

I Revues générales

Traitement du prurit chronique : où en est-on ?

RÉSUMÉ : Le prurit est un symptôme responsable d'une altération majeure de la qualité de vie, avec jusqu'à présent un arsenal thérapeutique limité. Le prurigo est le modèle d'évaluation du prurit et sa définition récente a permis la mise en place de nombreux essais cliniques.

À côté des traitements disponibles, d'efficacité souvent modeste et avec un niveau de preuve limité, de nouvelles molécules devraient être prochainement disponibles. Le dupilumab et le nemolizumab ont montré leur efficacité dans des essais cliniques de phase III (2^e essai en cours pour le nemolizumab). Dans le prurit urémique, la révolution est la commercialisation de la difélikéfaline, agoniste sélectif des récepteurs κ opioïdes, pour les patients hémodialisés.



E. BRENAUT

Service de Dermatologie, CHU de BREST;
Laboratoire Interactions Épithéliums Neurons,
EA4685.

Le prurit chronique est classiquement séparé en 4 catégories selon l'étiologie : cause dermatologique, cause systémique (associé à des médicaments ou à des causes extra-cutanées), cause neuropathique (secondaire à des maladies neurologiques) et cause psychogène [1]. L'origine peut aussi être mixte, ou inconnue. Le traitement étiologique est toujours utile quand il est possible. Cependant, le prurit chronique, persistant sur plusieurs mois ou années, met en jeu des mécanismes spécifiques qui ne sont pas directement liés à la cause initiale, ce qui est bien illustré par le prurigo.

Le prurigo chronique survient à cause d'une sensibilisation neuronale au prurit et au développement d'un cercle vicieux prurit-grattage. Cette sensibilisation est suggérée par la présence d'une alloknésie (déclenchement du prurit par un toucher léger) et d'une hyperknésie (prurit excessif déclenché par un stimulus prurigineux). La sensibilisation périphérique est liée à une hyperexcitabilité des terminaisons nerveuses cutanées qui est augmentée par le grattage chronique. La sensibilisation centrale est liée à une diminution des contrôles inhibiteurs par les interneurons dans la moelle épinière

et à des modifications de la connectivité cérébrale [2].

L'altération de la qualité de vie secondaire au prurit est majeure, justifiant le recours à des traitements efficaces [3]. Actuellement, les traitements disponibles ne sont efficaces que chez une partie des patients et ont un faible niveau de preuve. Les recommandations internationales de prise en charge du prurit chronique ont été mises à jour en 2019 [4] et des recommandations ont été élaborées pour le prurigo [5]. Plusieurs molécules prometteuses sont en cours de développement : des anticorps monoclonaux (anti-IL31, anti-IL4/13), des petites molécules (anti-JAK), des modulateurs opioïdes (nalbuphine).

■ Les traitements disponibles

1. Le traitement étiologique et les mesures générales

Chez un patient présentant un prurit chronique, l'identification de la cause est la première étape, suivie de son traitement. Cependant, ce traitement étiologique ne suffit pas toujours à améliorer le prurit

Revue générale

et l'étiologie est parfois inconnue. Des mesures générales peuvent être conseillées aux patients, notamment garder une température ambiante fraîche dans la pièce, porter des vêtements en coton. Appliquer des émollients est toujours utile, et les effets de l'urée, du glycérol, du propylène glycol ou de l'acide lactique peuvent être intéressants. Différents topiques plus particulièrement antiprurigineux, contenant par exemple du menthol ou du polidocanol, peuvent être utilisés.

2. Les traitements topiques

Les dermocorticoïdes sont utiles en cas de dermatose inflammatoire et de façon courte chez les patients avec un prurigo chronique. Ils sont déconseillés en cas de prurit chronique sans lésion inflammatoire et déconseillés sur le long terme en raison des effets secondaires. Le tacrolimus topique peut être utilisé en cas de prurit localisé et de prurit neuropathique. La capsaïcine est indiquée pour les formes localisées de prurit chronique, en particulier les syndromes neuropathiques localisés (comme la neuralgie parasthésique), sous forme de crème en préparation magistrale, ou en patch réalisé en hôpital de jour.

