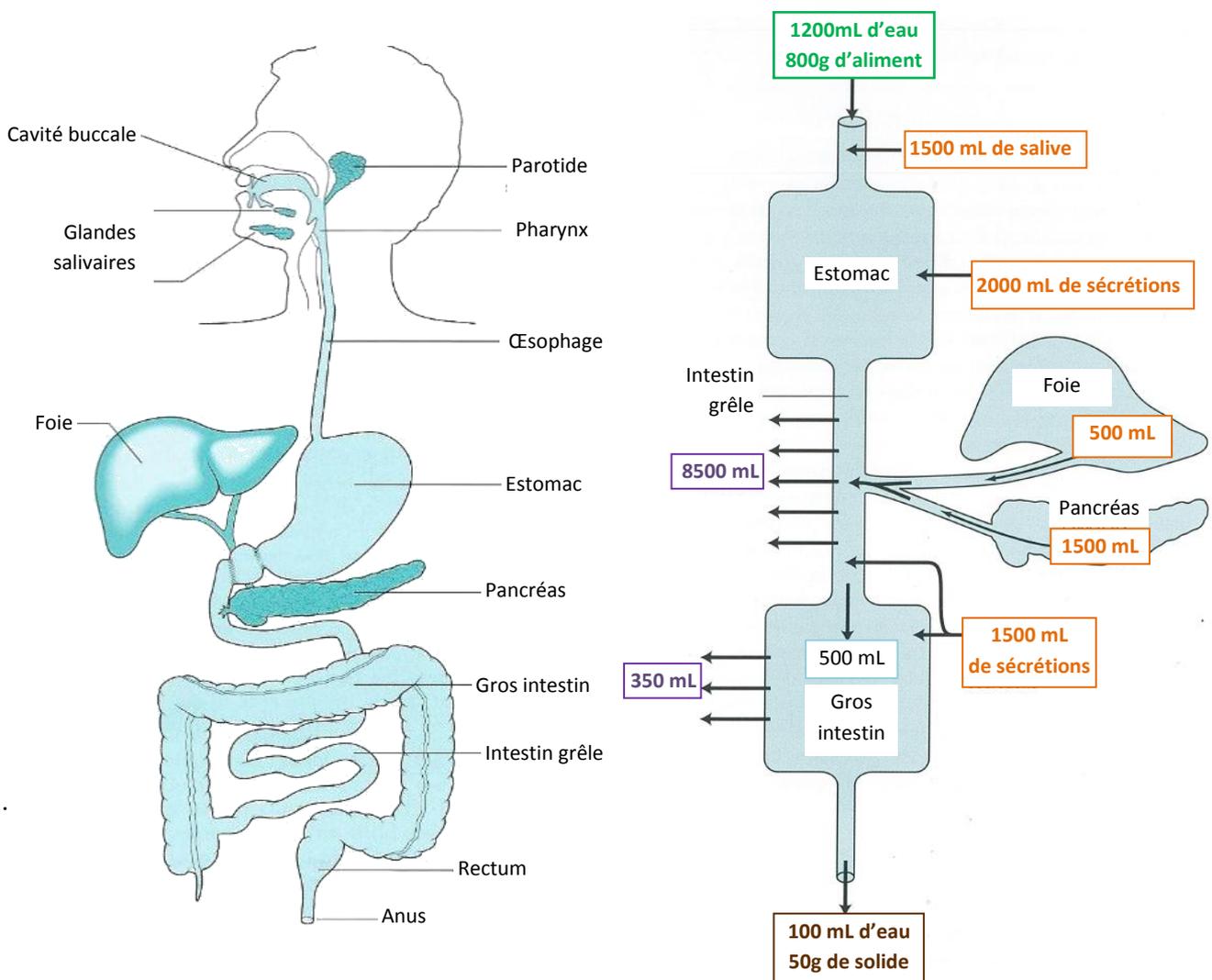


## LA DIGESTION CHEZ L'HOMME

La digestion est un phénomène physiologique multi-étapes consistant à dégrader les aliments ingérés, entraînant la libération et l'assimilation des nutriments essentiels à notre organisme. La dégradation des aliments fait intervenir des forces mécaniques, enzymatiques et biochimiques, ainsi que des flux de liquides et de solides, tout au long des organes composant le tube digestif qui s'étend de la bouche au côlon (Figure 4 & Tableau 1) (Smith & Morton, Chap.1, 2010 ; Turgeon et al., 2011).



**Figure 4 : (a) Principaux compartiments (claire) et organes sécrétoires (foncé) du tube digestif  
(b) Volumes de et quantité de liquides/solides étant apportés/sécrétés/réabsorbés/excrétés  
au sein du tractus digestif au cours d'une journée (moyenne) (Smith and Morton, Chap.1, 2010)**

## 2.1. La bouche

Le rôle principal de la bouche est la mastication, broyage mécanique réduisant les aliments en petites particules. Le mélange de ces particules à la salive alors secrétée, conduit à la formation du bol alimentaire. La salive est composée essentiellement, d'eau, d'enzymes -  $\alpha$ -amylase et lipase - initiant respectivement la dégradation de l'amidon et des lipides, ainsi que de mucine, protéine assurant la lubrification du bol alimentaire (Smith and Morton, Chap.2, 2010).

**Tableau 1 : Récapitulatif des étapes de la digestion ainsi que des principales transformations se produisant dans chaque compartiment. (d'après Guerra et al., 2012 ; Turgeon et al., 2011 ; Smith and Morton, Chap.1, 2010)**

Etape de la digestion	Action mécanique & temps de transit	Composition biochimique et enzymatique	Résultat
<b>Bouche &amp; œsophage</b>	Mastication et mélange avec la salive 10 s – 2 min	pH neutre $\alpha$ -amylase et lipase linguale Mucine Electrolytes	Constitution du bol Hydrolyse de l'amidon
<b>Estomac</b>	Réduction de la taille des particules du bol (contraction antrales) Mélange avec les sécrétions gastriques Transfert du chyme acide dans le duodénum 15 min – 3h	pH 2 – 5 Pepsine et lipase gastrique Electrolytes Temps de résidence = f(composition et viscosité du bol) Taille des particules < 2 mm	Hydrolyses des protéines et des lipides Réduction de la taille des particules du bol
<b>Intestin grêle</b>	Mouvement péristaltiques Mélange avec les sécrétions bilio-pancréatiques 2h – 5h	pH 5,5 – 6,5 Sécrétions pancréatiques : Electrolytes Trypsine Chymotrypsine Carboxypeptidase Aminopeptidase Elastase Collagénase Lipase pancréatique Amylase  Sécrétions biliaires : Acides biliaires Cholestérol Phospholipides Bilirubine	Hydrolyse peptides et acides aminés/triglycérides/sucres Absorption acides aminés/oligosaccharides/mono-glycérides/acides gras Réabsorption de l'eau ( $\approx$ 90%)
<b>Gros intestin</b>	Contraction longitudinales 12h – 24h	pH 5 – 7 Fermentation des composés non-digestibles par le microbiote intestinal	Production d'Acides Gras Volatils à Courtes Chaines (AVCC) Absorption de l'eau et concentration des déchets ( $\approx$ 5 % supplémentaires par rapport à la sortie du grêle)

## 2.2. L'estomac

Le bol alimentaire progresse le long de l'œsophage jusque dans l'estomac. Ce dernier se subdivise en quatre zones anatomiques principales : Le fundus, le corps, l'antrum et le pylore (Smith and Morton, Chap.3, 2010).

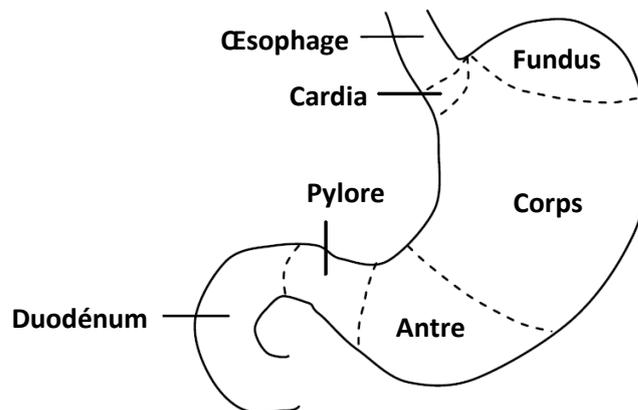


Figure 5 : Les zones anatomiques principales de l'estomac (d'après Kong et al., 2008)

### 2.2.1. Les sécrétions gastriques

Le corps et le fundus sont le siège du stockage du bol alimentaire et des sécrétions gastriques – de l'ordre de 2L par jour chez un adulte-. En moyenne, un repas est accompagné de 0,5 à 1 fois son volume en sécrétion s'il est liquide et jusqu'à 2 fois son volume en cas de repas solide (Malagelada et al., 1979).

#### ✓ Enzymes & électrolytes

Les principales enzymes composant le suc gastrique sont la pepsine et la lipase gastrique, dégradant respectivement les protéines et les lipides.

La pepsine est une endopeptidase produite par les cellules principales de l'estomac. Elle est sécrétée sous forme d'une proenzyme inactive – le pepsinogène – qui une fois hydrolysée en présence d'HCl, donne une pepsine fonctionnelle. La sécrétion sous forme inactive évite une autodigestion et permet d'assurer que l'enzyme agisse sur les protéines qu'elle rencontrera – plus concentrées qu'elle – dans son environnement d'action. Cette enzyme n'est pas à proprement parler spécifique d'une liaison peptidique en particulier. Elle coupe cependant préférentiellement près des ponts disulfures et au voisinage des acides aminés aromatiques (Nelson et Cox, 2012) ; il lui est

attribué environ 20 % de la digestion des protéines, son action consistant essentiellement à rendre les protéines plus accessibles aux enzymes se trouvant en aval du tractus digestif.

Le rôle de la lipase gastrique, bien que mis en évidence *in vivo* il y a plus de 20 ans par Carrière et al. (1993), a longtemps été sous-estimé. Elle est pourtant reconnue comme contribuant à plus de 10% la digestion des triglycérides alimentaires ; cependant sa concentration et son activité plus faibles que la lipase pancréatique – le ratio lipase pancréatique/lipase gastrique est de 4 en quantité et est supérieur à 20 en activité (Carrière et al., 1993) – ne font pas de l'estomac le compartiment principal de la digestion des lipides, bien que son rôle soit important.

