HAL
open science

Le prurit, physiopathologie et modèles expérimentaux d'induction

Romy Épiard

To cite this version:

Romy Épiard. Le prurit, physiopathologie et modèles expérimentaux d'induction. Sciences pharmaceutiques. 2009. dumas-01037899

HAL Id: dumas-01037899

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01037899

Submitted on 23 Jul 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Joseph Fourier GRENOBLE PHARMACIE

SICD1 Bibliothèques de l'UJF et de Grenoble INP

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

B.U.M. GRENOBLE
D 115 103617 6

Ex.2

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2009

N° 7016

LE PRURIT, PHYSIOPATHOLOGIE ET MODELES EXPERIMENTAUX D'INDUCTION

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLÔME D'ETAT

Romy EPIARD
Née le 14 février 1986 A Annecy

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 28 Mai 2009
Devant le jury composé de :
Président du jury : Mme Diane GODIN-RIBUOT
Directeur de thèse : M. David BLACK
Membre du jury : Melle Emilie DEJEAN

BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE
GRENOBLE
MÉDECINE - PHARMACIE

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2009 N°

LE PRURIT, PHYSIOPATHOLOGIE ET MODELES EXPERIMENTAUX D'INDUCTION

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLÔME D'ETAT

Romy EPIARD
Née le 14 février 1986 A Annecy

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 28 Mai 2009
Devant le jury composé de :
Président du jury : Mme Diane GODIN-RIBUOT
Directeur de thèse : M. David BLACK
Membre du jury : Melle Emilie DEJEAN

BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE GRENOBLE MÉDECINE - PHARMACIE

LISTE DES ENSEIGNANTS

UFR
DE PHARMACIE
DE GRENOBLE

UNIVERSITE
JOSEPH FOURIER
SCIENCES.TECHNOLOGIE.SANTÉ.
GRENOBLE 1

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur **Renée GRILLOT**
Vice -Doyen : Mme **Edwige NICOLLE**

Année 2008-2009
Mise à jour : le 6 octobre 2008

PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (LR)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wilhelm	Physique (U.V.H.C.I)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (CHU)
DANEL	Vincent	Toxicologie (CHU SAMU-SMUR)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Emmanuel	Immunologie / Microbiologie (U.V.H.C.I)
FAURE	Patrice	Biochimie (DBI / CHU)
FAVIER	Alain	Professeur Emérite
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
GRILLOT	Renée	Parasitologie - Mycologie Médicale (Directeur UFR et CHU)
MARIOTTE	Anne-Marie	Pharmacognosie (D.P.M.)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
SEVE	Michel	Biotechnologie (CHU / CRI IAB)
RIBUOT	Christophe	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie Nutrition (L.B.F.A)
WOUESSIDJEWE	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

DOMAINE DE LA MERCI - 38706 LA TRONCHE CEDEX - FRANCE - TELEPHONE +33 (0)4 76 63 71 00 - FAX +33 (0)4 76 63 71 70

UFR
DE PHARMACIE
DE GRENOBLE

UNIVERSITE
JOSEPH FOURIER
SCIENCES.TECHNOLOGIE.SANTÉ.

GRENOBLE 1

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur **Renée GRILLOT**
Vice -Doyen : Mme **Edwige NICOLLE**

Année 2008-2009

MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie - Mycologie (L.A.P.M)
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (ThEMAS TIMC-IMAG / CHU)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A / CHU)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (U.V.H.C.I)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique Economie Santé
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (N.V.M.C)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S.)
ESNAULT	Danielle	Chimie Analytique (D.P.M.)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M.)
GERMI	Raphaële	Microbiologie (I.V.H.C.I. / CHU)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M.)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie –Pharmacologie (HP2)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
MELO DE LIMA	Christelle	Probabilités Biostatistiques (LE.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Organique (D.P.M.)
PINEL	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (CIB / CHU)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M.)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M.)
RICHARD	Jean Michel	Service Accueil Handicap (Direction)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie organique (D.P.M.)
VILLET	Annick	Chimie Analytique (D.P.M.)

Mise à jour du 06/10/2008

DOMAINE DE LA MERCI - 38706 LA TRONCHE CEDEX - FRANCE - TELEPHONE +33 (0)4 76 63 71 00 - FAX +33 (0)4 76 63 71 70

UFR
DE PHARMACIE
DE GRENOBLE

UNIVERSITE
JOSEPH FOURIER
SCIENCES.TECHNOLOGIE.SANTÉ.
GRENOBLE 1

ENSEIGNANTS ANGLAIS

COLLE Pierre Emmanuel	Maître de Conférence
FITE Andrée	Professeur Certifié
GOUBIER Laurence	Professeur Certifié

ATER

1 ATER	**RECHOUM** Yassine	Immunologie / DMBMT
1 ATER	**GLADE** Nicolas	Biophysique
½ ATER	**RUTA** Joséphine	Chimie Analytique
1 ATER	**NZENGUE** Yves	Biologie cellulaire / DMBMT
1 ATER	**ELAZZOUZI** Samira	Pharmacie Galénique
1 ATER	**VERON** Jean Baptiste	Chimie Organique
1 ATER	**HADJ SALEM** Jamila	Pharmacognosie
½ ATER	**REINICKE** Anne Teresa	Pharmacologie
1 ATER	**CHENAU** Jérôme	DMBMT
1 ATER	**NASER EDDINE** Abeer	Anglais

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
DMBMT : Département Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

Mise à jour du 06/10/2008

DOMAINE DE LA MERCI - 38706 LA TRONCHE CEDEX - FRANCE - TELEPHONE +33 (0)4 76 63 71 00 - FAX +33 (0)4 76 63 71 70

UFR
DE PHARMACIE
DE GRENOBLE

UNIVERSITE
JOSEPH FOURIER
SCIENCES.TECHNOLOGIE.SANTÉ.
GRENOBLE 1

PROFESSEURS ASSOCIES (PAST)

CHAMPON	Bernard	Pharmacie officine
RIEU	Isabelle	Qualitologie (CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (CHU)

PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

GAUCHARD	Pierre Alexis	Chimie Inorganique (D.P.M.)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

DOMAINE DE LA MERCI - 38706 LA TRONCHE CEDEX - FRANCE - TELEPHONE +33 (0)4 76 63 71 00 - FAX +33 (0)4 76 63 71 70

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier David BLACK, d'avoir accepté de diriger cette thèse. Merci pour ton aide, ta disponibilité et tes conseils.
Merci à Madame Diane GODIN–RIBUOT d'avoir accepté de présider mon jury de thèse, mais surtout merci de votre gentillesse et votre dévouement envers les étudiants.
Merci également à Emilie DEJEAN, d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse, un grand merci pour ta bonne humeur, tes ptites histoires, tes râles lors des parties de hand et merci de m'avoir hébergé tant de fois !

Je tiens ensuite à remercier toute l'équipe de l'hôtel dieu pour leur accueil et leur gentillesse. Un merci particulier à Jean-Michel LAGARDE et Sabine PUTAU, mais merci également à Alex, pour tes bons conseils et ton aide tout au long de la rédaction de cette thèse.

Je tiens ensuite à remercier ma famille, notamment mes parents pour leur aide dans ce travail de thèse, qui leur a valu de bonnes séances de somnolence. Mais merci du fond du cœur, pour toujours avoir été là, dans les bons moments comme dans les plus durs, merci de croire en moi, merci pour tout l'amour que vous m'apportez et de m'avoir transmis ce goût du voyage.
Merci à ma sœur, ma Klo, pour cette complicité, ces belles années de colocation, ces nombreuses soirées, pour tous ces fous rires et tous ces bons moments partagés, ainsi que pour ton soutien.
Et un merci particulier à Ronan, mon chup, pour son soutien, sa confiance, sa passion contagieuse pour la montagne et notre envie commune de parcourir le monde.

Un grand merci à tous mes amis pour ces beaux moments partagés, en particulier aux dindes et dindons, grâce à qui je peux désormais parler de ces six années d'études comme les plus belles de ma vie !
A tous ceux et toutes celles dont j'ai croisé le chemin, au hasard d'un voyage, au hasard d'un détour, ou d'une soirée, et qui m'ont marqué par leurs sourires, leurs rires et leur gentillesse.