3. Les traitements systémiques

Parmi les traitements systémiques, les antihistaminiques sont les plus utilisés. Leur efficacité dans le prurit chronique est limitée en raison de l'implication majoritaire de la voie PAR2 par rapport à la voie histaminergique dans la conduction du prurit. Les antihistaminiques sédatifs (hydroxyzine) peuvent avoir un intérêt pour le caractère sédatif en cas de prurit insomniant.

La photothérapie, essentiellement UVB, permet un soulagement du prurit dans de nombreuses dermatoses ainsi que dans le prurit d'origine systémique et le prurigo chronique.

La gabapentine et la prégabaline sont indiquées en cas de prurit neuropathique, de prurit *sine materia* et dans le prurigo chronique. Des essais cliniques randomisés ont démontré l'efficacité de la gabapentine dans le prurit urémique mais pas dans le prurit hépatique. La prégabaline a démontré son efficacité dans le prurit urémique, et son efficacité a été suggérée dans des essais ouverts chez des patients atteints de prurigo chronique et de prurit d'origine inconnue [2]. La posologie doit être augmentée progressivement pour une meilleure tolérance.

Différents antidépresseurs sont utilisés pour traiter le prurit : des antidépresseurs tricycliques (la doxépine et l'amitriptyline), des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (fluoxétine, paroxétine et fluvoxamine) et des antidépresseurs noradrénergique et sérotoninergique spécifiques (mirtazapine). Des études ont montré leur efficacité dans le prurit réfractaire, urémique, cholestasique et paranéoplasique, et dans le prurit psychogène. Les recommandations européennes proposent l'utilisation de la ciclosporine, du méthotrexate, de l'azathioprine voire de la thalidomide dans les cas réfractaires, mais le niveau de preuve limité et la tolérance de ces traitements limitent leur usage.

Des recommandations de prise en charge du prurigo ont été publiées en 2020 par le

groupe européen de recherche sur le prurit mais seront à actualiser avec la commercialisation prochaine de nouvelles molécules et les résultats négatifs des essais cliniques évaluant le serlopitant (**tableau I**) [5].

4. Les techniques non médicamenteuses

L'éducation thérapeutique pour stopper le cercle vicieux grattage-prurit est utile. Des interventions psychologiques (techniques de relaxation, thérapie cognitivo-comportementale) sont des traitements additionnels bénéfiques, notamment pour réduire le stress et l'anxiété. La musicothérapie peut être utile. Il s'agit d'un outil utilisé depuis longtemps dans la prise en charge de la douleur [6].

Les traitements nouveaux et en développement

1. Pour le prurigo chronique

Le prurigo chronique, modèle du prurit, est la maladie où le développement de médicaments est le plus important. La conférence de consensus de 2017 a donné une définition précise de cette maladie, ce qui a facilité la mise en place d'essais cliniques. Les critères diagnos-

Dans tous les cas	● Soutien psychologique ● Éducation thérapeutique ● Avoir les ongles courts ● Éviter la chaleur ● Émollients
Niveau 1	● Dermocorticoïdes ● Tacrolimus topique ● Antihistaminiques
Niveau 2	● Photothérapie (UVA, UVB) ● Préparation magistrale avec capsaïcine
Niveau 3	● Antidépresseurs ● Gabapentinoïdes (prégabaline, gabapentine) ● Ciclosporine, méthotrexate
Niveau 4	● Anti-NK1 ● Antagonistes des récepteurs μ opioïdes ● Dupilumab ● Nemolizumab (thalidomide)

Tableau I : Recommandations du groupe européen pour le traitement du prurigo chronique.

Molécule	Nom de l'étude	Nombre de patients inclus	Semaine d'évaluation du critère principal	Critère principal Diminution ≥ 4 points du WI-NRS Molécule vs placebo	Tolérance	Publication
Dupilumab (SC)	PRIME	151	24	60,0 % vs 18,4 % ($p < 0,0001$)	Céphalées (5,3 % vs 5,3 %) Rhinopharyngites (5,3 % vs 4,0 %) Conjonctivites 4 %	Communication orale EADV 2022
	PRIME2	160	12	37 % vs 22 % ($p = 0,0216$) À S24 : 58 % vs 20 % ($p < 0,0001$)	Très bonne	Communiqué de presse
Nemolizumab (SC)	OLYMPIA-2	274	16	56 % vs 21 % ($p < 0,0001$) Co-critère principal avec IGA	Pas d'information	Communiqué de presse
Nalbuphine (<i>per os</i>)	PRISM Phase IIb/III	344	14	24,7 % vs 13,9 % ($p = 0,0157$)	Nausées 30,4 % Constipation 15,5 % Vertiges 30 % Céphalées 15 %	Communication orale EADV 2022

