de la séquence d'ADN (pas de modification du génome) mais provoquent des changements de conformation de la chromatine (constituée de l'ADN et des histones). Ceux-ci rendent l'ADN plus ou moins accessible à la machinerie cellulaire aboutissant à l'expression des gènes. Les processus épigénétiques sont essentiels pour le développement et la prolifération cellulaire. Un remodelage permanent de la chromatine et des marques laissées par la machinerie épigénétique au cœur de complexes protéiques se produit tout au long de la journée et de la vie sous l'influence des horloges (circadiennes, saisonnières) qui nous gouvernent et des environnements complexes (nutritionnels, sociaux) auxquels nous sommes soumis. Les marques épigénétiques sont les témoins des impacts environnementaux.

L'ensemble des marques épigénétiques activateuses et inhibitrices d'une cellule constitue son "épigénome" qui la différencie des autres cellules de l'organisme avec lesquelles elle partage pourtant le même patrimoine génétique.

La complexité des processus épigénétiques

Les progrès des connaissances révèlent la complexité des processus épigénétiques⁽⁶⁾.

De nouvelles études soulignent en particulier l'importance des communications entre les différentes marques épigénétiques, qui interagissent aussi avec de nombreux autres facteurs comme des ARN non codants, dans des configurations spécifiques du contexte, de l'âge, du sexe, et du fond génétique⁽⁶⁾.

L'une des caractéristiques des marques épigénétiques est leur oscillation entre la stabilité - qui les rend transmissibles, une fois établies, aux cellules filles - et leur flexibilité sous l'influence de l'environnement et du temps, le vieillissement s'accompagnant d'un lent processus d'érosion des marques épigénétiques. L'épigénome est donc en remodelage permanent et les paysages épigénétiques que l'on peut observer, longtemps après l'impact, ne reflètent pas entièrement les marques "originelles" apposées initialement.

Identifier les modifications épigénétiques liées à un déficit ou à un excès de nutriments pendant le développement embryonnaire, fœtal et/ou néonatal, et susceptibles d'entraîner des altérations à long terme de l'homéostasie énergétique, représente un véritable défi. Les données chez l'homme commencent tout juste à apparaître. Ainsi, l'étude des individus exposés pendant leur vie *in utero* à la sévère famine hollandaise de 1945 (âgés de 66 ans aujourd'hui) montre quelques variations épigénétiques par rapport à des individus témoins. Il reste à découvrir comment ces signatures épigénétiques d'un environnement prénatal carencé ont pu contribuer au risque accru d'obésité, d'hypertension, de schizophrénie et de maladies

cardiovasculaires observé chez ces sujets⁽⁷⁾. Les effets phénotypiques résultent probablement de multiples variations épigénétiques, qui paraissent minimales individuellement, et plutôt de l'ordre d'une réponse adaptative que d'un dommage résultant de conditions environnementales critiques. De plus, de nombreux travaux montrent que les variations épigénétiques dépendent du terme de la gestation au moment de l'exposition, de sa durée, de la dose et du sexe des individus.

Réversibilité et irréversibilité

Les marques épigénétiques sont par nature sensibles aux interférences avec l'environnement, condition essentielle pour permettre l'archivage des événements passés de toute nature (expositions nutritionnelles, chimiques, affectives et sociales). Elles sont donc *a priori* réversibles, les modifications de la structure chromatinienne étant essentielles pour les interactions entre la cellule et son environnement. Cette caractéristique de réversibilité permet de concevoir la possibilité d'atténuer, voire d'effacer, les effets d'une malprogrammation épigénétique.

Toutefois, dans certains cas, les marques épigénétiques peuvent devenir permanentes et irréversibles, comme l'indiquent des travaux récents sur le diabète. Chez le rat, le RCIU déclenche des modifications épigénétiques des histones (désacétylation). Ce processus se propage dans le temps. Il apparaît néanmoins encore réversible chez le rat âgé de deux semaines, tandis que chez le rat adulte, l'extension de la désacétylation a entraîné une méthylation de l'ADN qui "verrouille" définitivement la modification épigénétique⁽⁸⁾. Quelques données très encourageantes obtenues sur des modèles animaux découvrent un champ de possibilités de correction d'une programmation inadéquate par

divers régimes ou complémentation pendant la gestation. Ainsi, 83% des souriceaux nés d'une mère normale mais soumis à un régime hypergras après le sevrage développent une obésité associée à un diabète, à une dyslipidémie et à une stéatose hépatique. Pourtant, bien que génétiquement identiques et malgré le même régime hypergras, 17% des souriceaux sont résistants, restent minces et non diabétiques. À la deuxième génération, née d'une mère devenue obèse et diabétique, la résistance à l'obésité augmente si un régime normal est appliqué pendant la gestation : seules 57% des souris deviendront obèses en réponse au régime hypergras administré après le sevrage. Les caractéristiques physiologiques, transcriptomiques et épigénétiques sont différentes entre les animaux sensibles et résistants au régime hypergras, mais surtout, grâce à une nutrition saine et équilibrée pendant la gestation il existe une "adaptation" entre la 1^{ère} et la 2^{ème} génération.

La possibilité d'effets transgénérationnels

Les mécanismes épigénétiques représentent aussi un moyen pour l'individu de transmettre certains caractères acquis à sa descendance. Le premier "mode de transmission", somatique, de loin le plus étudié, résulte de l'influence sur les cellules somatiques du fœtus et du nouveau-né de perturbations métaboliques ou nutritionnelles de la mère, ou d'un stress, pendant la grossesse et pendant l'allaitement, au cours des phases de développement. Cette mauvaise programmation développementale peut se reproduire *in utero* à chaque génération, mais touche les cellules somatiques (mais plus rarement les cellules germinales), et peut entraîner un "cercle vicieux" qu'il est néanmoins possible de rompre.

