

# Atouts et limites des modèles de digestion gastro-intestinaux : de l'*in vitro* à l'*in vivo*

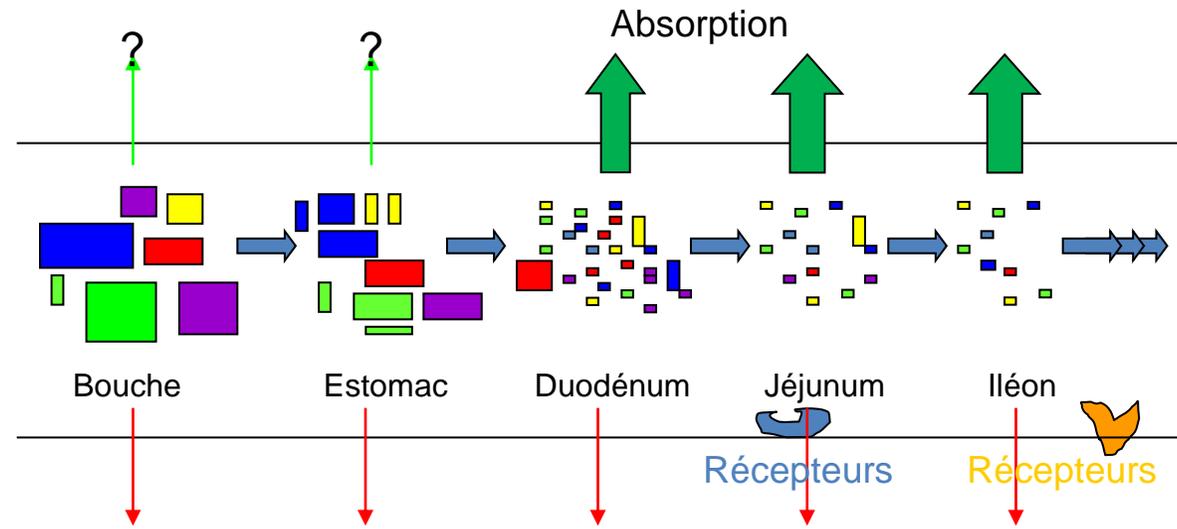
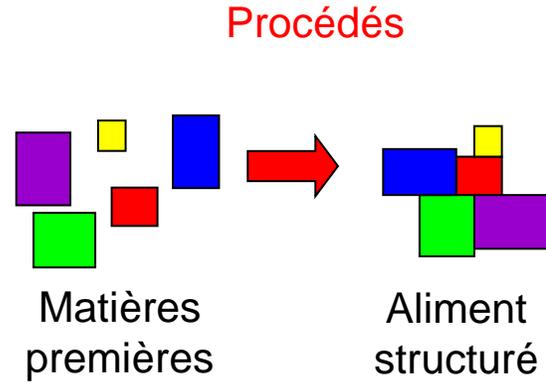
Olivia Ménard & Didier Dupont

