

■ Revues générales

Actualités sur le prurit

RÉSUMÉ : Les circuits neuronaux du prurit commencent à être mieux compris, depuis les pruricepteurs dans la peau jusqu'aux zones cérébrales activées. Lorsqu'il devient chronique, le prurit s'autonomise du fait de la sensibilisation périphérique et centrale, avec un cercle vicieux prurit-grattage dont il est difficile de sortir.

En dehors des traitements étiologiques, les possibilités thérapeutiques sont limitées pour l'instant, mais de nouveaux traitements ciblant les récepteurs des cytokines Th2, les récepteurs des opioïdes, les récepteurs de la substance P, la phosphodiesterase 4 ou la voie JAK-STAT semblent particulièrement porteurs d'espoir.



L. MISERY

Centre expert français sur le prurit,
Service de Dermatologie, CHU de BREST.

Bien loin d'être un problème anecdotique, le prurit est une souffrance autant que la douleur. Il représente la principale plainte des patients en dermatologie. Au cours d'une semaine donnée, 30 % de la population ressentent un prurit et 10 % ont besoin d'un traitement [1]. Le retentissement est majeur sur le sommeil mais aussi sur l'apparence (avec les mouvements et les lésions de grattage), le bien-être psychologique et la vie sexuelle et affective. Ainsi, le prurit altère fortement la qualité de vie et représente un fardeau personnel et sociétal important. Il était mal compris jusqu'à ces dernières années et les effets des traitements restaient jusqu'à présent décevants [2].

■ Définitions

Le prurit n'a pas trouvé meilleure définition depuis la Renaissance que celle d'une sensation désagréable conduisant au besoin de se gratter [3], ce qui est toutefois une définition bien plus précise que celle de la douleur. Il ne faut pas confondre le prurit avec les picotements, les brûlures ou les fourmillements, autrement dit les paresthésies.

Ce n'est certainement pas une douleur *a minima*. En effet, le prurit est localisé uniquement à la peau et aux muqueuses malpighiennes, alors que les douleurs sont ubiquitaires. Le prurit induit une réaction de grattage, la douleur une tentative de retrait. Les effets de la chaleur et du froid sont opposés puisque le prurit est aggravé par la chaleur et calmé par le froid, tandis que la chaleur calme souvent la douleur, laquelle est aggravée par le froid.

Les effets des morphiniques sont totalement opposés : ils calment la douleur alors qu'ils exacerbent voire induisent le prurit, tout au moins par l'activation des récepteurs μ . Les traitements antalgiques n'ont aucun effet sur le prurit alors qu'ils apaisent la douleur. Quant aux antihistaminiques, ils n'ont aucun effet sur la douleur alors qu'ils peuvent atténuer le prurit. Enfin, les seuils d'activation sont bien différents, avec des stimuli minimes qui activent le prurit tandis que des stimuli moyens induisent les douleurs.

■ Physiopathologie

Il est très important de savoir qu'il existe des pruricepteurs, c'est-à-dire des termi-

I Revues générales

naisons nerveuses spécifiques du prurit qui sont situées dans l'épiderme mais surtout autour de la jonction dermoépidermique. Ces récepteurs sont des terminaisons nerveuses exprimant un certain nombre de molécules sensorielles parmi lesquelles les récepteurs de l'histamine, les récepteurs PAR-2, les récepteurs de la famille des TRP (comme TRPV1, TRPA1 ou TRPV3), les Mrgprs (récepteurs couplés à la protéine G liés au Mas), ainsi que des récepteurs de cytokines tels que le récepteur de l'interleukine 31 [4, 5]. Ces récepteurs interagissent avec des cellules de l'environnement comme les cellules dendritiques, les macrophages, les kératinocytes, les mastocytes ou les lymphocytes. Ils produisent des cytokines ou d'autres substances comme les enzymes qui vont pouvoir activer les récepteurs PAR-2.