Un second "mode de transmission" peut quant à lui passer par la lignée germinale. En effet les marques épigénétiques des gamètes mâles et femelles sont en majeure partie effacées lors de la différenciation des gonades et juste après la fécondation, en phase préimplantatoire. Cette reprogrammation épigénétique permet de conférer la pluripotence aux cellules souches embryonnaires dont la structure chromatinienne doit être ouverte pour assurer la transcription de gènes essentiels au développement des tissus embryonnaires et extra-embryonnaires. Mais parce que ces effaçages peuvent ne pas être complets et épargner quelques marques ayant mémorisé le vécu d'un ancêtre, un effet transgénérationnel peut avoir lieu. L'altération de certaines marques sur certains gènes pourrait ainsi être transmise à plusieurs générations successives. Les mécanismes épigénétiques en cause n'ont pas encore été élucidés. Chez les animaux, il existe des exemples avérés de transmission à la progéniture via la lignée germinale mâle ou femelle (transmission transgénérationnelle)⁹. Pour être prouvé, un effet transgénérationnel doit être observé sur au moins trois générations, ce qui complique son étude chez l'homme et explique la rareté des cas avérés. Les études sur des modèles animaux devront donc être capables de répondre aux questions posées¹⁰.

Un espoir pour une prévention ciblée

Identifier des marques épigénétiques reflétant une vulnérabilité à certaines maladies ouvre la voie à de nouvelles stratégies pour des interventions en prévention.

Quelques données éparses mais encourageantes obtenues sur des modèles animaux soutiennent les possibilités de correction d'une programmation inadéquate.

D'autres questions, très importantes dans la perspective de stratégies préventives ou thérapeutiques chez les femmes enceintes, concernent le dimorphisme sexuel des marques épigénétiques ; en effet les fœtus mâles et femelles et leurs placentas ne réagissent pas nécessairement de la même façon à des stimuli environnementaux¹².

Par ailleurs, avant d'envisager une intervention visant à inverser une malprogrammation épigénétique, il faudra être certain qu'elle n'entraînera pas d'effets indésirables. Enfin, avant de pouvoir élaborer en toute sécurité des recommandations nutritionnelles destinées aux femmes avant, pendant, et après la grossesse, il faudra s'assurer que toutes les conditions que l'on estime nécessaires au bon développement de l'enfant protègent aussi son avenir d'adulte.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 Barker D.J.P. et al; *Lancet*; 1986; **327** :1077-1081.
- 2 Junien C., et al; *Médecine et Science*; 2005; **21**:396-404.
- 3 Gabory A. et al; *Am.J. Clin Nutri*; 2011; *In press*.
- 4 Bourc'his D.; *Bull Acad Natl Med*; 2010; **194**:271-281.
- 5 Thompson R.F. et al; *J Biol Chem*; 2010.
- 6 Gallou-Kabani C. et al; *PLoS One*; 2010; **5** :e14398.
- 7 Tobi E.W. et al; *Hum Mol Gen*; 2009; **18**:4046-4053.
- 8 Siebel A.L. et al; *Bioch pharmacol*; 2010; **80**:1853-1859.
- 9 Skinner M.K. et al; *Trends Endocrinol Metab*; 2010.
- 10 Dunn G.A. et al; *Horm Behav*; 2010; **59**:290-295.
- 11 Attig L. et al.; [submitted]
- 12 Gabory A. et al; *Mol cell endocrin*; 2009; **25**:8-18.
- 13 Fauquier L.; *Med Sci (Paris)*; 2011; **27**:453-455.

Une bibliographie plus détaillée est disponible sur www.institutdanone.org

Aspects physiopathologiques actuels de l'obésité

Pr. Karine Clément,
Institut Cardiométabolisme et
Nutrition "ICAN", CRNH Ile de France,
Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris;
INSERM U872,
Université Pierre et Marie Curie,
Centre de Recherche
des Cordeliers, Paris.

La recherche d'explications à la progression rapide de l'obésité et des complications qui en découlent amène à réviser les conceptions anciennes. Si les changements dans la manière de s'alimenter et le manque d'activité physique associés aux nouveaux modes de vie y contribuent bien évidemment, de nouvelles données montrent que d'autres facteurs participent au développement et au maintien de l'obésité humaine. La responsabilité d'un environnement obésogène ne doit pas conduire à négliger l'implication de la biologie. Une meilleure compréhension des mécanismes biologiques en jeu aux différentes étapes de l'évolution de l'obésité et dans la survenue de ses complications s'avère nécessaire pour améliorer la prise en charge d'une pathologie très complexe.

L'accumulation de masse grasse témoigne de la défaillance des systèmes de régulation de l'organisme. Ce phénomène se déroule schématiquement en trois phases : une phase pré-obèse statique, une phase de prise de poids dynamique, et une phase d'obésité statique où le poids est de nouveau stabilisé, mais à un niveau supérieur. Il fluctue ensuite au gré des tentatives d'amaigrissement, mais il existe une résistance à la perte de poids et une propension à la reprise de poids, assez caractéristiques de l'obésité au stade de chronicisation : de puissants mécanismes régulateurs biologiques et psychologiques défendent le nouveau poids, et le tissu adipeux a subi de profonds remaniements qui ont perturbé son dialogue avec le cerveau et les organes périphériques.