TABLES DES MATIERES

LISTE DES ENSEIGNANTS 1

REMERCIEMENTS 5

LISTE DES FIGURES 8

LISTE DES ABREVIATIONS 9

GLOSSAIRE 10

INTRODUCTION 11

I. La peau et le système nerveux 12

I.1. La peau 12
I.1.1. Généralités 12
I.1.2. Structures cutanées 13
I.1.3. Fonctions cutanées 18

I.2. Le système nerveux 19
I.2.1. Généralités 19
I.2.2. Structure du système nerveux cutané 21
I.2.3. Les fonctions du système nerveux cutané 23
I.2.4. Interaction entre cellules cutanées et neuromédiateurs 24

II. Le prurit 26

II.1. Mécanisme du prurit 26

II.2. Caractéristiques du prurit 28
II.2.1. Classification des différents types de prurit 28
II.2.2. Prurit et grattage 30
II.2.3. Mécanisme d'activation centrale 32

II.3. Epidémiologie du prurit 33

II.4. Diagnostique, évaluation, prise en charge 33

II.5. Etiologie du prurit 35
II.5.1. Prurit et dermatoses 35
II.5.2. Prurit et maladies systémiques 37

II.6. Les médiateurs et récepteurs mis en jeu dans le mécanisme du prurit 41
II.6.1. L'histamine 42
II.6.2. La substance P 43
II.6.3. Les protéases 44
II.6.4. Transient receptor potential channel superfamily (TRP) 46
II.6.5. Les cytokines 47
II.6.6. Les récepteurs opioïdes de type μ et κ 48

II.6.7. Les récepteurs canabinoïdes : CB1 et CB2 49
II.6.8. Les prostaglandines et les leucotriènes 49
II.6.9. Les neurotrophines 50
II.6.10. La sérotonine 50
II.6.11. La bradykinine 50
II.6.12. L'endothéline 50
II.6.13. Calcitonin Gene-related peptide (CGRP) 51

II.7. Traitements 51
II.7.1. Corriger ce qui est corrigible 51
II.7.2. Traitement non médicamenteux 52
II.7.3. Traitement médicamenteux 52
II.7.4. Traitement spécifique de la cause 59
II.7.5. Traitement en fonction de la classification du prurit 61

II.8. Douleur et prurit 62
II.8.1. Des voies neuronales distinctes 62
II.8.2. Les médiateurs et récepteurs du prurit et de la douleur 62
II.8.3. Activation centrale 63

III. Exploration du prurit 65

III.1. Modèles d'induction du prurit par l'histamine 66
III.1.1. Microponcture par prick-test 66
III.1.2. L'injection intradermique 67
III.1.3. Infusion par microdialyse 68
III.1.4. L'iontophorèse 68

III.2. Induction du prurit avec d'autres substances 70
III.2.1. La substance P 70
III.2.2. La sérotonine 71
III.2.3. La bradykinine 71
III.2.4. Les neurokinines 71
III.2.5. Trypsine et PAF 71

III.3. D'autres modèles d'induction du prurit 72
III.3.1. Cowhage 72
III.3.2. Modèle électrique 72

III.4. Imagerie cérébrale 74

III.5. Expérience personnelle 78
III.5.1. Modèle électrique 78
III.5.2. Modèle clinique – laurylsulfate de sodium (modèle LSS) 80

CONCLUSION 83

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 84

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Illustration de la structure cutanée.....13
Figure 2 : Transformation d'un kératinocyte au passage dans les différentes couches.....15
Figure 3 : Appareil vasculaire du derme.....16
Figure 4 : Schéma d'un neurone.....19
Figure 5 : Les différentes fibres nerveuses.....23
Figure 6 : Mécanisme du prurit.....28
Figure 7 : Cercle vicieux prurit-grattage-prurit.....31
Figure 8 : Lésions cutanées secondaires 32
Figure 9 : Répartition du prurit en fonction de l'étiologie.....35
Figure 10 : Plaque psoriatique.....37
Figure 11 : Intensité du prurit après injection d'un agoniste des PAR-2 45
Figure12 : Les différentes voies du prurit et de la douleur.....62
Figure 13 : Méthode du prick-test et réaction cutanée 67
Figure 14 : Méthode par microdialyse et réaction cutanée.....68
Figure 15 : Méthode de l'iontophorèse et réaction cutanée.....69
Figure 16 : Zones cérébrales activées lors du prurit.....78
Figure 17 : Méthode de stimulation électrique.....79
Figure 18 : Essai n°1 - Sensation ressentie pour chaque stimulus électrique.....79
Figure 19 : Essai n°2 - Sensation ressentie pour chaque stimulus.....80
Figure 20 : Evolution (en %) des paramètres a*, indice d'hydratation et perte insensible en eau par rapport aux valeurs de J0.....82

LISTE DES ABREVIATIONS

ATP Adénosine Triphosphate

B1,B2 Récepteurs de la Bradykinine

BOLD Blood Oxygenation Level Dependent

CB Récepteurs Cannabinoïdes

CGRP Calcitonine Gene-Related Peptide

EEG Electroencéphalogramme

GRP Gastrin-Relasing Peptide

IL Interleukine

IRMf Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle

LSS Lauryl Sulfate de Sodium

NGF Nerve Growth Factor ou Facteur de Croissance Nerveuse

NK Neurokinine

NPEA N-PalmitoylEthanolamine

PAF Facteur d'Activation des Plaquettes

PAR Proteinase-Activated Receptors ou Récepteurs de la Protéinase Activée

PGE2 Prostaglandine E2

PHI Peptide Histidine-Isoleucine

PTH Parathormone

SNC Système Nerveux Central

SNP Système Nerveux Périphérique

TEP Tomographie par Emission de Positons

TNF Facteur de Nécrose Tumorale

TrkA Récepteur de la Tyrosine Kinase

TRP Transient Receptor Potential

TRPV1 Transient Receptor Potential Vanilloïde 1

VIP Vasoactive Intestinal Peptide

B.U. - MED. - GRENOBLE

GLOSSAIRE

1. **Anisotropie** : dont les propriétés changent selon la direction.
2. **Trophicité** : ensemble des fonctions de nutrition des organes, des tissus.
3. **Neurotrophique** : relatif à la nutrition et au développement des tissus neuronaux.
4. **Plexus** : amas de nerfs ou de vaisseaux entrelacés.
5. **Xérose** : prolifération de tissus conjonctifs, généralement due au vieillissement ou à la sécheresse cutanée.
6. **Parasitophobie** : délire d'infestation cutanée caractérisé par la conviction délirante d'être infesté par des parasites.
7. **Lichen simplex chronique** : exagération des plis cutanés et épaississement de la peau.
8. **Lichenification** : développement d'une plaque de peau épaisse et rugueuse accentuée au niveau des plis cutanés

INTRODUCTION

Définit depuis 1660 comme une sensation désagréable provoquant le désir de se gratter[1], le prurit est aujourd'hui un symptôme fréquent de maladies cutanées ou systémiques. Longtemps considéré comme une douleur a minima, peu d'intérêt lui a été consacré jusqu'en 1997, où la découverte de fibres nerveuses spécifiques du prurit[2], les fibres C, a permis un regain d'intérêt. Bien que les connaissances sur le prurit aient désormais progressées, sa physiopathologie exacte reste mal comprise.

L'histamine est le prurigène le plus connu et le mieux décrit. Cependant, l'inefficacité des antihistaminiques dans diverses pathologies prurigineuses souligne l'implication d'autres médiateurs. Bien que certains de ces derniers soient clairement identifiés et constituent des cibles thérapeutiques potentielles, ils représentent néanmoins, le pivot des recherches actuelles.

Force est de constater que le retentissement du prurit sur la qualité de vie des patients peut être très néfaste et la nature totalement subjective de ce symptôme, rend difficile la réalisation d'études objectives.

Ce travail s'inscrit dans une dynamique de rationalisation de la compréhension des phénomènes du prurit. Il vise ainsi à définir des modes d'induction différents, vis à vis des moyens comme des médiateurs, pour permettre l'établissement de modèles standards permettant de mieux comprendre la physiopathologie du prurit, en vue d'en identifier des médiateurs spécifiques et donc des traitements adéquats.

Afin de mieux appréhender la physiopathologie du prurit, il est tout d'abord important de décrire la structure cutanée, ses fonctions ainsi que ses liens avec le système nerveux tant sur le plan anatomique que fonctionnel. Les mécanismes du prurit sont ensuite identifiés à partir des médiateurs et récepteurs mis en jeu, ainsi que des différents traitements actuellement utilisés pour sa guérison. Finalement, ce travail étudie les différents modèles expérimentaux d'induction du prurit couramment utilisés, ainsi que les perspectives envisagées.

I. La peau et le système nerveux

I.1. La peau

I.1.1. Généralités

La peau est l'organe le plus important du corps humain tant en terme de poids que de surface ou de volume. Elle constitue une enveloppe élastique recouvrant tout l'organisme. La complexité de la composition du tissu cutané, ainsi que sa variabilité en fonction des individus et des zones du corps, en font un système difficile à étudier.

La peau est composée de trois éléments principaux : l'épiderme, le derme et l'hypoderme. L'épiderme est la partie la plus superficielle de la peau, le derme est un support conjonctif qui permet l'attachement aux structures sous-jacentes et l'hypoderme est une couche graisseuse. La surface moyenne de la peau est de 1,8m^2 chez l'adulte[3]. C'est une structure très robuste dont l'auto-régénérescence défie celle de tous les organes, tant dans les circonstances normales - lors du renouvellement de l'épiderme -, qu'au cours de la cicatrisation et de l'inflammation.

La peau est un organe d'échanges ; l'hypoderme et le derme étant parcourus par un dense réseau de vaisseaux sanguins et lymphatiques. Les trois couches sont parcourues par un réseau tout aussi dense de fibres nerveuses, et possèdent des cellules spécifiques qui caractérisent leurs rôles et fonctions.