INRA-UMR 1253 STLO, Agrocampus Ouest, Rennes

Mardi 13 mai 2014



# Nos objectifs



**Molécules bioactives**  
- Peptides bioactifs  
- Acides gras  
- Minéraux...

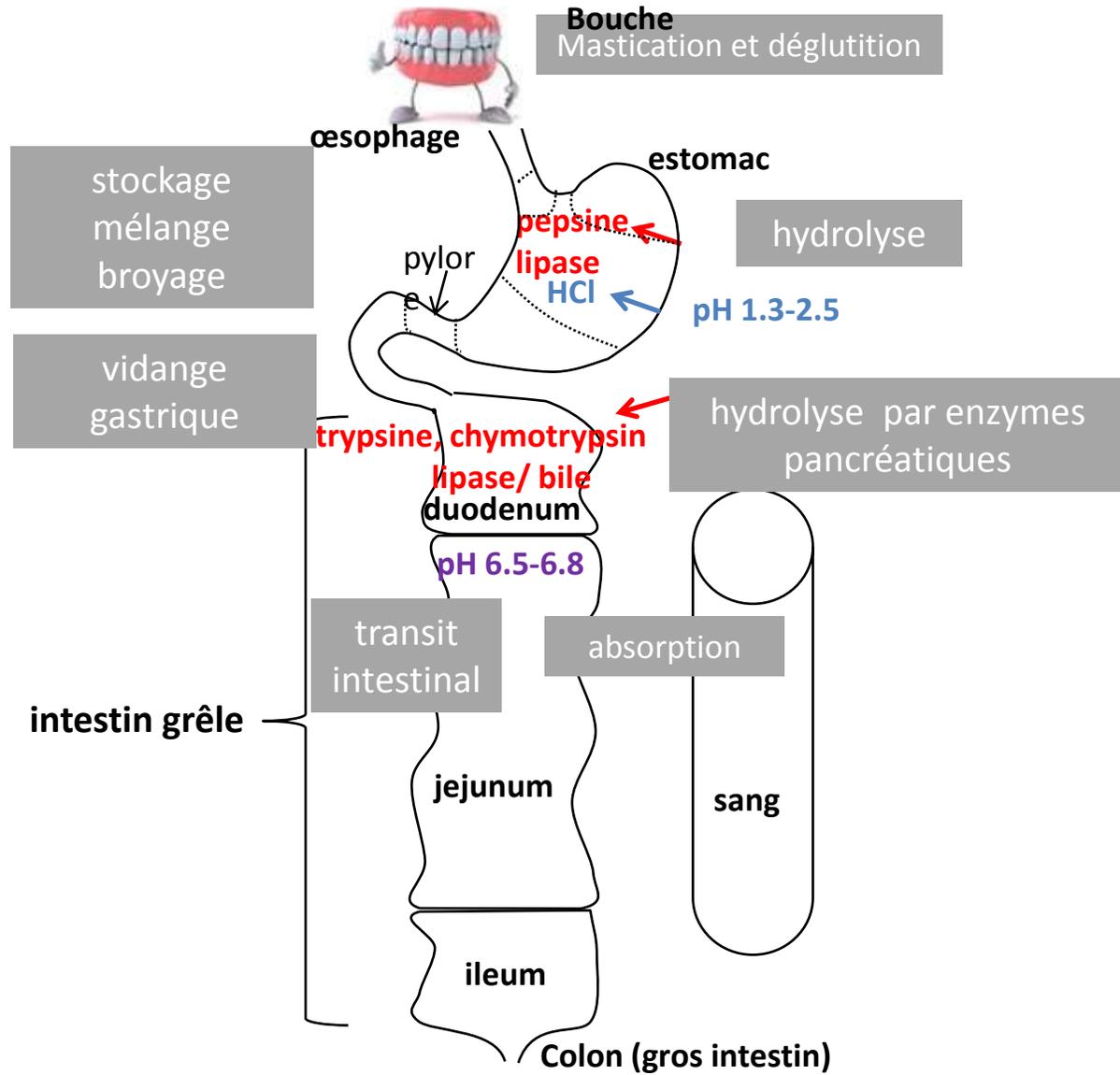


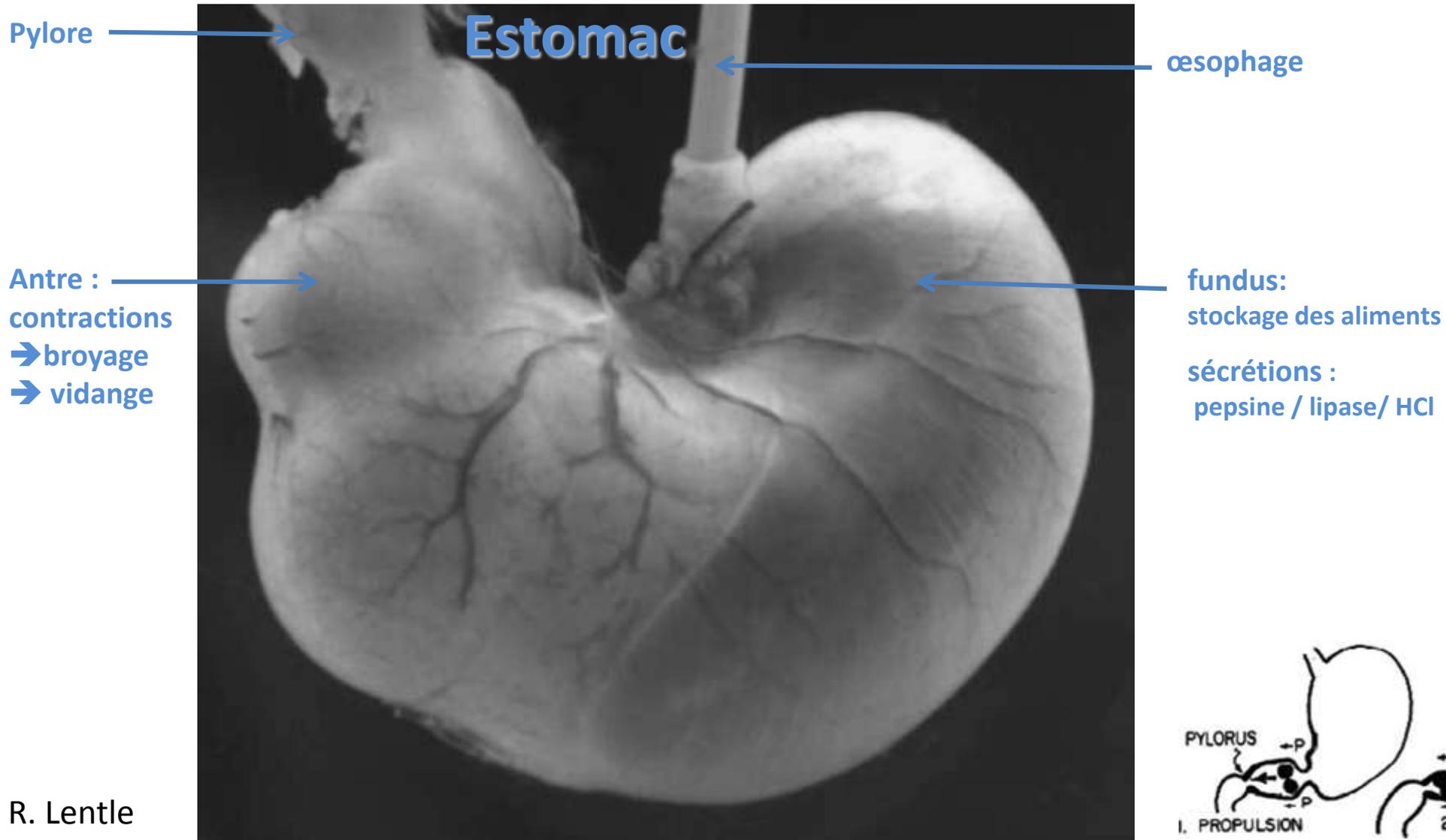
**Effet physiologique**



- ☞ Comprendre les mécanismes de déconstruction de l'aliment et de ses constituants dans le tube digestif et identifier les molécules bénéfiques libérées au cours de la digestion
- ☞ Déterminer l'impact de la structure et de la composition de l'aliment sur ses mécanismes de déconstruction
- ☞ Modéliser ces phénomènes pour développer une démarche d'ingénierie réverse