Tableau II : Résultats des essais cliniques randomisés contre placebo des études de phase III dans le prurigo chronique.

tiques définis sont : la présence d'un prurit chronique (≥ 6 semaines), une histoire et/ou des signes de grattage répétés (excoriations et cicatrices) et des lésions de grattage localisées ou généralisées [7, 8]. Les principaux résultats des essais cliniques randomisés contre placebo des études de phase III sont résumés dans le **tableau II**.

● Nemolizumab et vixarelimab

Le récepteur de l'IL31 est constitué du récepteur α de l'IL31 (IL31RA) et du récepteur β de l'oncostatine M (OSMR). Le nemolizumab est un anticorps monoclonal humanisé ciblant IL31RA qui a montré un effet positif dans un essai de phase II [9]. 70 patients avec un prurigo modéré à sévère (≥ 20 nodules) avec prurit sévère ($\geq 7/10$) ont été randomisés pour recevoir le nemolizumab 0,5 mg/kg en sous-cutané aux semaines 0, 4 et 8 ou le placebo. À la semaine 4, le score de prurit maximal avait diminué de 53,0 % dans le groupe nemolizumab et 20,2 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$).

Ce développement s'est poursuivi par deux essais de phase III : OLYMPIA-1 et 2.

>>> Dans l'étude OLYMPIA-2, 274 patients avec un prurigo ont été inclus. Le co-critère principal était évalué à 16 semaines : 38 % des patients dans le groupe nemolizumab ont atteint un IGA (*Investigator's Global Assessment*) à 0 ou 1, comparé à 11 % dans le groupe placebo ($p < 0,0001$) et 56 % des patients du groupe nemolizumab ont obtenu une réduction du score de prurit d'au moins 4 points mesuré par le PP-NRS (*Peak Pruritus Numerical Rating Scale*) comparé à 21 % dans le groupe placebo ($p < 0,0001$) (données non publiées, communiqué de presse).

>>> L'étude OLYMPIA-1, avec un schéma similaire, est en cours. Les effets secondaires rapportés étaient gastro-intestinaux (douleurs abdominales et diarrhée) et musculosquelettiques.

Le vixarelimab, ciblant l'OSMR β , a été évalué dans une étude de phase IIa incluant 49 patients. Ceux-ci recevaient le placebo ou le vixarelimab 720 mg en sous-cutané suivi d'une dose de 360 mg chaque semaine. Plus de la moitié (52,2 %) des patients traités par vixarelimab obtenaient une diminution ≥ 4 du WI-NRS (*Worst Itch-Numerical Rating*

Scale) à la semaine 8 *versus* 30,8 % de ceux traités par placebo ($p = 0,109$) (communiqué de presse). L'étude de phase IIb est en cours.

● Dupilumab

Le dupilumab, anticorps monoclonal inhibant l'IL4 et 13, a été évalué dans deux études de phase III à la même posologie que dans la dermatite atopique (300 mg toutes les 2 semaines après la dose de charge de 600 mg).

Dans l'étude PRIME, 151 patients ont été randomisés pour recevoir le placebo ou le dupilumab. À la semaine 24, 60,0 % des patients traités par dupilumab *versus* 18,4 % de ceux traités par placebo ($p = 0,0216$) obtenaient une amélioration du WI-NRS ≥ 4 (communication orale, EADV 2022).

L'étude PRIME2 a inclus 160 patients. À la semaine 12, date d'évaluation du critère principal, 37 % des patients sous dupilumab *versus* 22 % sous placebo avaient une diminution du WI-NRS ≥ 4 ($p = 0,0216$). À la semaine 24, le taux de répondeurs montait à 58 % sous dupilumab *versus* 20 % sous placebo

Revue générale

POINTS FORTS

- La conférence de consensus de 2017 a établi une définition précise du prurigo chronique, facilitant la mise en place d'essais cliniques.
- Le serlopitant semblait prometteur pour le traitement du prurigo dans deux essais de phase II mais les deux essais de phase III sont négatifs.
- Dans le prurigo, le dupilumab et le nemolizumab ont confirmé leur efficacité dans des essais cliniques de phase III.
- La difélikéfaline est autorisée pour le traitement du prurit urémique chez les patients hémodialysés.
- De nombreuses molécules sont en développement et d'autres cibles thérapeutiques existent pour le traitement du prurit.

