

■ Revues générales

Le prurigo nodulaire chronique en 2023

RÉSUMÉ : Le prurigo nodulaire chronique (PNC) est une maladie inflammatoire de la peau liée à une dérégulation neuro-immunologique dans laquelle le cycle prurit-grattage pourrait jouer un rôle dans la chronicité de la maladie. Le PNC peut être associé à des maladies atopiques et partage avec celles-ci une hyperactivité de l'immunité Th2 avec un rôle clé des cytokines IL13 et IL31. Le PNC est considéré comme idiopathique après avoir exclu d'autres dermatoses prurigineuses et les causes de prurit *sine materia* qui donnent des papulo-nodules de prurigo.

Les traitements de première ligne sont les dermocorticoïdes forts et parfois le tacrolimus topique (hors AMM). Le dupilumab est le 1^{er} médicament systémique qui a eu l'AMM et le remboursement pour "le traitement du prurigo nodulaire (PN) modéré à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique", avec une efficacité sur le score de prurit chez 60 % des patients à 24 semaines. D'autres molécules ciblant la voie Th2 (IL13, IL31, oncostatine M, anti-JAK) et les voies neurologiques du prurit (NK1-R, récepteurs aux opiacés) sont en cours de développement.



J.D. BOUAZIZ

Service de Dermatologie, Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Le prurigo est un terme clinique générique pour décrire des papules et/ou des nodules parfois exco-riés, parfois kératosiques ou croûteux, couleur peau normale, érythémateux/rosés ou pigmentés associés à un prurit intense. Il existe la maladie "Prurigo" (lésions prurigineuses évoluant depuis plus de 6 semaines) appelé PNC, individualisée comme telle par un groupe d'experts de l'EADV [1], qui est une maladie inflammatoire multifactorielle de physiopathologie neuro-immune comme de nombreuses maladies inflammatoires de la peau (psoriasis, dermatite atopique) et des lésions de prurigo dites "secondaires" à des dermatoses chroniques (psoriasis, lichen, mycosis fungoïde, pemphigoïde bulleuse) ou à des causes de prurit *sine materia* (insuffisance rénale chronique, infection VIH, lymphomes systémiques, syndromes myélorolofératifs, néoplasies solides).

Le PNC qu'on pourrait appeler PNC "idiopathique" est souvent isolé mais

parfois associé à la dermatite atopique (avec des formes de passage) ou à d'autres maladies atopiques (asthme, conjonctivite, rhinite) dont il partage des mécanismes physiopathologiques communs. La distinction nosologique entre prurigo non atopique (ancien prurigo dit de "Hyde") et atopique (ancien prurigo dit de "Besnier") n'a plus lieu d'être car ces deux maladies partagent un tronc physiopathologique commun [2] avec implication de la voie Th2 et des réponses aux biothérapies anti Th2 (dupilumab = anti R IL4/IL13 et nemolizumab = anti R-IL31) similaires.

En fonction de leur aspect clinique, les lésions de PNC sont parfois classées en PNC papuleux, nodulaires (**fig. 1**), en plaques, ombiliquées ou linéaires, mais ces formes sont souvent chevauchantes [3]. Chez certains patients, le prurit sur peau saine pourrait précéder les lésions de prurigo; chez d'autres, le prurit commence de manière très localisée par une petite papule érythémateuse

Revue générale



Fig. 1 : Lésions de PNC.

qui, avec le temps et le grattage, évolue vers une lésion papulo-nodulaire de prurigo. L'intensité du prurit est plus importante sur les lésions cliniques de prurigo que sur la peau cliniquement saine [4].

L'épidémiologie du prurigo est encore mal connue avec peu d'études publiées sur le sujet. Sa prévalence pourrait être d'environ 0,1 % avec une légère prédominance chez les femmes et les patients afro-américains et un âge moyen de survenue entre 40 et 60 ans. Ces études ayant été faites alors que la physiopathologie du prurigo et les traitements étaient peu efficaces, il est possible que cette prévalence soit sous-évaluée (patients sortis du circuit de prise en charge médicale).