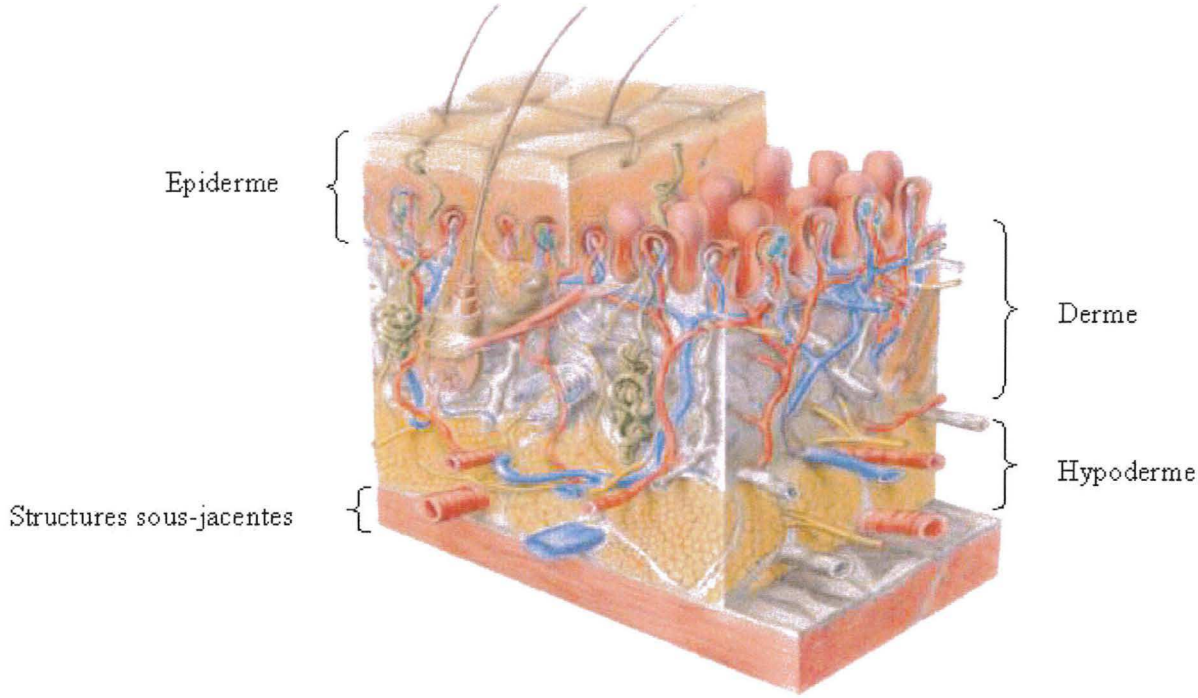


Figure 1 : Illustration de la structure cutanée[4]

I.1.2. Structures cutanées

La peau est constituée de trois entités principales : l'épiderme, le derme et l'hypoderme.

❖ **L'épiderme :**

L'épiderme vient du grec epi : « sur » et derma : « peau ». Il mesure moins d'un millimètre d'épaisseur, il n'est pas vascularisé et il est composé de cinq couches différentes.

- Le **stratum corneum** (ou couche cornée) : c'est la couche la plus superficielle. C'est une barrière assurant la protection de l'organisme. Le stratum corneum est composé à 75 % de cornéocytes[3]. Ce sont des cellules totalement kératinisées et anucléées. Elles sont disposées en un empilement de cellules pentagonales ou hexagonales étroitement soudées entre elles. La couche cornée est en régénération permanente. Chaque jour, une nouvelle strate de cornéocytes apparaît à la jonction épidermique. En contrepartie, la couche superficielle desquame afin de conserver un empilement de 10 à 30 couches de cellules. En quatre semaines environ, la totalité de la strate est renouvelée. Son épaisseur varie entre 10µm et

20µm, sauf dans les zones soumises à un frottement régulier, où elle peut être jusqu'à dix fois plus importante. Les cellules du stratum corneum contiennent de la β-kératine, protéine permettant de conserver une hydratation cutanée nécessaire au bon fonctionnement de l'ensemble. Cette couche est en général moins hydratée que les autres mais soumise à un taux d'absorption considérable[3]. La connaissance de son hydratation lors d'une expérimentation est indispensable à la bonne interprétation des résultats. Lors de certaines situations pathologiques, comme la dermatite atopique par exemple, la perte d'eau transépidermique peut augmenter considérablement.
Le stratum corneum est une couche morte nécessaire à la vie en raison de ses propriétés de barrière chimique, microbienne, mécanique, thermique et de ses capacités hydrométriques.

- Le **stratum lucidum** : c'est une couche singulière composée de deux à trois épaisseurs de couches de cellules mortes. Elle n'est visible qu'aux paumes des mains et aux plantes des pieds. Elle contient une substance nommée l'éléidine, qui se transforme en kératine au cours de la migration des cellules vers le stratum corneum.

- Le **stratum granulosum** (ou couche granuleuse) : elle est composée d'une à cinq couches de cellules nucléées de forme aplatie. Elle contient des grains de kératohyaline contenant eux-mêmes un précurseur de la filaggrine[3]. La transformation en filaggrine a lieu lors de la transition morphologique de la cellule granuleuse vers la cellule cornée du stratum corneum.

- Le **stratum spinosum** : c'est une couche composée de cinq à dix rangées de cellules cuboïdales qui s'aplatissent avec leur arrivée au stratum granulosum. Cette couche confère une grande résistance mécanique à l'ensemble de l'épiderme.

- Le **stratum germinativum** (ou couche basale) : c'est la couche la plus complexe de l'épiderme. Elle contient des kératinocytes et des mélanocytes et repose sur la membrane basale. Les kératinocytes vont migrer vers les couches supérieures assurant ainsi le renouvellement de l'épiderme. Les mélanocytes assurent la synthèse de la mélanine qui absorbe le rayonnement solaire et joue ainsi un rôle protecteur.

- La **membrane basale** : c'est une couche continue intercalée entre les cellules de la couche basale et le derme. Elle joue un rôle très important dans l'intégrité de l'épiderme. Elle contient des fibres de réticuline formées de collagène de type I et III[3]. Elle repose sur une zone fibreuse, la face inférieure de l'épiderme.

L'épiderme est lié au derme grâce à cette membrane basale, aussi appelée jonction dermo-épidermique. Cette structure, facilite l'échange derme/épiderme et joue un rôle important dans les mécanismes de cicatrisation et de migration des kératinocytes basaux.

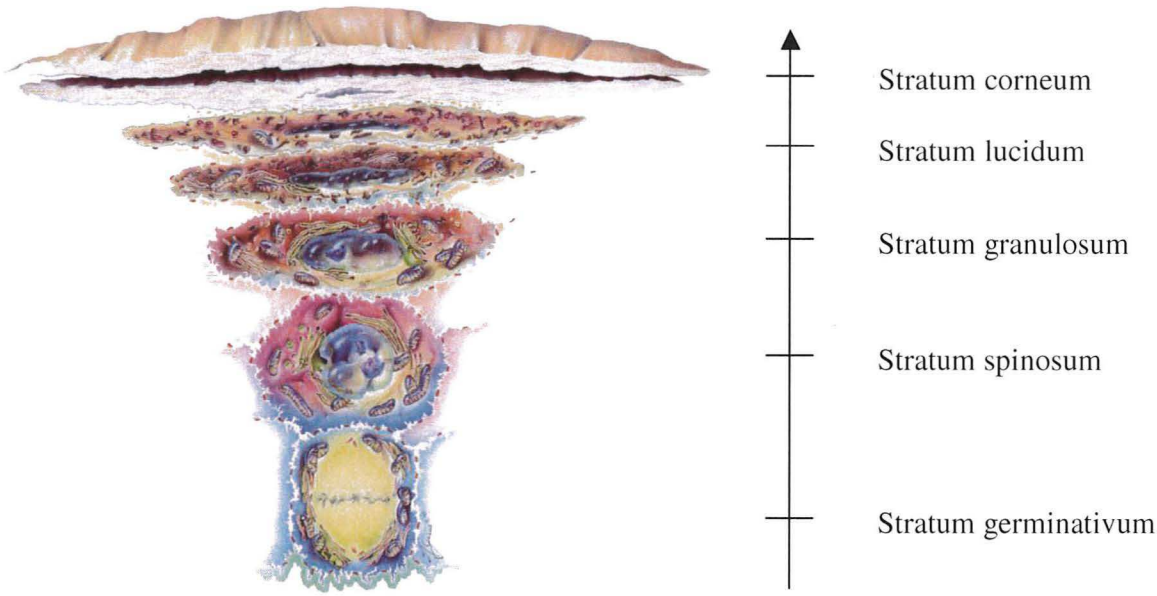


Figure 2: Transformation d'un kératinocyte au passage dans les différentes couches[5]

❖ Le derme

Le derme est la structure la plus complexe de la peau. C'est un tissu conjonctif constitué de fibres de collagène et de fibres élastiques entourées d'une substance fondamentale dite « amorphe ». Il contient également les glandes sudoripares eccrines, les glandes apocrines et l'appareil pilo-sébacé.

Contrairement à l'épiderme, il est relativement pauvre en cellules, il est principalement constitué de fibres de collagène de type I[3], qui, comme la substance amorphe sont produites par les fibroblastes.

