

Deux nouveautés pour les amoureux des mathématiques !

Mathématiques et Mystères

De Jean-Paul Delahaye

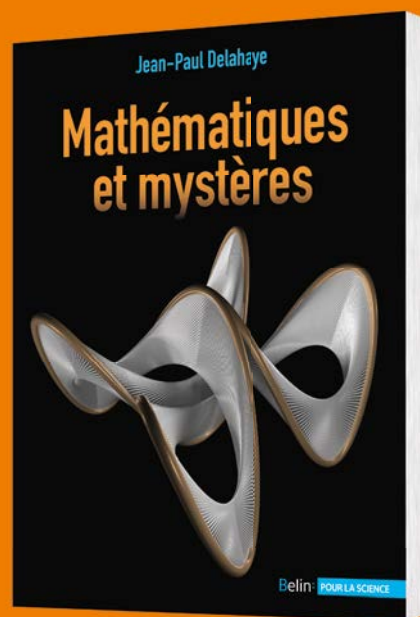
Conjectures, paradoxes, objets ou situations aux propriétés bizarres... Les mathématiciens explorent des sujets aussi passionnants que déconcertants.

En partenariat avec **POUR LA SCIENCE**

Derniers livres parus du même auteur :

Merveilleux nombres premiers

La logique, un aiguillon pour la pensée



18,5 x 24,5 cm - 224 pages - 25 €



15 x 22 cm - 224 pages - 19 €

Le choix du meilleur urinoir

Et 19 autres problèmes amusants qui prouvent que les maths servent à quelque chose !

De Jérôme Cottanceau

Des réponses avec un brin de mauvaise foi et beaucoup de second degré, mais accessible à tous, à LA grande question : mais à quoi ça sert, les maths ?

LA référence pour décrypter l'arbre du vivant, entièrement actualisé !

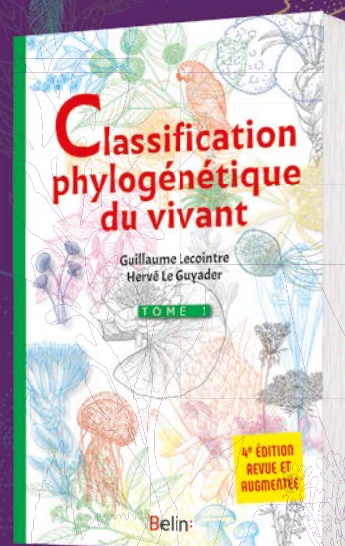
La classification phylogénétique du vivant

Tome 1 - 4^e édition

De Guillaume Lecointre et Hervé Le Guyader

Cette nouvelle édition d'un livre devenu une référence, véritable incursion dans l'arbre du vivant, a été profondément remaniée et actualisée. Ce tome 1 compte 13 arbres, des bactéries aux angiospermes.

Tome 2 à paraître en 2017 : en 16 arbres, l'ensemble des animaux (métazoaires).



18 x 28 cm - 584 pages - 43 €

Belin:

Inscrivez-vous à la newsletter sciences sur
editions-belin.com

Ces démangeaisons qui nous rendent fous

Stephani Sutherland

Piqûre d'insecte, eczéma, urticaire, allergie... : les démangeaisons associées peuvent nous amener à nous gratter jusqu'au sang. Les mécanismes physiologiques en jeu se dévoilent et révèlent des liens avec ceux de la douleur.

Au début, ce n'était qu'une petite rougeur sur le mollet de Nicole Burwell, une femme de quarante ans. Elle était apparue à la fin d'un voyage à Las Vegas avec son fiancé, vers la fin de l'été 2010. «Ce petit point rouge sur ma jambe me démangeait énormément, mais ça ne ressemblait pas à une piqûre de moustique. Il n'y avait pas de papule, pas de saillie», explique-t-elle. Elle prit alors un antihistaminique, de la diphénhydramine disponible sans ordonnance, et dormit pendant les quatre heures du trajet en voiture pour rentrer à Claremont, en Californie. Au réveil, la démangeaison était toujours là. Au cours de la semaine suivante, la rougeur s'est amplifiée, tout comme la démangeaison.