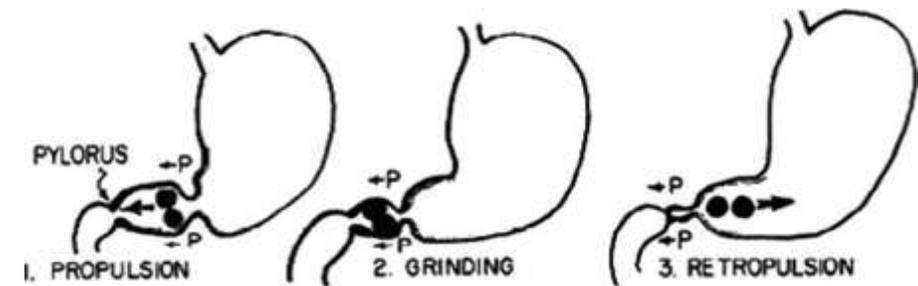
# Le processus digestif





R. Lentle

*Kong and Singh, 2008*



# Modèles de digestion

*In vitro statique*  
modèles de digestion  
adaptés à l'enfant ou  
l'adulte  
INFOGEST



*In vivo*  
Essais  
cliniques  
CHU Rennes



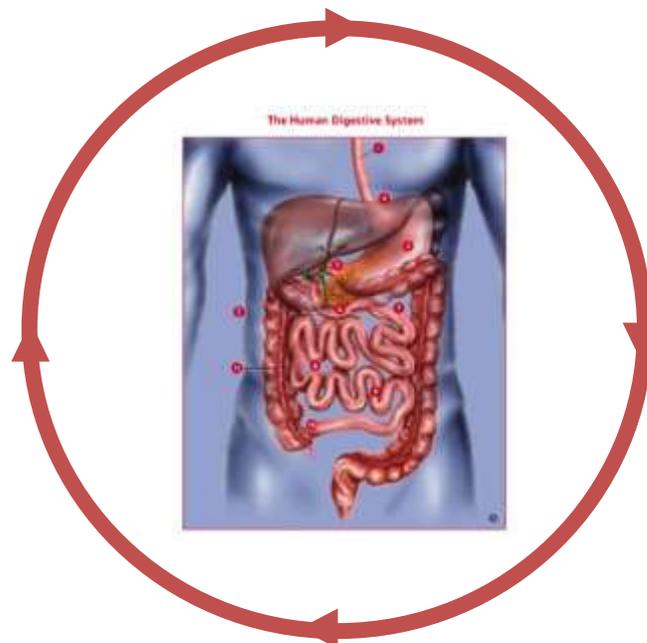
*In vivo*  
INRA ADNC  
(porc adulte &  
porcelets...)



*In vitro dynamique*  
INRA GMPA/STLO



*Ex vivo*  
Chambres d'Ussing  
INRA ADNC



# Modèles *in vitro* : pourquoi?



*In vivo*



*In vitro*



## Raisons :

- Ethiques -Réglementaires -Techniques – Budgétaires

## Avantages:

- Standardisation des conditions expérimentales
- Reproductibilité et répétabilité des expériences
- Répétitions des expériences
- Fréquence d'échantillonnage (cinétique) et points de prélèvements
- Etude techniquement difficile *in vivo*



## Outils complémentaires

- Expériences préliminaires
- Screening

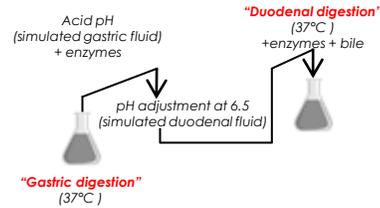
## Objectifs :

- comprendre les mécanismes de déstructuration des matrices
- mesurer l'impact des structures sur ces mécanismes
- évaluer la bio-accessibilité de nutriments, de principes actifs,...
- étudier la survie de micro-organismes

# Modèles de digestion *in vitro*

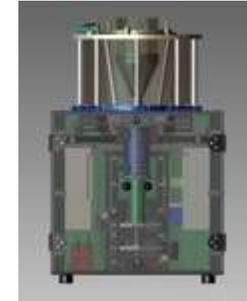
## Modèles statiques

- Facile à mettre en œuvre
- Faible coût
- Valeurs finales de concentration



## Modèles dynamiques mono-compartmenté

- Systèmes contrôlés
- Flux de sécrétions, de vidange et mélange
- Simulation d'une étape de digestion



## Modèles dynamiques multi-compartmentés

- Systèmes contrôlés
- Flux de sécrétions, de vidange et mélange
- simulation de plusieurs étapes de digestion



