

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

■ L'AUTEURE



Stephani SUTHERLAND, docteur en neurobiologie, se consacre au journalisme

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

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

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.

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. »

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

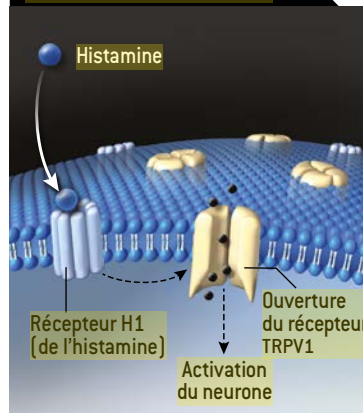
1 Facteurs déclenchants externes

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

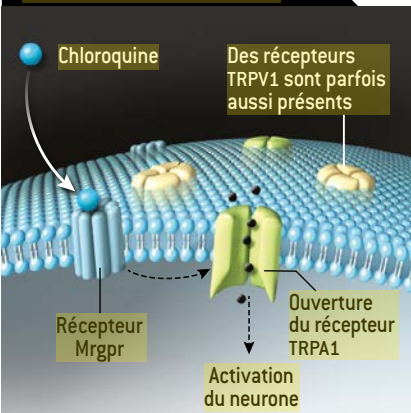
2 Facteurs déclenchants internes

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



Pruritogènes

Mastocyte

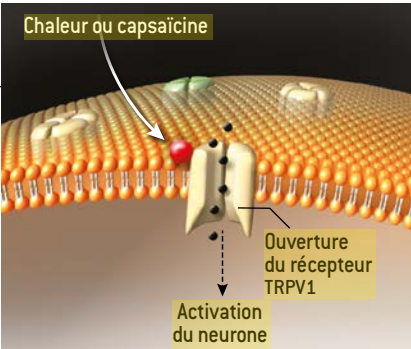
2

Neurone de démangeaison activé par l'histamine

Neurone de démangeaison non activé par l'histamine

Neurone de douleur

NEURONES DE DOULEUR



Transmission vers les centres cérébraux de la démangeaison

Transmission vers les centres cérébraux de la douleur

Démangeaison et douleur

Le récepteur TRPV1 (un canal ionique) remplit deux fonctions. Il parsème la surface des neurones de douleur (sensibles à la chaleur ou à la capsaïcine par exemple), mais aussi la surface des neurones liés aux démangeaisons.

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

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

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