Nicole est donc allée consulter son médecin. L'éruption s'était alors étendue aux deux jambes. Les trois années suivantes, Nicole a lutté contre une éruption pénible qui se déplaçait sur son corps, couvrant les bras et les jambes, les mains, le torse et le dos. Ce n'était pas beau à voir, mais le plus gênant, c'était les démangeaisons.

«J'étais anéantie. Je ne pouvais pas rester assise tranquillement ; je n'arrivais à me concentrer sur rien. J'en devenais folle !», explique Nicole. Elle a mis en place une routine quotidienne. Après sa journée de travail, elle rentrait dans son appartement climatisé, se déshabillait, prenait deux comprimés de diphénhydramine et se préparait un mélange de bourbon et de Diet 7Up. «Je rentrais et je pleurais, tellement ça me démangeait». Nicole gardait des packs de glaçons sous la main afin de calmer les démangeaisons suffisamment pour pouvoir s'endormir.

Nicole Burwell n'est pas la seule : on estime que un quart des adultes souffriront de démangeaisons durant plus de six semaines au cours de leur vie. Les démangeaisons chroniques peuvent être dues à l'une des pathologies formant une longue liste : des maladies de la peau telles que l'eczéma ou le psoriasis, l'insuffisance rénale, une lésion nerveuse due à un herpès ou au diabète, des acariens creusant des galeries dans la peau, une réaction allergique à un

L'ESSENTIEL

- Des formes chroniques de démangeaison apparaissent souvent sans cause apparente.
- Une piqûre d'insecte ou une atteinte cutanée similaire amènent des cellules immunitaires à produire de l'histamine, un composé pouvant entraîner des démangeaisons intenses.
- L'identification de pruritogènes (substances induisant des démangeaisons) non histaminiques et une meilleure connaissance des liens entre démangeaison et douleur suscitent l'espoir de nouveaux traitements pour les cas tant aigus que chroniques.

© Brian Stauffer



médicament, une grossesse... Les démangeaisons provoquent parfois une grave infirmité et vont même jusqu'à pousser certaines personnes au suicide. Cependant, pour la plupart des médecins, elles ne sont encore qu'une nuisance. « Nous commençons tout juste à constater que les démangeaisons constituent vraiment un énorme problème pour beaucoup de gens », estime Ethan Lerner, chercheur et dermatologue à l'hôpital général du Massachusetts.

Les démangeaisons ne se valent pas toutes. Lorsqu'elles sont aiguës, elles ont une importante fonction : elles font office de sentinelle contre les dangers des insectes rampants et des plantes vénéneuses, que nous écartons en nous grattant (*voir l'encadré page 36*). Jusqu'à récemment, les chercheurs ne savaient pas bien comment cette sensation exaspérante est engendrée par des substances irritantes au niveau de la peau. Un mystère plus grand encore entoure les formes chroniques de démangeaison, telle celle de Nicole Burwell. Dernièrement, toutefois, les scientifiques ont avancé dans la compréhension de ce mal, ce qui leur laisse entrevoir des traitements contre les démangeaisons chroniques et aiguës. En particulier, ils ont découvert, sur des terminaisons nerveuses de la peau, de nouveaux récepteurs moléculaires qui détectent la présence de pruritogènes (substances provoquant des démangeaisons). Les dernières découvertes montrent aussi qu'une partie du système nerveux est spécialement dédiée aux démangeaisons et qu'elle s'étend de la couche externe de la peau jusqu'aux centres nerveux supérieurs.

La forme de démangeaison la mieux connue est celle due à une simple piqûre de moustique. Après avoir prélevé son repas de sang, l'insecte laisse derrière lui des composés et des enzymes que notre système immunitaire reconnaît comme étrangers et déclenche ainsi une réaction là où la peau a été piquée. Des cellules immunitaires libèrent des cytokines, de minuscules messagers chimiques, qui amplifient la réaction immunitaire. Une petite irritation est ressentie au niveau de la peau, pas vraiment une démangeaison, mais suffisante pour que l'on se

gratte. Ce geste endommage la couche externe, protectrice, de l'épiderme. Des cellules immunitaires libèrent alors de l'histamine, une molécule pruritogène majeure, ainsi que d'autres composés ayant le même effet. L'histamine active des récepteurs présents sur les minuscules terminaisons des nerfs sensitifs de la peau, déclenchant ainsi la sensation familière de démangeaison.