($p < 0,0001$), ce qui montre l'intérêt de ne pas évaluer trop précocement l'efficacité avec cette molécule. La tolérance était excellente.

● Nalbuphine

La nalbuphine, agoniste des récepteurs κ opioïdes et antagoniste des récepteurs μ opioïdes, a été évaluée à 2 doses (81 mg x 2/j et 162 mg x 2/j) dans un essai randomisé contrôlé de phase II chez 63 patients atteints de prurigo chronique [10]. 44,4 % des patients recevant la dose de 162 mg, 27,3 % de ceux recevant 81 mg et 36,4 % du groupe placebo avaient une diminution d'au moins 30 % de leur score de prurit à la semaine 10.

Les résultats d'un essai de phase IIb/III ont été communiqués à l'EADV 2022 ; 344 patients ont reçu un placebo ou la nalbuphine 162 mg x 2/j. À la semaine 14, 24,7 % des patients sous nalbuphine *versus* 13,9 % de ceux sous placebo avaient une amélioration du WI-NRS ≥ 4 ($p = 0,0157$). Les effets secondaires rapportés étaient des nausées (30,4 %), une constipation (15,5 %), des vertiges (30 %), des céphalées (15 %). Il semble que les effets diminuent au cours du temps.

● Antagonistes du récepteur à la neurokinine 1

L'aprépitant n'avait pas montré d'efficacité supérieure au placebo dans un essai clinique chez des patients avec un prurigo [11]. Le serlopitant a été évalué dans un essai randomisé de phase II incluant 128 patients avec un prurigo chronique et traités par serlopitant 5 mg ou placebo 1 fois par jour pendant 8 semaines [12]. Le score moyen du prurit s'est amélioré significativement avec le serlopitant en comparaison au placebo à la semaine 8, la différence moyenne étant de 1,7 sur 10 ($p < 0,001$).

Le serlopitant a été évalué dans un 2^e essai randomisé contrôlé de phase II chez 257 patients avec un prurit chronique, 53 % des patients traités par la dose de 5 mg notaient une diminution de leur prurit d'au moins 4 points sur l'échelle visuelle analogique *versus* 26 % dans le groupe placebo à 6 semaines [13]. Menlo Therapeutics a annoncé que les résultats des deux essais de phase III évaluant le serlopitant étaient négatifs et que le développement ne se poursuivait pas.

● Anti-JAK

Le cas d'un patient avec un prurigo amélioré par le baricitinib a été publié

récemment [14]. Une étude ouverte évaluant l'abrocitinib est en cours ainsi qu'un essai randomisé de phase II avec un anti-JAK1.

2. Pour le prurit urémique

Le prurit urémique touche de 40 à 85 % des patients hémodialysés et disparaît après transplantation rénale [15]. Il peut impacter significativement la qualité de vie. Les traitements recommandés sont généralement la photothérapie, la gabapentine, la prégabaline et la naltrexone. La difélikéfaline est un agoniste sélectif des récepteurs κ opioïdes qui a été évalué dans deux études de phase III.

KALM1 a inclus 378 patients hémodialysés avec un prurit modéré à sévère. Les patients recevaient la difélikéfaline IV 3 fois par semaine en même temps que la dialyse, ou le placebo. À la semaine 12, 49,1 % des patients du groupe difélikéfaline avaient une diminution d'au moins 3 points du score WI-NRS *versus* 27,9 % des patients sous placebo ($p < 0,001$) [15].

KALM2 a inclus 473 patients, et l'amélioration d'au moins 3 points du WI-NRS à la semaine 12 était respectivement de 54,0 % chez les patients traités par difélikéfaline *versus* 42,2 % de ceux traités par placebo ($p = 0,020$) [16]. Ce traitement a été approuvé dans l'indication "traitement du prurit sévère associé à une insuffisance rénale chronique chez les patients adultes sous hémodialyse".