Le derme est richement vascularisé à partir des artérioles. Le réseau de capillaires apporte au derme, et indirectement à l'épiderme, des éléments nutritifs ou informatifs, et permet l'évacuation de déchets et métabolites grâce aux veinules qui rejoignent le réseau veineux. Parallèlement à ce réseau, il existe un réseau de vaisseaux lymphatiques, dont le rôle est de transporter la lymphe et les cellules immunitaires vers les ganglions lymphatiques.

Le derme permet la majorité des fonctions sensorielles de l'individu à l'aide des nombreuses terminaisons nerveuses et corpuscules qui le composent : Wagner-Meissner, Pacini, Ruffini...etc.

Le derme joue plusieurs rôles importants ; 1) Un rôle de thermorégulation de l'organisme par la modification du tonus de la paroi de ses nombreux vaisseaux ; 2) Un rôle immuno-allergique mettant en jeu des cellules spécifiques : des macrophages, des mastocytes, des lymphocytes...etc ; 3) Un rôle de protection mécanique grâce aux fibres.

Enfin, le derme participe à l'hydratation cutanée grâce aux glycosaminoglycans, protéines hydrophiles.

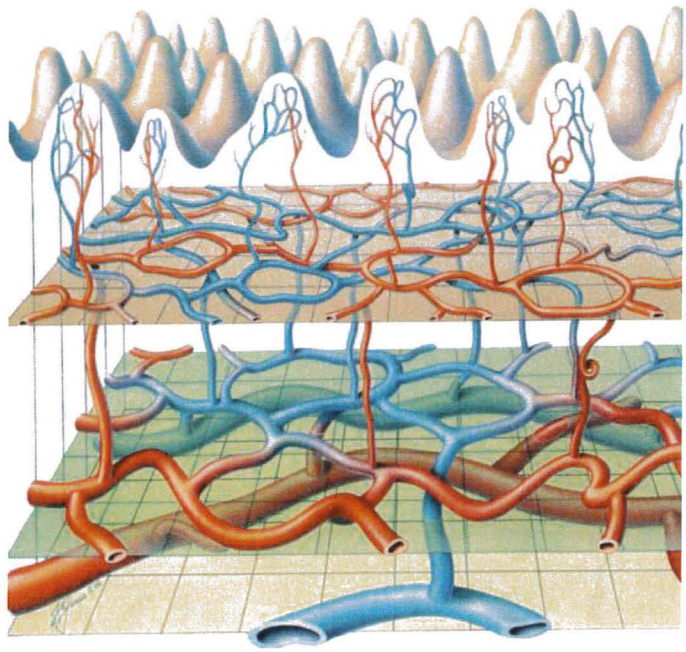


Figure 3 : Appareil vasculaire du derme [5]

Le derme est lui-même divisé en deux couches : le derme superficiel, ou derme papillaire, et le derme réticulaire.

- Le derme superficiel : il est riche en vaisseaux et est formé de fibres de collagène principalement de type III[3]. Cette structure contient également de fines fibres élastiques.

- Le derme réticulaire : c'est la couche la plus résistante de la peau. Son épaisseur varie considérablement suivant la localisation. Elle est très importante dans le dos et très fine sur les paupières. Le derme réticulaire est constitué de fibres de collagène de type I groupées en faisceaux épais[3]. Elles sont orientées parallèlement à la surface cutanée, ce qui confère son anisotropie[1] à la peau.

Les cellules dermiques sont formées essentiellement de fibroblastes qui donnent naissance aux fibres de collagène et aux fibres élastiques ainsi qu'à la substance fondamentale.

- Le **collagène** : c'est une protéine dotée d'une grande résistance mécanique. Dix-neuf types de collagène génétiquement distincts sont connus. Au niveau de la peau, les types I et III sont majoritaires[3]. Ces fibres confèrent une rigidité importante et une faible extensibilité qui s'opposent à celle des fibres élastiques.

- **Les fibres élastiques** : les fibres élastiques les plus épaisses sont les fibres d'élastine situées dans la partie profonde du derme et orientées parallèlement à la surface cutanée. Elles s'amenuisent en montant dans le derme.

L'élastine est une glycoprotéine sécrétée par les fibroblastes, qui possède de très grandes facultés d'extension et qui participe à la cohésion du derme.

- La **substance fondamentale** : elle constitue un gel mucopolysaccharide-glycoprotidique contenant de l'eau, des ions et de petites molécules en transit entre le sang et les tissus. Elle est constituée de protéoglycanes et de glycoprotéines de structure.

Le derme est solidaire de l'hypoderme.

❖ L'hypoderme (ou tissu sous-cutané)

C'est un tissu constitué de cellules adipeuses (adipocytes), d'une épaisseur variable en fonction des individus et des zones corporelles. Il varie d'un millimètre à plusieurs dizaines de millimètres[3]. L'hypoderme repose sur le facia superficialis, lame fibreuse qui sous-tend le pannicule adipeux, qui assure le mouvement relatif de la peau par rapport à celui des tissus sous-jacents. Cette couche constitue une barrière mécanique et thermique vis-à-vis de l'environnement, et une réserve d'énergie pour le corps humain.

I.1.3. Fonctions cutanées

La fonction principale de la peau est d'assurer l'intégrité de l'organisme en maintenant un état d'équilibre avec son environnement externe, l'homéostasie. Elle protège ainsi le corps humain contre divers types d'agressions extérieures en présentant une barrière aux agressions chimiques, microbiennes, rayonnements, hydriques, thermiques et mécaniques.

La peau joue un rôle majeur dans la thermorégulation. La dissipation calorifique est réalisée par la vasoconstriction, la sudation et la régulation du débit sanguin systémique assurée par le derme.

La peau joue également un rôle de perception grâce aux terminaisons nerveuses qui ressentent chaleur, froid, tact, douleur et prurit. Ces perceptions ont un intérêt de défense et d'adaptation au milieu environnant[6].

La peau est le seul organe du corps humain à synthétiser une vitamine, la vitamine D. Sous l'action du rayonnement ultra-violet, la pro-vitamine D est transformée en vitamine D qui se répand ensuite dans l'organisme afin de participer à la formation osseuse.

La peau permet également de filtrer les rayons ultra-violets grâce aux mélanocytes contenus dans l'épiderme.

Cet épithélium de revêtement présente une fonction de protection mécanique[3] du corps contre le milieu extérieur – coups, pression…etc. Ce sont surtout le derme et l'hypoderme qui sont impliqués dans cette fonction particulière, ainsi que le stratum corneum.

La peau est le siège de nombreuses maladies liées à l'environnement, à des microbes ou à des facteurs internes. Elle est souvent le reflet de maladies générales, mais il existe également des maladies strictement cutanées telles que le psoriasis, la dermatite atopique ou le lichen plan[7]. Le système nerveux est étroitement impliqué dans ces maladies.

D'une manière générale, la peau ne pourrait assurer toutes ces fonctions sans la collaboration étroite du système nerveux.

I.2. Le système nerveux

I.2.1. Généralités

Le système nerveux se divise en deux grandes parties : le système nerveux central (SNC) et le système nerveux périphérique (SNP).

Le système nerveux central est constitué de l'encéphale et de la moelle épinière.

Le système nerveux périphérique est constitué des nerfs crâniens et des nerfs rachidiens qui partent ou arrivent à la moelle épinière et vont innerver toutes les parties de notre organisme, ou presque.

Les neurones sont les principales cellules du système nerveux. Un neurone est composé d'un corps cellulaire, comportant un noyau, et de prolongements : les dendrites ou axones, appelés aussi fibres nerveuses. Les prolongements cellulaires à partir des neurones sont souvent recouverts d'une gaine de myéline. Les corps cellulaires sont en général situés dans les ganglions nerveux spinaux[7]. Les neurones permettent de transmettre des informations du système nerveux central au système nerveux périphérique et du système nerveux périphérique au système nerveux central.

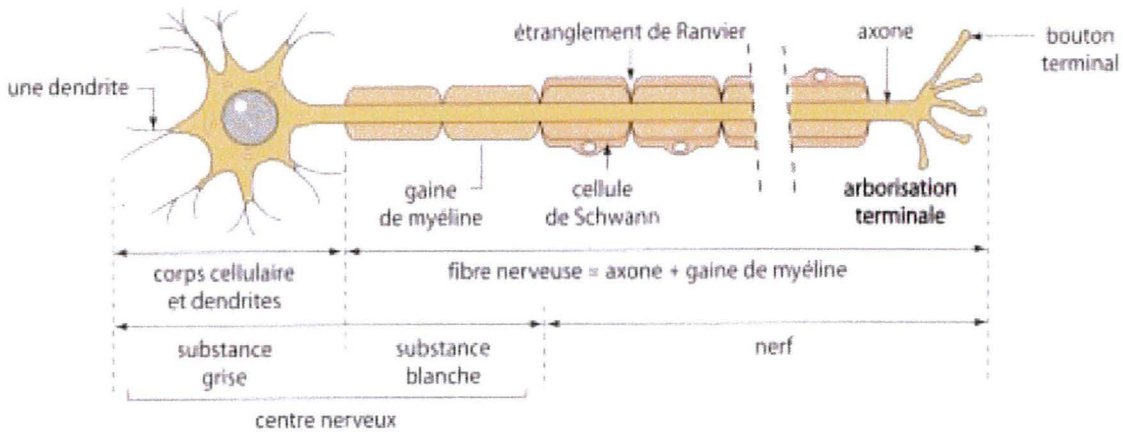


Figure 4 : Schéma d'un neurone[8]

Il est possible de distinguer deux voies au niveau du système nerveux :

- la voie sensorielle (afférente)[9] : elle contient les neurones sensitifs somatiques et viscéraux permettant la propagation des influx nerveux provenant des récepteurs vers le SNC.
- la voie motrice (efférente)[9] : elle contient les neurones moteurs permettant la propagation des influx nerveux du SNC vers les effecteurs (muscles et glandes).

