

et $\lambda/12$, où λ est la longueur d'onde considérée. Il s'ensuit que pour des fréquences élevées (courtes longueurs d'onde), le nombre de sommets du maillage se révèle souvent prohibitif. Ainsi, le maillage d'une pièce mesurant $3 \times 4 \times 2,5$ mètres avec des mailles cubiques de 0,5 centimètre de côté comporterait environ 240 millions de sommets, ce qui donnerait lieu à un système d'équations à 240 millions d'inconnues !

Il est possible de réduire l'ampleur de la tâche. En effet, des manipulations mathématiques permettent de donner à l'équation des ondes une formulation en termes d'intégrales où la fonction inconnue n'intervient plus que par les valeurs qu'elle prend sur la frontière du domaine de propagation (voir l'encadré page 45). Ainsi, pour une onde sonore se propageant dans un milieu ouvert où se trouve l'auditeur, seules interviennent dans l'équation intégrale les valeurs prises par la fonction inconnue sur la surface de l'auditeur.

Un calcul ramené à une surface finie

La résolution numérique de cette équation intégrale surfacique nécessite une écriture mathématique et une algorithmique sous-jacente plus complexes que les méthodes volumiques. Mais l'avantage est que seule la surface de l'objet soumis aux ondes doit être discrétisée, et non tout le volume de propagation. Dans le cas de la pièce de quelques mètres envisagée plus haut où est placé l'auditeur, on réduit ainsi le nombre d'inconnues de 240 millions à seulement quelques millions. Et de façon plus générale, comme la formulation intégrale ramène un problème posé dans tout l'espace (infini) à un problème posé sur une surface finie, sa résolution numérique est

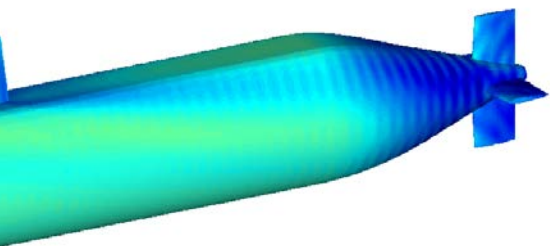
bien plus précise que celle de l'équation aux dérivées partielles.

Le développement de méthodes performantes pour résoudre numériquement ces équations intégrales a démarré un peu avant les années 2000 et est un champ de recherche encore très actif. Citons les noms de trois méthodes rapides adaptées aux problèmes de propagation d'ondes et aujourd'hui utilisées dans la recherche et l'industrie : les méthodes multipolaires rapides, inventées à l'université Yale par Leslie Greengard et Vladimir Rokhlin en 1988, la méthode des matrices hiérarchiques, inventée en 1999 par Wolfgang Hackbusch, de l'institut Max-Planck à Leipzig, et la *sparse cardinal sine decomposition*, que nous avons conçue en 2013.

Toutes ces méthodes permettent de réduire très sensiblement le temps de calcul et la mémoire nécessaires à la résolution de formulations intégrales pour la propagation des ondes, ce qui rend aujourd'hui le calcul numérique des HRTF accessible sur un ordinateur usuel. Typiquement, il faut compter une dizaine d'heures pour calculer tous les filtres HRTF avec une précision suffisante pour les applications.

Le calcul numérique des HRTF ouvre la voie à une meilleure compréhension du lien entre ce que perçoit un auditeur et ses détails morphologiques, en particulier les formes de ses oreilles et de sa tête. Il est facile, en utilisant le modèle numérique, de déformer les oreilles ou la tête d'un sujet virtuel, puis de construire une base de données exhaustive des formes possibles. On pourra alors proposer une famille de HRTF adaptées à chacun. Plus généralement, ces approches numériques aideront à améliorer la spatialisation sonore des casques de réalité virtuelle, mais aussi, pourquoi pas, les prothèses auditives ou les dispositifs de guidage de personnes malvoyantes.

Enfin, de l'autre côté du spectre, la généralité de l'outil mathématique développé le rend applicable à de nombreux autres problèmes de propagation d'ondes. Ainsi, le même logiciel et les mêmes algorithmes de calcul de HRTF permettent de simuler efficacement la propagation d'ondes sonores dans un théâtre, des ondes émises par un sonar en milieu aquatique (voir la figure ci-contre), des ondes radar (électromagnétiques) auxquelles cherche à échapper un avion furtif, etc. Un vaste champ d'applications ! ■



MyBino, un logiciel gratuit pour son 3D

L'équipe X-Audio du Centre de mathématiques appliquées de l'École polytechnique a développé un logiciel de rendu binaural gratuit, à destination des professionnels du son et du grand public. Issu d'une collaboration avec les ingénieurs du son du Conservatoire national de musique et danse de Paris (CNSMDP), cet outil permet de mixer et d'écouter des enregistrements sonores contenant jusqu'à 48 canaux avec un simple casque audio. Il a été conçu pour maximiser la sensation d'externalisation des sons, tout en réduisant le plus possible les artefacts de traitement audibles (www.cmap.polytechnique.fr/xaudio/mybino).

■ BIBLIOGRAPHIE

F. Alouges et M. Aussal, *The sparse cardinal sine decomposition and its application for fast numerical convolution*, *Numerical Algorithms*, vol. 70(2), pp. 427-448, 2015.