Le PNC représente un lourd fardeau pour les patients, incluant dépression, anxiété, colère, dégoût, honte et sensation d'incapacité, source de désinsertion socioprofessionnelle et affective et un gros impact médico-économique (arrêts de travail, consultations médicales fréquentes chez le médecin généraliste, le dermatologue, les urgences, les psychiatres/psychologues et hospitalisations).

Physiopathologie

Le PNC est une dermatose chronique inflammatoire neuro-immune déclenchée par des facteurs pruritogènes exogènes (ex : allergènes, stress, grattage) et endogènes (dysrégulation polygénique de la réponse inflammatoire et neurogène incluant les kératinocytes, les cellules immunitaires, les fibroblastes et les cellules nerveuses). Les éléments physiopathologiques importants semblent le lien avec les maladies atopiques, un possible cercle vicieux prurit-grattage et parfois le stress comme facteur déclenchant.

Les trois éléments primordiaux actuellement identifiés à l'origine des troubles de l'homéostasie cutanée dans le PNC sont (fig. 2) :

- une **hyperactivation du système immunitaire** en particulier des lymphocytes T de type Th2 incluant des alarmines kératinocytaires (IL33, TSLP), des cytokines de type Th2 (en particulier l'IL13 et l'IL31, la cytokine du prurit), les polynucléaires éosinophiles, basophiles et les mastocytes (histamine) ;

- une **hyperactivation des fibres nerveuses** de type C de la peau responsable du prurit avec implication du système nerveux central ;
- une **augmentation de la fibrose** avec production excessive de collagène, un possible rôle d'une population de fibroblastes sécrétoires-papillaires CXCL14-IL24+ et un probable rôle d'une interaction des fibroblastes avec les cellules nerveuses (interaction Neuromedin B et son récepteur) [5].

Les fibres sensibles du derme ont des récepteurs pour : les alarmines (TSLP-R, IL33-R), les cytokines de type Th2 (récepteur de l'IL4, de l'IL13 et récepteur de l'IL31 fait de deux sous-unités : l'IL31-R alpha et l'ostéopontine-R bêta) mais aussi des cytokines de type Th17 (IL17-R, IL22-R), des protéases produites par des allergènes (récepteur aux protéases activées de type 2 : PAR2), des opioïdes (récepteur mu et kappa), la substance P (récepteur de type neurokinine 1 : NK1R) et l'histamine (récepteurs à l'histamine de type 1 et 4 : H1R et H4R).

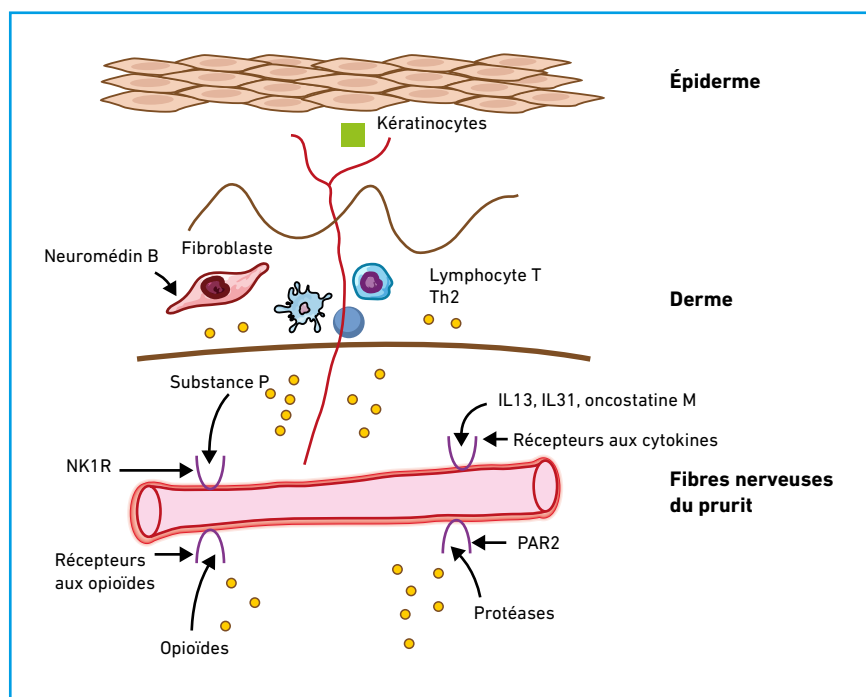


Fig. 2 : Éléments à l'origine des troubles de l'homéostasie cutanée dans le PNC.