Régulation centrale de l'homéostasie énergétique

D'importants progrès ont été réalisés dans la compréhension de l'intégration supérieure des signaux périphériques et de la régulation centrale de l'homéostasie énergétique. Si le concept de "centres de la faim et de la satiété" né dans les années 1950 s'est révélé simpliste, il a permis l'identification de structures cérébrales hypothalamiques impliquées dans l'homéostasie énergétique : le noyau arqué, le noyau paraventriculaire, les noyaux dorsomédian et ventromédian, et certaines aires de l'hypothalamus latéral.

Le noyau arqué joue un rôle de premier ordre dans la réponse à la leptine : synthétisée par les adipocytes, elle est considérée comme un important régulateur des systèmes catabolique

(qu'elle stimule) et anabolique (qu'elle inhibe). Le noyau arqué contient des populations neuronales distinctes : les neurones POMC (à pro-opiomélanocortine) et les neurones NPY/AgRP (à neuropeptide Y [NPY] et *Agouti-Related Protein* [AgRP]). Les neurones NPY/AgRP appartiennent au système anabolique, tandis que les neurones POMC sont impliqués dans la réduction de la prise alimentaire et du stockage énergétique. Cette action catabolique repose notamment sur la sécrétion d'*alpha-melanocyte stimulating hormone* (α MSH) qui stimule le récepteur à la mélanocortine (MC4R) du noyau paraventriculaire. Interviennent ensuite des neurones de second ordre qui relaient les signaux.

La leptine n'est qu'une des substances auxquelles le noyau arqué est sensible. Bien d'autres signaux périphériques prennent part au fonctionnement du système de régulation central : neurohormonaux (insuline, hormones thyroïdiennes, cortisol, etc.) ou provenant du tube digestif (cholécystokinine, peptide YY, ghréline, incrétines), ainsi que des médiateurs inflammatoires (cytokines) et des nutriments circulants (glucose, lipides, acides aminés). Les perturbations de ce système neuronal au cours de l'évolution naturelle de l'obésité (notamment l'apparition

d'une résistance à la leptine) restent à clarifier chez l'homme. De même l'étude des réponses cérébrales à d'autres stimulations de l'environnement sensoriel ou psychosocial demeure un champ d'investigation considérable.

Facteurs génétiques

Les mutations de la leptine, de son récepteur et de MC4R peuvent effectivement expliquer certaines formes d'obésité génétique rares. Les mutations MC4R sont les plus fréquentes (1,5 à 3 % dans la population obèse en Europe et en Amérique du Nord), mais la majorité des individus porteurs de cette mutation sont hétérozygotes et l'expression de l'obésité est extrêmement variable.

Des progrès ont été réalisés dans l'identification de déterminants génétiques dans l'obésité commune. Le développement rapide du screening génétique à large échelle dans de très vastes populations, a permis d'identifier de nouvelles localisations chromosomiques sièges de polymorphismes nucléotidiques (*single nucleotide polymorphisms* [SNP]) potentiellement impliqués dans la corpulence. Malheureusement, les SNPs identifiés (plus de 40), même combinés, n'expliquent qu'une faible part de la variance de l'IMC et ne prédisent pas mieux le risque d'obésité que la présence d'une obésité chez les parents ou la fratrie.

FOCUS

Comme de nombreux pays développés, la France est confrontée à une progression de l'obésité depuis les années 1990. Selon l'enquête nationale ObÉpi, la prévalence de l'obésité (IMC ≥ 30 kg/(m)²) a augmenté en moyenne de 5,9 % par an entre 1997 et 2009. Celle de l'obésité morbide (IMC ≥ 40 kg/(m)²) est passée de 0,3 % à 1,1 % en 10 ans, avec parallèlement le développement rapide de la chirurgie bariatrique (environ 7 000 interventions en 2002 et plus de 24 000 en 2009).

Perturbations du tissu adipeux

Le tissu adipeux blanc et le tissu adipeux brun coexistent chez l'homme. Ces tissus diffèrent par leur structure et leur fonction. Le tissu adipeux brun est le tissu de la dépense d'énergie. L'activité thermogénique du tissu brun pourrait être déficiente chez l'obèse.

Le tissu adipeux blanc est l'organe de stockage d'énergie et de mobilisation contre le jeûne. Il est considéré comme un tissu endocrine.

La biologie de chaque composant du tissu adipeux blanc apparaît profondément modifiée dans l'obésité chronique. Si, comme il est probable, les précurseurs adipocytaires prolifèrent significativement jusqu'à l'âge adulte, la prise de poids entraîne une hypertrophie des adipocytes.

Au-delà de leur seuil de réplétion, le recrutement et la maturation de préadipocytes aboutissent probablement à une hyperplasie du tissu adipeux. Une fois différenciés, les adipocytes matures ne retournent pas à l'état de précurseurs et restent disponibles pour le stockage des graisses même après une perte de poids. La dysfonction métabolique des adipocytes (touchant la lipogenèse et les capacités de lipolyse) et le stress cellulaire (stress oxydatif du réticulum endoplasmique et hypoxie) contribuent aux altérations biologiques qui attirent et retiennent les cellules inflammatoires dans le tissu adipeux et favorisent la résistance de l'adipocyte à l'insuline. L'inflammation chronique de bas grade est associée à une fibrose tissulaire qui nuit à la