La compréhension des mécanismes du prurit a été facilitée par la découverte de récepteurs tels que TRPV1, TRPV3, TRPM8 ou PIEZO2, qui sont des molécules importantes dans le prurit et plus généralement la perception sensorielle. Ces découvertes ont permis à David Julius et Ardem Patapoutian d'obtenir le prix Nobel de médecine et de physiologie en 2021 [6].

Les médiateurs du prurit sont très nombreux. Ainsi, il n'y a pas seulement l'histamine mais aussi beaucoup d'autres médiateurs comme les sérine-protéases, qui activent le récepteur PAR-2, ou des cytokines telles que l'interleukine 31 ou encore des neuromédiateurs comme la substance P [7, 8]. Tous ces médiateurs sont produits par les cellules de l'environnement des terminaisons nerveuses citées plus haut.

Nous avons pu montrer *in vitro* et *in vivo* qu'il existait des structures synaptiques entre les kératinocytes et les neurones [9]. Ces structures sont largement impliquées dans le prurit, ces terminaisons nerveuses formant des structures très similaires aux synapses dites "en passant" que l'on observe par ailleurs dans

le cerveau. Ces structures sont très fonctionnelles, elles expriment tous les marqueurs synaptiques comme la synaptophysine, la synaptotagmine ou la syntaxine. L'activation des kératinocytes conduit à celle des terminaisons nerveuses, lesquelles en retour vont libérer des neuromédiateurs et produire un influx nerveux.

Chez la souris, des études de biologie moléculaire ont mis en évidence trois sous-types de pruricepteurs [10] :

- le sous-type NP1 intervient dans le prurit mais aussi dans la douleur neuropathique, et il exprime en particulier Mrgprd, TRPA1 et Nav1.8/9 ;
- les récepteurs de type NP2 expriment en particulier MrgprA3, TRPV1 et TRPA1, et sont responsables du prurit le plus courant ;
- les récepteurs de type NP3 expriment TRPV4 ou TRPC3 et sont responsables du prurit inflammatoire.

Ces trois sous-types existent probablement chez l'homme mais on peut aussi, de manière plus certaine, séparer les récepteurs histamino-dépendants des récepteurs histamino-indépendants. L'histamine active les récepteurs H1 ou H4 dans le premier cas, qui est minoritaire contrairement à ce que l'on pourrait imaginer mais qui explique la fréquente inefficacité des antihistaminiques. Lorsque les récepteurs histamino-indépendants sont activés, c'est essentiellement par les récepteurs des protéases (PAR-2) et éventuellement aussi les récepteurs de la famille TRP ou les récepteurs de cytokines Th2 (IL31, IL4, IL13, TSLP).

Ces deux sous-populations sont à l'origine de circuits différents depuis la peau jusqu'au cerveau. Un premier neurone suit les nerfs jusqu'aux ganglions paracrachiens puis la moelle épinière. Il relaye ensuite avec un deuxième neurone (toujours avec deux voies différentes) jusqu'au thalamus. Dans le cerveau, plusieurs zones sont ensuite activées avec en particulier le nucleus parabrachial, le locus coeruleus et le raphé magnus.

Les études en imagerie fonctionnelle montrent que les zones du cerveau impliquées dans le prurit sont multiples mais que les zones communes entre les circuits histamino-dépendants et les circuits histamino-indépendants sont assez limitées [11]. Au niveau cortical, cela concerne des zones aussi diverses que le cortex cingulaire antérieur, l'insula, les aires somesthésiques S1 et S2 et l'aire motrice (ce qui est une caractéristique du prurit puisque celui-ci est indissociable de l'idée de grattage) [12, 13].

En ce qui nous concerne, nous avons identifié trois matrices du prurit dans le cerveau grâce aux techniques d'imagerie fonctionnelle cérébrale [13].

■ La sensibilisation au prurit

Il est très important de comprendre le phénomène de la sensibilisation au prurit, semblable à la sensibilisation à la douleur [14]. En effet, la sensibilisation au prurit est responsable du prurit chronique (qui pérennise un prurit quelle que soit la cause initiale), de l'alloknésie (perception de sensations non prurigineuses comme étant prurigineuses), de l'hyperknésie (perception excessive du prurit) et éventuellement du prurigo. Cette sensibilisation est périphérique et centrale.