Complexité et pertinence croissantes

# Modèle *in vitro* statique

**INFOGEST**

Réseau international  
– 330 chercheurs  
– 110 Instituts  
– 34 pays

A standardised static *in vitro* digestion method suitable for food- an international consensus, Food & Function, (Minekus et al. 2014)

## Oral phase

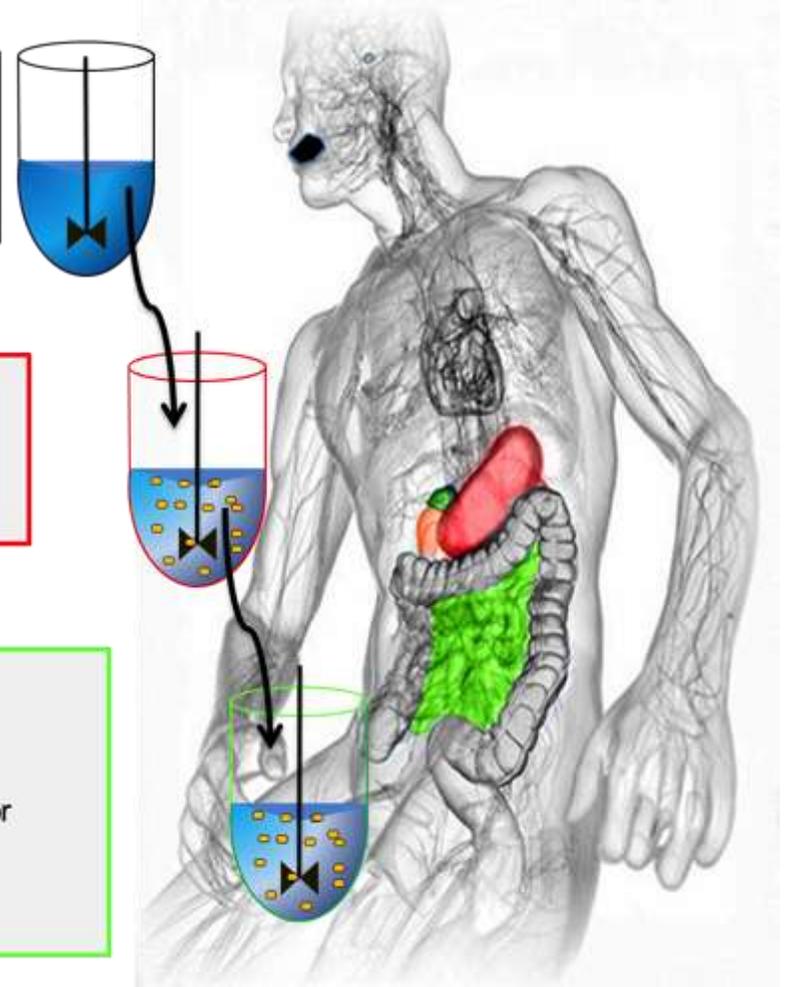
Mix 1:1 with Simulated Salivary Fluid (SSF)  
salivary amylase (75 U/mL)  
2 min, pH 7

## Gastric Phase

Mix 1:1 with Simulated Gastric Fluid (SGF)  
Pepsin 2000 U/ml  
2h, pH 3

## Intestinal Phase

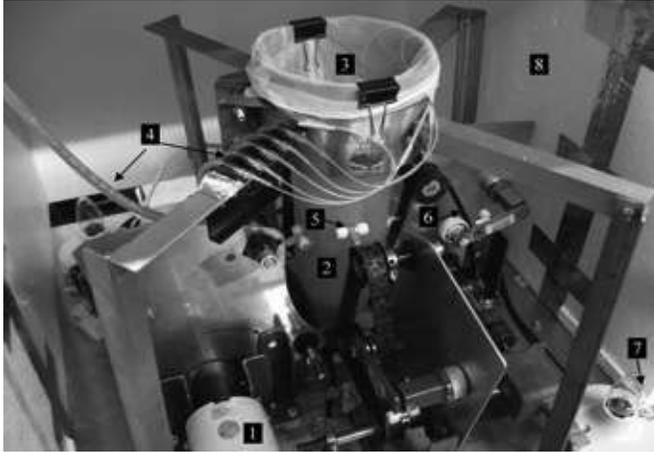
Mix 1:1 with Simulated Intestinal Fluid (SIF)  
Enzymes  
Pancreatin (based on trypsin 100 U/mL) or  
Pure enzymes  
Bile (10mM)  
2h, pH 7



→ modèle statique : absence de flux

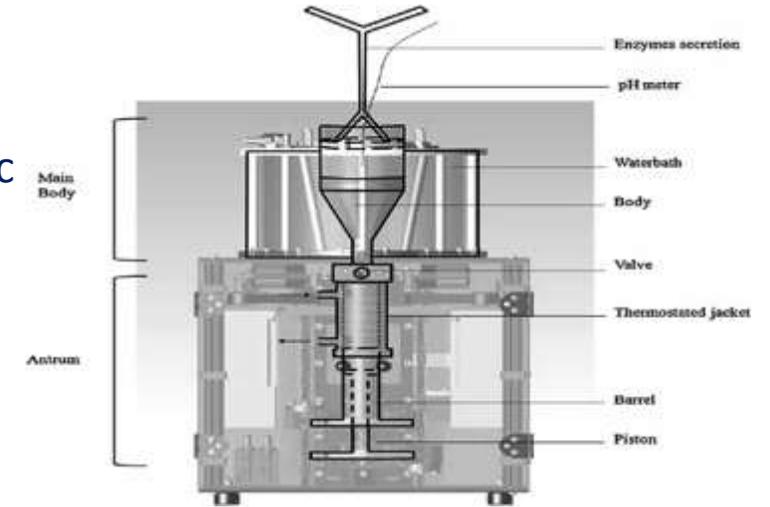
# Modèles dynamiques mono-compartmentés

Human Gastric Simulator (HGS)



