

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 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  **plus**



© Sally Elford/Agfobstock