Les neurones établissent des connexions entre eux, appelées synapses. Elles permettent le passage de l'information d'un neurone à l'autre.

Il existe deux types de synapses :

- les synapses électriques[7] : elles véhiculent l'influx nerveux de nature électrique. L'espace intercellulaire est petit. Elles sont présentes uniquement dans le système nerveux.
- les synapses chimiques[7] : elles mettent en jeu des neuromédiateurs. L'espace intercellulaire est dix fois plus grand, de 20 à 50 nm, pour ce type de synapses. Elles sont présentes dans le système nerveux mais également en dehors de celui-ci. Au repos, la concentration de neuromédiateurs est faible (10^{-9}mol/L) mais elle devient très élevée en cas d'activation (10^{-4} ou 10^{-3}mol/L) pendant un temps bref mais renouvelable.

Il est possible de distinguer le système nerveux somatique du système nerveux autonome. Le système nerveux somatique est volontaire, il permet la propagation des influx nerveux du SNC vers les muscles squelettiques. Le système nerveux autonome est involontaire, il permet la propagation des influx nerveux du SNC vers le muscle cardiaque, les muscles lisses et les glandes. Il comprend une composante sympathique et une composante parasympathique.

Le système nerveux sympathique permet d'adapter les fonctions du corps aux urgences et à l'activité musculaire intense. Il est responsable du processus catabolique. Lorsqu'il est mis en jeu, il permet la dilatation des pupilles et des bronchioles, l'augmentation de la fréquence cardiaque et respiratoire, l'élévation de la pression artérielle, l'augmentation du taux de glucose et de la transpiration, il peut détourner le sang de la peau et du système digestif vers le cœur, l'encéphale et les muscles squelettiques.

Le système nerveux parasympathique permet le maintien des grandes fonctions physiologiques : le stockage et l'économie d'énergie. Il est également responsable du processus anabolique. Lorsqu'il est mis en jeu, il entraîne la constriction des pupilles, la sécrétion glandulaire, ainsi que l'accroissement de la motilité intestinale.

En général, l'innervation est double. Le système nerveux sympathique et le système nerveux parasympathique ont des effets antagonistes sur le cœur, le système respiratoire et le système digestif.

En règle générale, le système nerveux parasympathique prédomine en situation calme.

Le système nerveux peut donc agir sur toutes les parties du corps ou presque. Son rôle est important au niveau cutané.

I.2.2. Structure du système nerveux cutané

Le système nerveux cutané a longtemps été considéré comme un prolongement périphérique du système nerveux central[7]. Peu de relations étaient établies entre la peau et ses fibres nerveuses. Dans les années 1990, des équipes se sont intéressées à ces relations et, désormais, il est possible de dire que la peau est sous le contrôle direct ou indirect du cerveau et des cellules nerveuses.

Au niveau cutané, on ne retrouve que les axones, prolongements cellulaires à partir des corps cellulaires. Ces axones sont associés aux cellules de Schwann, qui fabriquent la gaine de myéline[7]. La disposition du réseau nerveux suit celle du réseau sanguin. L'innervation cutanée est double : sensitive ou somatique et autonome ou végétative.

Les fibres neurovégétatives sont en général issues des chaînes sympathiques paravertébrales et ne sont pas myélinisées[7]. Elles innervent le réseau vasculaire, les glandes sudorales...etc. Elles sont riches en tyrosine-hydroxylase et contiennent de nombreux neurotransmetteurs comme des catécholamines ou des neuropeptides.

Les axones sensitifs sont issus des ganglions sensitifs rachidiens ou crâniens et se répartissent sur des territoires cutanés dépendant de chacun de ces ganglions : les dermatomes[7]. Ils sont myélinisés dans le derme et amyéliniques dans l'épiderme. Ils constituent un plexus[4] dans le derme profond puis montent vers la surface et forment un deuxième plexus à la jonction des dermes superficiel et réticulaire. Enfin, les fibres nerveuses forment des terminaisons corpusculaires, libres ou dilatées.

Les terminaisons corpusculaires sont peu nombreuses et sont surtout situées sur les zones les plus sensibles (visage, mains, pieds, organes génitaux). La fibre nerveuse est entourée d'une capsule et se termine en touffe. Habituellement plusieurs types sont décrits :

- Les corpuscules de Ruffini[10] : ce sont des structures ovoïdes de 0,2 à 1 mm de longueur qui prédominent à la jonction derme réticulaire-derme profond, autour des follicules pileux et des vaisseaux. Ce sont les corpuscules les plus répandus. Ils ont un rôle dans la perception des pressions et des vibrations. Ce sont des corpuscules à adaptation rapide.

- Les corpuscules de Wagner-Meissner[10] : ce sont des structures ovoïdes de 30x150µm situées dans les papilles dermiques. Ils interviennent dans la perception du tact superficiel. Ce sont des récepteurs à adaptation lente, la réponse est pratiquement continue tant que dure le stimulus.

- Les corpuscules de Vater-Pacini[10] : ils sont larges et atteignent 1 à 2 mm de diamètre. Ce sont les plus volumineux de tous les corpuscules du tact. Ils sont situés à la jonction derme profond-hypoderme. Ces corpuscules enregistrent les sensations de tact profond et plus précisément les pressions. Mais ils sont également sensibles aux vibrations. Ce sont des corpuscules à adaptation lente.

- Les corpuscules de Golgi-Mazzoni[10] ont la forme d'un bulbe. Ils sont situés dans la partie profonde du derme, dans les muqueuses plutôt que dans la peau. Ils interviennent dans la perception du tact profond.

- Les corpuscules cutanéo-muqueux[10] : ils n'ont pas de capsule bien individualisée et ont un diamètre de 50µm. Ils se trouvent sur les lèvres et les régions ano-génitales.

Les terminaisons nerveuses libres sont très nombreuses dans le derme et l'épiderme. Elles sont très riches en neuropeptides, notamment en substance P et en Calcitonine Gene-Related Peptide (CGRP).

Elles se répartissent en deux types principaux, assurant chacun différentes fonctions :

❖ **Les fibres A :**

Elles sont myélinisées et ont une vitesse de conduction rapide (20-120 m/s). Elles transmettent la douleur aiguë. Elles peuvent se diviser en deux sous-classes :

- Les **fibres Aβ** : ce sont des fibres myélinisées de grand diamètre. Elles sont peu nombreuses. Elles conduisent les sensations de toucher et de pression.

- Les **fibres Aδ** : ce sont des fibres myélinisées de plus petit diamètre. Elles sont peu nombreuses. Elles sont sensibles aux stimuli mécaniques conduisent les sensations de pression, de température et de douleur rapide.

❖ **Les fibres C :**

Ce sont des fibres non myélinisées. Elles sont très nombreuses, elles représentent plus de 80% des fibres nerveuses totales et ont un petit diamètre. Elles contiennent des neuropeptides. Elles ont une faible vitesse de conduction (0,5-1 m/s), et transmettent les sensations de température (chaud, froid), de douleur lente, de prurit...etc.

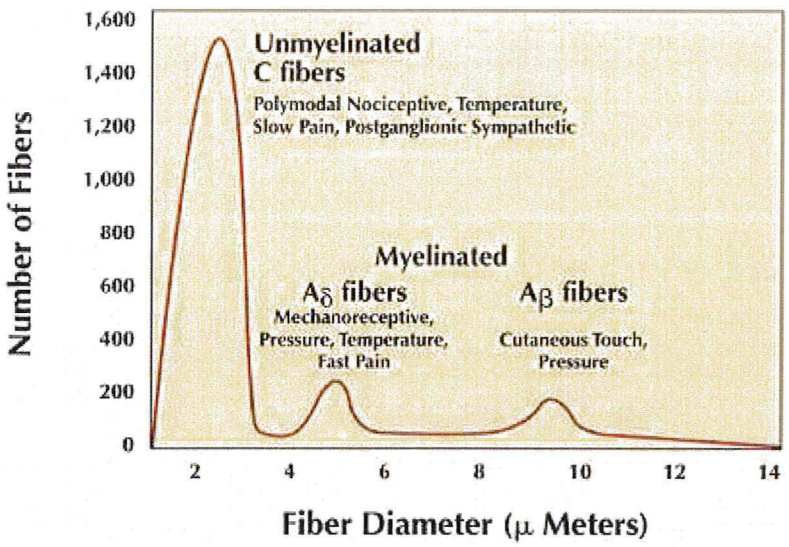


Figure 5 : Les différentes fibres nerveuses [11]

Tous ces éléments permettent au système nerveux cutané d'assurer un certain nombre de fonctions différentes.