Kong and Singh, USA, 2010

Dynamic gastric model(DGM)



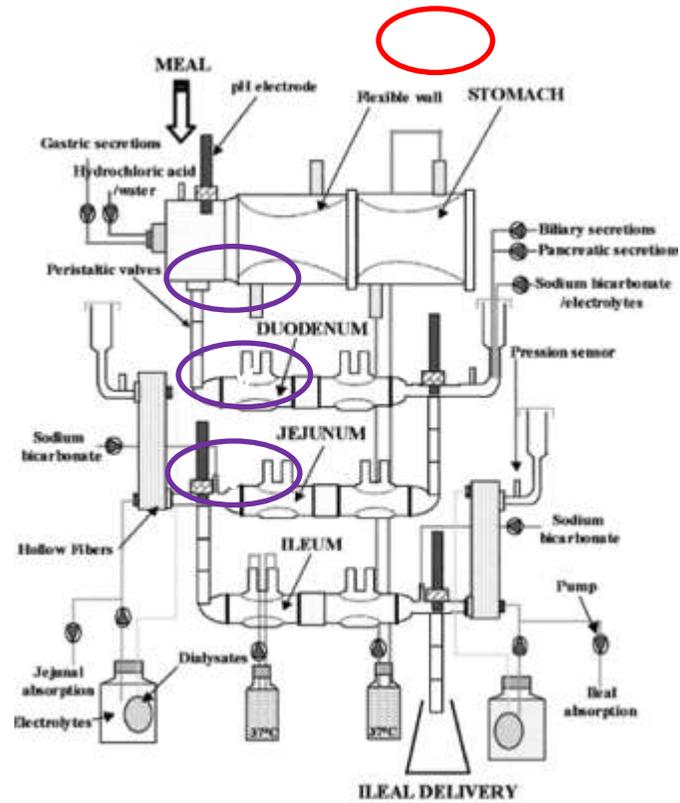
M Wickham, R Faulks, IFR, UK. *Brevet WO 2007*

Colon artificiel



Denis, CIDAM  
Univ. Clermont

# Modèles dynamiques multi-compartimentés



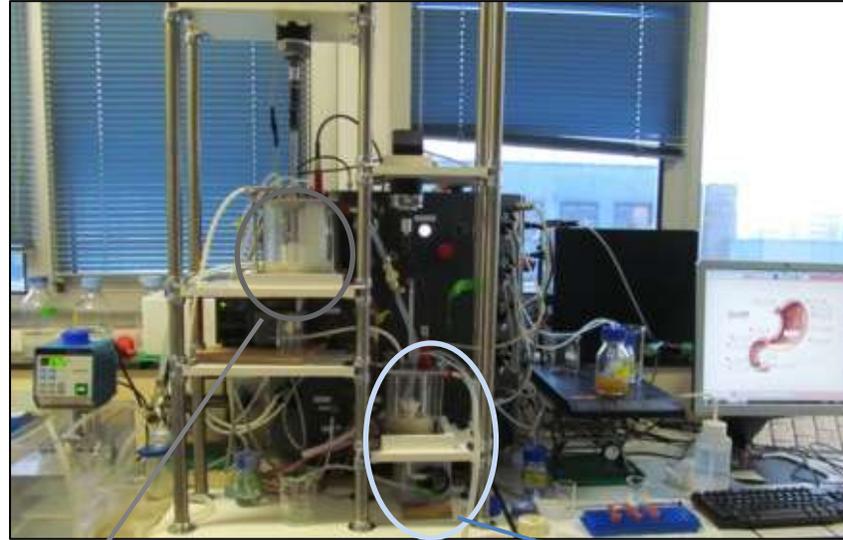
**TIM-1 (TNO Intestinal Model)**  
Minekus et al. (1995)

**SHIME (Simulated Human Intestinal Microbial Ecosystem)**



Molly et al., 1993, Univ Gent

# Digesteur gastro-intestinal DIDGI®



Logiciel StoRM®

**Estomac**



**Intestin grêle**



Fluides gastriques

- pepsine
- lipase
- fluide gastrique simulé
- HCl

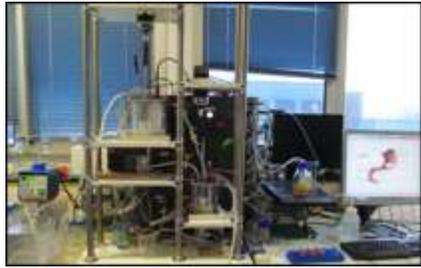
Fluides intestinaux:

- pancréatine
- bile
- fluide intestinal simulé
- NaHCO<sub>3</sub>

**Vidange :**  
**Modélisation**  
**(Elashoff)**

**Vidange :**  
**Modélisation**  
**(Elashoff)**

# Validation du système dynamique de digestion *in vitro*



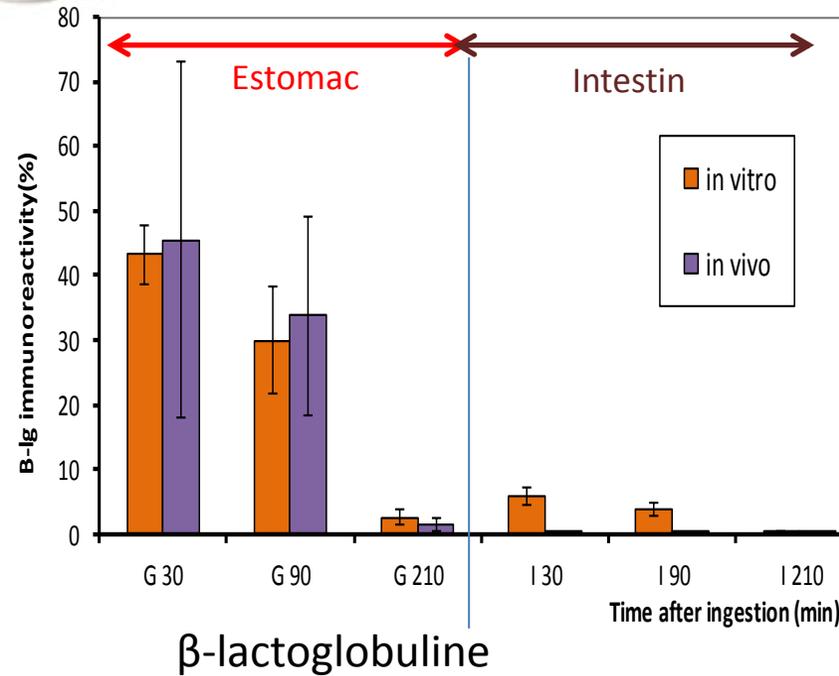
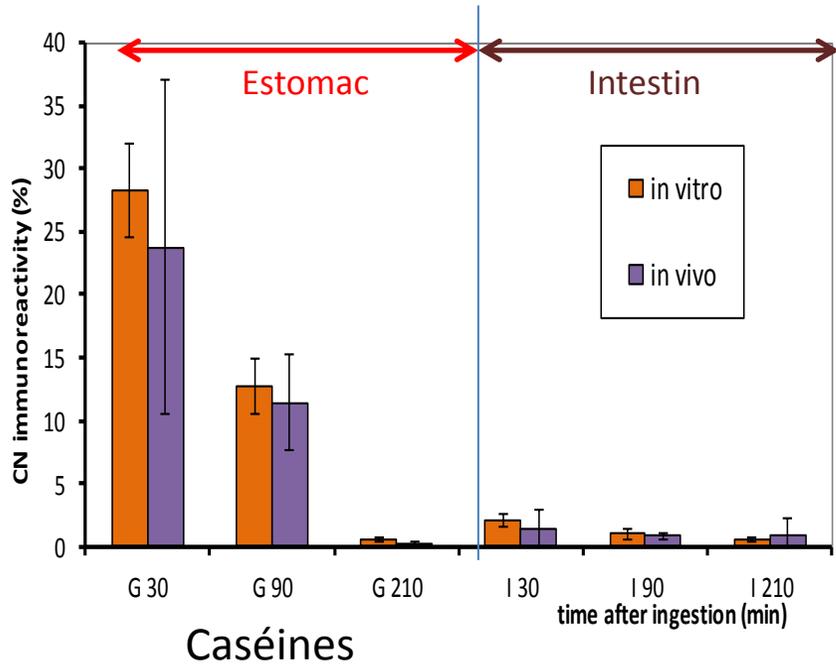
*In vitro*  
←  
N=3