Démarche diagnostique et évaluation de la sévérité

Avant d'arriver au diagnostic de PNC "idiopathique", une démarche anamnétique et clinique et quelques explorations complémentaires biologiques et parfois morphologiques sont nécessaires. En effet, il est possible que certaines dermatoses prurigineuses non PNC et de prurit *sine materia* donnent des lésions cliniques de prurigo. Il conviendra d'éliminer des causes de prurit sans lésion dermatologique élémentaire : gale, insuffisance rénale chronique, cholestase hépatique, lymphome systémique, néoplasie solide, infection VIH, drogues (méthamphétamine), ainsi que des dermatoses prurigineuses autres que le PNC : dermatite atopique (bien qu'il existe de vraies formes de transition d'une DA vers un PNC), autre eczéma, lichen plan, lymphome T cutané épidermotrope (mycosis fongioïde, syndrome de Sézary), pemphigoïde bulleuse (*prurigo pemphigoides*). Le PNC entraînant souvent un syndrome anxiodépressif réactionnel, il est difficile de connaître la part de prurigo dit psychogène qui est sûrement largement surévaluée.

Quelques examens biologiques simples peuvent être utiles tels qu'une NFS, un bilan hépatique, une créatinine, une sérologie VIH, hépatite B et C et un TDM TAP, s'il existe des doutes sur la possibilité d'un néoplasie ou d'un lymphome sous-jacent. Une biopsie cutanée est souvent préconisée sur une lésion récente de prurigo qui éliminera les diagnostics différentiels et montrera une hyperkératose parfois parakératosique, une fibrose dermique et un infiltrat inflammatoire polymorphe (lymphocytes, histiocytes, polynucléaires éosinophiles) modéré.

Une fois le diagnostic établi, la gravité du PNC pourra être classée en léger/modéré/sévère sur des échelles de prurit (EVA ou score NRS *numerating rating scale* du prurit, considéré comme sévère si > 7 sur une échelle de 10), sur le nombre

de papulo-nodules de prurigo (modéré si > 20, sévère si > 100), sur un score d'évaluation globale par le médecin allant de 0 à 4 (score IGA, *Investigator's Global Assessment*; 3 : modéré, 4 : sévère) et sur le retentissement sur la qualité de vie.

Prise en charge thérapeutique

En 2023, l'AMM et l'avis favorable au remboursement du dupilumab ont changé l'algorithme de prise en charge thérapeutique du prurigo modéré à sévère résistant à un traitement local bien conduit. Dans l'attente du remboursement effectif de la spécialité dans cette indication et de sa publication au Journal officiel, le dupilumab est actuellement accessible dans le prurigo nodulaire dans le cadre d'un accès précoce. Les guidelines publiées en 2020 par l'IFSI (*International Forum on the Study of Itch*) [6] ne sont déjà plus à jour. Les autorités de santé en France ont considéré que le dupilumab apportait une amélioration du service médical rendu (ASMR III) dans la prise en charge du prurigo nodulaire modéré à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique.

La première nouveauté est de bien expliquer au patient que le PNC est une vraie maladie neuro-immunologique et que ce n'est pas une maladie psychogène. Les mesures hygiéno-diététiques incluent l'éviction du stress quand cela est possible, les émollients, la prise en charge d'un syndrome anxiodépressif réaction-

POINTS FORTS

- Le prurigo nodulaire chronique est une maladie inflammatoire d'origine neuro-immunologique avec un fardeau très important.
- Le dupilumab est le premier médicament ayant l'AMM dans le prurigo. Il est efficace sur le prurit avec une amélioration des scores de prurit qui apparaît dès la 3^e semaine et qui augmente jusqu'à la 24^e semaine.

nel et parfois des antihistaminiques (non sédatifs le matin et sédatifs le soir, type hydroxyzine). Le traitement de 1^{re} ligne doit comporter des corticostéroïdes forts à très forts comme dans une poussée de dermatite atopique (1/2 tube équivalent à 15 g de bétaméthasone 0,5 % par jour par exemple) avec évaluation de la tolérance et de l'efficacité. En cas d'échec, un traitement par tacrolimus topique 2 fois/jour peut parfois être discuté (hors AMM). La place éventuelle des injections intralésionnelles de corticostéroïdes ou la cryothérapie à l'azote liquide sur des nodules de prurigo réfractaires reste à définir.