Les ions chlorure ( $\text{Cl}^-$ ), potassium ( $\text{K}^+$ ), sodium ( $\text{Na}^+$ ) composent la majeure partie des ions retrouvés dans le suc gastrique. Leur sécrétion est intimement liée à la sécrétion d'acide chlorhydrique (Figure 6). L'ion bicarbonate ( $\text{HCO}_3^-$ ) est aussi sécrété par l'estomac, afin de maintenir un pH moins acide aux abords de la muqueuse gastrique. Cependant, il n'est que très peu retrouvé dans les sécrétions étant donné sa décomposition rapide en  $\text{CO}_2$  et  $\text{H}_2\text{O}$  afin de maintenir cette neutralité au niveau de la muqueuse. Certains ions tels que le calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ), ou encore le magnésium ( $\text{Mg}^{2+}$ ), sont aussi présents en très faible concentration dans les sécrétions gastriques ; leur rôle est cependant important puisqu'ils peuvent activer ou inhiber l'action des enzymes gastriques ex.  $\text{Ca}^{2+}$  et lipase (Zangenberg et al., 2001)

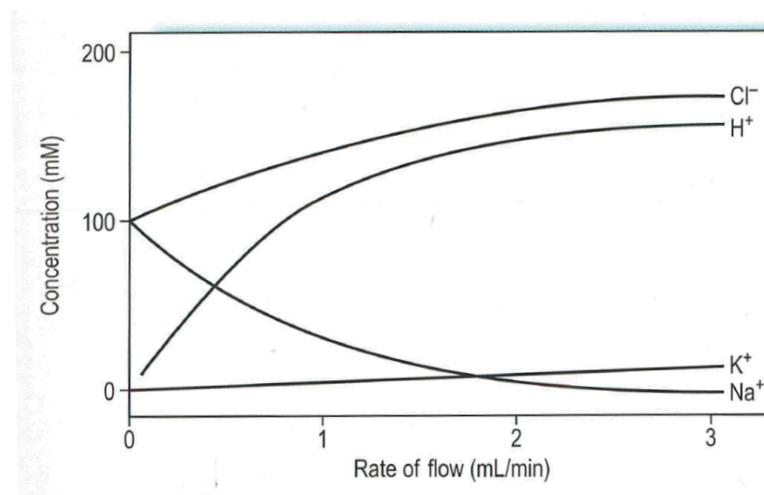


Figure 6 : Variation de la composition ionique du suc gastrique(en mM) en fonction du débit de sécrétion de chaque ion (en mL/min)

✓ *Acide Chlorhydrique et acidification de l'estomac*

A jeûn, le pH gastrique est compris entre 1 et 3. L'acidité gastrique a une action bactéricide et favorise la dégradation des protéines en s'approchant du pH optimal de fonctionnement de la pepsine, compris entre 1,5 et 4,5 (EC 3.4.4.1, Base de données Brenda Enzyme, 2014). L'arrivée du bol alimentaire dans l'estomac provoque dans un premier temps une augmentation du pH gastrique lié à l'effet tampon du bol alimentaire. Suite à cela, les cellules pariétales de l'estomac tapissant le fundus produisent et sécrètent activement de l'acide chlorhydrique (HCl) se dissociant sous forme d'ion  $H^+$  et  $Cl^-$  une fois dans la lumière de l'estomac. Cette sécrétion est dite active puisqu'elle nécessite l'action de pompes à protons ATP dépendantes ainsi que l'utilisation du potassium comme contre-ion ; le transfert de proton a en effet lieu contre un gradient de concentration extrêmement important – i.e.  $\text{ratio } [H^+]_{\text{plasmatique}} / [H^+]_{\text{lumen}} > 10^7$  –. L'augmentation du pH gastrique et la durée nécessaire à la réacidification du milieu dépend du pH du repas et de son pouvoir tampon (Kalantzi et al. 2006). Les six exemples de cinétiques d'acidification obtenues chez le volontaire humain sain (Figure 7) illustrent la descente du pH luminal de l'estomac tendant vers pH 2, bien que la nature et le pH initial des bols soient différents. Lors d'une ingestion de 600 mL d'une solution de glucose ( $250 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ), 20 minutes suffisent à atteindre pH 2 (Calbet et MacLean, 1997). Dans le cas d'une ingestion de 400 mL de lait, environ 60 minutes sont nécessaires pour passer du pH initial de l'estomac rempli de lait (600 mL, pH initial 6,4), à 2 (Minekus et al. 1995) ; alors qu'il faudra 100 minutes pour un repas modèle de 400 mL (458 kcal, contenant protéines, lipides et glucides, pH initial 7) pour atteindre ce même pH 2 (Kong and Singh, 2008).

En conclusion, ces cinétiques montrent que le pH basal après ingestion d'un aliment avoisine pH 2 quelque soit la nature de ce bol, cependant la cinétique que suit cette acidification diffère. Ceci a une implication directe lors du paramétrage des modèles de digestion dynamiques *in vitro* sur lesquels nous reviendrons dans le paragraphe 1.3.

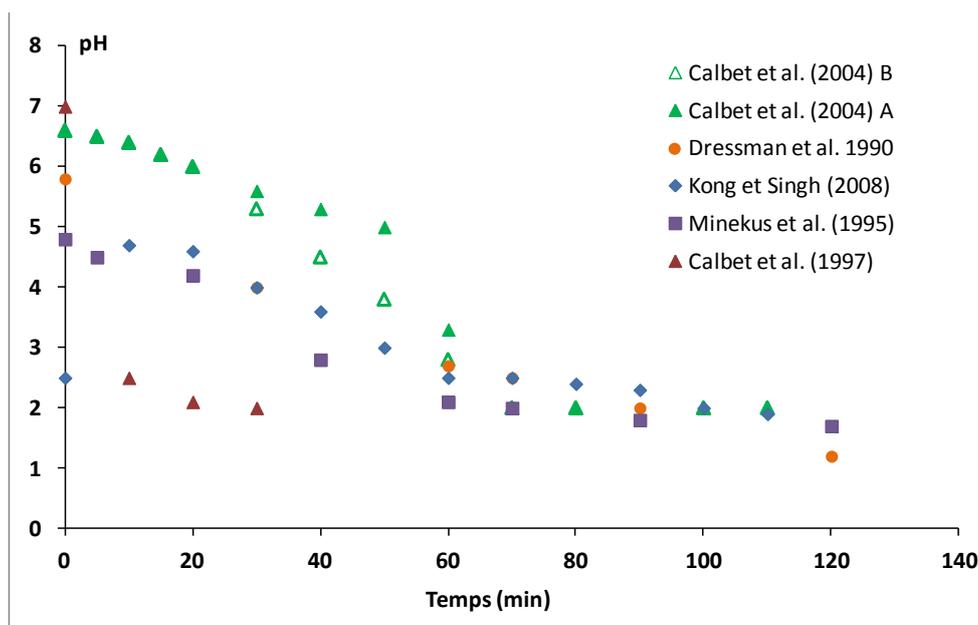


Figure 7 : Evolution du pH dans un estomac lors de la digestion de différents bols alimentaires.

Calbet et Holst (2004) A : hydrolysats de caseines, 600 mL, pH 7, 400 kcal ; Calbet et Holst (2004) B : hydrolysats de protéines de lactosérum, 600 mL, pH 7, 136 kcal ; Dressman et al. (1990) : test meal with vegetables, bread and meat, 1000 kcal ; Kong et Singh (2008) : semi-solid test meal, 400 mL, pH 6, 458 kcal ; Minekus et al. (1995) : lait de vache, 400 mL, pH 6,4, 450 kcal ; Calbet et MacLean (1997) : 600 mL, glucose, pH 7, 60 kcal.

### 2.2.2. Le brassage du bol alimentaire et la fabrication du « Chyme »

L'acidification au sein de l'estomac ainsi que l'action des enzymes, nécessitent un brassage du bol alimentaire. Celui-ci n'est que partiellement déstructuré par la mastication lorsqu'il atteint l'estomac et forme un agrégat de particules plus ou moins grosses, selon la composition et la viscosité du repas. Afin de déstructurer ce bol, des « mouvements péristaltiques » - contractions des muscles lisses de la paroi stomacale - naissent au niveau du corps de l'estomac et se propagent jusqu'à l'antrum (Figure 8).

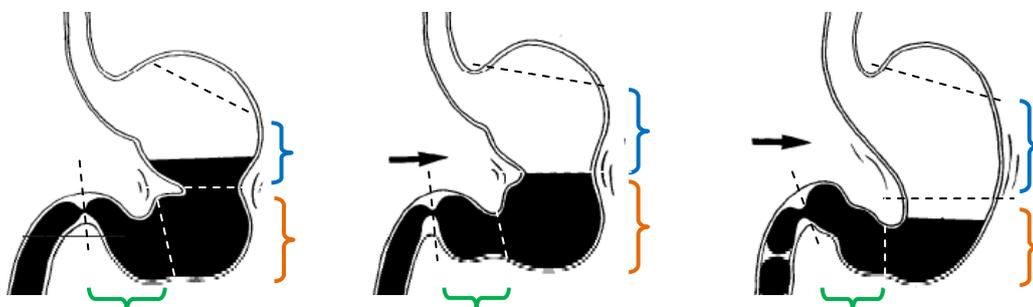


Figure 8 : Propagation des mouvements péristaltiques au sein de l'Estomac (Corps/Antre/Pylore)

Au sein du corps de l'estomac, le brassage provoqué ne suffit pas à homogénéiser le contenu gastrique jusqu'à son intérieur ; le cœur de l'agrégat est donc protégé des sécrétions gastriques et la dégradation du bol par les enzymes digestives se fait majoritairement en périphérie. C'est cette portion qui est sélectivement évacuée vers l'antrum, du fait de la diminution de sa viscosité (Wickham et al. 2012).

Au sein de l'antrum, les contractions de la muqueuse augmentent la pression stomacale, provoquant une homogénéisation vigoureuse du bol avec le suc gastrique et permettant un broyage efficace des particules. Le bol alimentaire devient alors le « chyme gastrique ». Ces contractions poussent le chyme contre le pylore – sphincter situé entre l'estomac et le duodénum - et sa relaxation permet de faire passer quelques millilitres du chyme dans le duodénum lors de chaque vague de péristaltisme. Durant la période prandiale, c'est la fraction liquide qui est préférentiellement vidangée, la fraction solide nécessitant d'être réduite à des particules de taille avoisinant les 2 mm, le pylore agissant comme un filtre retenant les particules de plus gros diamètre (Smith and Morton, Chap.3, 2010). Une fois le repas terminé et la phase post-prandiale avancée, des particules de tailles supérieures à 2 mm peuvent passer le pylore, de manière à ce que l'estomac se vide malgré la digestion seulement partielle de certains des éléments qu'il contient (Kong et Singh 2008).

### 2.2.3. La vidange gastrique

La durée de la vidange gastrique, caractérisée par le temps de demi-vidange -  $t_{1/2}$ , durée nécessaire à ce que la moitié du bol soit vidangé dans le duodénum -, est variable et fonction de paramètres i) liés au sujet - ex. physiologie propre, anatomie, pathologie éventuelle - et ii) liés à la nature du bol - ex. caractère solide ou liquide, viscosité, teneur en calories -.