Formule  
infantile



*In vivo*  
→

18 porcelets

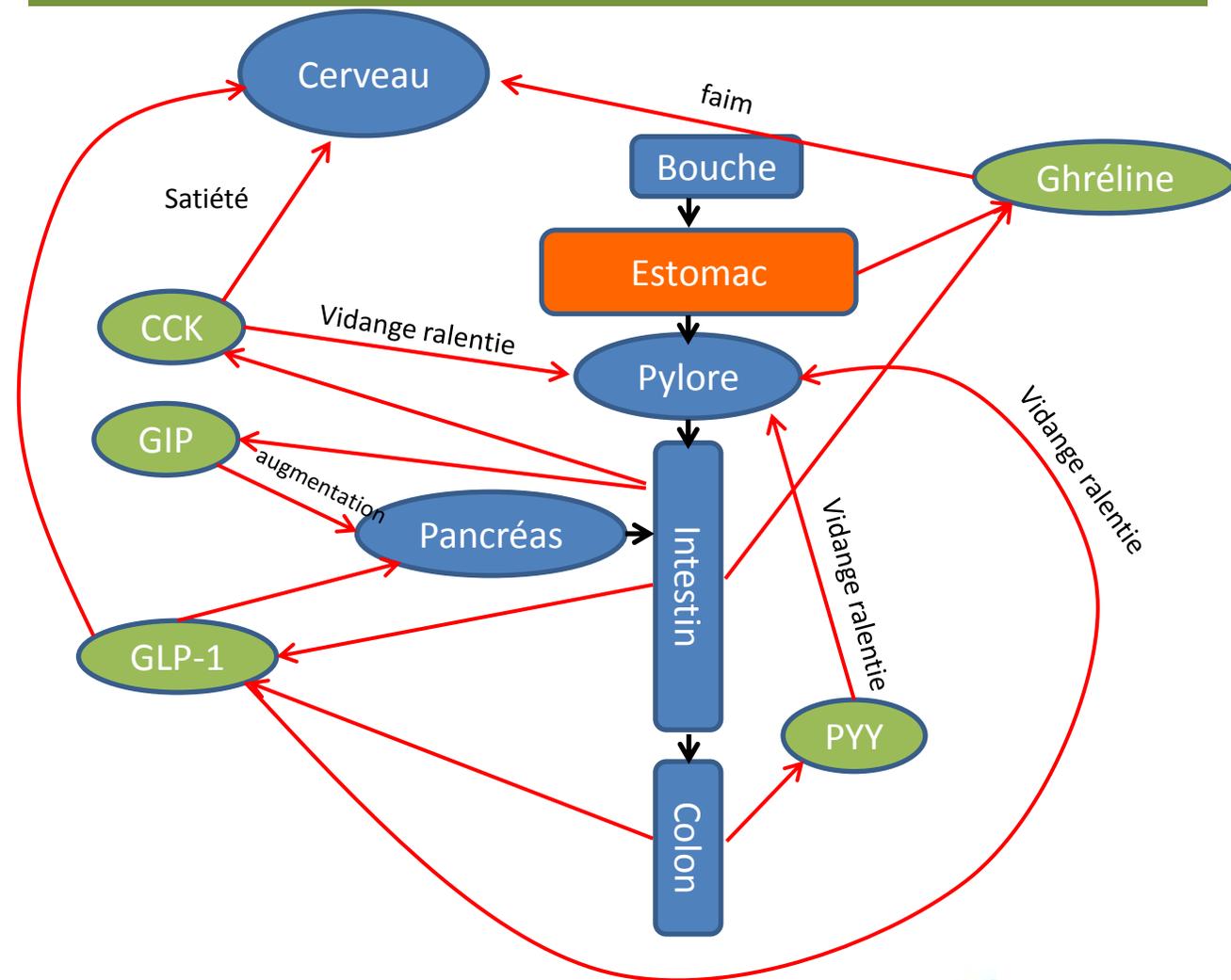


→ Modèle validé  
contre des données *in vivo*  
pour la digestion du nouveau né  
(Ménard et al. 2014,)

Face à la complexité de l'*in vivo*,  
les modèles de digestion peuvent reproduire :

- Régulation du pH ( acidification gastrique et neutralisation en phase intestinale)
- Mélange/ broyage des aliments
- Sécrétions et flux (enzymes, bile, fluides)
- Vidanges gastro-intestinales
- Absorption

Impossible à reproduire :  
Contrôles nerveux et hormonaux associés à la digestion



# Modèles *in vivo* : modèles animaux

## Rats / Porcs

### après abattage des animaux:

- Collecte d'effluents gastriques et/ou intestinaux, prélèvements de tissus, d'organes
- nombre d'animaux importants