En cas d'échec d'un traitement local bien conduit, le dupilumab a eu l'AMM le 12 décembre 2022 et un avis favorable au remboursement en France par la Commission de la transparence du 22 mars 2023 à la dose de 600 mg sc dose initiale puis 300 mg sc toutes les 2 semaines. L'amélioration du prurit se fait dès la 3^e-4^e semaine, est franche au bout de 3 mois et augmente encore à 6 mois (dans les études de phase III, 60 % des patients avaient une amélioration d'au moins 4 points de leur score de prurit à la semaine 24) [7]. Le traitement a également une efficacité sur les papulo-nodules de prurigo. L'efficacité du dupilumab dans le PNC semble se maintenir au cours du temps et semble être suspensive. La tolérance du dupilumab est très bonne : les patients n'ont pas de kérato-conjonctivite paradoxale comme c'est le cas des patients DA traités par dupilumab.

■ Revues générales

La révolution thérapeutique du PNC est en cours et il semble important en 2023 de proposer aux patients des essais thérapeutiques qui ciblent les voies moléculaires du prurigo. Les traitements actuellement en phase avancée de développement ciblent la chaîne alpha du récepteur à l'IL31 (nemolizumab, médicamenteusement très prometteur et très efficace sur le prurit), la chaîne bêta du récepteur à l'IL31: OSMRbêta (vixarelimab), l'agonisme du récepteur kappa aux opiacés (nalbuphine qui agit sur la composante neurogène du PNC) et l'antagonisme du récepteur NK1R à la substance P (serlopitant).

Les traitements systémiques anciennement utilisés hors AMM en France, qu'il s'agisse des immunomodulateurs/immunosuppresseurs comme les UV, le méthotrexate à dose anti-inflammatoire (10 à 20 mg/semaine), la ciclosporine, ou des traitements agissant sur la composante neuronale du prurit comme la prégabaline, la gabapentine, les antidépresseurs tricycliques peuvent être discutés au cas par cas en attendant l'émergence d'un arsenal thérapeutique

plus large. Le rapport bénéfice/risque du thalidomide (hors AMM) semble discutable en 2023, étant donné l'émergence de nouveaux traitements.

■ Conclusion

La meilleure compréhension de la physiopathologie du PNC a fait émerger de nouveaux traitements prometteurs qui vont permettre d'améliorer le confort des patients et des dermatologues qui s'en occupent.

BIBLIOGRAPHIE

1. 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.
2. CALUGAREANU A, SPECQUE F, DEMOUCHE S *et al.* transcriptomic landscape of prurigo nodularis lesional skin CD3+ T cells using single-cell RNA-SEQUENCING. *J Invest Dermatol*, 2023;S0022-202X.
3. MISERY L. Chronic prurigo. *Br J Dermatol*, 2022;187:464-471.
4. ZEIDLER C, PEREIRA MP, DUGAS M *et al.* The burden in chronic prurigo: patients with chronic pruritus on non-lesional skin: a comparative, retrospective, explorative statistical analysis of 4 484 patients in a real-world cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021;35:738-743.
5. ALKON N, ASSEN FP, ARNOLDNER T *et al.* Single-cell RNA sequencing defines disease-specific differences between chronic nodular prurigo and atopic dermatitis. *JACI*, 2023: <https://www.jacionline.org/article/S0091-6749%2823%2900607-3/fulltext>.
6. STANDER S, PEREIRA MP, BERGER T *et al.* IFSI-guideline on chronic prurigo including prurigo nodularis. *Itch*, 2020;5:pe42.
7. YOSIPOVITCH G, MOLLANAZAR N, STANDER S *et al.* Dupilumab in patients with prurigo nodularis: two randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. *Nat Med*. 2023. Epub May 04.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants: médecin expert et investigateur dans des essais cliniques pour Sanofi (dupilumab) et Galderma (nemolizumab).