OBÉSITÉ : 10 ÉVOLUTIONS MARQUANTES AU COURS DES 20 DERNIÈRES ANNÉES

- L'obésité est passée du rang de "disgrâce physique" à celui de maladie chronique évolutive
- Autrefois considérée comme résultant d'un simple déséquilibre de la balance énergétique, l'obésité est désormais reconnue comme une maladie complexe d'origine multifactorielle
- La découverte de la leptine a entraîné l'identification d'autres médiateurs de l'anabolisme et du catabolisme
- De site de stockage énergétique passif, le tissu adipeux est devenu un organe endocrinien en communication avec le cerveau, le foie, le tube digestif, les muscles, etc.
- De profondes altérations de la biologie des tissus adipeux ont été observées chez le sujet obèse
- L'obésité a été identifiée comme un facteur de risque d'importantes maladies chroniques (DNID, maladies cardiovasculaires, stéatose hépatique, certains cancers, etc.)
- L'obésité tronculaire (androïde) est plus souvent associée à des facteurs de risque métabolique de maladies cardiovasculaires que l'obésité gynoïde.
- Les bénéfices métaboliques et cardiovasculaires d'une perte de poids même modeste ont été démontrés
- La chirurgie bariatrique est née et a pris son essor
- Les systèmes neuronaux centraux qui régulent l'homéostasie énergétique ont été identifiés, sans pour autant permettre, jusqu'à présent, la mise au point de molécules efficaces et bien tolérées.

plasticité du tissu adipeux, entrave l'expansion des adipocytes et limite probablement leur capacité à stocker les acides gras. Ils tendent alors à se déposer dans d'autres compartiments (muscle, foie, tissu épique) où ils contribuent à l'insulino-résistance. Par ailleurs, les actions systémiques des nombreux facteurs pro-inflammatoires et des adipokines provenant du tissu adipeux sont imparfaitement connues, de même que leur responsabilité individuelle dans le développement des complications métaboliques et cardiovasculaires de l'obésité.

Vers de nouveaux facteurs ?

L'identification des facteurs influençant les prises alimentaires et le risque d'obésité progresse : disponibilité et palatabilité des aliments, densité calorique, taille des portions, signaux visuels et olfactifs, habitudes liées au travail, facteurs culturels, etc. Il en est de même pour le manque d'activité physique et sa relation complexe avec l'obésité (cause et conséquence). Le rôle de facteurs socio-économiques est également mieux connu, ainsi que celui de la diminution du temps de sommeil. Parallèlement, se poursuit la recherche de facteurs environnementaux et l'étude de leur interaction avec les systèmes biologiques. Une étude

chez la souris a ainsi mis en évidence le rôle du stress dans le gain de masse grasse viscérale et l'inflammation via un mécanisme impliquant une action directe du neuropeptide Y sur le tissu adipeux. Le rôle des polluants est également à l'étude. Des substances issues de l'industrie du plastique (phtalates, organotines) interfèrent avec les récepteurs PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptor*) des adipocytes, qui jouent un rôle majeur dans la régulation de l'adipogenèse. Des polluants organiques persistants, comme les dioxines et furanes et les polychlorobiphényles (PCB), bioaccumulables dans le tissu adipeux et identifiés comme des perturbateurs endocriniens, sont aussi considérés comme des perturbateurs métaboliques. Un intérêt croissant est également porté à l'influence des micro-organismes comme les bactéries de la microflore intestinale et peut-être certains virus. Enfin, la mise en évidence d'une association négative entre la quantité de tissu adipeux brun et la température extérieure pose la question d'un lien entre le réchauffement climatique et la progression mondiale de l'obésité. Elle amène à redécouvrir le rôle métabolique et thermogénique de ce tissu, auparavant considéré négligeable chez l'adulte, et qui semble altéré chez l'individu obèse.

BIBLIGRAPHIE

- Blundell J.E., Hebebrand J., Oppert J.M. on behalf of the EASO Scientific Advisory Board expert group; *Obesity Fact* ; 2010 ; 3:279-282
- Dalmas E., Clément K. and Guerre-Millo M. ; Adipose tissue macrophages: recruitment, phenotypes and potential roles; *Trends Immunol*; 2011 ; in press
- Delzenne N.M., Cani P.D.; Interaction Between Obesity and the Gut Microbiota: Relevance in Nutrition; *Annu Rev Nutr*; 2010 Aug 18. [Epub ahead of print]
- Divoux A., Clément K. ; Architecture and the extracellular matrix: the still unappreciated components of the adipose tissue; *Obes Rev*; 2011 May;12(5):e494-503.
- Farooqi I.S., O'Rahilly S. ; Mutations in ligands and receptors of the leptin-melanocortin pathway that lead to obesity; *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008 ; 4:569-77.
- Keith S.W., Redden D.T., Katzmarzyk P.T. et al; Putative contributors to the secular increase in obesity: exploring the roads less travelled; *Int J Obes*; 2006 ; 30:1585-94.

Comment l'enfant apprend à manger

Natalie Rigal,

Laboratoire "Psychologie des Acquisitions, du Développement Social et des Interactions en Contextes" (EA 4431), Université Paris Ouest.

Et

Luc Marlier,

Laboratoire d'imagerie et de neurosciences cognitives, UMR7237, CNRS-UDS, Strasbourg.

Il y a vingt ans, on se souciait essentiellement de donner à l'enfant une alimentation qui couvrait ses besoins physiologiques, peu de développer son goût, d'élargir son répertoire alimentaire, ou de lui donner des repères pour le guider dans le choix de ses aliments. Face au développement de l'obésité, l'éducation nutritionnelle semble avoir échoué à faire évoluer les comportements... Afin de savoir quand et comment intervenir à bon escient, il convient d'observer et comprendre comment

l'enfant apprend à manger et noue une relation avec les aliments. C'est ce que se propose de faire la psychologie du goût, discipline récente qui mobilise encore peu de chercheurs. Ses apports, fondés sur l'observation et l'expérimentation, indiquent que c'est le plaisir qui guide les comportements alimentaires de l'enfant, pas les connaissances nutritionnelles.