Collaboration I. Luron  
INRA St Gilles



## Porcs ou mini-porc

### Canule :

- prélèvements en cinétique post-prandiale

### Catheter :

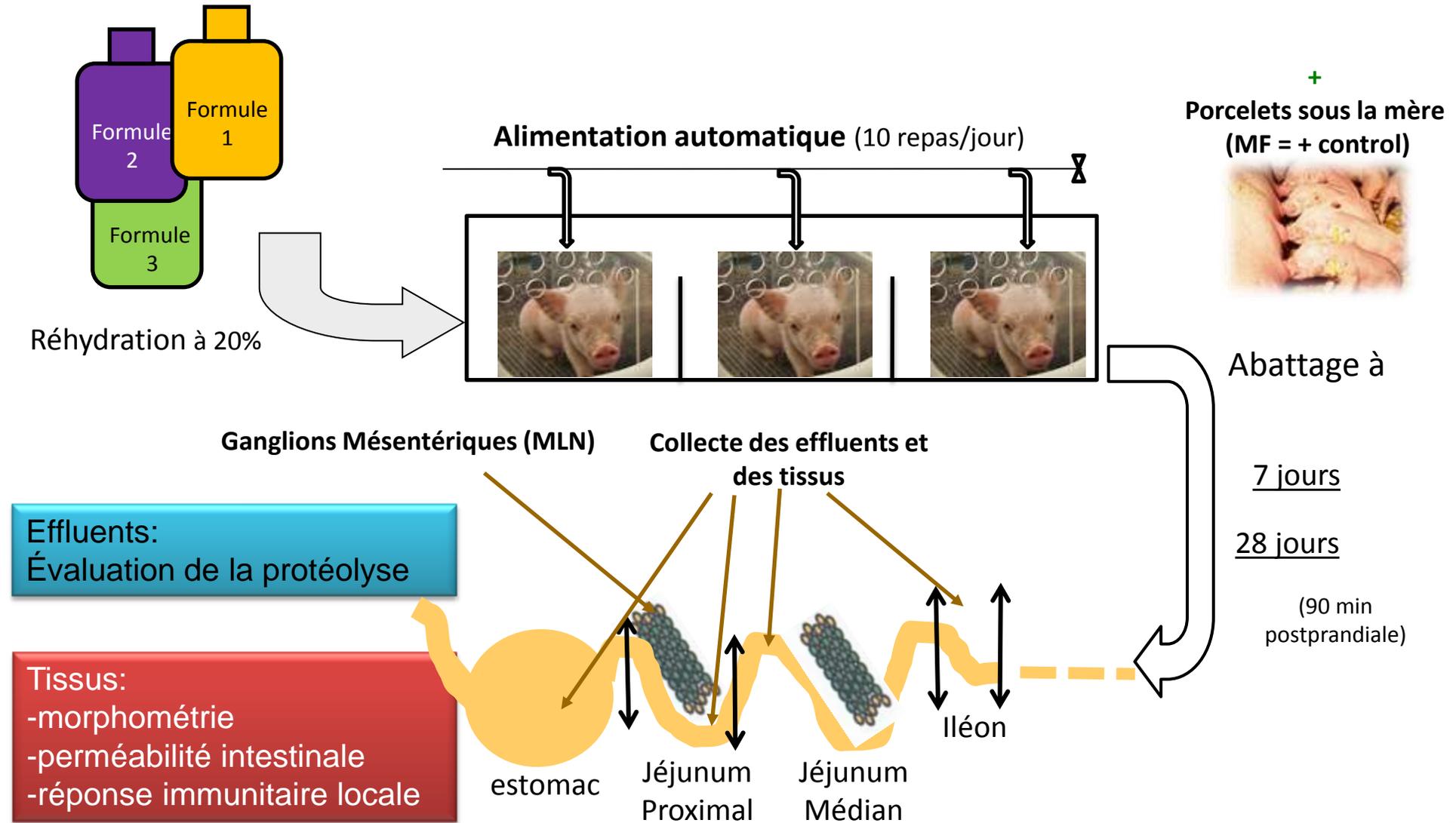
- prélèvements sanguins



Collaboration  
D. Rémond  
INRA Theix

Exemple  
d'étude  
*in vivo*  
sur animal

# La composition des formules infantiles peut-elle moduler la réponse physiologique de l'hôte?



# Modèles *in vivo* : essai cliniques chez 'Homme

## Collecte d'effluents:

- Ileostomisés : représentativité?



- Intubation naso-iléale : adulte volontaire sa



## Nature et cinétique d'arrivée des peptides en fonction de la nature des protéines

Digestion par l'homme de protéines de lait

- 16 sujets nourris avec 30g de:
  - caséines
  - protéines sériques
  - mélange caséines + protéines sériques (50/50)

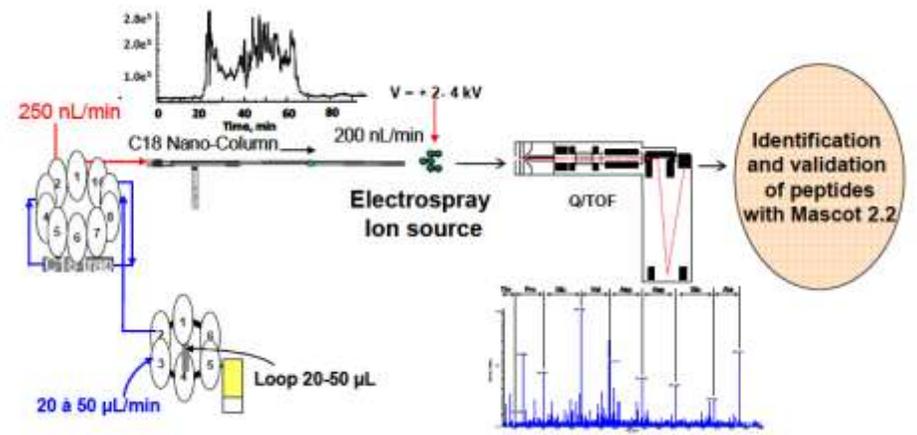


ANR *Surprol*



➤ Collecte, pendant 6H après ingestion, des contenus intestinaux par sonde naso-intestinale placée au niveau du jéjunum (pose de la sonde sous contrôle radiographique)

- Les peptides de taille supérieure à 5 acides aminés ont été caractérisés par ESI-MS-MS



## Systemes *in vitro* :

simple

moins representatif (pertinence physiologique - )



Etude à mener:  
Quel modèle ?

## Systemes *in vitro* :

pas contraintes éthiques / peu couteux

expérimentations répétées et reproductibles

techniquement plus aisée

pas de limites du nombre d'expérience



## Essais *in vivo*:

contraintes éthiques et techniques

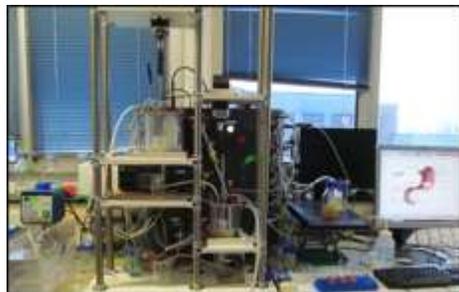
variabilité inter-individuelle importante

limités en nombre

## Essais *in vivo* :

pertinence +++

données *in vivo* « précieuses »



**Merci de votre attention**