■ L'AUTEURE



Stephani SUTHERLAND, docteur en neurobiologie, se consacre au journalisme

et à la communication dans le domaine des neurosciences. Elle réside en Californie.

Il n'y a pas seulement l'histamine

En fait, l'histamine se révèle jouer un rôle moins important dans les démangeaisons qu'on ne le pensait. Il y a encore une décennie, les récepteurs de l'histamine étaient les seuls « détecteurs » connus liés aux démangeaisons. Les médicaments antihistaminiques restent donc jusqu'à présent le traitement classique des démangeaisons, à côté des stéroïdes utilisés pour empêcher l'inflammation.

Toutefois, les chercheurs suspectent depuis longtemps que des composés autres que l'histamine déclenchent d'autres types de démangeaisons, principalement parce que les antihistaminiques sont inefficaces chez de nombreux patients. Les antihistaminiques sont utiles pour certaines réactions allergiques, mais pas pour la plupart des démangeaisons chroniques, explique Ethan Lerner. Les médecins augmentent peu à peu les doses, et le traitement ne fonctionne que parce qu'il endort ou engourdit la personne. C'est ce qu'a connu Nicole Burwell.

Pour trouver de nouveaux récepteurs liés à la démangeaison, des scientifiques sont allés à la quête de substances qui déclenchent des démangeaisons sans que l'histamine intervienne.

La première découverte fut le pois de Mascate (*Mucuna pruriens*), une plante servant d'ingrédient dans les poudres de poil à gratter vendues dans les magasins de farces et attrapes. « Au contact de la peau, l'histamine produit une pure sensation de démangeaison », explique Ethan Lerner. « Mais les patients souffrant d'eczéma décrivent une sensation de picotement ou de brûlure. C'est ce que provoque le pois de Mascate. »

**Le lien entre
démangeaison
et douleur**
se révèle bien plus
complexe qu'on
ne le pensait

CE QUI SE PASSE SOUS NOTRE PEAU

La démangeaison joue le rôle de sentinelle, qui nous alerte par exemple de la présence d'insectes ou de végétaux vénéneux. L'histamine, produite par une réaction immunitaire après une piqûre d'insecte, est une molécule bien connue pour entraîner des démangeaisons. Elle interagit avec un récepteur H1 présent sur un neurone de la peau **A** ; à son tour, H1 active un canal ionique, le récepteur TRPV1, qui s'ouvre. Cela déclenche l'activation du neurone et induit la sensation de démangeaison. On a découvert récemment une famille de récepteurs liés aux démangeaisons, notés Mrgpr. Ils réagissent par exemple à la chloroquine, un composé antipaludéen, et activent les neurones selon un mécanisme similaire **B**.

NEURONES DE DÉMANGEAISON

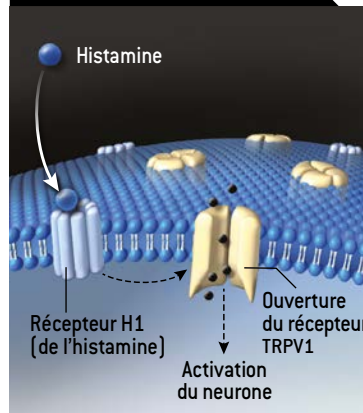
1 Facteurs déclenchants externes

Les piqûres d'insectes, des composés provenant de végétaux et d'autres substances déclenchent une réaction immunitaire.