I.2.3. Les fonctions du système nerveux cutané

Les liens entre la peau et le système nerveux sont multiples. Ils sont confondus pendant la vie embryonnaire, et sont ensuite étroitement intriqués, tant sur le plan anatomique que fonctionnel. Lors de la vie embryonnaire, la peau et le système nerveux se différencient. Le système nerveux doit émettre des prolongements à partir de la moelle épinière en voie de formation pour innerver la peau. Cette innervation est guidée par les cellules de Merkel[7] et stimulée par le facteur de croissance nerveuse (NGF).

La première fonction du système nerveux cutané est la **fonction sensorielle**[7]. Les récepteurs de la sensibilité reçoivent des stimuli et les « transforment » en influx nerveux. Cet influx rejoint le centre nerveux sensitif dans le ganglion rachidien situé sur les racines postérieures de la moelle épinière, puis le cerveau, où l'information est intégrée. Il existe plusieurs types de récepteurs sensitifs cutanés, classés selon leur fonction :

- les mécanorécepteurs : ils sont sensibles aux stimuli mécaniques : pression, étirement, caresse, effleurement…
- les thermorécepteurs : ils sont sensibles au chaud et au froid
- les nocicepteurs : ils sont responsables de la douleur.

Le système nerveux cutané permet la **thermorégulation**. En effet, le système nerveux autonome cutané appartient au système nerveux sympathique. Il est représenté par des efférences axonales post-ganglionnaires amyéliniques des chaînes sympathiques para-vertébrales. Celles-ci innervent les vaisseaux dermiques (les artérioles), les glandes sudoripares (eccrines et apocrines) et les muscles arrecteurs des poils. Elles contrôlent ainsi la vasodilatation, la sudation et l'horripilation ou arrection des poils, ce qui donne l'aspect en « chair de poule ».

Le système nerveux cutané joue également un rôle important dans le maintien de la trophicité[2] cutanée. Lorsqu'il y a dénervation - paraplégie, diabète, traumatisme, neuropathies diverses, capsaïcine à forte dose - cette trophicité est nettement altérée.

Ces différentes fonctions mettent en jeu des cellules et des neuromédiateurs présents au niveau cutané.

I.2.4. Interaction entre cellules cutanées et neuromédiateurs

Au niveau de l'épiderme, différents types de cellules sont retrouvés :

- Les **cellules de Merkel**[7] : elles sont issues des kératinocytes mais leur origine neurale ou épithéliale est encore discutée. Elles ont des propriétés électriques proches de celles des neurones, des marqueurs de cellules nerveuses, elles produisent du facteur de croissance nerveuse (NGF) et des neuromédiateurs. Elles forment des synapses avec les fibres nerveuses au niveau des disques de Merkel-Ranvier. Elles échangent probablement avec les neurones des informations sous forme de neuromédiateurs. Les cellules de Merkel associées aux fibres nerveuses constitueraient des mécanorécepteurs. Ces cellules possèdent des granules et des vésicules neuro-sécrétoires, contenant des neuropeptides. Elles expriment des récepteurs pour de nombreux neuromédiateurs et peuvent en produire.

- Les **cellules de Langerhans** sont présentes dans l'épiderme. Elles établissent des connexions probablement fonctionnelles avec des fibres nerveuses. Les cellules de Langerhans expriment des récepteurs de neuromédiateurs produits par les fibres nerveuses[7]. Elles produisent parallèlement de l'interleukine 6 et du NGF qui sont des facteurs neurotrophiques[3]. L'interleukine 6 produite stimule la croissance des fibres nerveuses.

- Les **kératinocytes** ont également des récepteurs de neuropeptides. Ils sont très certainement impliqués dans de nombreuses réactions biologiques.

De nombreux neuromédiateurs sont présents au niveau des couches cutanées. La quantité de neuromédiateurs dans la peau est variable en fonction de la localisation, de l'individu, des pathologies. Les concentrations cutanées en neuropeptides vont de 0,1 à 5,5 pmol/g de tissu[7]. Elles sont très variables selon le neuropeptide. Il existe une sécrétion basale faible de neuromédiateurs par les fibres nerveuses. L'excrétion de neuromédiateurs par les fibres nerveuses, les cellules de Merkel ou d'autres cellules serait augmentée après action de divers stimuli ou lors de réactions biologiques.
Les principaux médiateurs retrouvés dans la peau sont les suivants :
les catécholamines : adrénaline, noradrénaline et acétylcholine, la substance P, le calcitonin gene-related peptide (CGRP), le vasoactive intestinal peptide (VIP), la somatostatine, le neuropeptide Y, le peptide histidine-isoleucine (PHI), la neurotensine, la bradykinine, la neurokinine, le Gastrin-Relasing Peptide (GRP)...etc. Le rôle exacte de chacun n'est pas encore complètement élucidé.

L'épiderme est impliqué dans la maturation des cellules immunitaires[7], et participe aux fonctions neurosensorielles du corps humain. De plus, les cellules immunitaires, en particulier les lymphocytes, possèdent de nombreux récepteurs pour les neuromédiateurs. Il existe donc certainement un lien entre la peau, le système nerveux et l'immunité. Certains auteurs parlent de système neuro-immuno-cutané. Cependant, ce lien est encore mal établi.

La complexité de la peau au niveau anatomique et physiologique ainsi que ses liens étroits avec le système nerveux en font un système difficile à étudier tant dans des conditions normales que pathologiques.
La peau est le siège de nombreuses pathologies pouvant s'exprimer par des lésions, des rougeurs et de nombreux autres symptômes. Le plus fréquent d'entres eux étant le prurit. Ce symptôme peut être un signe avant-coureur de pathologies, un signal d'alarme cutané, ou encore, la conséquence de la libération de neuromédiateurs dans le sang. Ce symptôme complexe n'est pas négligeable, il met en jeu de nombreux médiateurs, ainsi que le système nerveux dans certains cas. Son étude offre un réel intérêt pour une prise en charge efficace.

II. Le prurit

Le prurit a été défini il y a plus de 340 ans, par le physicien allemand Samuel Hafenreffer, comme « une sensation désagréable provoquant le désir de se gratter »[1]. Cette définition est toujours valable aujourd'hui. Le prurit survient majoritairement sur la peau, mais il peut aussi apparaître sur l'épithélium squameux de la conjonctive, la bouche, le nez, le pharynx, la zone génitale et l'épithélium cilié de la trachée.

Dans le langage courant, le mot démangeaison est souvent employé. Les anglophones possèdent deux mots équivalents à « prurit » : « itch » qui désigne un prurit associé à une maladie cutanée et « pruritus » qui désigne un prurit sans dermatose associée [7].

Le prurit a longtemps été considéré comme une sensation proche de la sensation de douleur. De ce fait, les recherches se sont orientées principalement sur la douleur et peu d'investigations ont été menées sur le prurit. Cependant, en 1997, la découverte de fibres nerveuses spécifiques du prurit et distinctes de celles de la douleur, a permis de redynamiser les recherches sur le prurit [7]. Mais les spécialistes du prurit sont extrêmement peu nombreux, quelques américains, quelques japonais et un certain nombre de chercheurs allemands. En France, le professeur Laurent Misery est un des seuls spécialistes de ce domaine [12].

Le prurit est un symptôme subjectif, difficile à décrire et à quantifier. Souvent, il n'est pas pris au sérieux par les soignants et les malades eux-mêmes. Il représente pourtant le symptôme le plus fréquent des maladies cutanées et peut entraîner une souffrance importante au même titre que la douleur. Sa physiopathologie est encore mal connue. Le prurit peut survenir dans de nombreuses circonstances, et mettre en jeu de nombreux médiateurs et récepteurs, cibles thérapeutiques potentielles. Cependant, les traitements actuels sont encore trop peu efficaces.

II.1. Mécanisme du prurit

Historiquement, les sensations de prurit et de douleur étaient considérées comme très proches et corrélées. Une théorie a d'abord été stipulée : la théorie de l'intensité [1]. Celle-ci suppose qu'une petite stimulation des nocicepteurs entraîne un prurit alors qu'une stimulation plus forte entraîne une douleur. Cependant, chez l'homme, l'identification de neurones afférents primaires répondant à l'application d'histamine, dans un temps identique à l'apparition de la sensation de démangeaison, favorise une autre théorie : la théorie de spécificité [1]. Cette

dernière suppose que les sensations de douleur et de prurit sont véhiculées par des voies séparées.

La découverte chez le chat de neurones de la corne dorsale spécifiques, projetant jusqu'au thalamus et répondant sélectivement à l'histamine, dans un temps similaire à l'apparition de la démangeaison[13], a permis de confirmer cette théorie.

D'autres études ont ensuite démontré que le prurit est véhiculé par des neurones C spécifiques et distincts des nocicepteurs polymodaux impliqués dans le processus de la douleur[14].

Les fibres C les plus communes sont les fibres C sensibles à la chaleur et aux stimuli mécaniques, et insensibles à l'histamine ou très faiblement activées par l'histamine[2]. Ce n'est donc certainement pas ce type de fibres C qui est responsable de la sensation de prurit induite par l'histamine.

Grâce à la microneurographie, un autre type de fibres C a pu être mis en évidence, des fibres C insensibles aux stimuli mécaniques et répondant à l'histamine dans un temps identique à la sensation de démangeaison. Ces fibres C sont donc en partie responsables de la sensation de prurit induite par l'histamine. Ces fibres ont ensuite été caractérisées.