La nature de l'aliment (liquide, semi-solide, solide) a une grande incidence sur la vidange gastrique. Un aliment liquide aura un temps de demi-vidange généralement compris entre 10 et 60 minutes (Hellström et al., 2006). Un aliment semi-solide, tel qu'un gel laitier, mettra quant à lui entre 50 et 70 min (Minekus et al., 1995); enfin, un aliment solide nécessitera un temps de demi-vidange pouvant être compris entre 60 min et plus de 270 min (Versantvoort et al., 2004). Non seulement les  $t_{1/2}$  sont différents, mais les cinétiques de vidange le sont aussi. Depuis le début des années 1980, les cinétiques de vidange de l'estomac ont pu être observées par des techniques de scintigraphie (Figure 9), affinées plus récemment par l'IRM (Marciani et al., 2006). Un liquide aura une cinétique de vidange plutôt exponentielle (i.e. la vitesse à laquelle l'estomac se vide est liée au volume résiduel dans le compartiment) alors que la vidange d'un bol solide comportera une phase de latence (pendant laquelle le transfert vers le duodénum est nul) suivi d'une phase de transfert linéaire (i.e. vitesse de vidange indépendante du volume contenu dans l'estomac).

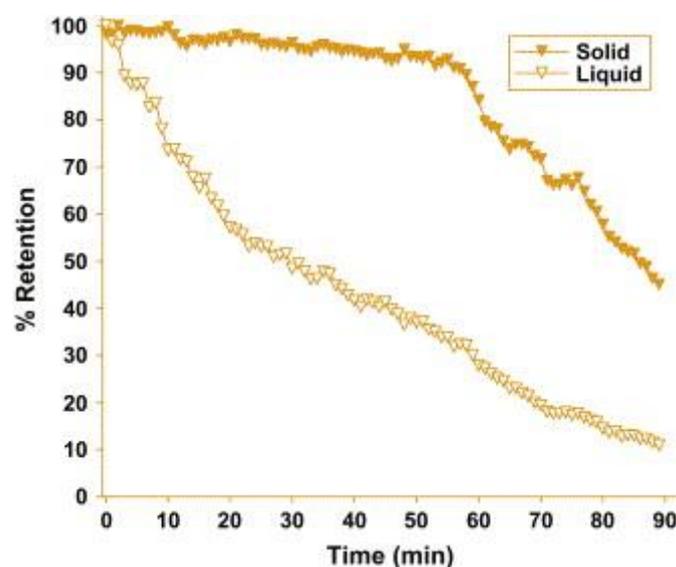


Figure 9 : Courbes de vidange gastrique pour un solide (▼ ; omelette) et un liquide (▽ ; boisson non-alcoolisée)(d'après Hellström et al., 2006).

L'un des modèles les plus utilisés est dit «Elashoff's power exponential curve » (Elashoff et al., 1982) dont la formule se décompose comme suit :

$$f = 1 - 2^{-\left(\frac{t}{t_{1/2}}\right)^\beta}$$

Où  $f$  est la fraction résiduelle de chyme,  $t$  le temps,  $t_{1/2}$  le temps de demi-vidange et  $\beta$  un coefficient décrivant la forme de la courbe de vidange. Une version modifiée tenant compte de la phase de latence a été publiée par Siegel et al. (1988) ; cependant, elle ne sera pas abordée dans nos travaux. Nous avons donc préféré le modèle d'Elashoff, les matrices utilisées étant de natures liquides ou semi-solides. Des variations aussi importantes de  $t_{1/2}$  ne sont pas uniquement liées à la nature liquide ou solide du bol mais aussi à la teneur calorique de ce dernier. En effet - à volume ingéré et nature des nutriments la composant identiques- une solution contenant 200 kcal aura un  $t_{1/2}$  de 56 minutes contre 92 minutes pour 400 kcal (Kwiatek et al., 2009). Ainsi, plus un bol est calorique et plus la durée de vidange gastrique sera longue.

Le volume ingéré a aussi son importance, celui-ci jouant sur la pression exercée au niveau des parois de l'estomac et du pylore. Toujours d'après les travaux de Kwiatek et al. (2009), à apport calorique identique, un bol de 800 mL aura un temps de demi-vidange plus court qu'un bol de 200 mL. Ainsi, les 400 premiers millilitres du bol de 800 mL transiteront moins longtemps dans l'estomac que les 100 premiers millilitres du bol de 200 mL. Volume et quantité de calories agissent donc en sens inverse, ce qui implique une adaptation de la vidange afin d'extraire au mieux les nutriments tout en tenant compte des contraintes physiques liées à la taille limitée de l'estomac.

La vidange gastrique est donc un mécanisme finement régulé en fonction de différents paramètres liés au bol alimentaire grâce à un système de contrôle à la fois nerveux, hormonal et chimique, dans lequel le rétro-contrôle du duodénum a un rôle clé. La régulation du transit digestif n'étant pas l'objet de ces travaux, nous ne rentrerons pas plus dans le détail de ces mécanismes.

### 2.3. L'intestin grêle

L'intestin grêle, se compose de trois segments consécutifs - duodénum, jéjunum et iléon -, mesurant respectivement, en moyenne, 50, 500 et 100 cm de long chez l'Homme et d'un diamètre moyen de 3,5 cm (Figure 10). La dégradation des aliments initiée dans l'estomac, se poursuit et se termine dans l'intestin grêle où les constituants du chyme sont réduits en composés simples (acides gras libres, monoglycérides, oligosaccharides, di/tri-peptides et acides aminés).

Ces nutriments libérés sont ensuite absorbés au niveau de la paroi intestinale. L'intestin grêle est aussi le siège de la majorité de la recapture de l'eau arrivant dans le tractus digestif (Smith and Morton, Chap.7, 2010).

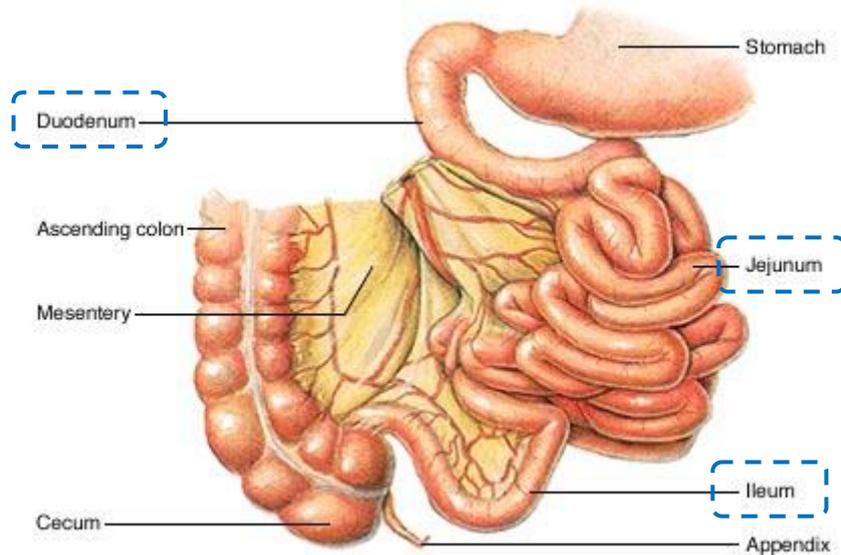


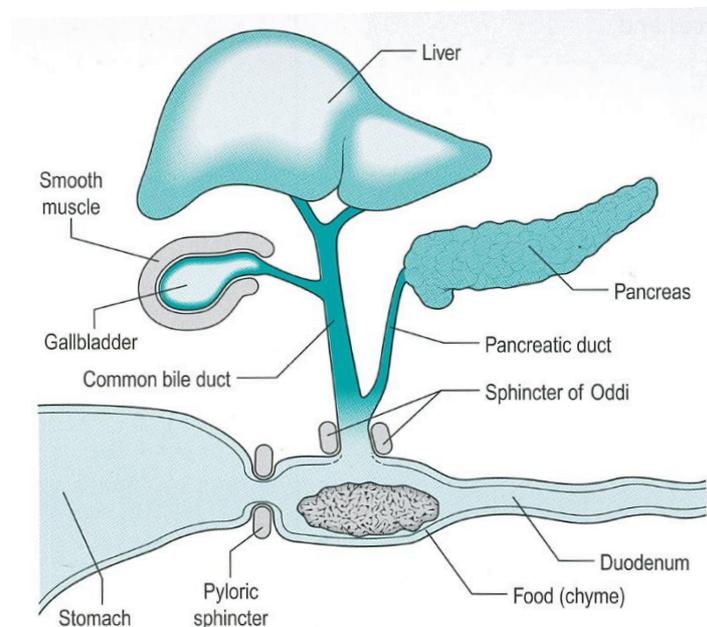
Figure 10 : Schématisation de l'intestin grêle figurant l'estomac (en amont) et le côlon ascendant (en aval)

### 2.3.1. Le duodénum

Le duodénum est un petit segment de l'intestin grêle, représentant à peine 10% de sa longueur totale. Son rôle est pourtant clé puisqu'il est le lieu de déversement de la majorité des électrolytes et enzymes qui agiront ensuite dans les 90% restants du grêle.

En effet, juste à la sortie du pylore se trouve le sphincter d'Oddi qui assure la jonction entre le foie, la vésicule biliaire et le pancréas, avec l'intestin grêle. Le duodénum fait partie intégrante de l'intestin grêle ; en effet, il n'y a pas de sphincter assurant la séparation d'avec le segment suivant - i.e. le jéjunum -. Cependant, la composition particulière du milieu duodécal dû au déversement de l'arbre bilio-pancréatique ainsi que sa structure - repliement important de la muqueuse, grand nombre de vili à la forme particulière dans le duodénum, présence de glandes à mucus qui ne sont pas retrouvées dans la suite du grêle (i.e. glandes de Brunner), amincissement de la paroi et rétrécissement du diamètre - en font un compartiment qu'il est cohérent de séparer du jéjunum-iléon ; ces derniers sont, par ailleurs, beaucoup plus semblables et seront donc traités dans le même paragraphe (Smith and Morton, Chap.7, 2010).

Le duodénum est le siège de la majorité de l'absorption des glucides alimentaires ainsi que de la mise en place de la dégradation de la majeure partie des triglycérides. Il est aussi le lieu où les protéines déjà partiellement hydrolysées par la pepsine finissent d'être clivées en peptides de petites tailles.



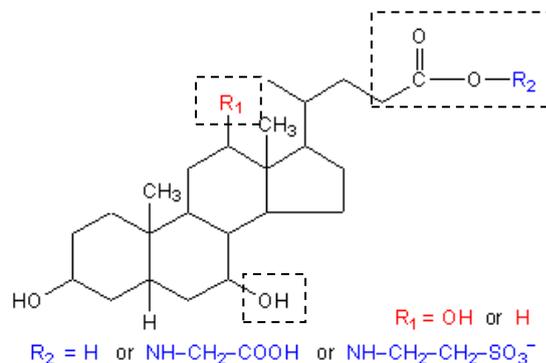
**Figure 11 : Représentation schématique de la jonction entre le duodénum et l'arbre bilio-pancréatique (d'après Smith and Morton, Chap.7, 2010)**

✓ *Sécrétions de l'arbre hépto-bilio-pancréatique*

Le foie possède quatre grandes fonctions dans l'organisme : i) métabolisme du sang, ii) détoxification de l'organisme, iii) stockage (ex. vitamine, glucides) et enfin iv) nutritionnelle. Seule cette dernière fonction, et plus particulièrement la synthèse de la bile, sera abordée dans ce manuscrit.