M. Aussal, *Méthodes numériques pour la spatialisation sonore, de la simulation à la synthèse binaurale*, thèse de doctorat, École polytechnique, 2014.

J.-C. Nédélec, *Acoustic and Electromagnetic Equations: Integral Representations for Harmonic Problems*, Springer, 2001.

D. R. Begault et L. J. Trejo, *3-D sound for virtual reality and multimedia*, rapport NASA/TM-2000-209606, 2000.

J. Blauert, *Spatial Hearing: The Psychophysics of Human Sound Localization*, MIT Press, 1997.

L'amertume sentinelle du système immunitaire

Robert Lee et Noam Cohen

Les récepteurs du goût amer ne se trouvent pas seulement sur la langue. Présents dans tout l'organisme, ils forment... une première ligne de défense contre les infections !

Imaginez votre pire rhume. Le nez complètement bouché, vous avez du mal à respirer. La pression sur les sinus est telle que votre tête semble sur le point d'éclater. Vous avez perdu l'odorat, et la nourriture a la saveur du carton. Au bord de la nausée, vous êtes dans un état pitoyable. À présent, imaginez que les symptômes, même s'ils s'estompent au bout d'une semaine, réapparaissent toujours. Vous n'arrivez jamais à vous en débarrasser. Jamais.

C'est malheureusement le lot des patients atteints de sinusite chronique – ou rhinosinusite chronique en jargon médical. Cette maladie du nez et des voies aériennes supérieures affecte environ 35 millions d'Américains. En Europe, 11 % des 15-75 ans sont concernés – selon une étude publiée en 2011 par le Réseau global européen sur l'allergie et l'asthme (GA²LEN) à partir d'un questionnaire posé dans 19 villes européennes –, avec des disparités selon les régions : seulement 7 % à Helsinki, en Finlande,

L'ESSENTIEL

- Les protéines qui détectent l'amertume sont présentes sur la langue, mais aussi dans des organes jamais en contact avec les aliments.
- Nommées récepteurs gustatifs, ces protéines déclenchent des mécanismes de défense ultrarapides qui tuent les bactéries.
- Stimuler ces récepteurs à l'aide de substances amères pourrait renforcer les défenses immunitaires naturelles et réduire notre dépendance aux antibiotiques.

© Science Source



LES RÉCEPTEURS DE L'AMERTUME,
présents sur les papilles
de la langue (*en orange*
sur cette section
de un millimètre),
interviennent aussi
dans la lutte
contre les bactéries.

■ LES AUTEURS



Robert J. LEE est professeur assistant au sein du service d'otorhinolaryngologie, chirurgie de la tête et du cou et du service de physiologie de la faculté de médecine Perelman à l'université de Pennsylvanie, aux États-Unis.

Noam A. COHEN est maître de conférences au sein du service d'otorhinolaryngologie de l'université de Pennsylvanie.

13% à Montpellier, et le maximum observé à Coimbra, au Portugal, avec 27%. Pour se soigner, nombre de personnes prennent des antibiotiques et des stéroïdes de manière prolongée. Si le traitement n'a aucun effet, ils subissent une intervention chirurgicale délicate, consistant à nettoyer les cavités sinusiennes infectées – une opération de plus en plus courante aujourd'hui à cause, semble-t-il, de la prise excessive d'antibiotiques qui diminue leur efficacité. Actuellement, aux États-Unis, une prescription d'antibiotique sur cinq est destinée à un patient souffrant de rhinosinusite. Cette maladie fait désormais partie d'un cercle vicieux contribuant à l'apparition de bactéries extrêmement dangereuses, tel le staphylocoque doré résistant à la méticilline.

Tel est le point de départ de notre histoire : nous voulons rompre ce cycle infernal. Comme de nombreux autres scientifiques, nous cherchons à comprendre les mécanismes de défense immunitaire que déploient les cellules épithéliales tapissant les parois internes des voies aériennes lors des infections respiratoires. Une personne inspire en moyenne plus de 10 000 litres d'air par jour, la plupart du temps par le nez. Cet air contient un nombre incalculable de bactéries, de champignons et de virus. Le nez est la première ligne de défense de l'appareil respiratoire. À chaque inspiration, particules de débris, virus, bactéries et spores fongiques y sont pris au piège. Pourtant, la plupart des gens vivent en respirant librement, sans souffrir d'aucune infection des voies respiratoires.

Nous aurions un agent jusque-là insoupçonné de cette immunité sur le bout de la langue – au sens propre. Celle-ci est en effet parsemée de protéines – nommées récepteurs gustatifs – qui non seulement

ce qui repousse les envahisseurs. Ensuite, les récepteurs déclenchent la libération, par des cellules, de monoxyde d'azote, qui tue les bactéries. Enfin, ils signalent à d'autres cellules de produire des protéines antimicrobiennes nommées défensines.