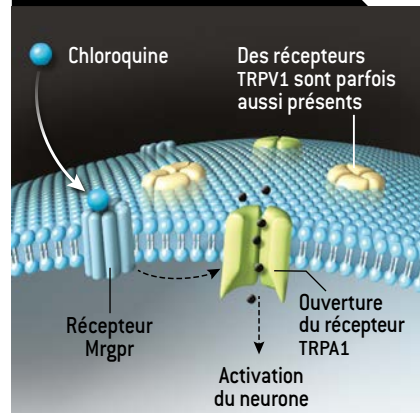
2 Facteurs déclenchants internes

Des mastocytes et d'autres cellules immunitaires réagissent à des agressions externes en libérant des pruritogènes, c'est-à-dire des composés provoquant des démangeaisons.

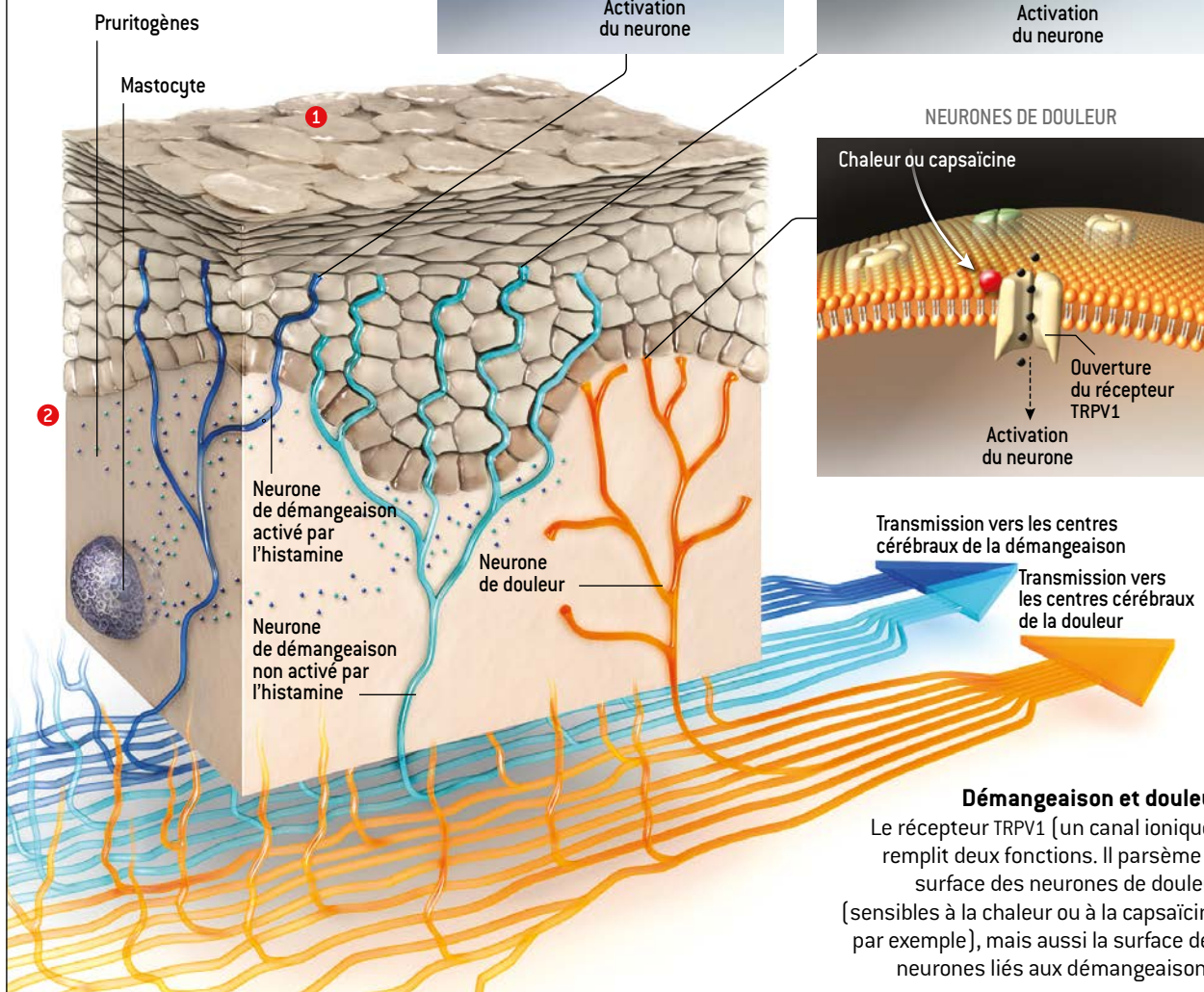
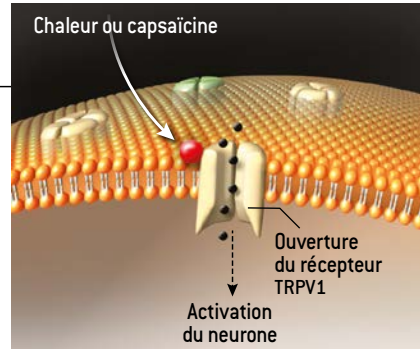
A Activation par l'histamine