La bile est sécrétée dans les hépatocytes du foie à raison de 250-1000 mL par jour chez l'adulte. Elle se mélange à des sécrétions d'électrolytes lors de son transport par les canaux la menant à la vésicule biliaire, son lieu de stockage. Ces sécrétions ont une composition similaire à celles du pancréas et la régulation de leur production est effectuée par une hormone – la sécrétine – produite par le duodénum, dont l'action dépend surtout de la présence d'acide dans le compartiment du tube digestif. Il y a ainsi une boucle de rétrocontrôle entre production de sécrétions alcalines par le foie et acidité du chyme entrant dans le duodénum (Smith and Morton, Chap.6, 2010).

Les acides biliaires sont des molécules ayant pour base un noyau de cholestérol sur lequel se greffera jusqu'à deux fonctions hydroxyles (une des positions peut aussi être occupée par une hydrogène) ainsi qu'une fonction carboxyle (une seule position) (Figure 12).



**Figure 12 : Formule générale d'un acide biliaire et position des radicaux conduisant aux différents types de sels biliaires primaires synthétisés par le foie. Encadrées en pointillés : fonctions ajoutées au noyau cholestérol.**

Les acides biliaires sécrétés par les hépatocytes sont dits primaires et peuvent être « libres » (acide cholique et chénodésoxycholique) ou « conjugués » à un acide aminé, très souvent la taurine et la glycine. Par exemple, une conjugaison avec la taurine conduit à l'acide taurocholique et à l'acide taurochénodésoxycholique. Ces sels biliaires primaires peuvent être modifiés par le microbiote intestinal pour donner des sels biliaires secondaires – *i.e.* acide désoxycholique et acide lithocholique-. Les acides biliaires ont également une action d'inhibition de la prolifération bactérienne et le microbiote « déconjugue » certains des sels biliaires, afin de s'opposer à leur toxicité, et ce en hydrolysant la liaison acide aminé-fonction carboxyle située en position  $R_2$ . Ce mécanisme sera développé dans le chapitre traitant de la résistance des micro-organismes aux sels biliaires. Enfin, les acides biliaires sont en partie recapturés au niveau de l'intestin grêle et retournent au foie via le cycle entéro-hépatique (Figure 13). On trouve ainsi des sels biliaires secondaires qui peuvent être conjugués au niveau du foie, après avoir été transformés au niveau du côlon puis recapturés.

Le cholestérol et la phosphatidylcholine sont deux autres molécules qui se trouvent sécrétées en même temps que la bile par les hépatocytes et qui interviennent dans la fabrication des micelles de sels biliaires.

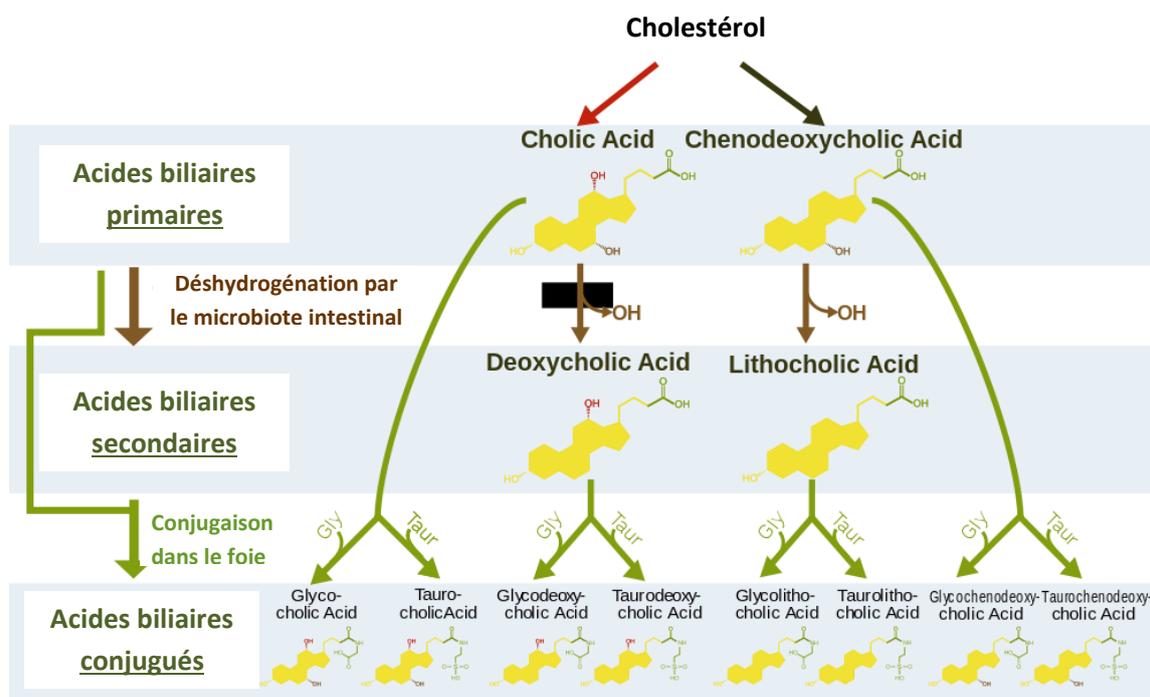


Figure 13 : Schéma général de la synthèse des acides biliaires

Le pancréas est une glande à tissus dits exocrines et endocrines. La partie exocrine sécrète le suc pancréatique - déversé dans le duodénum – alors que la partie endocrine sécrète deux hormones (insuline et glucagon) chargés de réguler la glycémie dans le sang. Seules les fonctions exocrines liées au duodénum seront abordées dans ce manuscrit. Les sécrétions du pancréas exocrine consistent en un mélange d'enzymes d'une part, en un concentrat d'électrolytes d'autre part. Le volume sécrété aboutit à une dilution de moitié du chyme gastrique (Malagelada et al., 1979). Les enzymes que l'on retrouve dans le mélange sont i) des protéases secrétées sous formes de pro-enzymes : trypsine, chymotrypsine, élastase, carboxypeptidase A ainsi qu'une phospholipase ; ii) diverses enzymes secrétées sous forme fonctionnelle : la lipase pancréatique, l' $\alpha$ -amylase ainsi qu'une ribonucléase et des amino-peptidases (Smith and Morton, Chap.5, 2010). La trypsine est activée en premier et active ensuite les autres pro-enzymes, une fois que celles-ci ont atteint le duodénum. Cette régulation permet d'éviter -comme dans le cas de la pepsine- un phénomène d'autodigestion, ces enzymes étant très actives. La lipase pancréatique, quant à elle, nécessite l'action d'une colipase afin d'être fonctionnelle (Borgström et Erlanson, 1973).

Les électrolytes produits par le pancréas sont majoritairement des ions chlorure ( $\text{Cl}^-$ ), potassium ( $\text{K}^+$ ), sodium ( $\text{Na}^+$ ), calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) et magnésium ( $\text{Mg}^{2+}$ ). L'ion bicarbonate ( $\text{HCO}_3^-$ ) est sécrété en quantité importante lors de la digestion de manière à alcaliniser le chyme gastrique acide arrivant par le pyllore et de permettre l'action des enzymes pancréatiques (Kalantzi et al. 2006).

✓ *Modification du chyme et « vidange » duodénale*

Le duodénum a un rôle essentiel dans le mélange chyme gastrique / sécrétions provenant de l'arbre bilio-pancréatique. Sa forme arquée et les fortes contractions de sa muqueuse aux multiples replis permettent un mélange efficace entre le chyme acide provenant de l'estomac et les enzymes et électrolytes déversés au niveau du sphincter d'Oddi. A jeûn, le pH du duodénum se situe aux alentours de 6,5 et n'est que très peu modifié jusqu'à trente minutes après le début d'un repas. Il peut ensuite diminuer jusqu'à des pH de l'ordre de 5 dans les 90 à 120 minutes suivant le début de la digestion. Il retrouve son pH initial dans les 4 à 5 heures suivant le début du repas (Malagelada et al., 1979). Ces valeurs de pH ainsi que les durées indiquées sont bien entendu sujettes à variation en fonction de la nature de l'alimentation, notamment de la quantité de protéines ingérées, celles-ci ayant un pouvoir tampon élevé (Kalantzi et al., 2006). Les acides biliaires sont très alcalins et participent grandement à la remontée de pH du chyme gastrique, ceci en synergie avec les ions bicarbonates.

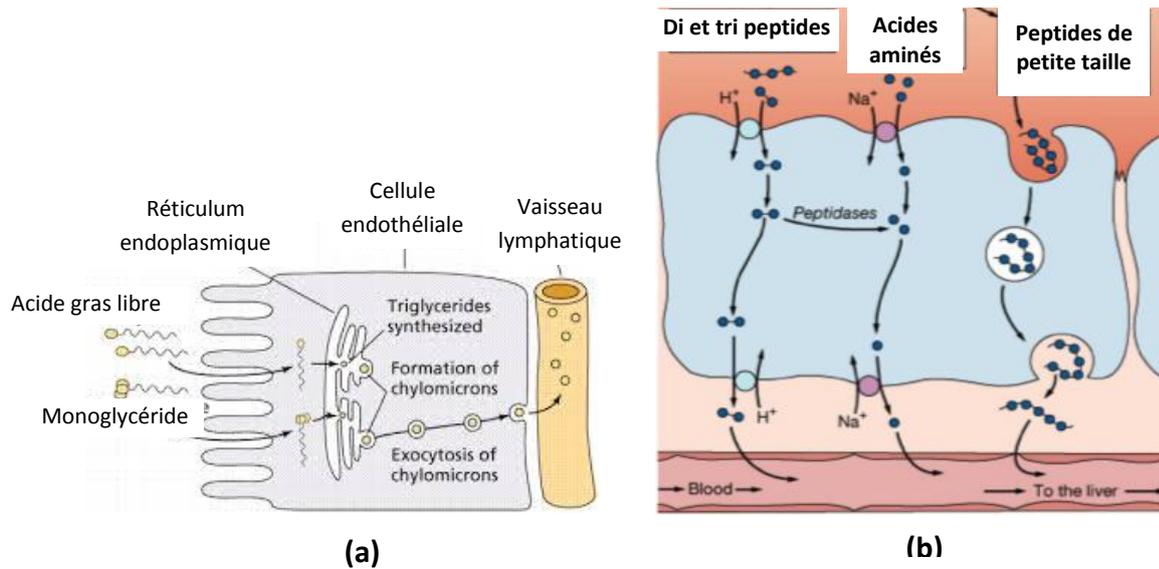
Par ailleurs, l'arrivée des sels biliaires permet une émulsion des triglycérides alimentaires sous forme de micelles afin de rendre leur digestion possible par la lipase pancréatique. En effet, la lipase est soluble en phase aqueuse et la surface d'échange grandement augmentée par l'action des sels biliaires et monoglycérides produits lors de la phase de digestion gastrique, ce qui permet d'augmenter la surface de contact entre l'enzyme et son substrat. De plus, les acides biliaires servent aussi à « nettoyer » la surface de ces micelles des produits d'hydrolyse de la lipase de manière à libérer l'interface et à permettre l'accès à des triglycérides encore non digérés. Ils participent donc à la fois à la dégradation des lipides et à l'absorption des produits de cette dégradation.