La sensibilisation périphérique consiste en une hyperexcitabilité des terminaisons nerveuses ainsi qu'en une hyperplasie de ces terminaisons au niveau de la peau. La sensibilisation centrale existe au niveau du cerveau, avec un cercle vicieux impliquant les zones cérébrales concernées par la mémorisation ou les troubles de l'humeur, et au niveau de la moelle épinière, avec une inhibition des circuits inhibiteurs physiologiques.

■ Le prurigo chronique

Le prurigo chronique est une maladie en soi définie par la présence [15] :

Revue générale

- d'un prurit chronique depuis au moins 6 semaines ;
- d'antécédents et/ou de signes de grattage répétés ;
- de multiples lésions cutanées prurigineuses localisées ou généralisées (papules blanchâtres ou rosées, nodules et/ou plaques) ;
- d'une sensibilisation neuronale au prurit ;
- d'un cercle vicieux prurit-grattage (et le prurit initial peut être de n'importe quelle origine).

Au niveau international, nous avons réalisé un gros travail de définition et de classification de ce prurigo dont les définitions étaient souvent vagues et variables selon les pays [15-17]. Dès lors, on peut décrire cinq formes cliniques de prurigo chronique : le prurigo papuleux, le prurigo nodulaire, le prurigo ombiliqué, le prurigo en plaques et le prurigo linéaire.

Prise en charge du prurit

Nous avons aussi édité en 2012 des recommandations européennes pour le traitement du prurit chronique et, plus globalement, pour sa prise en charge [18]. Ces recommandations ont été actualisées en 2019 et sont disponibles en accès libre dans les *Acta Dermato-Venereologica* [19]. Elles sont à nouveau en cours d'actualisation.

Parmi les traitements du prurit, il convient de ne pas négliger le placebo. En effet, comme au cours de la douleur, l'effet placebo peut être important. Il a même été démontré par une méta-analyse, avec un ratio de 1,3 en faveur du placebo. Cet effet est donc loin d'être négligeable [20].

La prise en charge du prurit se fait en plusieurs étapes :

>>> Pour traiter un prurit au cours des dermatoses [21], il faut bien entendu traiter la dermatose initiale. Il faut éven-

tuellement appliquer des émollients, qui peuvent contenir des produits actifs sur le prurit comme l'urée, le glycérol, le camphre, le polidocanol, ou surtout le menthol ou le menthoxypropanediol.

>>> La deuxième étape consiste en l'administration d'un traitement systémique qui pourra commencer par des antihistaminiques, de préférence non sédatifs.

>>> Le troisième niveau de traitement est représenté par l'utilisation de la gabapentine et de la prégabaline, surtout lorsqu'il existe une composante neuropathique dans le prurit. En raison de mésusages, les conditions de prescription de la prégabaline sont désormais limitées en France, sur le modèle de celles des opiacés de niveau 3. On peut également utiliser des antagonistes des récepteurs μ des opiacés dont la prescription est au contraire très simple.

>>> Le quatrième niveau est représenté par les antidépresseurs ou les antagonistes de NK1, un récepteur de la substance P.

POINTS FORTS

- Le prurit est une sensation bien différente de la douleur.
- Des circuits propres, depuis la peau jusqu'au cerveau, ont été découverts.
- Les voies histamino-dépendantes sont minoritaires.
- Le prurit chronique s'autonomise du fait de la sensibilisation au prurit.
- Une symptomatologie spécifique de cette sensibilisation est représentée par le prurigo, l'alloknésie et l'hyperknésie.
- Des recommandations internationales pour sa prise en charge sont disponibles.
- Les biothérapies ciblant les récepteurs des cytokines Th2, ainsi que des petites molécules ciblant les récepteurs des opioïdes ou de la substance P, la phosphodiesterase 4 ou la voie JAK-STAT constituent de nouvelles voies thérapeutiques prometteuses.