B Activation non histaminique



NEURONES DE DOULEUR



Dans les années 1950, Walter Shelley, un pionnier de la recherche sur les démangeaisons, émit l'hypothèse que le facteur de démangeaison du pois de Mascate était une enzyme, une protéase qu'il nomma mucunaïne. En 2008, Ethan Lerner confirma cette intuition en découvrant que la mucunaïne active un récepteur nommé PAR2 (*Protease-Activated Receptor 2*), présent dans la peau et les cellules nerveuses. Certaines protéases, dont la mucunaïne, peuvent couper une minuscule partie de la protéine PAR2, ce qui active le récepteur.

L'apport du poil à gratter et de la chloroquine

Cette découverte a conduit à l'idée que des protéases et les fragments de peptides qu'elles produisent sont des médiateurs clés de la démangeaison, comme PAR2 et d'autres récepteurs. Les protéases sont très répandues, notamment dans la salive d'insectes et dans les sécrétions bactériennes, ce qui explique peut-être pourquoi les piqûres d'insectes et les infections démangent tant.

Le second indice permettant de trouver de nouveaux récepteurs intervenant dans les démangeaisons a été fourni par la chloroquine, un médicament contre le paludisme. Ce médicament prévient la maladie, mais provoque des démangeaisons. Cet effet secondaire, que les antihistaminiques sont impuissants à soulager, amène de nombreux Africains à risque à refuser la chloroquine. Mais cette molécule est devenue un précieux outil pour l'étude des démangeaisons.

En 2001, Xinzhong Dong, qui travaillait au laboratoire de David Anderson à l'institut de technologie de Californie, a découvert une famille de récepteurs, activés par des composés chimiques inconnus, nommés Mrgpr (pour *Mas-related G protein-coupled receptors*). Certains d'entre eux n'ont été trouvés que dans des neurones sensoriels, suggérant qu'ils détectent des stimuli externes, mais dont la nature restait un mystère.

Xinzhong Dong appliqua de la chloroquine sur des cellules contenant des Mrgpr, afin de voir si ces récepteurs interviennent dans les démangeaisons. Au cours de travaux présentés en 2009, Xinzhong Dong

(désormais à l'université Johns Hopkins) et David Anderson ont créé des souris transgéniques dépourvues de l'un des Mrgpr présents dans les cellules sensorielles, le récepteur MrgprA3. Les souris normales développaient une forte réaction de grattage au traitement par la chloroquine, mais pas les souris transgéniques dépourvues du récepteur. « En l'absence de MrgprA3, les animaux ne ressentent tout simplement pas la démangeaison. C'était cela notre percée », raconte Xinzhong Dong. Deux autres protéines de la famille des Mrgpr réagissant aux pruritogènes ont également été découvertes.

Ainsi, grâce à la chloroquine et au pois de Mascate, les chercheurs ont découvert

années 1960, les scientifiques ont compris que divers neurones sensibles à la douleur, qui détectent des stimuli potentiellement nocifs, se distinguent des autres neurones sensoriels. Certains sont spécialisés pour détecter la chaleur, d'autres le froid et d'autres encore la pression mécanique. Mais qu'en est-il des démangeaisons ? Des neurones sensibles à la douleur sont-ils impliqués ou existe-t-il des neurones spécialisés en démangeaison ? Et si oui, en existe-t-il de différents types ?