L'émergence des préférences alimentaires

Ces dernières années ont vu se développer une floraison d'études sur les capacités sensorielles et cognitives du jeune enfant. Il en ressort notamment que l'olfaction et la gustation, deux sens fortement impliqués dans les choix alimentaires, sont très performantes chez les enfants. Le nouveau-né est lui aussi extrêmement sensible aux odeurs et aux saveurs, et, curieusement, il exprime des préférences olfactives et gustatives avant même la première tétée.

Si les premières réponses gustatives (comme l'attrait pour le sucré et le rejet de l'amertume) semblent en grande partie sous contrôle génétique, les réponses aux odeurs et aux arômes apparaissent moins universelles chez le nouveau-né. Plusieurs études ont donc tenté de

savoir si ces préférences olfactives précoces pouvaient dépendre de l'expérience prénatale, et si l'odorat pouvait être fonctionnel chez le fœtus. Les études anatomiques ont d'abord révélé que les récepteurs olfactifs étaient développés et matures dès la fin du premier trimestre de gestation. Baignant dans une couche de mucus, ces neurorécepteurs sont pleinement fonctionnels en milieu liquide. Aussi, le liquide amniotique contient de nombreuses molécules capables d'activer les récepteurs olfactifs du fœtus. Certaines, comme l'acide glycolique, à l'odeur de canne à sucre, ou l'acide lactique, à l'odeur lactée, entrent dans sa composition de base. D'autres, comme de nombreux arômes alimentaires, y sont transférés selon l'alimentation de la mère ou son écologie aérienne. Toutes les conditions sont donc réunies pour

qu'un début de familiarisation aux stimulations olfactives puisse s'opérer dès la vie fœtale.

Cependant, comme les possibilités de vérification *in utero* sont limitées, les chercheurs ont étudié *a posteriori* les stimulations rencontrées et mémorisées au cours de la vie intra-utérine. Une étude a ainsi comparé la réactivité à l'arôme d'anis d'enfants nés de mères ayant ou non consommé des produits anisés (sous de forme de biscuits, bonbons, ou sirops non alcoolisés) pendant leur grossesse. Les résultats indiquent que les nouveau-nés des mères consommatrices d'anis tournent activement leur nez vers cette odeur, et manifestent en sa présence de nombreux mouvements de succion et de léchage. En revanche, les enfants de mères qui n'en ont jamais consommé s'orientent au hasard et manifestent des mimiques négatives. On observe des résultats identiques avec d'autres produits odorants, comme l'ail ou la carotte, ce qui confirme que l'odorat est fonctionnel *in utero*, et que le cerveau fœtal est capable d'accumuler des expériences olfactives et gustatives. Les études récentes conduites auprès d'enfants prématurés, dont certains âgés à peine de vingt-six semaines de gestation, confirment la possibilité de détecter et de mémoriser des odeurs bien avant le terme normal de la grossesse.

Des premiers jours aux premiers mois de vie

Un autre fait marquant a été de constater que le nourrisson utilisait l'information olfactive encodée *in utero* dans ses orientations initiales, et en particulier pour se diriger vers le sein maternel. En effet, dans un test de choix, l'enfant placé face à deux compresses se montre autant attiré par l'odeur du liquide amniotique que par celle du premier lait sécrété par le sein, le colostrum, ce qui témoigne de la proximité olfactive des deux liquides. Cette ressemblance sensorielle entre le liquide amniotique et le colostrum faciliterait le démarrage de l'allaitement maternel. Cette absence de préférence reste cependant transitoire : à quatre jours de vie, le lait maternel devient plus attractif que le liquide amniotique chez les nouveau-nés allaités. En l'absence du lait maternel, n'importe quel lait humain est préféré à un lait artificiel, ce qui suggère que la familiarisation au biberon exige un véritable apprentissage hors de tout référent sensoriel.

L'enfant semble non seulement marqué par une odeur globale comme celle du liquide amniotique ou du lait maternel, mais aussi par la variété des arômes rencontrés au cours du

FOCUS

Le petit d'homme a besoin qu'on lui montre comment devenir un bon omnivore.

Les travaux accumulés depuis une vingtaine d'années indiquent qu'il ne faut ni attendre qu'il l'apprenne tout seul, ni lui donner des informations qu'il ne peut comprendre (telles que "c'est bon pour la santé" ou "ça fait grossir"). Face à l'alimentation, sa position n'est pas celle d'un élève mais plutôt d'un apprenti qui fait une expérience sensorielle et hédonique à chaque fois qu'il goûte un plat.

développement. Ainsi, les nouveau-nés nourris au sein et exposés à un lait véhiculant des arômes variés et fluctuants d'une tétée à l'autre apparaissent plus prompts à accepter des aliments nouveaux que des enfants nourris avec une formule lactée stable et monotone. En outre, les enfants nourris avec des formules lactées contenant des composés amers et acides (comme les laits hypoallergéniques) acceptent plus facilement et recherchent davantage ultérieurement des aliments ou des boissons aux mêmes propriétés gustatives. Les expériences acquises au début du développement peuvent donc infléchir les préférences alimentaires à plus long terme.

Un autre exemple est fourni par le cas d'enfants allaités par une mère qui s'est appliqué une pommade émollissante à la camomille sur les seins pendant les premières semaines. A sept mois, ces enfants préfèrent mettre en bouche un anneau de dentition odorisé à la camomille ; et à vingt et un mois, ils choisissent préférentiellement un biberon d'eau dont l'anneau de serrage est odorisé à la camomille. Ces exemples soulignent combien les apprentissages fœtaux et néonataux peuvent être robustes et persistants. Ces familiarisations précoces avec les qualités olfactives et gustatives des aliments pourraient ainsi contribuer à la mise en place de différences individuelles et culturelles dans la perception et le choix des aliments à plus long terme.