Plus surprenant encore, des chercheurs ont découvert ce type de récepteurs non seulement sur la langue et dans le nez, mais aussi ailleurs dans les voies respiratoires, de même que dans le cœur, les poumons, les intestins et d'autres organes. Avec d'autres scientifiques, nous pensons désormais que ces récepteurs font partie d'un système immunitaire inné différent de celui que l'on connaissait, fondé sur l'action d'anticorps et de cellules circulant dans l'organisme – et potentiellement plus rapide. En effet, des heures, voire des jours, sont parfois nécessaires pour produire des anticorps spécifiques contre des virus ou des bactéries. La réponse des récepteurs gustatifs, bien que d'action plus générale, moins ciblée sur des bactéries particulières, se produit, elle, en quelques minutes. Il s'agit là d'un véritable système d'alerte précoce.

Le goût du danger

On peut voir les récepteurs gustatifs comme des sentinelles qui réagissent aux substances pénétrant dans l'organisme. Sous cet angle, ils ont toute leur place dans le système immunitaire. À la surface des cellules formant les papilles gustatives de la langue, par exemple, les récepteurs déclenchent l'envoi au cerveau de signaux l'informant de la valeur nutritionnelle ou de la toxicité potentielle de la nourriture que nous mettons dans la bouche. La langue détecte cinq saveurs fondamentales : l'amer, le sucré, le salé, l'acide et l'umami (un terme emprunté au japonais, qui signifie savoureux et désigne le goût conféré aux aliments par un acide aminé, le L-glutamate, et divers nucléotides, présents en quantité dans des aliments tels que les sauces de poisson fermenté, la sauce soja, les champignons, les tomates mûres ou les épinards). Notre perception du goût agit ainsi comme le gardien du système digestif : elle fournit des informations sur les aliments que nous mangeons, nous permettant de décider si nous pouvons ou non les avaler.

Les récepteurs de l'amertume détectent la présence de poisons végétaux, notamment les alcaloïdes, une classe de molécules dont

**La réponse des récepteurs
de l'amertume contre
une invasion bactérienne
se produit en quelques minutes**

détectent les saveurs amères, mais aussi nous protègent des bactéries. Nos recherches ont montré que ces récepteurs, également présents dans le nez, déclenchent trois types de réponses contre les bactéries. D'abord, ils envoient des signaux qui activent le battement de cils (de minuscules protubérances) à la surface des cellules de la paroi nasale,

font partie la strychnine et la nicotine. Ces saveurs que nous qualifions d'amères sont souvent perçues comme désagréables par le cerveau, car l'évolution a sélectionné des récepteurs qui signalent des substances potentiellement dangereuses.

Prévenir ce type de danger est une clé de la survie, ce qui expliquerait pourquoi autant de récepteurs de l'amertume existent. Le sucré, le salé, l'acide et l'umami n'ont chacun qu'une seule sorte de récepteur. En revanche, au moins 25 types de récepteurs détectent les composés amers. Connus sous le nom de récepteurs de type 2, ou T2R, ils reconnaissent une grande variété de poisons, nous empêchant de les avaler – un avantage considérable, qui a probablement été sélectionné au fil de l'évolution.

Les premiers indices d'un rôle de ces récepteurs ailleurs que sur la langue sont apparus en 2009, lorsque des biologistes de l'université de l'Iowa ont découvert des

récepteurs T2R sur des cellules épithéliales qui tapissent les poumons. Une couche de mucus collant à la surface de ces cellules piège les microbes et les éléments irritants inhalés. Leur présence active les minuscules cils des cellules, lesquels se mettent alors à vibrer de façon synchrone, au rythme de 8 à 15 battements par seconde. Ces mouvements repoussent les éléments irritants vers la gorge, d'où ils sont soit avalés, soit recrachés. L'équipe américaine a découvert que les cils des cellules pulmonaires vibraient plus vite lorsque des composés amers stimulaient leurs récepteurs T2R, ce qui suggérait que ces récepteurs T2R aident les voies respiratoires à se débarrasser des substances inhalées potentiellement toxiques qui, dans la bouche, ont une saveur amère.

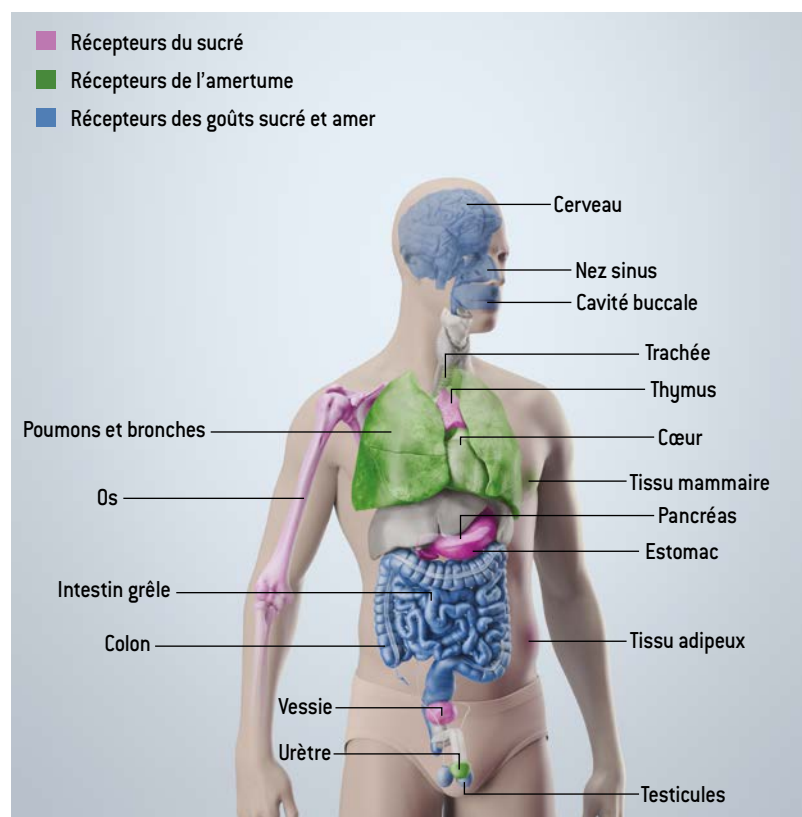
À peu près à la même époque, des chercheurs du Campus médical Anschutz de l'université du Colorado étudiaient des