Les recommandations internationales de l'International Society of Atopic Dermatitis (ISAD) se sont focalisées sur le traitement du prurit et de la douleur cutanée au cours de la dermatite atopique [22]. Il faut bien entendu traiter la dermatite atopique, éventuellement utiliser des émollients, respecter les principes généraux (ongles coupés court, ambiance fraîche, etc.), et faire appel à l'éducation thérapeutique et au soutien psychologique. Si cela ne suffit pas à améliorer le prurit et la douleur cutanée, il convient alors d'envisager un traitement par ciclosporine, dupilumab, némolizumab, antidépresseur, inhibiteur de JAK, anti-NK1 ou agoniste des récepteurs κ des opiacés. Pour la douleur, il ne faut pas hésiter à utiliser les antalgiques habituels, voire des gabapentinoïdes, des antidépresseurs ou des inhibiteurs de JAK.

Plus récemment, l'International Forum for the Study of Itch (IFSI) a édité des recommandations pour le traitement du prurigo chronique [23] :

– un premier niveau utilise les inhibiteurs topiques de la calcineurine ou des dermocorticoïdes ;

– le deuxième niveau est représenté par la capsaïcine topique, les corticoïdes intralésionnels ou la photothérapie ;

– le troisième niveau consiste en la gabapentine ou la prégabaline, ou bien les antidépresseurs si le prurit est plutôt d'allure neuropathique. Si ce prurit est plutôt d'allure inflammatoire, il vaut mieux utiliser la ciclosporine ou le méthotrexate ;

– le quatrième niveau est représenté par les antagonistes de récepteurs NK1, les antagonistes des récepteurs μ , le dupilumab, le némolizumab et éventuellement la thalidomide.

■ Perspectives thérapeutiques

Nous sommes à un tournant très prometteur car la recherche physiopathologique a été très active au cours de ces dernières années, ce qui a permis de mettre en évidence un grand nombre de pistes thérapeutiques [10, 24].

Ainsi, l'étude des récepteurs de l'IL31 a montré qu'il s'agit d'une piste thérapeutique très intéressante avec le némolizumab ou le vixerilumab. Les récepteurs des interleukines 4 et 13 peuvent être ciblés par le dupilumab, le talokinumab ou le lébrikizumab. Les récepteurs NK1 peuvent se lier à l'aprépitant, au serlopitant ou au tradipitant. Le prurit peut être inhibé par le menthol et ses dérivés quand ceux-ci se lient à TRPM8. La capsaïcine peut activer TRPV1, induisant des sensations désagréables mais devenant inhibitrice après quelques jours.

Il est aussi possible d'utiliser des antagonistes des récepteurs des cannabinoïdes. Le tézépélumab est un inhibiteur du récepteur de la TSLP. Des inhibiteurs de JAK tels que le baricitinib, l'abrocitinib, l'upadacitinib, le ruxolitinib ou le delgocitinib peuvent également être intéressants. Les inhibiteurs de la phosphodiesterase 4 comme l'aprémilast ou le crisaborole pourraient avoir une place de choix. Les antagonistes des récep-

teurs μ et des opiacés comme la naloxone ou la naltrexone ont leur place mais ce sont plutôt les agonistes de récepteurs κ des opiacés, comme la nalfurafine, la nalbuphine ou la difélikéfaline, qui semblent prometteurs.

■ Dernières actualités

Des études ont montré que des interventions non pharmacologiques pouvaient être utilisées. Nous avons été très surpris des résultats impressionnants d'une musicothérapie protocolisée par rapport à l'usage des émollients [25].

La nalfurafine est commercialisée au Japon dans le traitement du prurit urémique, avec des effets favorables même s'ils diffèrent peu du placebo. La nalbuphine semble avoir des effets plus intéressants [26]. Quant à la difélikéfaline, elle a montré des résultats spectaculaires dans le prurit lié à la maladie rénale chronique chez le patient hémodialysé par rapport au placebo par voie intraveineuse [27] et vient d'être autorisée en accès précoce sous le nom de Kapruvia®.