Selon Diana Bautista, il existe un lien intime entre les démangeaisons et la douleur. Quand la douleur d'une blessure en cours de guérison s'atténue, elle laisse dans son sillage une démangeaison, comme c'est le cas pour certains antalgiques, et la douleur produite lorsqu'on se gratte peut faire disparaître la démangeaison.

Certains ont donc émis l'idée qu'un stimulus faible (par exemple un pull en laine qui gratte) activerait les mêmes récepteurs et les mêmes cellules que ceux associés à la douleur, une activation légère induisant des démangeaisons et des stimuli plus puissants provoquant une douleur. Pourtant, aucune quantité d'histamine (ni de pois de Mascate ou de chloroquine) ne produit une douleur. Inversement, des stimuli douloureux ont pour effet des douleurs d'intensité variable, mais pas de démangeaisons. Par ailleurs, des neurones sensibles à la douleur sont présents bien au-delà de l'épaisseur de la peau, seul lieu du corps où sont ressenties les démangeaisons.

Au cours des dernières années, la théorie de l'intensité s'est effacée et la plupart des chercheurs étaient d'avis que la démangeaison est transmise par des nerfs et des récepteurs spécifiques. De plus, ils ont émis l'hypothèse de l'existence de très nombreux types de neurones sensibles aux démangeaisons, chacun détectant des stimuli différents. Ethan Lerner estime que la vraie question posée par le poil à gratter était la suivante : existe-t-il plus d'un type de démangeaisons, comme il existe plusieurs types de douleurs ? Selon lui, la réponse est oui.

En 2003, des chercheurs allemands et suédois ont cependant jeté le doute sur l'existence de neurones spécialisés dans

Des populations distinctes de neurones

véhiculeraient différents types de démangeaisons

les premiers nouveaux détecteurs liés à la démangeaison depuis la description des récepteurs de l'histamine, dans la seconde moitié du XX^e siècle. Cependant, comme l'explique Diana Bautista, de l'université de Californie à Berkeley, la question n'était pas d'identifier le récepteur sensible à la chloroquine ou au pois de Mascate, mais de découvrir ce qui, dans la peau, active les neurones de la démangeaison dans les cas de démangeaisons chroniques où l'histamine n'intervient pas. Les substances en question restent à déterminer.

Pour mieux comprendre les démangeaisons, les chercheurs étudient aussi la façon dont le système nerveux y réagit. Depuis les

les démangeaisons. Ils avaient découvert que des cellules nerveuses humaines, qui réagissent à l'histamine, sont également activées par la chaleur douloureuse et la capsaïcine, l'ingrédient qui donne aux piments rouges leur goût piquant. Cette double réactivité suggérait que des cellules nerveuses supposées liées aux démangeaisons contenaient le récepteur pour la capsaïcine, caractéristique des neurones sensibles à la douleur et nommé TRPV1 (*Transient Receptor Potential Vanilloid type 1*).

Des récepteurs de la douleur impliqués

Si des neurones associés aux démangeaisons contenaient le récepteur TRPV1 de détection de la douleur, comment pouvaient-ils être spécifiques des démangeaisons ? Allan Basbaum, de l'université de Californie à San Francisco, a trouvé qu'en dépit de sa réputation de récepteur pour la douleur, TRPV1 est également indispensable pour les démangeaisons induites par l'histamine. Le récepteur de l'histamine

se révèle fonctionner conjointement avec TRPV1 pour inciter les neurones à transmettre une impulsion électrique nerveuse, le « potentiel d'action ». D'autres agents de démangeaison, non histaminiques, compliquaient toutefois le tableau, car ils n'agissaient pas *via* TRPV1.

Pendant ce temps, Diana Bautista, qui a passé sa carrière à étudier les récepteurs TRP, recherchait les molécules qui transmettent les signaux de démangeaison non histaminiques. Les résultats d'Allan Basbaum, indiquant que TRPV1 intervient dans le déclenchement des démangeaisons induites par l'histamine, lui a fourni un indice : peut-être d'autres récepteurs TRP apparentés interviennent-ils dans d'autres types de démangeaisons ?