Le comportement alimentaire du petit enfant

Il semble que le nourrisson adapte spontanément les quantités ingérées à la densité énergétique de l'aliment, les signaux internes de faim et de satiété guidant les prises alimentaires. Par

ailleurs, l'attrait spontané pour le gras et le sucré et le rejet de l'acidité et de l'amertume se maintiennent. Les nourrissons prennent plaisir à consommer des aliments denses, de textures souples, lisses et onctueuses, puis progressivement plus fermes au fur et à mesure que leur capacité de mastication se développe. Jusqu'à l'âge de dix-huit mois environ, l'enfant fait preuve d'ouverture à la nouveauté, et accepte de goûter la grande majorité des aliments qui lui sont proposés.

Toutefois, ce contexte favorable à la diversification alimentaire et à la bonne adaptation des quantités ne perdure pas dans la majorité des cas. Vers l'âge de deux ans, la moitié des enfants deviennent "difficiles", faisant preuve de réticence face à des aliments inconnus, et adoptant un comportement sélectif vis-à-vis des aliments connus. Cette néophobie et cette sélectivité s'accroissent entre deux et cinq ans, avec une hausse brutale au cours de la troisième année. Simultanément à cette phase de fermeture, la capacité d'autorégulation des prises alimentaires s'estompe dès l'âge d'un an selon certains auteurs. La situation peut alors devenir problématique : l'enfant consomme trop d'aliments denses et sucrés et pas assez (en quantité comme en variété) de fruits et de légumes.

Fondements de l'éducation alimentaire

L'enjeu est double : il s'agit d'apprendre à l'enfant combien manger et quoi manger.

Plusieurs hypothèses tentent d'expliquer la diminution de la capacité de régulation initiale. Toutes désignent des signaux externes qui détournent l'enfant de la perception de ses signaux biologiques et le poussent à manger au-

delà de sa faim : la taille trop importante des portions, les demandes de terminer son assiette, l'utilisation de l'aliment comme récompense, la grande disponibilité alimentaire et les sollicitations publicitaires. Seuls les deux premiers facteurs ont été étudiés. Des travaux ont en particulier montré l'influence de la quantité servie sur la consommation d'enfants de cinq ans, mais pas de trois ans. D'autres études mettent en évidence le rôle délétère d'un contrôle parental trop strict, les aliments d'accès restreint ou interdit étant consommés en grande quantité quand ils sont librement disponibles. Plus nombreux, les travaux concernant la gestion des préférences et des rejets alimentaires permettent de préconiser certaines pratiques éducatives.

Les aliments denses et nourrissants, qui font plaisir et répondent à des besoins énergétiques, attirent naturellement les enfants. Ils ne posent pas de problème chez un enfant qui présente de bonnes capacités d'autorégulation et s'ils sont intégrés à une alimentation variée. On conseillera donc une attitude parentale ni trop répressive ni trop permissive, offrant l'accès à ces aliments en quantité raisonnable, sans forcer l'enfant à finir son assiette, mais au contraire en l'interrogeant sur sa sensation de faim avant de le resservir.

Les comportements parentaux sont également importants pour inciter l'enfant à ouvrir son répertoire alimentaire, en particulier aux légumes, objets fréquents de rejet. On donne à ce rejet diverses explications : faible densité énergétique, caractéristiques sensorielles peu appréciées, etc. Plusieurs études suggèrent opportun de profiter de la phase précoce d'ouverture pour exposer le petit enfant à une variété de légumes, sous forme de purée par exemple, afin de limiter la néophobie ultérieure. La disponibilité des légumes à la maison se révèle un facteur prédictif de leur consommation par les enfants, selon une quinzaine d'études récentes. Enfin, face au refus de l'enfant de goûter un plat, il ne faut pas hésiter à proposer régulièrement l'aliment, car le plaisir augmente au fur et à mesure des consommations. La proposition patiemment renouvelée favorisera l'acceptation, d'autant plus que cette exposition répétée se déroulera dans un climat social et émotionnel chaleureux, et que l'enfant verra des personnes familières apprécier l'aliment.

BIBLIOGRAPHIE

- Marlier L. Émergence et développement précoce des préférences olfactives et alimentaires. Arch Ped 2009;16:532-4.
- Marlier L., Gaugler C., Astruc D., Messer J. La sensibilité olfactive du nouveau-né prématuré. Arch Ped 2007;14,45-53.
- Rigal N. Diversification alimentaire et construction du goût. Arch Ped 2010;17:S208-12.

Institut Danone, pour la nutrition et la santé depuis 20 ans

En 1991, Danone crée l'Institut Danone (association loi 1901) pour accomplir trois missions : soutenir la recherche en nutrition, informer les professionnels de santé sur l'alimentation et la santé et contribuer à améliorer l'alimentation de l'ensemble de la population par des actions auprès des professionnels de l'enfance et de l'éducation.

A sa création, il y a 20 ans, l'Institut Danone se dote d'un comité scientifique multidisciplinaire composé d'experts indépendants : praticiens-cliniciens et/ou chercheurs dans les disciplines aussi variées que médecine - de la pédiatrie à la gériatrie -, nutrition, microbiologie, physiologie, génétique, psychologie, sociologie, économie...

Soutenir la recherche en nutrition

Depuis 1991, l'Institut Danone a accompagné 74 jeunes chercheurs pour leurs projets de recherche en nutrition humaine.