Concernant le traitement du prurigo nodulaire (synonyme américain du terme européen "prurigo chronique"), le serlopitant a montré des effets intéressants, avec une assez bonne tolérance, même s'ils restent trop modestes [28]. Les effets du némolizumab sont bien

plus spectaculaires, avec une très nette différence par rapport au placebo [29], des essais de phase III suivant actuellement cet essai de phase II. Plusieurs études, dont une française [30], ont montré de manière rétrospective l'intérêt du dupilumab dans le prurigo nodulaire et les résultats des études prospectives devraient très prochainement être publiés.

L'association France Prurigo Nodulaire (AFPN) a été créée en 2019. Elle est présidée par le Dr Christine Patras de Campaigno. Elle peut être contactée *via* son site internet (<http://www.franceprurigonodulaire.com/>), son adresse e-mail (prurigonodulaire@gmail.com) ou sa page Facebook (www.facebook.com/prurigonodulaire/).

■ Conclusion

Mettre en place une prise en charge efficace du prurit est un enjeu de santé publique majeur. Les possibilités actuelles sont limitées mais les perspectives thérapeutiques se sont multipliées (**tableau I**). Nous devrons probablement créer un réseau de centres antiprurit multidisciplinaires, en nous inspirant des centres antidouleur comme nous l'avons fait à Brest. C'est d'ailleurs le souhait de la Société Française de Dermatologie et cela a été clairement indiqué dans le *Livre blanc de la dermatologie*.

	Actuels	Futurs
Topiques	Placebo Tacrolimus Menthoxypyrrolidol Capsaïcine Autres antiprurigineux	Anti-JAK Anti-PDE4
Systémiques	Placebo Antihistaminiques Gabapentinoïdes Antagonistes de μ Ciclosporine Antidépresseurs	Nouveaux antagonistes de μ Kappa-agonistes Anti-NK1 Anti-IL31 Anti-IL4/13

Tableau I : Traitements actuels et futurs spécifiques du prurit (à ajouter au traitement étiologique s'il est possible, ainsi qu'aux thérapies non médicamenteuses).