récepteurs de l'amertume découverts dans le nez du rat, sur un type particulier de cellules réagissant aux agents irritants. Ils ont observé que ces cellules, dites cellules chimiosensorielles solitaires, deviennent plus actives lorsqu'elles détectent des molécules bactériennes nommées AHL (acyl-homosérine lactones). Ces molécules sont libérées par de dangereuses bactéries du groupe dit à Gram négatif (une technique de marquage, la coloration de Gram, distingue deux grands groupes de bactéries – à Gram négatif et à Gram positif – selon les caractéristiques de leur enveloppe) lorsque ces microbes forment des biofilms.

Les biofilms sont des communautés de bactéries telles que *Pseudomonas aeruginosa* qui se collent les unes aux autres en sécrétant une matrice protectrice, ce qui les rend 1000 fois plus résistantes aux antibiotiques que les bactéries moins organisées, et donc plus difficiles à éliminer. Les chercheurs du Colorado ont montré que les molécules AHL produites par un biofilm stimulent l'activité des cellules chimiosensorielles solitaires. Ainsi, pour la première fois, on observait qu'une substance spécifique des bactéries stimule des cellules portant des récepteurs de l'amertume. L'idée que ces récepteurs réagissent peut-être eux-mêmes aux envahisseurs extérieurs commençait à faire son chemin.

DES RÉCEPTEURS DU GOÛT DANS TOUT L'ORGANISME

Bien que leur nom provienne du rôle qu'ils remplissent sur la langue, les récepteurs de l'amertume et du sucré ont récemment été détectés sur de nombreux organes et tissus qui ne sont jamais en contact avec la nourriture. Dans au moins certaines de ces parties de l'organisme, en particulier les voies respiratoires, ces récepteurs gustatifs jouent un rôle important dans l'immunité.



Des super-goûteurs super-résistants

En 2011, intrigués par ces découvertes, nous avons commencé à rechercher des récepteurs gustatifs dans les cellules épithéliales du nez chez l'homme, en collaboration avec des experts du goût travaillant au Centre Monell des sens chimiques, à Philadelphie, une institution en matière de recherche sur l'odorat et le goût. Au départ, nos travaux n'étaient qu'un petit projet annexe visant à déterminer si nous pouvions localiser des récepteurs de l'amertume dans les cellules nasales, comme l'avait fait l'équipe de l'Iowa dans les poumons. Mais cette étude est vite devenue l'objet de toute notre attention lorsque nous nous sommes aperçus que des récepteurs gustatifs affectaient peut-être la sensibilité de certaines personnes à la rhinosinusite.

Au cours de l'étude, nous nous sommes intéressés à un récepteur de l'amertume en particulier : T2R38, le plus connu de la

famille T2R. Il existe plusieurs variants de la protéine humaine T2R38, dus à de légères différences (des polymorphismes) dans la séquence du gène qui code la protéine. Nous avons découvert que les variants les plus communs de ce récepteur sont présents dans les cils tapissant le nez et les sinus.

La découverte de cette variabilité inter-individuelle nous a conduits à explorer comment les différentes formes du récepteur T2R38 influent sur le comportement

des cellules du sinus et du nez. En particulier, deux formes ont un effet très différent sur le goût lorsqu'elles sont présentes sur la langue : l'une est un détecteur de goût très sensible, l'autre pas du tout. Environ 30 % des personnes de type caucasien héritent de deux copies du gène codant le variant insensible (une de chaque parent) ; elles se révèlent être des « non-goûteurs », c'est-à-dire ne réagissant pas à certains composés amers. Environ 20 % des personnes

de type caucasien sont dotées de deux copies du gène codant le variant très sensible de T2R38, et perçoivent ces mêmes composés comme extrêmement amers ; on les nomme des « super-goûteurs ». Les individus portant un exemplaire de chaque gène se situent entre ces deux extrêmes.