En 1998, l'Institut Danone complète son aide à la recherche et met en place un appel d'offres pour soutenir une ou plusieurs équipes de recherche pendant deux ans et ce, en partenariat avec la Fondation pour la Recherche Médicale. Depuis 1998, dix-neuf équipes de recherche ont ainsi été soutenues. Aujourd'hui, retrouvez dans chaque édition d'*Objectif Nutrition*, l'entretien avec l'un de ces chercheurs-lauréats.

Du soutien d'un jeune chercheur à la reconnaissance internationale



En 1992, l'Institut Danone a soutenu Johan Auwerx, alors jeune chercheur, pour son projet de recherche sur l'étude des gènes impliqués

dans le métabolisme des graisses et l'athérosclérose. En 2009, le Pr. Johan Auwerx était nommé puis sélectionné par un comité d'experts indépendants pour être le lauréat du Prix Danone International de Nutrition.

Informer les professionnels de santé

Depuis 20 ans, l'Institut Danone contribue à l'information des professionnels de santé en nutrition : organisation de cycles de formation médicale continue sur le comportement alimentaire de l'adolescent*, édition du CD-Rom Nutrition & Santé (disponible sur commande par Internet) et diffusion d'*Objectif Nutrition* à près de 20 000 professionnels de santé.

L'Institut Danone organise aussi chaque année des colloques scientifiques permettant de rassembler autour d'une ou plusieurs thématiques, des chercheurs, médecins praticiens et autres professionnels de la santé. Ces "Rencontres Scientifiques de Nutrition" réunissent, chaque année, plus d'une centaine de participants et les comptes-rendus sont mis à la disposition de tous, via le site Internet, quelques jours après les conférences.

Proposer des kits pédagogiques pour les professionnels de l'enfance

Dès sa création, l'Institut Danone a proposé des outils pédagogiques* et des jeux* sur l'alimentation et la santé, à destination des professionnels (établissements de santé, crèches, écoles maternelles, cantines scolaires).

L'Institut Danone continue de développer ses activités pédagogiques sur des thématiques en relais des messages de Santé Publique :

- l'éveil au goût des enfants avec l'attribution du Prix Matty Chiva, visant à encourager des initiatives au sein d'écoles primaires ou de structures périscolaires. Le prix favorise la diffusion d'approches pédagogiques originales téléchargeables ou sous forme d'ouvrages vendus en librairie.
- l'incitation à l'activité physique pour les enfants des écoles primaires, avec le kit "Faut que ça bouge !"
- le dépistage de l'obésité de l'enfant, pour les pédiatres et médecins généralistes libéraux et les centres de santé, grâce au "kit corpulence"

Deux projets sont en cours de finalisation :

- un kit "Petite enfance, pour l'éveil au goût", destiné aux assistantes maternelles
- un numéro hors-série de la revue Doc'Sciences, sur "l'alimentation des adolescents", en partenariat avec le CRDP de l'Académie de Versailles.

Tous les kits sont consultables, téléchargeables ou à commander gratuitement sur institutdanone.org (sauf, épuisés, non disponibles).*

Objectif Nutrition, La Lettre de l'Institut Danone

Directeur de la publication :

Pr. Jean-Philippe Girardet, AP/HP, Hôpital Armand Trousseau, Paris.

Rédacteur en chef :

Dr Jean-Laurent Le Quintrec, AP/HP, Hôpital Ste Péline, Paris.

Rédactrice en chef adjointe :

Tiphaine Gimbert, Danone Produits Frais France, Paris.

Rédactrice scientifique associée :

Dr Laurence Mir, Rédact.

Secrétaire de rédaction :

Amandine Gunther de Francqueville, Eficom Santé.

Comité de rédaction :

Dr Brigitte Boucher, Paris ; Pr. Pierre Bourlioux, Faculté de Pharmacie, Paris ; Dr Béatrice Dubern, AP/HP, Hôpital Armand Trousseau, Paris ; Pr. Michel Vidailhet, Nancy ; Pr. Fernand Lamisse, Tours ; Dr Martine Pellae, AP/HP, Hôpital Bichat, Paris.

Conception-réalisation :

Agence Samarcande.

Chef d'édition :

Jean-Charles Fauque.

Photogravure/Impression :

Altavia. Dépôt légal : 3^{ème} trimestre 2011. N° ISSN : 1166357 X.

Un réseau international et interdisciplinaire

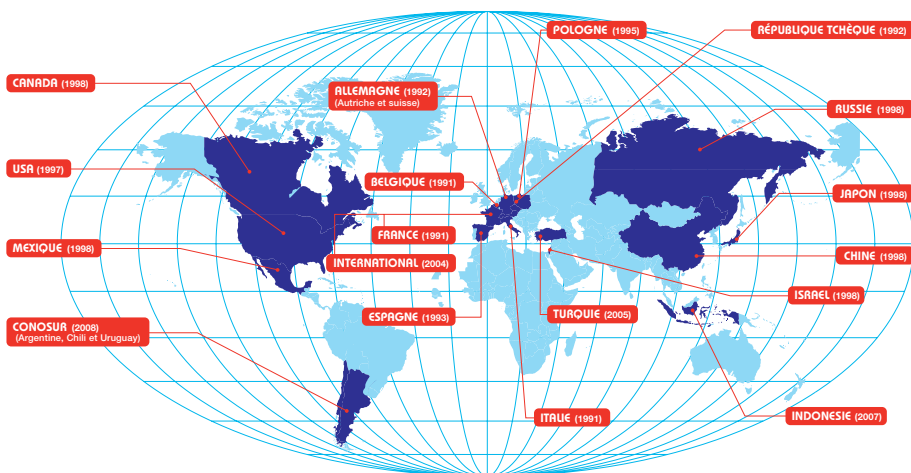
Le premier Institut Danone a été créé en France en 1991. Depuis, les Instituts Danone se sont implantés dans vingt autres pays. Tous poursuivent le même objectif : développer des programmes et outils en lien avec les problématiques nutritionnelles locales.