Concernant le transfert à proprement parler, il s'agit d'une progression régulière du chyme neutralisé, liée à la vidange gastrique.

### 2.3.2. Le jéjunum et l'iléon

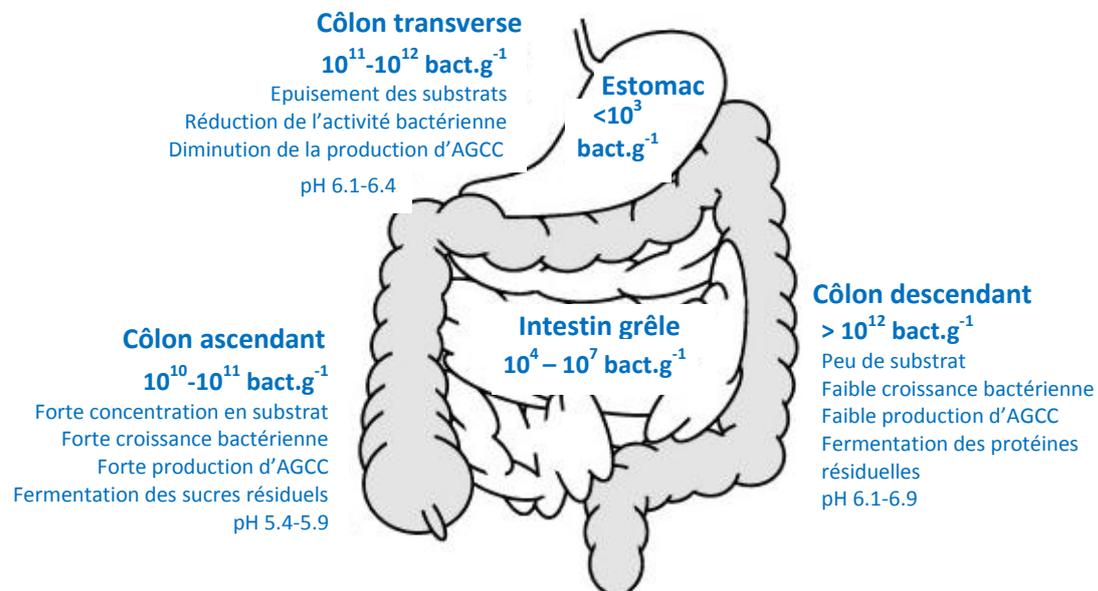
Le jéjunum est le lieu principal de l'absorption des lipides et les protéines au niveau de la bordure en brosse des entérocytes

Figure 14). Les nutriments ainsi libérés passent dans le sang (acides aminés, glucides) et la lymphe (lipides), ainsi rendus disponibles aux organes du corps (Smith and Morton, chap. 8, 2010).



**Figure 14 : Absorption des lipides (a) et des acides aminés (b) par les entérocytes**

Au sein de l'iléon est initié un processus de concentration des composés non digestibles notamment par une recapture de l'eau contenue dans la lumière du tractus digestif. On observe aussi une présence de plus en plus importante de micro-organismes commensaux appelé « Microbiote Intestinal » ; l'activité de ce dernier prend de plus en plus d'importance à mesure que la jonction intestin grêle-côlon se rapproche (Figure 15).



**Figure 15 : Représentation schématique du tractus digestif humain : concentration bactérienne par gramme de contenu intestinal et nature de son activité fermentaire dans les différentes sections du gros intestin d'individus sains. SCFA : Short Chain Fatty Acid = AGCC (D'après Payne et.al, 2012)**

## 2.4. Le gros intestin

Le gros intestin (ou côlon) est long d'environ 1,5 m et se situe dans le prolongement de l'intestin grêle. Il sert principalement au stockage des composés non digestibles avant leur évacuation via le rectum. Au sein de ce côlon est implanté le « Microbiote Intestinal ». Il est en étroite relation avec l'organisme de l'hôte, où il remplit plusieurs fonctions parmi lesquelles se trouvent la dégradation de certains composés non-digestibles, la protection contre des bactéries pathogènes par encombrement spatial, ou encore l'activation du système immunitaire par interaction avec les lymphocytes intestinaux (Bäckhed et al., 2005). La majeure partie des espèces constitutives de ce microbiote est acquise dès la naissance et pendant l'enfance, lors des premiers contacts avec des micro-organismes exogènes. Elle dépend donc de l'environnement et du régime alimentaire de l'enfant, favorisant ainsi l'implantation de certains phyla ou genre plutôt que d'autres. Cette flore est dite flore permanente. A cela s'ajoute une flore dite de passage, apportée par notre alimentation, séjournant transitoirement dans le gros intestin. Celle-ci peut potentiellement agir sur la flore permanente et les cellules du système immunitaire, par interaction directe de type micro-organismes/micro-organismes, micro-organismes/hôte, ou via les substances qu'elle sécrète (Prescott *et al.* 2003). Ainsi, la présence de cette flore et le maintien de son équilibre sont capitaux dans la prévention des maladies infectieuses et réactions inflammatoires.

Cette thèse ne s'intéressant pas au dialogue entre le microbiote intestinal et les micro-organismes de passage, tout ce qui concerne la flore intestinale ne sera pas développé.

---

### 3. PRINCIPAUX MODELES D'ETUDE DE LA DIGESTION DES ALIMENTS

---

Le suivi et l'analyse des transformations subies par le bol alimentaire le long du tube digestif est complexe, d'une part à cause de multiples réactions qui ont lieu de manière concomitantes tout le long du tractus digestif, d'autre part car l'accès au milieu dans lequel se déroule ces transformations n'est pas aisé. Il est ainsi nécessaire de mettre en place des modèles, plus ou moins complexes et élaborés dont les points forts et limites seront abordés dans les paragraphes suivants.

#### 3.1. Expérimentations *in vivo*

Les expérimentations *in vivo* peuvent avoir deux objectifs : (i) tester des hypothèses sur des organismes vivants, soit par le biais d'une étude clinique regroupant des volontaires humains possédant un profil déterminé par avance en fonction des hypothèses de travail (ex. pathologie digestive, volontaire sains, âge, sexe, habitudes alimentaires, origine ethnique ou géographique), soit par une étude impliquant des modèles animaux, ceux-ci pouvant différer en fonction de l'objet d'étude (ex. souris au microbiote standardisé, mini-porcs axéniques, lapins). (ii) obtenir des données sur le fonctionnement du tube digestif réutilisable dans le cadre de modèles *in vitro*.

Dans les deux cas, et plus particulièrement lorsque des volontaires sont engagés, le coût du dispositif à mettre en place est très important. Il faut en effet pouvoir garantir la sécurité des volontaires lors des prélèvements qui nécessitent parfois des méthodes intrusives ou encore maintenir des souris axéniques dans des conditions d'asepsie. De plus, des problèmes d'éthiques se posent. On peut citer en exemple les études impliquant des animaux : la phase finale des expérimentations nécessitant bien souvent un sacrifice de la cohorte afin d'accéder aux tissus et organes à prélever, les expérimentateurs se doivent de remplir un certain nombre de règles liés au traitement des animaux (ex. la directive 2010/63/UE du Parlement Européen et du Conseil du 22 septembre 2010, mis à jour le 1<sup>er</sup> janvier 2013 relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques ; ou encore le Décret n°87-848 du 19 octobre 1987 relatif aux expériences pratiquées sur les animaux vertébrés). Ces contraintes éthiques sont d'autant plus rigoureuses que les sujets sont des volontaires humains.

Ajoutées à ces contraintes financières et éthiques, les expérimentations *in vivo* posent aussi le problème des variabilités intra- et inter- individuelles. En effet, un même sujet peut montrer des variations au cours de la période de mesure, pour un paramètre donné - ex. pH de l'estomac, vitesse

de vidange gastrique, motilité intestinale -, voire ce paramètre peut être perturbé par la mesure. A cela s'additionne la variabilité entre individus d'une même cohorte qui rend souvent l'interprétation des résultats délicate, malgré l'utilisation d'outils statistiques puissants, le facteur limitant étant souvent le nombre réduit d'individus au sein de la cohorte.

Bien que l'utilisation d'individus soit contraignante, l'évolution des techniques d'imagerie médicale notamment, ont grandement facilité l'accès à des informations historiquement très difficile à obtenir. En effet, l'utilisation de canules de prélèvements étaient très invasives (Malagelada et al., 1976) et incommodes pour les volontaires, sans compter la perturbation provoquée par la simple présence du dispositif. Des techniques non-invasives telles que l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), ont permis d'avoir accès aux cinétiques de transfert entre les différents compartiments du tube digestif en perturbant le moins possible le sujet (Schwizer et al., 1992).

Plus récemment, les travaux de Marciani et al. (2005) utilisant l'Imagerie EchoPlanaire, (EPI, technique basée sur l'IRM mais plus rapide en terme d'acquisition) ont fait progresser de manière notable la compréhension des mouvements du bol au sein de l'intestin, ainsi que les cinétiques de transfert estomac- duodénum. L'accès aux cinétiques d'acidification au sein de l'estomac ou encore à la motilité au sein de l'ensemble du tractus ont aussi été rendues possibles grâce à l'utilisation de puces sans fils type RFID (Radio Frequency Identification) (Hasler, 2014 ; Timm et al., 2011). Cependant ces techniques, bien que très prometteuses, sont encore récentes et nécessitent des contre-vérifications afin de bien connaître leurs limites d'utilisation (Caparello et al., 2012).

Ainsi, dans l'idéal, les expérimentations *in vivo* sont construites pour vérifier des hypothèses déjà solides, formulées suite à l'utilisation de modèles *in vitro* dans le but soit de valider des observations faites *in vitro*, soit de compléter/affiner les paramètres de ces-dits modèles. La description, les intérêts et les limites de ces modèles *in vitro* sont l'objet de la prochaine section de cette revue bibliographique.