Elle s'est concentrée sur un autre récepteur associé à la douleur, TRPA1, qui détecte les composés chimiques inflammatoires et l'huile de moutarde. Elle a trouvé en 2009 que TRPA1 est nécessaire pour la démangeaison induite par la chloroquine. Diana Bautista et Xinzhong Dong ont alors décidé de collaborer, puis ont montré que les

récepteurs TRPA1 et MrgprA3 fonctionnent de concert pour que les neurones soient activés par la chloroquine. « Cette découverte a renforcé l'idée que des populations distinctes de neurones véhiculent différents types de démangeaisons », explique Diana Bautista. Cela a aussi donné une nouvelle piste pour un traitement potentiel des démangeaisons, qui consisterait à inhiber le récepteur TRPA1.

À ce stade, il y avait des études suffisamment nombreuses pour conclure que les récepteurs associés à la douleur sont également liés aux démangeaisons. Cependant, on ne savait toujours pas si des cellules sensorielles individuelles étaient spécialisées dans la transmission des démangeaisons ou si des cellules sensibles à la douleur pouvaient transmettre d'une façon ou d'une autre les deux types de stimuli. Xinzhong Dong s'est attaqué à la question en 2013. Son équipe a créé des souris transgéniques dépourvues des neurones présumés spécifiques des démangeaisons, à savoir ceux contenant le récepteur des démangeaisons nouvellement décrit,

les cités des sciences & de l'industrie

les conférences

À la Cité des sciences et de l'industrie Entrée libre dans la limite des places disponibles [les mardis à 19h]

cycle Ces coopérations inattendues dans le vivant

La coopération intervient à toutes les échelles du vivant, du monde microbien aux groupes d'animaux sociaux. Elle s'affirme aussi là où on ne l'attend pas...

- 10 janvier **L'exception humaine ?**
- 17 janvier **Quand les araignées tissent des liens**
- 24 janvier **La coopération microbienne, moteur de l'évolution**

programme complet sur cite.sciences.fr

Avec le soutien de **SCIENCE culture plus**

Pourquoi se gratte-t-on ?

Vous ressentez une démangeaison et il n'y a aucune autre solution : vous devez vous gratter. La démangeaison est alors calmée, du moins momentanément. Mais pourquoi le grattage soulage-t-il ? Les chercheurs ont trouvé que ce soulagement est dû à une activité du système nerveux central.

Le grattage provoque, au niveau des terminaisons nerveuses dans la moelle épinière, une libération de molécules antalgiques propres au corps – des opioïdes endogènes – qui ont aussi pour effet d'atténuer la démangeaison. De la moelle épinière, des neurones envoient des signaux qui inhibent une région du cerveau nommée cortex cingulé antérieur, qui est fortement activée par les démangeaisons ; quand cette région se calme, la sensation diminue elle aussi. La sensation du grattage n'est pas

particulièrement agréable et pourtant, quand elle soulage une démangeaison, elle est ressentie comme gratifiante. Gil Yosipovitch, de l'université Temple à Philadelphie, en a découvert la raison au cours d'une étude menée en 2013. Avec ses collègues, il a fait appel à l'imagerie cérébrale chez des sujets pendant qu'ils se grattaient pour soulager une démangeaison aiguë et a observé que cela activait le système de récompense du cerveau (comme c'est le cas, notamment, lors de la prise de stupéfiants).