Le réseau international des Instituts Danone implique plus de 220 experts issus de nombreuses disciplines : nutrition clinique, science de l'aliment, physiologie, microbiologie, toxicologie, pédiatrie, endocrinologie, médecine interne, génétique, sociologie, psychologie... Pendant ces vingt dernières années, les Instituts Danone ont développé de nombreux

kits ou programmes locaux, destinés à :

- Soutenir la recherche en nutrition
- Informer ou former les scientifiques et professionnels de santé
- Eduquer le grand public à la nutrition et l'alimentation.

En 2004, l'Institut Danone International était créé afin de développer des programmes d'ouverture internationale, de faciliter le partage des connaissances et des expertises entre les Instituts Danone et d'encourager les collaborations scientifiques internationales, à travers l'organisation de conférences internationales ou l'édition de publications.





Aujourd'hui, deux milliards d'individus sont confrontés chaque jour à des risques de santé. Selon l'OMS, chaque année, près de la moitié des décès à travers le monde est due à une maladie chronique, un taux qui a augmenté de 17% ces dix dernières années. Ainsi, la santé publique a clairement changé de cap... les évolutions de l'alimentation, de la sédentarité, du tabagisme, dans les pays riches comme en voie de développement, ont profondément modifié l'incidence des maladies chroniques telles que maladies cardiovasculaires, cancers, diabètes...

Dans ce contexte, l'amélioration de la santé passe par la mise en place d'actions dans de nombreux secteurs et à de nombreux niveaux. Voilà pourquoi les Instituts Danone sont impliqués fortement à travers le monde pour développer et diffuser les connaissances sur la nutrition humaine, en tant que facteur de santé.

Durant les 20 dernières années, l'Institut Danone International a su jouer un rôle dans le développement des découvertes scientifiques en nutrition. Il a pu influencer la santé publique et mettre en place des actions innovantes, grâce à des partenariats avec des associations gouvernementales ou non.

Dans cet esprit, l'Institut Danone International continue aujourd'hui à développer les outils d'éducation à la nutrition, avec en 2011, un intérêt particulier pour le "développement de nouveaux concepts en nutrition" et le "rôle de l'alimentation dans la santé".

Je tiens à remercier sincèrement l'ensemble de nos membres et partenaires pour leur implication et contribution, pendant ces 20 dernières années, aux 900 projets mis en place à travers le monde par les Instituts Danone.

Pr. Virginia Stallings
M.D., Children's Hospital of Philadelphia, USA
Président de l'Institut Danone International

Prix Danone International de Nutrition



Le Prix Danone International de Nutrition, d'un montant global de 120 000 €, est décerné tous les deux ans, en partenariat avec la Fondation pour la Recherche Médicale. Le Prix récompense un chercheur ou une équipe de recherche, au niveau international, ayant développé un nouveau concept en nutrition

et ainsi contribué à faire avancer la recherche.

Depuis 1997, huit chercheurs d'exception ont ainsi été récompensés.

Le dernier lauréat, le Pr. Jeffrey I. Gordon (Washington University School of Medicine, St Louis, USA) a été récompensé en juillet 2011 pour ses travaux sur le microbiote intestinal humain et la nutrition.



Conclusion

2

Cette année l'Institut Danone France fête ses 20 ans : l'occasion de faire un arrêt sur image et de revenir sur le rôle et les actions de l'Institut.

0

"Apporter la santé par l'alimentation au plus grand nombre" est la mission de Danone. C'est également ce qui guide l'Institut Danone qui s'efforce de jouer un rôle dans l'amélioration des habitudes alimentaires tout en tenant compte des spécificités de santé de la population française.

ANS

Ainsi, Danone a créé l'Institut Danone en 1991 : un institut indépendant constitué de scientifiques passionnés, et qui, depuis 20 ans, encourage la recherche en nutrition, informe les professionnels de la santé, et accompagne les professionnels de l'éducation.

Aujourd'hui, en France, l'Institut Danone ne représente pas moins de 19 équipes et 74 jeunes chercheurs récompensés par des prix de recherche ; 100 numéros de la revue *Objectif Nutrition*, des conférences d'actualité scientifique ; de nombreux outils ludo-pédagogiques pour les professionnels de l'enfance, portant sur l'éducation au goût des enfants et sur l'importance de l'activité physique. Autant d'actions qui continuent à être développées...

L'Institut Danone France, premier en son genre, a fait des émules puisqu'on compte maintenant dix huit Instituts à travers le monde.

Je profite de cette belle occasion pour remercier tous les membres de l'Institut Danone pour leur engagement et leur dévouement. Bon Anniversaire !

Stanislas de Gramont
Président de Danone Produit Frais France



Créé en 1991, l'Institut Danone rassemble des scientifiques, des médecins et des personnalités du monde de la nutrition.

Il a pour mission :

- d'encourager la recherche dans le domaine de la nutrition et de l'alimentation ;
- d'informer les professionnels de santé sur tous les sujets liés à l'alimentation ;
- de participer, par des actions d'éducation et d'information, à l'amélioration de l'alimentation de l'ensemble de la population.

L'Institut Danone est une association régie par la loi de juillet 1901.

Ses publications ne contiennent aucune information à caractère commercial.