Deux constatations ont amené à penser que ces fibres C sont non myélinisées :

- un blocage des fibres myélinisées cutanées n'abolit pas le prurit induit par l'histamine.
- un prétraitement de la peau avec de la capsaïcine, qui détruit temporairement les terminaisons nerveuses non myélinisées cutanées, abolit le prurit induit par l'histamine.

La sensation de prurit induit par l'histamine est véhiculée en un temps relativement lent, 0,5m/s. Ces fibres C, sensibles à l'histamine, sont caractérisées par leur faible vitesse de conduction, leur haut seuil électrique, et par leur insensibilité aux stimuli mécaniques[14].

Cependant, lors de certaines pathologies cutanées, comme la dermatite atopique, le prurit peut être déclenché par des stimuli mécaniques. Cette constatation met en évidence qu'une autre population de fibres nerveuses intervient dans la transmission du prurit. Ce sont des fibres nerveuses C sensibles aux stimuli mécaniques[1].

Il y a donc deux sous population de fibres C mises en jeu dans la sensation de prurit, les fibres C sensibles à l'histamine mais insensibles aux stimuli mécaniques et les fibres C insensibles à l'histamine mais sensibles aux stimuli mécaniques.

Les informations concernant le prurit prennent naissance dans la peau et sont envoyées au système nerveux central, en passant par le tractus spino-thalamique.

Au niveau cellulaire, le prurit est lié à l'activation des neurones en réponse à des stimuli extérieurs de toute nature. Les cellules activées connaissent des modifications de champs électriques de leur membrane et produisent des neuromédiateurs, comme la substance P et autres[7]. L'information est reçue au niveau d'un récepteur, elle est ensuite transmise aux ganglions sensitifs puis à la moelle épinière. Elle remonte par les faisceaux spino-thalamiques jusqu'au thalamus grâce à un deuxième neurone. L'information atteint le cerveau où des centres cérébraux sont activés. Mais ceux-ci ne sont pas encore précisément connus.

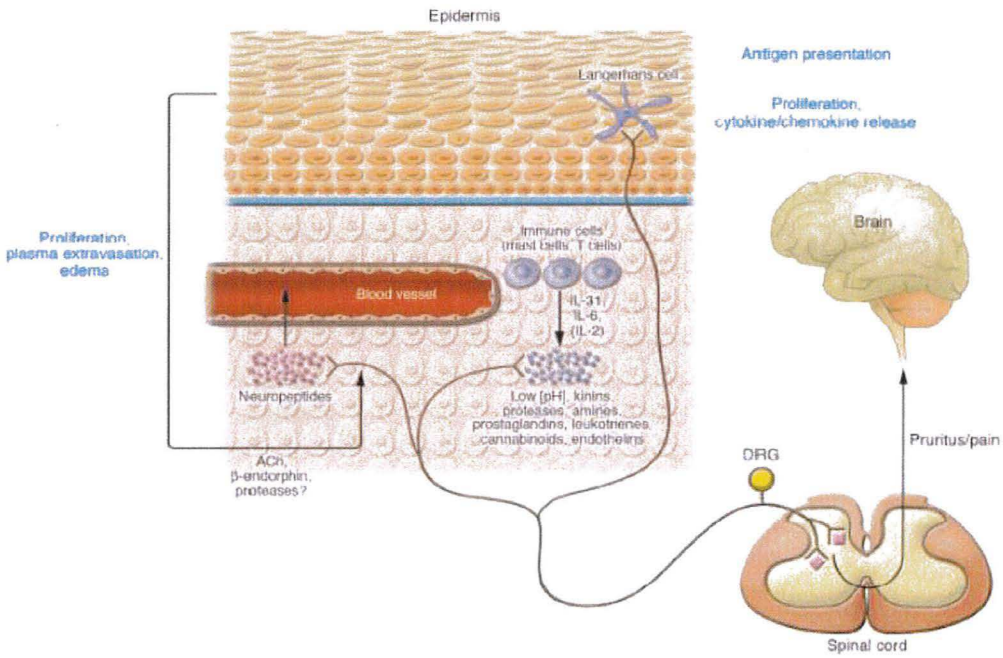


Figure 6 : Mécanisme du prurit [15]

II.2. Caractéristiques du prurit

II.2.1. Classification des différents types de prurit

Le prurit peut survenir au cours de nombreuses circonstances comme des maladies cutanées inflammatoires, lors de l'accumulation de toxines (prurit cholestatique ou urémique), des maladies générales (hémopathies, maladies endocriniennes, etc). Il peut également être induit par des agents exogènes comme des produits chimiques ou des médicaments.

Face à ces différentes étiologies possibles, une classification a été proposée afin de mieux comprendre la physiopathologie du prurit.

Selon une classification neuro-anatomique, quatre types de prurit peuvent être décrits [16] :

- Le **prurit pruritoceptif** : ce prurit naît dans la peau suite à une inflammation, une sécheresse cutanée ou un autre processus pathologique. Les fibres nerveuses C sont activées par des agents prurigineux au niveau de leurs terminaisons sensorielles. C'est le cas de l'eczéma, des urticaires, des piqûres d'insectes, des xéroses[5] ou encore de la gale.

- Le **prurit neuropathique** : ce prurit est dû à une pathologie soit le long de la voie afférente, soit au niveau du système nerveux central ou périphérique. Les neurones peuvent également être endommagés et générer eux-mêmes un prurit. C'est le cas du prurit névralgique post-herpétique, du prurit associé à des scléroses et à des évènements cérébraux-vasculaires.

- Le **prurit neurogène** : ce prurit apparaît au niveau central, sans pathologie neuronale. Ce sont des médiateurs centraux qui génèrent ce prurit. C'est le cas du prurit survenant lors de cholestases.

- Le **prurit psychogène** : ce prurit est associé à des anomalies psychologiques. C'est le cas par exemple lors du stade délirant de la parasitophobie[6] ou lors d'un trouble compulsif.

Cette classification est la plus employée dans les publications mais n'est pas exclusive, deux types de prurit peuvent survenir en même temps chez une même personne.
Une autre classification a été proposée par le Pr. Ständer et d'autres « pruritologues ».
Cette classification classe le prurit en :

- **Prurit dermatologique** : c'est un prurit dû à une maladie de la peau comme le psoriasis, la dermatite atopique...etc.

- **Prurit systémique** : c'est un prurit dû à une maladie d'un organe comme le foie, les reins, ou encore une maladie du sang.

- **Prurit neurologique** : c'est un prurit dû à un trouble du système nerveux central ou périphérique.

- **Prurit psychogène ou psychosomatique** : c'est un prurit qui apparaît dans un contexte psychiatrique.

- **Le prurit mixte** : c'est un prurit où plusieurs maladies coexistent.

- **Autres** : lorsque l'origine du prurit n'est pas déterminée.

Ces classifications sont utiles afin d'orienter les soignants pour une prise en charge correcte du prurit. Mais d'autres critères sont à prendre en compte.

Le prurit peut être divisé en deux sous catégories :

- Le prurit **localisé** : lorsque la démangeaison reste localisée à une partie du corps. C'est le cas dans la dermatite de contact et le lichen simplex chronique[7].

- Le prurit **généralisé** : lorsque la démangeaison n'est plus limitée à une partie du corps et se généralise à toutes ou diverses parties du corps. C'est le cas dans l'eczéma atopique et la xérose sénile.

L'intensité du prurit varie selon les individus et les moments de la journée. L'appréciation de l'intensité du prurit est difficile. Une échelle visuelle analogique est souvent utilisée. Le patient évalue sa sensation de prurit entre 0 et 10. 0 correspondant à « aucune sensation » et 10 au « prurit le plus fort imaginable ». Cependant, les résultats obtenus sont strictement subjectifs.

De plus, il est important de prendre en compte l'aspect aigu ou chronique du prurit.

Un prurit **aigu** peut être un moyen de protection de la peau et un signe d'alerte. Le prurit **chronique** est un prurit prolongé qui dure des semaines, des mois, voire des années. Il a un impact néfaste sur la qualité de vie du patient, réduisant parfois ses capacités à travailler et entraînant des conséquences psychologiques importantes. Ceci peut même complètement détruire sa vie sociale et conduire le patient jusqu'au suicide, comme c'est parfois le cas avec la douleur chronique. De plus, les lésions secondaires dues au grattage peuvent induire une honte et un mal-être chez le patient.

II.2.2. Prurit et grattage

Le grattage est une réponse à la démangeaison. Il permet de l'inhiber temporairement. Mais le grattage aggrave ensuite la démangeaison, en endommageant le stratum corneum, et un cercle vicieux démangeaison-grattage-démangeaison est créée.

