

Actualités

UN SYSTÈME DIGESTIF *IN VITRO* UNIQUE POUR CATALYSER LE DÉVELOPPEMENT DE STRATÉGIES NUTRITIONNELLES INNOVANTES



Le projet LABCOM MIMETiv (MI pour microbiote, MET pour métabolisme et iv pour *in vitro*), associant le laboratoire Microbiologie, Environnement Digestif, Santé (MEDiS, UMR 454 INRAE / UCA) et la société Valbiotis, a un double objectif : (i) développer et valider un modèle gastro-intestinal humain *in vitro* unique intégrant le microbiote de l'intestin grêle et (ii) mieux comprendre les mécanismes d'action d'extraits végétaux, notamment en relation avec le microbiote intestinal, destinés à prévenir certaines maladies métaboliques.

Rencontre avec Stéphanie BLANQUET-DIOT, professeur, laboratoire Microbiologie, Environnement Digestif, Santé (MEDiS, UMR 454 INRAE / UCA), responsable scientifique du projet.

Pourriez-vous présenter le projet et son objectif ?

La stéatohépatite non-alcoolique (NASH) et la dyslipidémie sont des maladies métaboliques à forte prévalence, qui font toutes deux intervenir des altérations du métabolisme glucidique et lipidique, et sont associées à des perturbations du microbiote intestinal. Développer des stratégies nutritionnelles basées sur des extraits végétaux et permettant une prise en charge globale et préventive de ces pathologies, reste un enjeu fort. Dans ce contexte, l'objectif du projet LabCom est tout d'abord d'optimiser et valider le système gastro-intestinal *in vitro* ESIN (Engineered Stomach and Small Intestine) mis au point par l'UMR MEDiS. Ce nouveau système sera validé notamment grâce à des données cliniques obtenues par Valbiotis. MIMETiv permettra également à Valbiotis d'étayer ses connaissances sur le devenir de ses produits dans l'environnement digestif humain simulé (bioaccessibilité, métabolisme par le microbiote) et d'obtenir des éléments pertinents sur leur mode d'action.

Comment fonctionne le système ESIN ?

Le modèle ESIN est un système très complexe reproduisant l'estomac et l'intestin grêle humain (GUERRA et al., 2016) mis au point par l'UMR MEDiS. Il reproduit de façon dynamique, à partir de données *in vivo*, les principaux paramètres de la digestion tels que température, pH, temps de transit, sécrétions digestives et absorption des produits de digestion. Au cours du Labcom, deux fonctionnalités uniques seront ajoutées : la gestion de particules alimentaires de taille réelle et le microbiote au niveau de l'intestin grêle. Ces travaux permettront ainsi de développer, d'ici 2024, le système le plus complet au monde simulant le tractus digestif supérieur humain.

En quoi l'enrichissement d'ESIN avec le microbiote de l'intestin grêle constitue-t-il un enjeu de santé majeur ?

À ce jour, la plupart des données associant microbiote intestinal humain et pathologies digestives ou extra-digestives (dont les maladies métaboliques) ont été obtenues sur des échantillons

de selles, pour des raisons évidentes d'éthique (caractère invasif des prélèvements dans les compartiments digestifs). Or, on sait que le microbiote n'est pas le même tout au long du tractus digestif humain et que des pathologies comme NASH et dyslipidémie sont caractérisées par des altérations du métabolisme glucidique et lipidique, dont les sites majeurs de dégradation/absorption sont l'intestin grêle. Il est donc très pertinent de mieux appréhender le rôle dans ces pathologies d'un microbiote humain représentatif de celui présent dans l'intestin grêle. C'est ce que permettra de façon innovante le nouveau modèle ESIN.

Quelles sont les utilisations futures possibles ?

Une fois validé, ESIN viendra compléter la plateforme de simulation *in vitro* de l'environnement digestif de MEDiS. Ses potentialités sont multiples, puisqu'il permettra de suivre dans l'environnement digestif humain le devenir de tout intrant positif (ex : nutriment, probiotique, médicament...) ou négatif (ex : polluant

alimentaire ou pathogènes entériques) et ses interactions avec le microbiote de l'intestin grêle. Cela permet d'envisager des utilisations dans des domaines aussi divers que nutrition, santé, pharmacologie ou sécurité alimentaire. Les extraits végétaux testés au cours du projet seront licenciés par Valbiotis à une société permettant leur commercialisation, à l'image de TOTUM-63 et Nestlé dans le cadre du prédiabète.

Comment ce partenariat public-privé pourra-t-il être pérennisé ?

En accord avec les objectifs d'un Labcom, les deux partenaires pourront étendre leur collaboration à d'autres pathologies impliquant des perturbations du microbiote intestinal (ex : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin) ou d'autres populations cibles que l'adulte (ex : enfant ou personne âgée).

Ce projet est financé par l'Agence Nationale de la Recherche (projet ANR-22-LCV1-0003) dans le cadre de l'Appel à projets LabCom Édition 2022.