Revue générale

BIBLIOGRAPHIE

- MISERY L, RAHHALI N, DUHAMEL A *et al.* Epidemiology of pruritus in France. *Acta Derm Venereol*, 2012;92:541-542.
- MISERY L, STÄNDER S. Pruritus. London. Springer, 2017.
- HAFENREFFER S. Nosodochium, in quo cutis, eique adhaerentium partium, affectus omnes, singulari methodo, et cognoscendi et curandi fidelissime traduntur Kühnen, reipubl ibid typogr & biblopolae. Ulm. Typis & expensis Balthasar, 1660.
- MISERY L, BRENAUT E, LE GARREC R *et al.* Neuropathic pruritus. *Nat Rev Neurol*, 2014;10:408-416.
- LIU T, JI RR. New insights into the mechanisms of itch: are pain and itch controlled by distinct mechanisms? *Pflugers Arch*, 2013;465:1671-1685.
- GOUIN O, MISERY L. Prix Nobel 2021: comment des signaux physiques peuvent être traduits en influx nerveux. *Rev Prat*, 2022;72:227-229.
- JI RR. Neuroimmune interactions in itch: Do chronic itch, chronic pain, and chronic cough share similar mechanisms? *Pulm Pharmacol Ther*, 2015;35:81-86.
- MOLLANAZAR NK, SMITH PK, YOSIPOVITCH G. Mediators of Chronic Pruritus in Atopic Dermatitis: Getting the Itch Out?. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2016; 51:263-292.
- TALAGAS M, LEBONVALLET N, LESCHIERA R *et al.* Keratinocytes Communicate with Sensory Neurons via Synaptic-like Contacts. *Ann Neurol*, 2020; 88:1205-1219.
- MISERY L, BRENAUT E, PIERRE O, LE GARREC R *et al.* Chronic itch: emerging treatments following new research concepts. *Br J Pharmacol*, 2021;178:4775-4791.
- PAPOIU AD, COGHILL RC, KRAFT RA *et al.* A tale of two itches. Common features and notable differences in brain activation evoked by cowhage and histamine induced itch. *Neuroimage*, 2012;59:3611-3623.
- YOSIPOVITCH G, ROSEN JD, HASHIMOTO T. Itch: From mechanism to (novel) therapeutic approaches. *J Allergy Clin Immunol*, 2018;142:1375-1390.
- NAJAFI P, CARRÉ JL, BEN SALEM D *et al.* Central Mechanisms of Itch: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *J Neuroradiol*, 2020;47:450-457.
- AKIYAMA T, CARSTENS E. Neural processing of itch. *Neuroscience*, 2013;250: 697-714.
- PEREIRA MP, STEINKE S, ZEIDLER C *et al.* European Academy of Dermatology and Venereology European Prurigo Project: expert consensus on the definition, classification and terminology of chronic prurigo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:1059-1065.
- PEREIRA MP, STÄNDER S. Assessment of severity and burden of pruritus. *Allergol Int*, 2017;66:3-7.
- PEREIRA MP, ZEIDLER C, NAU T, BOBKO S *et al.* Position Statement: Linear prurigo is a subtype of chronic prurigo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019; 33:263-266.
- WEISSHAAR E, SZEPIETOWSKI JC, DARSOW U *et al.* European guideline on chronic pruritus. *Acta Derm Venereol*, 2012;92: 563-581.
- WEISSHAAR E, SZEPIETOWSKI JC, DALGARD FJ *et al.* European S2k Guideline on Chronic Pruritus. *Acta Derm Venereol*, 2019;99:469-506.
- VAN LAARHOVEN AIM, VAN DER SMAN-MAURIKS IM, DONDEARS ART *et al.* Placebo effects on itch: a meta-analysis of clinical trials of patients with dermatological conditions. *J Invest Dermatol*, 2015;135:1234-1243.
- ZEIDLER C, PEREIRA MP, HUET F *et al.* Pruritus in Autoimmune and Inflammatory Dermatoses. *Front Immunol*, 2019;10:1303.
- MISERY L, BELLONI FORTINA A, EL HACHEM M *et al.* A position paper on the management of itch and pain in atopic dermatitis from the International Society of Atopic Dermatitis (ISAD)/ Oriented Patient-Education Network in Dermatology (OPENED) task-force. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021;35:787-796.
- STÄNDER S, PEREIRA MP, BERGER T *et al.* IFSI-guideline on chronic prurigo including prurigo nodularis. *Itch*, 2020;5:e42.
- KIM BS. The translational revolution of itch. *Neuron*, 2022;110:2209-2214.
- DEMIRTAS S, HOUSSEIN C, TANNIOU J *et al.* Effectiveness of a music intervention on pruritus: an open randomized prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:1280-1285.
- MATHUR VS, KUMAR J, CRAWFORD PW *et al.* A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Nalbuphine ER Tablets for Uremic Pruritus. *Am J Nephrol*, 2017;46: 450-458.
- FISHBANE S, JAMAL A, MUNERA C *et al.* A Phase 3 Trial of Difelikefalin in Hemodialysis Patients with Pruritus. *N Engl J Med*, 2020;382:222-232.
- STÄNDER S, KWON P, HIRMAN J *et al.* Serlopitant reduced pruritus in patients with prurigo nodularis in a phase 2, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:1395-1402.
- STÄNDER S, YOSIPOVITCH G, LEGAT FJ *et al.* Trial of Nemolizumab in Moderate-to-Severe Prurigo Nodularis. *N Engl J Med*, 2020;382:706-716.
- CALUGAREANU A, JACHET M, TAUBER M *et al.* Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of prurigo nodularis in a French multicenter adult cohort of 16 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:e74-e76.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêt suivants : AbbVie, Almirall, Amgen, AstraZeneca, BASF, Bayer, Beiersdorf, Bioderma, Biogen, Clexio, Clarins, Dermira, Expanscience, Galderma, Gilbert, GSK, Incyte, Intercept, Johnson & Johnson, Kiniksa, L'Oréal, Leo, Lilly, Menlo, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Sanofi, Trevi, UCB, Uriage, Vifor.