

ÉVALUATION DE LA PERMÉABILITÉ INTESTINALE DE NUTRIMENTS par le modèle *ex vivo* d'épithélium intestinal Caco-2

La biodisponibilité d'un composé se définit comme étant la fraction de la dose de ce composé administré qui atteint la circulation sanguine. Plus simplement, la biodisponibilité d'un nutriment présent dans un aliment correspond à son potentiel d'utilisation par l'organisme.

Dans le cas de l'alimentation par voie orale, la biodisponibilité va dépendre des caractéristiques physico-chimiques des nutriments (solubilité, polarité, hydrophobie, structure), de la quantité, des interactions avec d'autres substances nutritives, de la matrice...

Pour rejoindre la circulation générale, le composé doit traverser l'épithélium intestinal. Cette étape - appelée *absorption* - est une phase fondamentale du processus visant à mettre les nutriments à disposition de l'organisme.

Le test *ex vivo* que nous proposons permet d'évaluer la perméabilité intestinale d'un nutriment, c'est-à-dire sa capacité à traverser la paroi intestinale pour se rendre disponible dans la circulation sanguine.

Ce test offre donc la possibilité de déterminer si un composé d'intérêt traverse ou non la barrière intestinale tout en gardant ses propriétés biologiques, mais également de le comparer à un composé analogue ou bien encore d'estimer l'influence de différentes matrices sur la perméabilité d'une biomolécule.

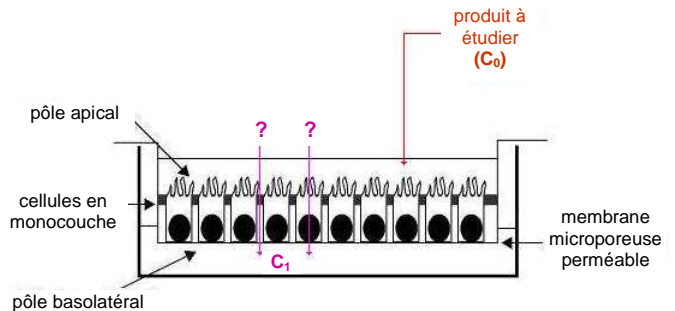
Ce test repose sur l'utilisation de cellules Caco-2, une lignée cellulaire humaine d'origine intestinale. Cultivées en monocouche, les Caco-2 se différencient pour former un épithélium mimant la barrière intestinale*. Les cellules expriment alors les caractéristiques morphologiques et fonctionnelles de l'épithélium intestinal (microvillosités, jonctions serrées, enzymes spécifiques...).

La possibilité de corréler cette étude aux valeurs attendues *in vivo* ; font de ce modèle cellulaire un système performant à faible coût pour l'étude préliminaire de la perméabilité intestinale.**

Principe de la méthode : dans notre modèle, les cellules Caco-2 sont cultivées dans une chambre de culture et reposent sur une membrane microporeuse permettant les échanges entre le compartiment supérieur représentant la lumière intestinale (pôle apical) et le compartiment inférieur représentant le milieu intérieur (pôle basolatéral).

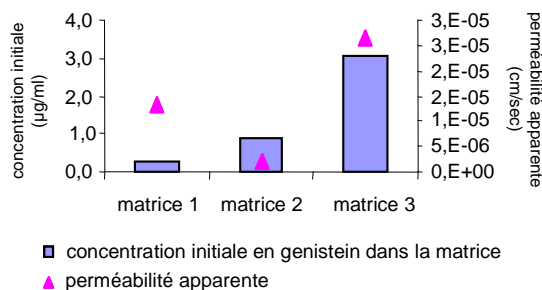
Les produits à étudier sont déposés au niveau de la surface apicale. Après incubation, l'analyse différentielle des contenus des deux compartiments permet de déterminer l'efficacité de transport du composé d'intérêt du pôle apical vers le pôle basolatéral ainsi que sa vitesse.

Le calcul du coefficient de perméabilité apparent permet de classer les molécules selon différents niveaux d'absorption attendus *in vivo* : *faiblement, moyennement et fortement absorbées*.**



C_0 : concentration de départ,
 C_1 : concentration en produit ayant traversé

Exemple d'application : comparaison de la perméabilité intestinale de la genistein (isoflavone de soja) incluse dans trois matrices différentes (résultats Nutrinov). Dosage de la genistein réalisé par HPLC.



Le modèle d'étude cellulaire prévoit une bonne perméabilité intestinale de la genistein dans les matrices 1 et 3. La matrice 1 demande cependant une plus faible concentration initiale de genistein pour parvenir à cet indice de *haute perméabilité intestinale*. La matrice 2 quant à elle ne permet qu'un très faible passage de la genistein au travers de la barrière épithéliale.

La matrice 1 semble donc être le meilleur compromis pour bénéficier d'une perméabilité élevée tout en nécessitant une faible concentration de principe actif au départ.

* Hildalgo I.J. et al. (1989) Characterization of the human colon carcinoma cell line (Caco-2) as a model for intestinal permeability. *Gastroenterology*.
** Artursson P., Karlsson J., (1991) Correlation between oral drug absorption in humans and apparent drug permeability coefficients in human intestinal epithelial (Caco-2) cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*