En particulier, les régions liées au plaisir, à un besoin impérieux et à la motivation se sont activées, notamment le striatum, le noyau accumbens et le cortex préfrontal. Le grattage activait le système de récompense plus intensément chez les personnes souffrant de démangeaisons chroniques que chez les sujets en bonne santé, ce qui indique qu'au fil du temps, la récompense du grattage peut s'amplifier. Cette découverte reflétait la nature addictive du grattage et la raison pour laquelle nous sommes si impuissants à y résister en cas de démangeaison. Les démangeaisons chroniques instaurent « un cercle vicieux de démangeaisons et de grattage », explique Gil Yosipovitch. Son principal conseil aux médecins : « Ne dites pas aux patients de

ne pas se gratter. L'effet est si puissant qu'ils ne peuvent s'en empêcher. »

Pourquoi une démangeaison nous incite-t-elle si impérieusement à gratter la zone concernée ? On peut y voir une raison évolutive : la démangeaison envoie un signal d'alarme et le grattage déloge les intrus et alerte le système immunitaire. Selon Gil Yosipovitch, nos ancêtres vivaient dans un monde très prurigène, rempli de plantes et d'insectes représentant une réelle menace. Cela explique la nature contagieuse de la démangeaison : quand nous voyons quelqu'un se gratter, nous commençons à nous gratter nous aussi, à titre préventif sans doute.

– S. S.

MrgprA3. En l'absence de ces cellules, les souris ont perdu la capacité de ressentir les démangeaisons, tandis que leur sensibilité à la douleur restait intacte.

Xinzhong Dong devait toutefois encore prouver que les capteurs des démangeaisons étaient réellement réservés à ces sensations et qu'ils ne détectaient pas la douleur. Il parvint à obtenir des souris dépourvues de récepteurs TRPV1 dans tous les neurones, sauf dans ceux proposés comme médiateurs des démangeaisons. Lorsqu'on activait le récepteur TRPV1 à l'aide de la capsaïcine (un stimulus normalement douloureux), les souris n'ont ressenti que des démangeaisons, et pas de douleur. Ce qui confirme l'existence de neurones spécifiques des démangeaisons et que ces cellules utilisent certains des capteurs présents aussi dans les neurones sensibles à la douleur.

Encore beaucoup d'inconnu

Toutes ces avancées sont dues à des études de neurones sensoriels qui innervent la peau. En fait, les dernières recherches montrent que les cellules de la peau elles-mêmes contribuent aux démangeaisons en libérant des pruritogènes qui activent les neurones

concernés. Les circuits complexes de la démangeaison s'étendent aussi à la moelle épinière, où l'on a récemment mis en évidence des neurones et des molécules de signalisation spécifiques. En outre, des scientifiques utilisent l'imagerie cérébrale pour mieux comprendre comment l'activité neurale produit la sensation de démangeaison.

Quant à Nicole Burwell, elle a finalement été libérée de ses démangeaisons chroniques à la fin de 2013, après avoir consulté un dixième médecin – un éminent dermatologue qui soigne des patients souffrant de démangeaisons intractables et inexplicables. Un test cutané approfondi de recherche d'allergies sur le dos a montré que Nicole Burwell était allergique à un conservateur présent dans des produits cosmétiques et d'hygiène. La rougeur et les démangeaisons ont disparu lorsqu'elle a commencé à n'utiliser que des produits approuvés.

Le cas de Nicole Burwell illustre à quel point les démangeaisons sont mal connues des professionnels de la santé : un simple test a permis de trouver une solution facile, mais seulement après trois ans de souffrances. Il souligne aussi à quel point il est important de trouver les causes sous-jacentes de ce mal, dont la complexité moléculaire n'est pas encore totalement élucidée. ■

■ BIBLIOGRAPHIE

L. Misery et S. Ständer (éds.), *Pruritus*, Springer, 2016.

M. Bautista et al., *Why we scratch an itch : The molecules, cells and circuits of itch*, *Nature Neuroscience*, vol. 17(2), pp. 175-182, 2014.

G. Yosipovitch et S. G. Kwatra, *Living with Itch : A Patient's Guide*, Johns Hopkins University Press, 2013.

Maison de la Chimie
\\ 9 février 2017

FORUM HORIZON CHIMIE



Entrée libre et gratuite | 31e édition | 9h >> 18H

Venez rencontrer les grandes entreprises de la chimie !

Recherche de stages, discussion avec des professionnels de la chimie, conférences, simulation d'entretiens d'embauches, correction de CV, et bien plus encore...

28bis rue Saint-Dominique 75007 Paris |  Invalides
www.horizon-chimie.fr