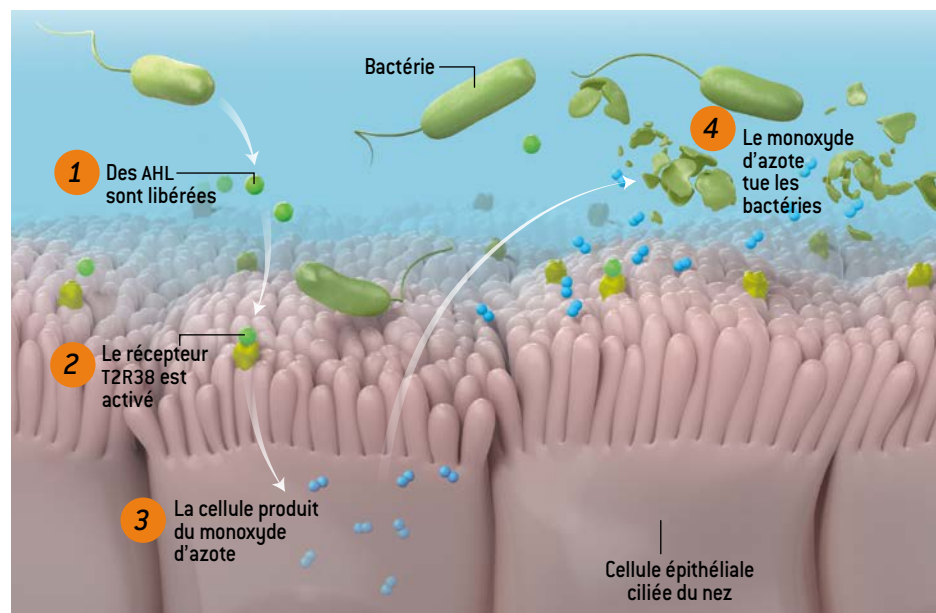
En examinant des tissus prélevés lors d'interventions chirurgicales dans les sinus et le nez, nous avons comparé le comportement de cellules nasales présentant

L'AMERTUME AU SECOURS DES VOIES RESPIRATOIRES

Les cellules qui tapissent les voies respiratoires humaines interviennent dans la défense de l'organisme contre les invasions bactériennes. Deux types cellulaires en particulier utilisent les récepteurs de l'amertume de différentes façons pour détecter et repousser les intrus.

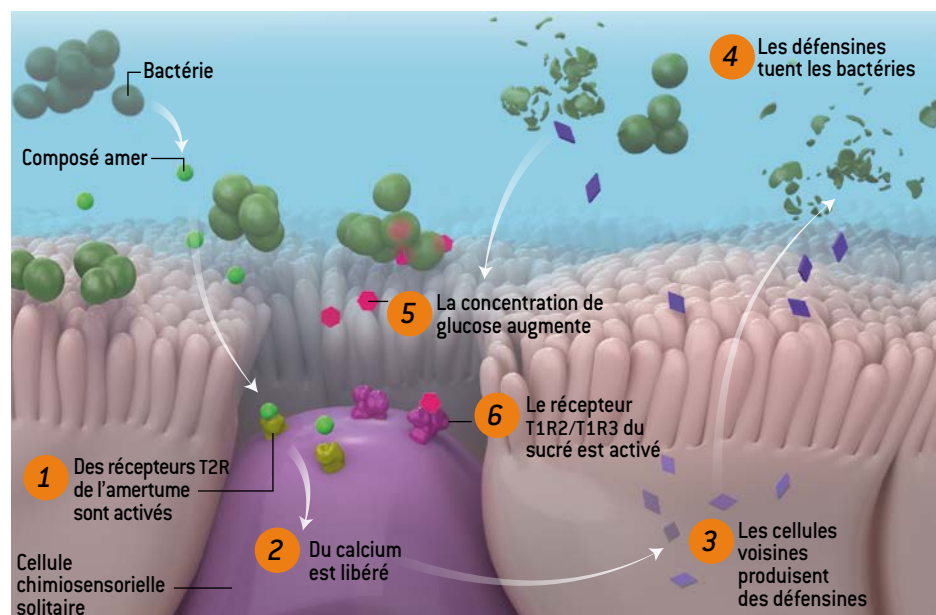
UNE RÉACTION À FLEUR DE PEAU

Lorsque les bactéries à Gram négatif infectent le nez, elles libèrent des composés nommés acyl-homosérine lactones ou AHL (1). Ces molécules sont détectées par une classe de récepteurs de l'amertume, les T2R38, à la surface des cils vibratiles qui coiffent les cellules des parois internes du nez (2). Ces cellules – les cellules épithéliales du nez – répondent à la détection des AHL en libérant du monoxyde d'azote (3). Ce gaz diffuse jusqu'aux bactéries et les tue (4). Les cils se mettent aussi à vibrer, chassant les bactéries.



DÉFENSINES À LA RESCousse

D'autres cellules, dites chimiosensorielles solitaires, portent à la fois des récepteurs de l'amertume (T2R) et du sucré (T1R2/T1R3). Les bactéries infectieuses libèrent un composé que des récepteurs de l'amertume détectent à la surface d'une de ces cellules (1). En réaction, la cellule libère du calcium (2) qui signale aux cellules voisines de produire des protéines, les défenses (3). Celles-ci endommagent et tuent les bactéries (4). La concentration en substances sucrées, tel le glucose, augmente alors (5), car les bactéries ne s'en nourrissent plus. Des récepteurs du sucré détectent le glucose (6) et réduisent l'activité des récepteurs de l'amertume.



l'une ou l'autre de ces deux formes de la protéine (nous avons déterminé quel type les cellules exprimaient en séquencant leurs gènes). Afin d'activer les récepteurs, nous avons exposé les cellules à un composé, le phénylthiocarbamide, souvent utilisé pour les tests gustatifs du récepteur T2R38. Et nous avons constaté que contrairement aux cellules des patients non goûteurs, celles des super-goûteurs produisaient du monoxyde d'azote en quantité.

