

■ 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 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

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.