### 3.2. Etudes *in vitro* : modèles statiques et dynamiques

Le tube digestif peut s'envisager comme un procédé multi-étapes visant à dégrader les aliments et à absorber les nutriments qui en dérivent. Il est ainsi possible de reproduire le tractus en utilisant un raisonnement très analytique et de l'envisager comme un système découpé en opérations unitaires, plus ou moins complexes, dont les paramètres sont fixés en fonction d'extrapolation et/ou d'interpolation de données obtenues par des mesures réalisées *in vivo*. Ainsi, l'étude de la physiologie digestive humaine a conduit à considérer les paramètres suivants comme cruciaux dans l'établissement des modèles de digestions *in vitro* (Venema et al., 2009) :

- L'utilisation des enzymes digestives de manière séquentielle en fonction de leur ordre d'apparition dans le tube digestif.
- La prise en compte du pH, de la présence de co-facteur et co-enzymes, la présence de sels biliaires et, par extension, de molécules donc l'activité peut influencer celle des enzymes.
- Le retrait du milieu digestif des produits finaux de la digestion afin d'éviter l'inhibition des réactions enzymatiques ou la mort du microbiote résident.
- Le mélange du bol alimentaire lors de chacune des étapes de la digestion.
- Les temps de résidences et cinétiques de transfert pour chaque compartiment digestif.
- Les mécanismes de rétro-contrôle de l'organisme.

La construction - ex. le niveau de complexité et l'importance relative donnée à chacun des points précédemment cités - ainsi que l'utilisation de ces modèles est fonction des hypothèses de travail ; ex. une étude préliminaire de la digestion de protéines d'origine végétale ne nécessitera pas un modèle aussi complexe que l'étude de la biodisponibilité des acides aminés provenant d'un repas complet à base de protéines végétales.

Ainsi, les modèles *in vitro* permettent non seulement de s'affranchir de certaines contraintes liées aux expérimentations *in vivo*, mais aussi de sélectionner les paramètres que l'on souhaite étudier et de n'en faire varier qu'un petit nombre, voire un seul. Cette simplification des systèmes biologiques souvent complexes permet d'établir des liens entre des phénomènes difficiles à mettre en évidence lorsque tous les paramètres de la digestion varient en même temps. Les modèles dits « statiques » ou « batch » sont basés sur ce type d'approches. Cette simplification doit cependant être rigoureusement intégrée dans l'interprétation des résultats puisque la digestion reste un phénomène systémique avec des interactions entre des groupes de paramètres variant en même temps. Dans le but de tenir compte de la succession des compartiments du tube digestif et notamment des interactions existants au sein et entre ses compartiments, des modèles de digestion « dynamiques » ont été créés.

### 3.2.1. Modèles de digestion « batch » ou statiques

Les modèles batch reproduisent un compartiment de la digestion à un instant donné, pour des conditions et des paramètres fixes. Il a déjà été évoqué en introduction de ce paragraphe que la plupart des modèles « statiques » sont conçus en fonction des matrices étudiées. La revue d'Hur et al. (2010) dresse un bilan fourni de différents modèles de digestion batch recensés entre 1997 et 2010, en analysant de manière détaillée 80 références. Cette revue classe – autant que possible – les modèles par nature de l'échantillon étudié (ex. origine végétale, origine carnée, origine minérale, origine lipidique) ce qui conduit parfois à des modèles n'étudiant qu'une classe biochimique particulière, par exemple la digestion de l'amidon avec l' $\alpha$ -amylase comme seule enzyme digestive (Bravo et al., 1998) ou encore la digestibilité des protéines de sorgho (Nunes et al., 2004)

Ces modèles sont certes très éloignés de ce qui se passe réellement lors de la digestion, mais leur utilisation s'avère cruciale lors de la mise en place de modèles « batch » plus complexes. La simplification de leur composition permet, par exemple, d'obtenir des informations telles que le degré maximal d'hydrolyse d'un polymère dans des conditions extrêmes de mise en contact (ex. concentration en enzymes peu réaliste par rapport à la digestion, temps de contact excédent le temps de digestion « physiologique »). Ces modèles simplifiés permettent ainsi de fixer les bornes des paramètres de modèles plus complexes.

Le bilan de la revue de Hur et al. (2010) est le même que celui effectué plus de 10 ans auparavant par Charteris et al. (1998), lors de la publication de leurs travaux concernant la mise en place d'une méthode de digestion *in vitro* pour le screening de candidats probiotiques : il n'y a pas de consensus concernant la fixation des paramètres des modèles. La diversité des modèles rend complexe, voire impossible, la comparaison entre différentes études. Les Tableau 2 et Tableau 3 rendent compte de la diversité de la composition des fluides digestifs ainsi que des conditions utilisées pour une sélection de travaux dont les objets d'études et la complexité varient.



Tableau 2 : Comparaison de la composition de différents modèles de digestion *in vitro* batch

	Parrot et.al (2003)	Zangenberg et al. (2001)	Gil-Izquierdo et al. (2002)	Versantvoort et al. (2005)	Moreno et al. (2005)	Charteris et al. (1998)	Lo Curto et al. (2011) (6)	
<b>Objet d'étude</b>	Libération de peptides bioactifs (digestion d'emmental et de caséines)	Impact du Ca <sup>2+</sup> sur la digestion des lipides	Libération de composés phénoliques, digestion d'aliments à base de fruits)	Libération de mycotoxines lors de la (digestion d'un repas « test »)	Libération d'allergènes d'origine protéique (digestion noix du Brésil)	Evaluation de la survie de bactéries au potentiel probiotique	Evaluation de la survie de bactéries au potentiel probiotique (matrices MRS et lait)	
<b>Tient compte du ratio échantillon/enzymes</b>	<b>Oui</b> Différent selon les enzymes	<b>Oui</b> Variable	<b>Oui</b> Quantité d'enzyme ajustée en fonction de la quantité de substrat	<b>Non</b> Fixe quelque soit la nature du repas	<b>Oui</b> Différents selon les enzymes (ramené à la quantité de protéines présentes dans le milieu)	<b>Oui et Non</b> Dilution de l'échantillon au 1/10 (v/v)	<b>Oui et Non</b> Qté d'enzyme ajoutée dans estomac = f(vol MRS/lait) Qté de jus duodénal fixe quelle que soit la composition de ce qui sort de l'estomac	
<b>Elimine les produits de la digestion</b>	Non	Non	Oui (dialyse)	Non	Non	Non	Non	
<b>Méthode validée par corrélation avec expérimentations <i>in vivo</i></b>	Non	Non	Oui (2) [autre application]	Oui et Non (« pré-validée »)	Non	Non	Oui et Non [autres applications] (6)	
<b>ESTOMAC</b>	<b>Pepsine</b>	35-40 U.mL <sup>-1</sup>	-	315 U.mL <sup>-1</sup>	0,05g.mL <sup>-1</sup>	182 U.mg <sup>-1</sup> prot	750 U.mL <sup>-1</sup>	9000 U.mL <sup>-1</sup>
	<b>Lipase gastrique</b>	-	-	-	-	-	-	60 U.mL <sup>-1</sup>
	<b>Minéraux Electrolytes Autres</b>	-	-	-	NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ;KCl ; CaCl <sub>2</sub> ;NH <sub>4</sub> Cl ;Glucose Acide glucuronique Urée; Glucosamine BSA ; Mucine (4)	NaCl 75 mM	NaCl 17 mM	NaCl 12,5 mM CaCl <sub>2</sub> 0,6 mM MgCl <sub>2</sub> 0,3 mM ZnSO <sub>4</sub> 0,004 mM
<b>DUODENUM INTESTIN GRÊLE</b>	<b>Trypsine</b>	10 U.mL <sup>-1</sup>	-	-	-	37.5 U.mg <sup>-1</sup> prot	-	11 U.mL <sup>-1</sup>
	<b>Chymotrypsine</b>	-	-	-	-	0.44 U.mg <sup>-1</sup> prot	-	24 U.mL <sup>-1</sup>
	<b>Pancréatine</b>	0,005 mg.mL <sup>-1</sup> (8xUSP)	(1)	0,4 mg.mL <sup>-1</sup> (4xUSP) (3)	10 mg.mL <sup>-1</sup> (4xUSP)	-	1g.L <sup>-1</sup> (1 USP)	1,5g.L <sup>-1</sup> (7) NaHCO <sub>3</sub> 150mM
	<b>Lipase panc.</b>	-	{270;800;1340} U.mL <sup>-1</sup> (1)	-	0,02g.mL <sup>-1</sup>	51,2 U.mL <sup>-1</sup> + Colip.2µg.mL <sup>-1</sup>	-	590 U.mL <sup>-1</sup> + Colip 3,2µg.mL <sup>-1</sup>
	<b>Amylase panc.</b>	-	-	-	290 mg.L <sup>-1</sup>	-	-	300 U.mL <sup>-1</sup>
	<b>Bile</b>	-	{11-66} mM	2.5 g.L <sup>-1</sup>	3 g.L <sup>-1</sup>	Taurocholate(Na) 7,4 mM Glycocodeoxycholate(Na) 7,4 mM	(5)	(Tout en mM) Lécithine 6,5 ; Cholesterol 4,0 Taurocholate(Na) 12,5 Glycocodeoxycholate(Na) 12,5 NaCl 14,6 ; CaCl <sub>2</sub> 2,6 ; KCl 4,8
<b>Minéraux Electrolytes Autres</b>	-	CaCl <sub>2</sub> {1,4-7,2} mM Ttrizma- maléate 2 mM NaCl 150 mM	-	NaCl, NaHCO <sub>3</sub> KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> , KCl,CaCl <sub>2</sub> MgCl <sub>2</sub> , Urée, BSA (4)	Bis-Tris 24,7 mM CaCl <sub>2</sub> 9,2 mM	NaCl 17 mM	NaCl 8,0 mM CaCl <sub>2</sub> 0,03 mM NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> 0,9 mM	

U : Unité enzymatique exprimée en  $\mu\text{mol}/\text{min}$  ; USP : Unité définie par la United States Pharmacopeia. Pour chaque catégorie d'enzyme, que l'activité soit exprimée en U ou USP, un protocole de caractérisation standardisé est donné dans la référence associée. Il s'agit bien souvent d'un même protocole spécifique à une classe d'enzyme (lipase, protéases etc.) dont les conditions opératoire fixent, entre autres, la température, le tampon et le substrat.

(1) Dans ce modèle, la lipase pancréatique caractérisée provient de la pancréatine. Une solution mère de pancréatine est préparée et le volume ajouté est différent en fonction de la concentration en lipase voulue (plan d'expérience cherchant à établir l'influence de 3 paramètres sur l'activité lipolytique de l'enzyme)

(2) Méthode adaptée de Schriker et al. 1981, celle-ci ayant été validée *in vivo* (modèle humain et rat) concernant la biodisponibilité du Fer.

(3) « Pré-validation » *in vivo* puisqu'il s'agit de comparaison avec d'autres études chez différents organismes (poulet, rat, porc humain) et non pas d'une validation de la méthode à proprement parler. Détail dans le rapport RIVM report 320102002/2004 (Institut National de la Santé Publique néerlandais), plus exhaustif que l'article (Verstantvoort et al. 2004)

(4) La composition est très élaborée et, dans un souci de simplification, seule la nature des minéraux et électrolytes est donnée dans le tableau, le modèle ayant été jugé trop complexe pour nos essais batch.