Cette découverte allait elle aussi dans le sens d'un lien entre goût et immunité. Le monoxyde d'azote combat les bactéries de deux façons lorsque celles-ci atteignent les voies respiratoires. Il stimule les cellules de ces voies pour accroître la fréquence de battement des cils ou il tue directement les bactéries. Les molécules de monoxyde d'azote formant un gaz, elles ont la capacité de se répandre rapidement en dehors des cellules qui tapissent les voies respiratoires et d'atteindre le mucus, puis les bactéries. Une fois à l'intérieur, elles endommagent membranes, enzymes et ADN. En général, nos sinus produisent de grandes quantités de monoxyde d'azote qui se propagent *via* les voies respiratoires, ce qui contribue à éviter les infections.

Ces deux modes d'activité antibactérienne nous ont amenés à penser que certaines versions du récepteur T2R38 altéreraient peut-être la sensibilité des personnes aux infections respiratoires aiguës. Et en effet, au laboratoire, nous avons découvert que le monoxyde d'azote produit par les cellules nasales de super-goûteurs au cours de l'activation du récepteur T2R38 accélérerait les battements ciliaires et tuait davantage de bactéries que les cellules nasales issues d'individus non goûteurs.

Nous avons aussi constaté que les molécules bactériennes AHL (ces molécules qui activent les cellules chimiosensorielles nasales chez la souris) activent directement les récepteurs humains T2R38. Les cellules nasales de super-goûteurs détectent l'AHL par l'intermédiaire des récepteurs T2R38 et produisent du monoxyde d'azote, contrairement aux cellules des non-goûteurs. Ces propriétés font des cellules des super-goûteurs de meilleures tueuses de bactéries productrices d'AHL que ne le sont celles des non-goûteurs. À partir de ces

Les cellules nasales des super-goûteurs éliminent mieux certaines bactéries que celles des non-goûteurs

Sinusite chronique : plusieurs facteurs ?

La piste des récepteurs de l'amertume n'est pas la seule envisagée pour expliquer cette pathologie. Certaines hypothèses favorisent un facteur environnemental – la colonisation du nez par un champignon ou une bactérie, une inflammation chronique due à une modification des microbes qui peuplent la cavité nasale. D'autres (dont celle des récepteurs gustatifs) penchent pour un défaut de la première ligne de défense du système immunitaire, la barrière immunitaire innée. Il est probable que les deux facteurs contribuent. *

observations, nous avons conclu que les cellules épithéliales des voies respiratoires utilisent le récepteur d'amertume T2R38 pour détecter une activité bactérienne et activer les défenses immunitaires.

Depuis la découverte du récepteur T2R38 dans les cils des cellules épithéliales nasales humaines, notre compréhension du rôle des récepteurs gustatifs du nez s'est encore améliorée. Des récepteurs similaires à ceux détectés chez la souris sont aussi présents sur des cellules chimiosensorielles solitaires du nez humain. Ces cellules sont dites solitaires, car bien que dispersées dans toute la cavité nasale, elles ne représentent qu'environ 1 % des cellules de la région. Elles portent à la fois des récepteurs de l'amertume T2R et du goût sucré, T1R2/T1R3. Nous avons observé que lorsque les récepteurs T2R de ces cellules sont stimulés, elles envoient un signal aux cellules environnantes, les incitant à libérer, dans le mucus des voies respiratoires, des protéines antimicrobiennes nommées défensines. Ces molécules ont la capacité de tuer de nombreuses bactéries pathogènes, y compris *Pseudomonas aeruginosa* et le staphylocoque doré résistant à la pénicilline.

Une première arme immédiate

Quant aux récepteurs du goût sucré, ils stoppent l'activité des récepteurs de l'amertume lorsqu'ils sont stimulés, ce qui empêche les cellules de libérer trop de défensines. D'autres équipes avaient déjà repéré des récepteurs du goût sucré dans d'autres régions de l'organisme. Dans le pancréas, notamment, ces récepteurs détectent le sucre dans le sang et activent la production d'insuline, laquelle régule la concentration sanguine de glucose. Notre travail sur les cellules nasales, cependant, a mis en évidence le rôle conjoint et opposé des récepteurs de l'amertume et du sucré au sein d'une même cellule.

Ces expériences suggèrent que les récepteurs du goût constituent un système d'alerte précoce de la défense immunitaire dans les voies respiratoires. Ils diffèrent

Les multiples rôles du récepteur du sucré

Les récepteurs de l'amertume ne sont pas les seuls agents du goût dont le rôle se révèle bien plus vaste que la perception d'une saveur. Depuis quelques années, les découvertes dans ce sens s'accumulent concernant le récepteur du sucré.