3. Pour laotalgie parasthésique

125 patients ont été inclus dans une étude de phase II et traités par difélikéfaline par voie orale ou placebo pendant 8 semaines. L'amélioration du WI-NRS ≥ 4 était notée chez 41 % des patients traités par difélikéfaline *versus* 18 % de ceux traités par placebo, et les effets secondaires rapportés, peu fréquents, étaient des vertiges (8 %) et des nausées (6,5 %).

■ Conclusion

Le prurit a un impact majeur sur la qualité de vie, d'où l'importance de disposer de traitements efficaces. La physiopathologie du prurit étant de mieux en mieux comprise, de nouvelles cibles thérapeutiques sont en train d'émerger. Dans certains cas, comme pour le serlopitant, les essais cliniques donnent des résultats décevants, mais plusieurs traitements nouveaux seront bientôt disponibles. Il est ainsi primordial d'inclure des patients dans les essais cliniques pour disposer de traitements avec une AMM.

Les traitements les plus prometteurs pour le traitement du prurigo sont le dupilumab (deux essais de phase III positifs) et le nemolizumab (un essai de phase III positif, un en cours). La nalbuphine par voie orale a aussi montré un résultat positif dans un essai de phase IIb/III, avec un effet qui semble cependant moins important, bien que les comparaisons indirectes d'efficacité aient des limites importantes.

Plusieurs substances sont en cours d'évaluation dans des essais cliniques, par exemple des anti-JAK (l'abrocitinib), un anti-KIT (le barzolvolimab), un antagoniste du récepteur β de l'oncostatine M (le vixarelimab).

BIBLIOGRAPHIE

1. STÄNDER S, WEISSHAAR E, METTANG T *et al.* Clinical classification of itch: a position paper of the International Forum for the Study of Itch. *Acta Derm Venereol*, 2007;87:291-294.
2. MISERY L, BRENAUT E, PIERRE O *et al.* Chronic itch: emerging treatments following new research concepts. *Br J Pharmacol*, 2021;178:4775-4791.
3. PEREIRA MP, HOFFMANN V, WEISSHAAR E *et al.* Chronic nodular prurigo: clinical profile and burden. A European cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:2373-2383.
4. WEISSHAAR E, SZEPIETOWSKI JC, DALGARD FJ *et al.* European S2k Guideline on Chronic Pruritus. *Acta Derm Venereol*, 2019;99:469-506.
5. STÄNDER S, PEREIRA MP, BERGER T *et al.* IFSI-guideline on chronic prurigo including prurigo nodularis. *Itch*, 2020;5:e42.
6. DEMIRTAS S, HOUSAIS 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.
7. 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.
8. MISERY L. Chronic prurigo. *Br J Dermatol*, 2022. ePub online ahead of print.
9. 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.
10. WEISSHAAR E, SZEPIETOWSKI JC, BERNHARD JD *et al.* Efficacy and safety of oral nalbuphine extended release in prurigo nodularis: results of a phase 2 randomized controlled trial with an open-label extension phase. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022 ;36:453-461.
11. TSIAKAKAS A, ZEIDLER C, RIEPE C *et al.* Aprepitant in Anti-histamine-refractory Chronic Nodular Prurigo: A Multicentre, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Cross-over, Phase-II trial (APREPRU). *Acta Derm Venereol*, 2019;99:379-385.
12. 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.
13. YOSIPOVITCH G, STÄNDER S, KERBY MB *et al.* Serlopitant for the treatment of chronic pruritus: Results of a randomized, multicenter, placebo-controlled phase 2 clinical trial. *J Am Acad Dermatol*, 2018;78:882-891.e10.
14. PEREIRA MP, ZEIDLER C, STÄNDER S. Improvement of chronic nodular prurigo with baricitinib. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022;36:e486-488.
15. FISHBANE S, JAMAL A, MUNERA C; KALM-1 Trial Investigators. A Phase 3 Trial of Difelikefalin in Hemodialysis Patients with Pruritus. *N Engl J Med*, 2020;382:222-232.
16. TOPF J, WOOLDRIDGE T, MCCAFFERTY K *et al.* Efficacy of Difelikefalin for the Treatment of Moderate to Severe Pruritus in Hemodialysis Patients: Pooled Analysis of KALM-1 and KALM-2 Phase 3 Studies. *Kidney Med*, 2022;4:100512.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : investigateur pour Galderma, Trevi, Kiniksa, Pfizer.