(5) Pas de sels biliaires/bile dans cette étude ; les auteurs se réfèrent à une étude précédente dans laquelle les micro-organismes testés ont déjà été évalués selon ce critère (sans exposition préalable au stress gastrique cependant) (Charteris and Kelly 1992; Collins and Thornton 1994)

(6) Ce modèle est à la limite entre le statique et le dynamique puisque seule la partie « Estomac » est en continu, la partie « duodénum » est en batch. Il sera abordé plus en détail dans le paragraphe traitant des modèles dynamique (cf. modèle « DGM ») et est cité ici pour sa reconstitution complexe de la bile.

Concernant la validation *in vivo*, il a été validé pour diverses applications (ex. digestion de capsules pour application pharma, digestion des glucides et index glycémique) mais pas pour des applications probiotiques (Wickham et al. 2012).

**Tableau 3 : Comparaison des conditions opératoires de différents modèles de digestion *in vitro* batch**

		Parrot et. al (2003)	Zangenberg et al. (2001)	Gil-Izquierdo et al. (2002)	Versantvoort et al. (2005)	Moreno et al. (2005)	Charteris et al. (1998)	Lo Curto et al. (2011)
ESTOMAC	Durée (min)	30		120	120	0 -120	90 ; 180	44
	Température (°C)	37		37	37	37	37	37
	pH	2 (HCl)		2 (HCl)	2-3(HCl)	2,5(HCl)	2(HCl)	1,5-4(HCl)
	Agitation	160 rpm		50 rpm	Retournement	« Modérée »	Non	Non
DUODENUM INTESTIN GRÊLE	Durée (min)	240	40	150	120	0-120	240	60-120
	Température (°C)	37	37	37	37	37	37	37
	pH	7,5 (NaOH)	6,5 (NaOH)	5 (NaHCO <sub>3</sub> )	6,5-7 (NaHCO <sub>3</sub> )	6,5 (NH <sub>4</sub> HCO <sub>3</sub> )	8 (NaOH)	6,8 (NaHCO <sub>3</sub> )
	Agitation (rpm)	160 rpm	Agitateur magnétique	50 rpm	Retournement	Non	Non	Non
	Autre							N <sub>2</sub> (élimination O <sub>2</sub> )

Une nouvelle tentative d'harmonisation a été entreprise par le biais du COST Infogest ce qui a conduit à la publication d'un protocole consensus de digestion *in vitro* batch, validé par un groupe d'experts internationaux (Minekus et al., 2014)(Figure 16).

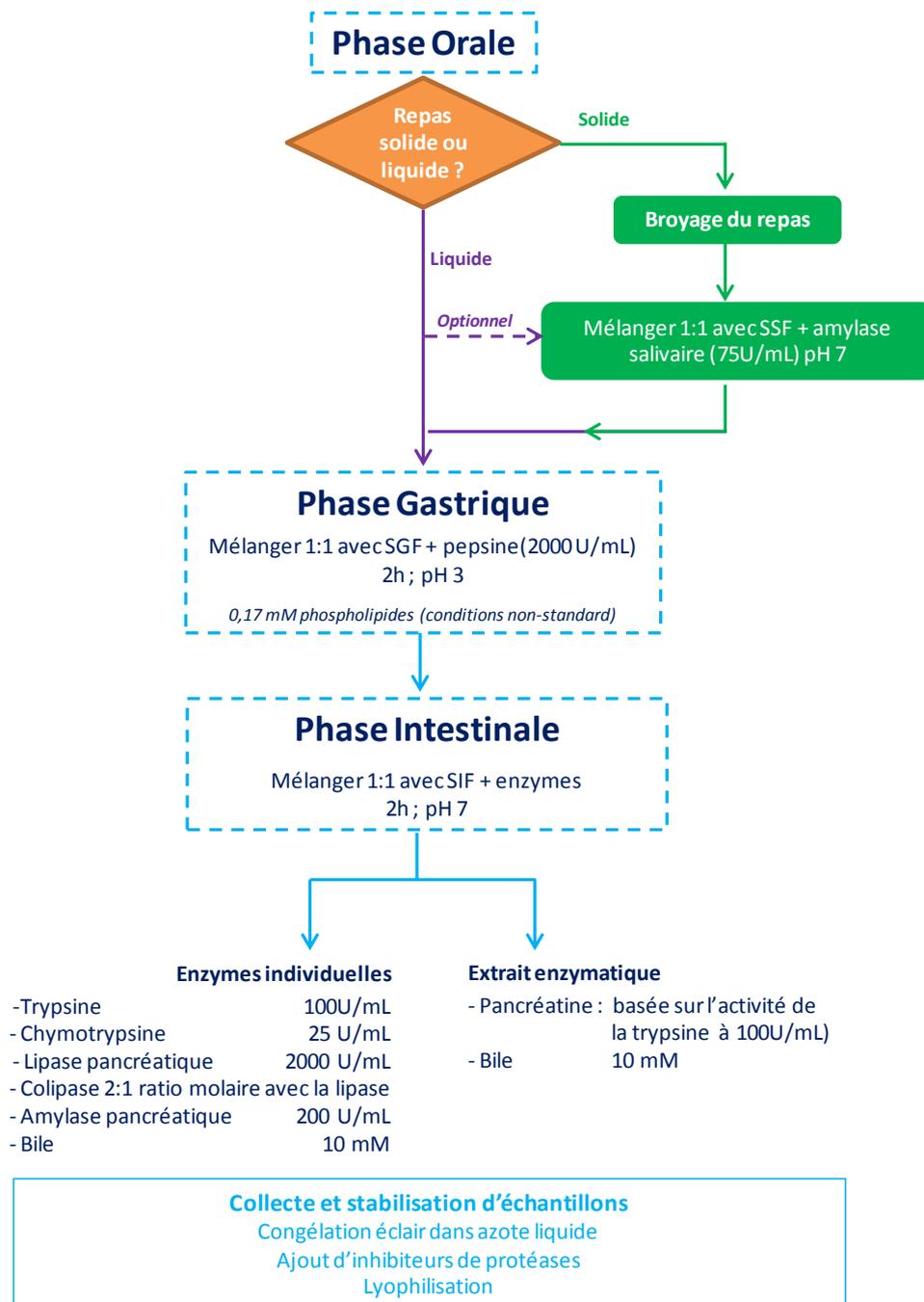


Figure 16 : Schéma de principe récapitulant les étapes du modèle consensus établi par Minekus et al. (2014) dans le cadre du COST Infogest

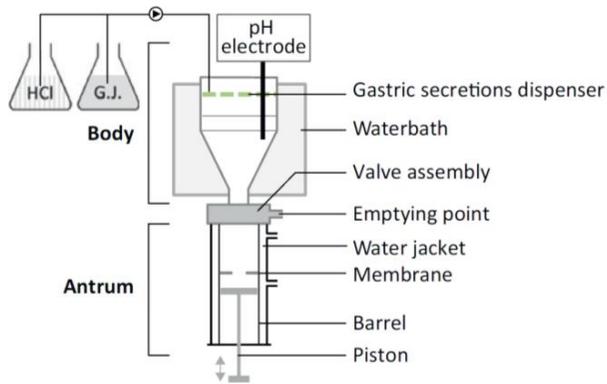
Cette méthode prend en compte des phases (i) de digestion orale (salive), (ii) de digestion gastrique, (iii) de digestion intestinale. Elle ne traite pas du gros intestin et de la fermentation colique (e.g. pas d'ensemencement par un microbiote).

Cet article revêt une forme très technique puisqu'il expose en détail une méthode validée par les experts. Le protocole s'attarde notamment sur le ratio bol alimentaire/fluides digestifs et, par là, sur le ratio bol alimentaire/enzymes, ou encore bol alimentaire/bile, points clés lors de la digestion humaine et qui n'étaient pas toujours traités de manière rigoureuse dans les modèles existants. Il insiste sur un point abordé précédemment dans la revue de Hur et al. (2010) : le choix de pondérer et de faire prévaloir certains paramètres les uns par rapport aux autres est fonction de l'objectif des études et reposent sur les avis d'experts du domaine.

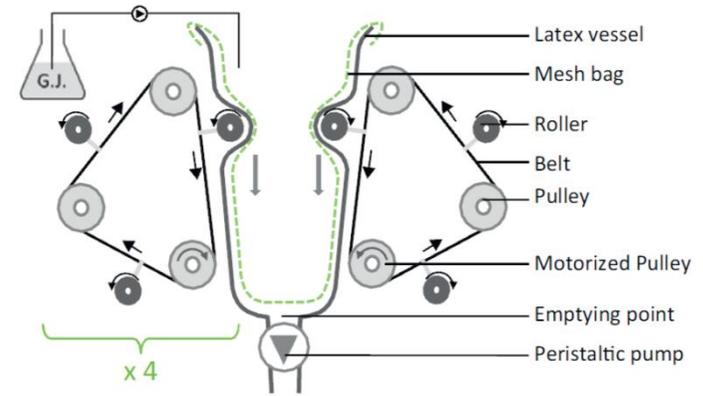
Concernant l'étude de la résistance au stress digestif de micro-organismes, la majorité des travaux utilisent des modèles prenant en compte – *a minima* – (i) toutes les enzymes présentes dans les compartiments estomac et duodénum/intestin grêle (ii) la bile, (iii) le pH acide dans l'estomac et le pH neutre/basique dans le duodénum-intestin.

### 3.2.2. Modèles de digestion dynamique

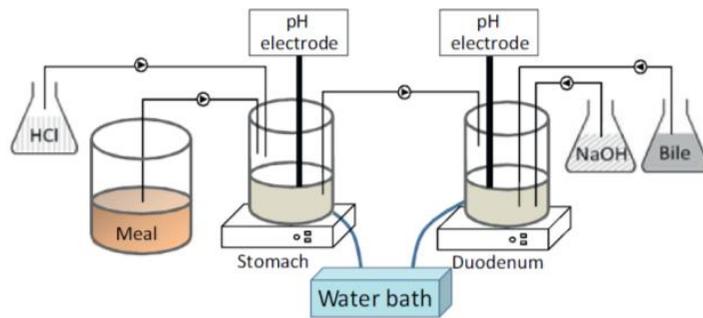
Les modèles « batch » sont donc intéressants afin d'obtenir des informations générales lors des phases préliminaires de travaux. Cependant, ces modèles ne tiennent pas compte de l'aspect cinétique et séquentiel de la digestion, ce qui rend très limitée leur capacité à représenter le processus de digestion dans son ensemble. Il s'agit de trouver un compromis entre fidélité vis-à-vis des mécanismes de la digestion et complexité de mise en place/utilisation du système. Ainsi sont apparus les modèles de digestion *in vitro* dits « dynamiques » qui tentent de combler un certain nombre de manques des modèles batch. La Figure 17 et le Tableau 4 associé, adaptés de la revue de Guerra et al. (2012), présentent une sélection des principaux dispositifs de digestion *in vitro* dynamiques actuellement utilisés. Ces modèles permettent tous de contrôler (i) les cinétiques de pH, (ii) le transfert entre compartiments, (iii) l'agitation du bol ainsi que (iv) la température à laquelle se déroulent les expérimentations (37°C). Les modèles multi-compartimentaux ont en commun de reconstituer séparément chaque étage de la digestion, permettant un meilleur contrôle du ratio bol/sécrétion digestives.