La perception du goût sucré est réalisée en bouche grâce à un récepteur qui signale la présence de nutriments riches en énergie. Ce récepteur unique, identifié au début des années 2000, est composé de l'association de deux sous-unités appelées T1R2 et T1R3. Il détecte les composés sucrés, tels les sucres naturels (saccharose, fructose, glucose), les édulcorants de synthèse (saccharine, aspartame, cyclamate, sucralose) ou naturels (extraits de la stévia, du fruit du moine) et certaines rares protéines au goût sucré très intense (brazzéine, thaumatococine, monelline).

De façon inattendue, après sa découverte dans les bourgeons du goût, le récepteur T1R2/T1R3 a été mis en évidence dans de nombreux tissus et organes, en dehors de la bouche – notamment l'intestin, le pancréas, la vessie, mais aussi le cerveau, les tissus adipeux, le cœur, l'épithélium respiratoire nasal et les reins. Le récepteur est même présent dans certains globules blancs (les lymphocytes B).

Bien que son rôle physiologique reste à établir dans de nombreux tissus, diverses études ont déjà révélé une grande variété de fonctions. Au sein du pancréas et des tissus du tractus gastro-intestinal, le récepteur du goût sucré est impliqué dans la détection du

glucose, la régulation de l'expression d'un transporteur de glucose, la cinétique de libération de l'insuline et le maintien de l'équilibre (l'homéostasie) glucidique. Dans la vessie, le récepteur T1R2/T1R3 contribuerait aux contractions de cet organe lors de la miction. On observe aussi que des souris génétiquement privées du récepteur T1R2/T1R3 ont des adipocytes plus petits – ces cellules qui stockent l'énergie sous forme de graisse. Cela suggère que le récepteur interviendrait dans la régulation du stockage de l'énergie. Le récepteur du goût sucré dans le cerveau, enfin, semble impliqué dans la détection du glucose; il permet probablement d'adapter au mieux le cerveau en cas de d'irrigation sanguine insuffisante.

Toutes ces découvertes ouvrent de nouvelles perspectives, notamment pour utiliser le récepteur du goût sucré comme cible thérapeutique dans le traitement de l'obésité et du diabète de type 2. Dans de nombreux cas, le rôle physiologique du récepteur au goût sucré reste à démontrer. Cependant, la stimulation excessive du

LE FRUIT DU MOINE, issu d'une plante grimpante du sud de la Chine nommée *Siraitia grosvenorii*. L'impact de cet édulcorant naturel sur le fonctionnement du récepteur du sucré reste à déterminer.

récepteur par les édulcorants, qu'ils soient naturels ou non, est soupçonnée d'être à l'origine d'un dérèglement de notre contrôle métabolique pouvant conduire à l'obésité ou au diabète de type 2.

D'autres interrogations concernent la fertilité masculine. Récemment, la sous-unité T1R3 (en l'absence de T1R2) a été observée dans les organes reproducteurs mâles et les spermatozoïdes humains. Chez la souris, une étude a montré que lorsqu'on inhibe la sous-unité T1R3 à l'aide d'une molécule, les souris mâles deviennent stériles et subissent des changements pathologiques de leurs organes reproducteurs. Or certains herbicides largement utilisés en agriculture sont connus pour se comporter comme des inhibiteurs du récepteur humain du goût sucré. Les herbicides perturberaient-ils la fertilité masculine par ce biais ?

Les récepteurs du goût ont probablement encore beaucoup à nous révéler.

– **Loïc Briand**

Directeur de recherche Inra au Centre des sciences du goût et de l'alimentation, à Dijon

des protéines de détection précoce les mieux connues, les récepteurs de type Toll ou TLR. Ces protéines activent elles aussi une réponse immunitaire lorsqu'elles sont stimulées par certaines molécules bactériennes, comme cela semble être le cas avec les récepteurs T2R. Mais avec une différence de taille : certaines réponses des TLR – par exemple l'activation de la production d'anticorps destinés à marquer les envahisseurs en vue de leur destruction – sont beaucoup plus lentes et s'étalent sur des heures, voire des jours entiers. En revanche, les récepteurs T2R38 et leurs cousins détecteurs d'amertume déclenchent des réponses en quelques minutes, voire quelques secondes. Ces récepteurs du goût seraient en quelque sorte une première arme, déjà chargée et prête à tirer, du système immunitaire : ils joueraient un rôle primordial au tout début de l'infection en déclenchant une réaction immédiate. D'autres récepteurs immunitaires prendraient le relais en cas d'infection prolongée, rassemblant les troupes lorsque la première réponse n'a pas été suffisante.

Des personnes vulnérables

Le fait que les variants génétiques des récepteurs de l'amertume soient si nombreux rend leur rôle dans l'immunité encore plus intrigant. La plupart des 25 récepteurs présentent des variations génétiques qui augmentent ou diminuent leurs capacités. Les personnes qui en sont dotées sont ainsi plus ou moins sensibles aux substances amères. Si la réaction à l'amertume est bien l'une des composantes de la réponse



© Thanon_P/Shutterstock.com

immunitaire face aux invasions bactériennes, ces mêmes variations génétiques devraient se traduire par des différences dans la façon dont les gens combattent les infections. Un récepteur de l'amertume qui produit une forte réponse protégerait mieux contre les infections qu'un récepteur déclenchant une faible réponse, lequel accroîtrait la susceptibilité aux maladies infectieuses.

Nous avons commencé à tester cette hypothèse sur des personnes et nos premiers résultats suggèrent qu'elle est correcte. Les millions de patients atteints de rhinosinusite chronique constituent une population tout indiquée pour ce test, d'autant plus que ce groupe a besoin d'aide. Lorsqu'elles répondent à un questionnaire sur leur qualité de vie, les personnes souffrant de rhinosinusite obtiennent des scores bien plus mauvais que les patients atteints de plusieurs maladies pulmonaires ou cardiaques. De plus, elles ont tendance à développer de graves infections pulmonaires ou d'autres pathologies des voies respiratoires telles que l'asthme.

Nous avons examiné des cultures microbiennes produites à partir de prélèvements effectués sur des personnes atteintes de sinusite chronique. Ces cultures ont révélé que si les super-goûteurs ne sont pas immunisés contre les rhinosinusites, ils souffrent beaucoup moins que les non-goûteurs d'infections nasales dues à des bactéries à Gram négatif. Cela paraît logique, car celles-ci produisent des AHL, ces molécules qui, en activant les récepteurs, conduisent les cellules à libérer du monoxyde d'azote, létal pour les microbes. En revanche, contre des bactéries ne produisant pas ces molécules, ce mécanisme de défense ne peut fonctionner.

D'autres essais cliniques sont aussi en faveur d'un rôle des récepteurs T2R38 dans la sensibilité aux sinusites. Deux études menées dans notre groupe montrent que les personnes dotées de deux copies du variant super-goûteur du gène codant T2R38 sont moins susceptibles de contracter de graves rhinosinusites que les patients ayant deux copies du variant non-goûteur, ou même que ceux portant une copie de chaque variant. Une étude de l'otorhinolaryngologiste Martin Desrosiers, du Centre hospitalier de l'université de Montréal, et de ses collègues a par ailleurs vérifié que le variant non-goûteur est plus souvent détecté chez les patients atteints d'une rhinosinusite chronique que chez les personnes en bonne

santé. Ces chercheurs ont de plus montré que la gravité de la rhinosinusite est associée à des variants de deux autres types de récepteurs T2R, nommés T2R14 et T2R49.

Dans les organes autres que le nez, les liens entre récepteurs du goût et immunité commencent à apparaître. En 2014, une étude a montré qu'en présence de bactéries *Escherichia coli* pathogènes, les cellules chimiosensorielles des voies urinaires stimulent la prostate *via* des récepteurs T2R, ce qui libère l'urine. S'agirait-il d'un mécanisme d'expulsion des bactéries? Une autre étude récente a montré que les globules blancs – des acteurs clés du système immunitaire – détectent aussi les molécules AHL des bactéries du genre *Pseudomonas* à l'aide de récepteurs T2R38.

La piste du chou de Bruxelles

À présent, nous examinons si des composés chimiques qui activent les récepteurs T2R fonctionneraient comme médicaments contre la rhinosinusite en déclenchant une réponse immunitaire plus forte susceptible d'éliminer les bactéries. Ainsi, les nombreux composés amers présents dans la nourriture pourraient avoir des fonctions thérapeutiques. Citons les humulones et les lupulones – des acides présents dans la bière à base de houblon –, les isothiocyanates des légumes verts tels que les choux de Bruxelles, et les substances amères des agrumes, telle la limonine. Une étude a notamment montré que l'absinthine, le principe amer de l'absinthe, stimule les récepteurs T2R des cellules chimiosensorielles solitaires. Au laboratoire, nous travaillons sur plusieurs mélanges qui pourraient avoir une action thérapeutique. De nouveaux traitements à base de composés amers permettront peut-être un jour de combattre les infections sans recourir aux antibiotiques.

Le goût ou l'analyse génétique des récepteurs T2R pourraient aussi être utilisés pour prédire la sensibilité aux infections. Les variations naturelles au sein de ces récepteurs gustatifs aideraient à répondre à l'éternelle question : pourquoi certaines personnes sont-elles sujettes aux infections respiratoires tandis que d'autres semblent ne jamais tomber malades? Élucider le problème grâce aux récepteurs de l'amertume serait une victoire particulièrement... savoureuse. ■

■ BIBLIOGRAPHIE

R. J. Lee et N. A. Cohen, **Taste receptors in innate immunity**, *Cellular and Molecular Life Sciences*, vol. 72(2), pp. 217-236, 2015.

R. J. Lee et al., **Bitter and sweet taste receptors regulate human upper respiratory innate immunity**, *Journal of Clinical Investigation*, vol. 124(3), pp. 1393-1405, 2014.

N. D. Adappa et al., **The bitter taste receptor T2R38 is an independent risk factor for chronic rhinosinusitis requiring sinus surgery**, *International Forum of Allergy & Rhinology*, vol. 4(1), pp. 3-7, 2014.

S. C. Kinnamon, **Taste receptor signaling – From tongues to lungs**, *Acta Physiologica*, vol. 204(2), pp. 158-168, 2012.

Pergélisol et climat

Les chiffres

de la menace