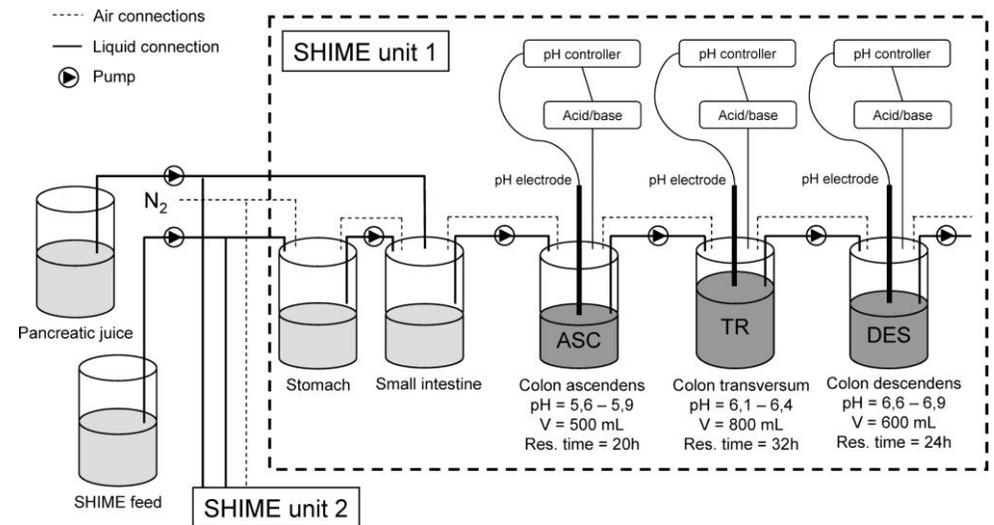
Digesteur dynamique mono-compartmental « DGM »  
(Mercuri et al., 2008 ; Whickam et al. 2012)



Digesteur dynamique mono-compartmental « Human Gastric Simulator » ou « HGS » (Kong et al., 2010)

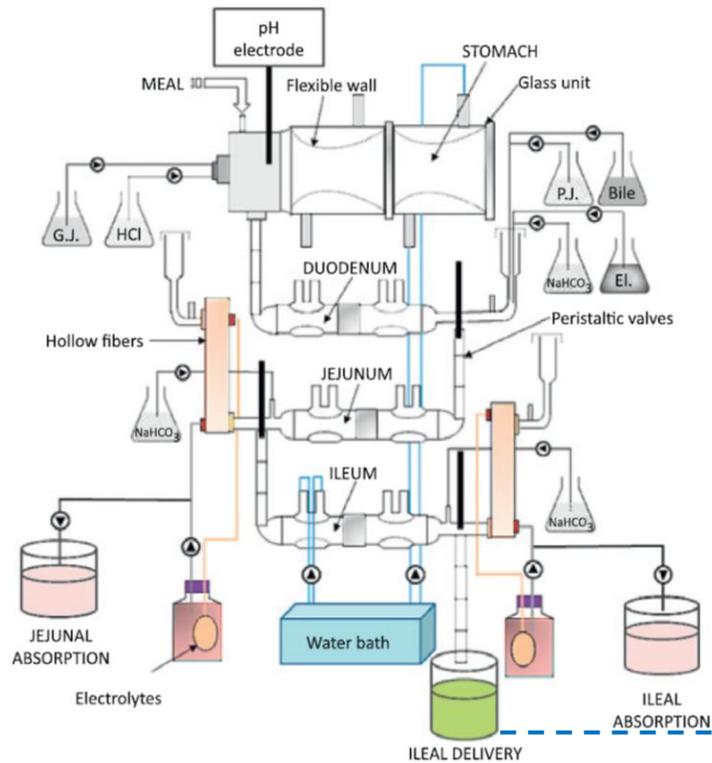


Digesteur dynamique bi-compartmental  
(Mainville et al., 2005)



Digesteur dynamique multi-compartmental encencementé  
« Simulators of the Human Intestinal Microbial Ecosystem » ou « SHIME »  
(Molly et al., 1993 ; Van den Abbeele et al., 2010)

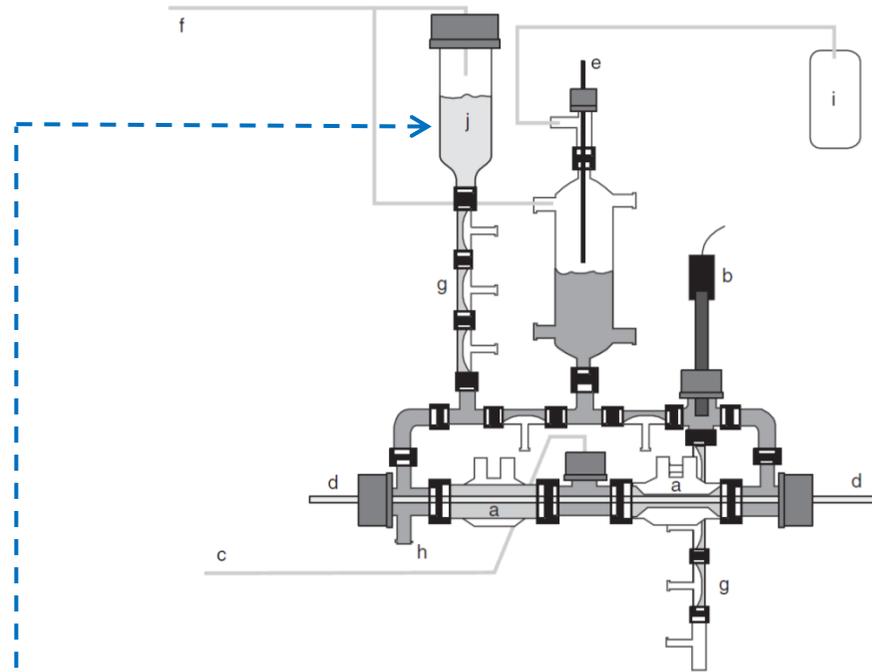
Figure 17 : Schémas des principaux dispositifs de digestion in vitro dynamiques actuellement utilisés (sélection)



Digesteur dynamique multi-compartmental «TIM-1 »

(Minekus et al., 1995)

G.J. : jus gastrique ; P.J. : jus pancréatique



Digesteur dynamique multi-compartmental encemencé «TIM-2 »

(Minekus et al., 1999 ; Venema et al., 2009)

(a) compartiments péristaltiques; (b) électrode de pH; (c) pompe alcalinisantes;  
 (d) circuit de dialyse à fibres creuses ; (e) capteur de niveau; (f) piquage pour arrivée N<sub>2</sub>;  
 (g) valves d'entrée/sortie; (h) point de prélèvement; (i) sortie de gaz; (j) stockage du digestat iléal

Figure 17 (suite) : Schémas des principaux dispositifs de digestion *in vitro* dynamiques actuellement utilisés (sélection)

Tableau 4 : Caractéristiques spécifiques à chacun des modèles de digestion *in vitro* dynamique présentés

Système	Nombre et nature des compartiments	Transit intestinal	Mélange du bol	Absorption intestinale	Microbiote intestinal	Références
<b>DGM</b>	<b>1</b> Estomac	Non	Pression sur les parois (eau) Piston pour l'évacuation du bol	Non	Non	Mercuri et al., 2008 ; Whickam et al. 2012
<b>HGS</b>	<b>1</b> Estomac	Non	Système mécanique sur les parois	Non	Non	Kong et al., 2010
<b>Mainville</b>	<b>2</b> Estomac Duodénum	Oui	Agitateurs magnétiques	Non	Non	Mainville et al., 2005
<b>TIM-1</b>	<b>4 + 2</b> Estomac Duodénum Jéjunum Iléon Côlon (couplage avec Tim-2)	Oui	Pression sur les parois (eau)	Oui	Oui (association avec TIM-2)	Minekus et al., 1995 ; Minekus et al., 1999
<b>SHIME</b>	<b>2 + 3</b> Estomac Intestin grêle Colon ascendant Colon transverse Colon descendant	Oui	Agitateur magnétiques	Non	Oui	Molly et al., 1993 ; Van den Abbeele et al., 2010

Bien que ces modèles tendent tous à représenter au mieux la digestion telle qu'elle se passe en réalité, leurs conceptions sont sensiblement différentes. En effet, des simplifications sont nécessaires afin de rendre possible la construction et l'utilisation de ces « machines ». Le Tableau 5 expose les limites de ces systèmes dynamiques ainsi que les pistes d'améliorations envisagées.

De même que pour les modèles « batch », il n'existe pas de consensus, ce qui rend délicate la comparaison des travaux utilisant des dispositifs différents. L'importance de la validation de ces modèles par corrélation avec des expérimentations *in vivo* est donc cruciale. Cette démarche est la plus à même d'attester qu'un jeu de données issu d'un outil approche bien ce qui se passe *in vivo*.

**Tableau 5 : Limites et pistes d'amélioration des modèles de digestion *in vitro* dynamiques (sélection)**

Limites	Pistes d'améliorations	Modèles présentés tenant compte de ces limitations	Références
Pas de prise en compte de la réponse de l'hôte	Combinaison modèles existants avec cellules intestinales humaines		Payne et al. (2012) Deat et al. (2009)
Pas de modélisation réaliste du péristaltisme et des forces mécaniques intervenant dans la déstructuration du bol	Amélioration de la qualité de l'agitation et prise en compte des contraintes mécaniques agissant sur le bol	DGM & HGS	Kong et al. (2010) Mercuri et al. (2008)
Pas de microbiote intestinal Pas de mucus intestinal	Intégration de la flore résidente dans l'intestin grêle et le côlon	TIM-2 et SHIME (côlon)	Booijink et al. (2010) Bogert et al. (2011) Macierzanka et al. (2014)
Pas de simulation de la partie bouche	Combinaison des modèles existants avec des dispositifs masticatoires		Woda et al. (2010) Anson et al. (2009) Blanquet et al. (2004)
Travaux s'appuyant sur la physiologie d'un adulte en bonne santé	Développement de modèles prenant en compte l'âge ou la pathologie		Blanquet et al. (2004) Dupont et al. (2009) Hawcutt & Smyth (2008) Vermeiren et al. (2011)
Significativité biologique des modèles	Mise en place d'études permettant la corrélation <i>in vitro/in vivo</i>	TIM-1 & 2 SHIME	Souliman et al. (2006) Venema et al. (2009)
Pas de suivi des métabolites produits	Métabolomique et marquage isotopiques des produits de digestion		Egert et al. (2007)