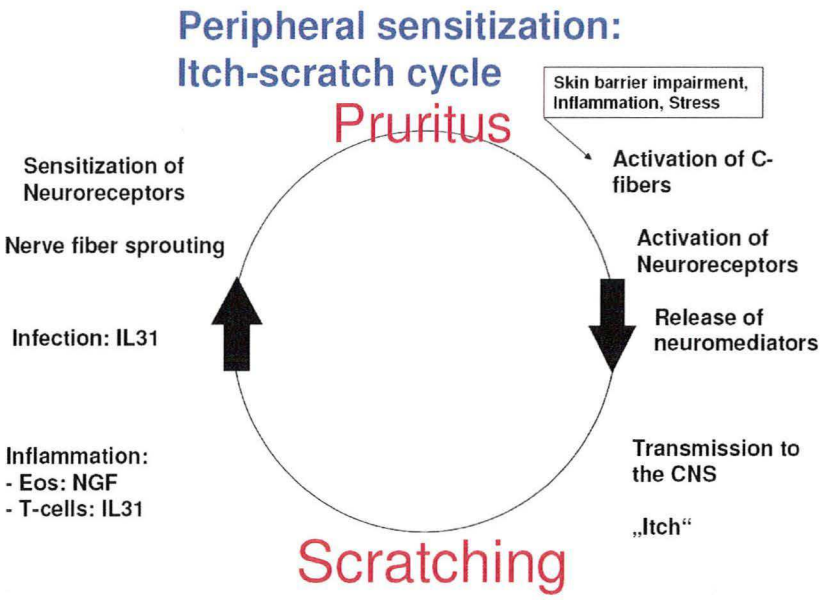


Figure 7 : Cercle vicieux prurit-grattage-prurit[17]]

La journée, le prurit est influencé par les activités diurnes et des facteurs psychologiques, et il est en général exacerbé la nuit. Les patients ont donc tendance à se gratter davantage la nuit, ce qui peut fortement détériorer le sommeil.

L'exacerbation du grattage nocturne, peut s'expliquer par le rythme circadien de la sécrétion de médiateurs mis en jeu dans le prurit, ou par l'augmentation de la température de la peau la nuit. L'analyse du grattage est donc plus objective la nuit. Une équipe de chercheurs a utilisé une caméra vidéo infra-rouge, afin d'enregistrer le grattage nocturne chez des patients atteints de dermatite atopique. Les résultats de cette étude montrent que les patients atopiques dorment en moyenne 45 minutes de moins que les sujets contrôles[18].

Lorsqu'il est important et persistant, le grattage cause des lésions secondaires de la peau. Ces lésions peuvent être des excoriations, une lichenification[8], et de l'hyperpigmentation ou, pour les peaux foncées, de l'hypopigmentation[16]. Ces lésions entraînent la libération de médiateurs inflammatoires qui peuvent aggraver le cercle vicieux prurit-grattage-prurit.

Figure 8 : Lésions cutanées secondaires [16]

II.2.3. Mécanisme d'activation centrale

Tout comme pour la douleur, un mécnisme de sensibilisation centrale a été mis en évidence dans le prurit. Ce mécanisme central est comparable à l'allodynie observée lors de la douleur[1]. L'allodynie est une douleur suscitée par un stimulus non douloureux. Ce même phénomène, appelé alloknésie, est observé chez des patients atteints de prurit chronique. Une démangeaison est ressentie suite à un stimulus qui ne provoque normalement pas de démangeaison. L'alloknésie est due à l'activité des afférences primaires et est très probablement déclenchée par un niveau bas de seuil des mécanorécepteurs, soit, les fibres A.
Un autre phénomène similaire à l'hyperalgie a été rapporté après iontophorèse à l'histamine chez des volontaires sains[1]. Une démangeaison intense est ressentie suite à l'application d'un stimulus prurigineux dans une zone alentour de la zone d'application d'histamine. Ce phénomène est appelé hyperknésie.

II.3. Epidémiologie du prurit

Tout le monde a déjà expérimenté au moins une fois dans sa vie la sensation de prurit, suite à une piqûre d'insecte par exemple. Cependant, peu d'études épidémiologiques ont été menées sur le prurit et les troubles cutanés en général. Peu de chiffres sont connus sur la prévalence de ce symptôme dans la population générale. Pourtant, le prurit est un des symptômes les plus fréquents des maladies cutanées.

Une étude a toutefois étudié les différences ethniques concernant les troubles cutanés sur une large population[19]. C'est la première à décrire la prévalence du prurit, dans différents groupes ethniques. Une étude avait préalablement montré que l'eczéma et la dermatite atopique sont plus prévalent chez les asiatiques que chez les non-asiatiques[19].

Les résultats de cette étude montrent que la démangeaison est le symptôme le plus rapporté (7%) et est beaucoup plus importante chez les hommes d'Asie de l'est et d'Afrique du nord (13%)[19].

Dans la population générale, les troubles cutanés sont souvent corrélés à un état de santé dégradé, et à des conditions socio-économiques et psycho-sociales médiocres.

Selon une autre étude[20] réalisée en Suède à Oslo sur 18747 personnes, 8,4 % des adultes interrogés dans la population générale souffrent de prurit et 8,2 % des 2000 adultes interrogés atteints de prurigo, de lichen simplex, de prurit anal ou de prurit vulvaire, souffrent de prurit.

La prévalence du prurit augmente avec l'âge. Une démangeaison sans cause évidente existe chez plus de la moitié de la population de plus de 70 ans[21]. La peau des personnes âgées est, en général, moins bien hydratée que la peau de personnes plus jeunes, et donc plus sujette à la sécheresse cutanée. Cette dernière peut induire un prurit et une production locale de cytokines, contribuant à ce prurit. De plus, la sensibilité de la peau des personnes âgées à l'histamine est en général augmentée. Le prurit est donc un symptôme important qui augmente avec l'âge, il ne faut pas le négliger, notamment chez les sujets jeunes.

II.4. Diagnostique, évaluation, prise en charge

Le bon diagnostique d'un prurit est primordial pour une prise en charge efficace. Il est important de réaliser un historique détaillé de la démangeaison du patient ainsi que de ses antécédents. Un examen clinique et des examens biologiques doivent également être réalisés. Il faut ensuite obtenir de la part du patient une description détaillée des caractéristiques spatial, temporel et qualitatif du prurit.

Deux questionnaires ont été validés pour évaluer le prurit. Ces derniers sont basés sur les questionnaires pour la douleur de l'Université McGill [14]. Un d'entre eux permet d'obtenir une description sensorielle du prurit, tandis que l'autre évalue l'impact du prurit sur la qualité de vie et les activités journalières. Ces questionnaires ont pour but de faire une évaluation correcte du prurit afin de trouver le meilleur traitement.

D'autres méthodes existent pour évaluer le prurit. Certaines suggèrent de relier la quantité de grattage à la démangeaison. Pour cela, une caméra infrarouge est utilisée pour enregistrer le grattage nocturne. Ou encore un transducteur piézoélectrique peut être attaché aux ongles des mains afin d'enregistrer les mouvements des doigts. Ces méthodes peuvent être utilisées en complément de l'échelle visuelle analogique qui permet au patient de quantifier subjectivement sa démangeaison. De plus, une association clinique entre démangeaison et peau sèche est bien établie. Les mesures de l'hydratation de la peau et de la perte en eau transépidermique sont des mesures objectives afin de connaître l'hydratation de la peau et l'état de la fonction barrière du stratum corneum. Ces mesures peuvent être réalisées lors du diagnostique.

L'historique médicamenteux du patient est également très important. En effet, certains médicaments peuvent induire un prurit, comme les dérivés morphiniques par exemple. Le prurit peut apparaître parfois plusieurs mois ou même années après l'instauration du médicament. Il peut disparaître plusieurs semaines après l'arrêt du traitement.

Il faut éviter tout ce qui peut favoriser l'apparition ou l'exacerbation du prurit. Pour la toilette, il faut préférer les douches courtes aux bains, notamment en cas de prurit aquagénique. Le prurit aquagénique est une apparition de démangeaisons importantes après contact avec l'eau. Il faut également éviter les détergents et les savons acides et privilégier les savons surgras ou alcalins[7]. Des émollients doivent être appliqués après la toilette et ces applications peuvent être renouvelées dans la journée. Le coton est mieux adapté que d'autres textiles, en particulier la laine. Les vêtements trop serrés ou trop chauds doivent être évités. Les excitants (alcool, café, thé, épices), les boissons chaudes et les fruits acides favorisent aussi le prurit[7]. Afin d'éviter les lésions secondaires, les ongles doivent être coupés courts.

Les anti-prurigineux locaux apportent souvent un soulagement temporaire mais appréciable. En cas de prurit paroxystique, il faut apprendre à remplacer le grattage par leur application, ce qui peut permettre de rompre le cercle vicieux prurit-grattage-prurit.

Un bon diagnostique et une bonne évaluation du prurit permettent donc d'associer un traitement approprié. Cependant, il existe un type de prurit dit intraitable. C'est un prurit qui ne répond pas aux traitements conventionnels. Dans ce cas là, une approche par une équipe multidisciplinaire est nécessaire, avec l'engagement du patient et de sa famille. Une psychothérapie est souvent mise en place.
Dans la mesure du possible, il faut trouver et supprimer la cause du prurit.

II.5. Etiologie du prurit

Le prurit n'est pas un symptôme typique d'une seule maladie. Il peut survenir dans de nombreuses pathologies, locales ou systémiques. L'étude de son étiologie est difficile, et les données bibliographiques sont peu nombreuses. Une étude réalisée entre 2000 et 2002 sur 263 patients souffrant de prurit a permis d'obtenir des résultats quant aux différentes étiologies de ce prurit.

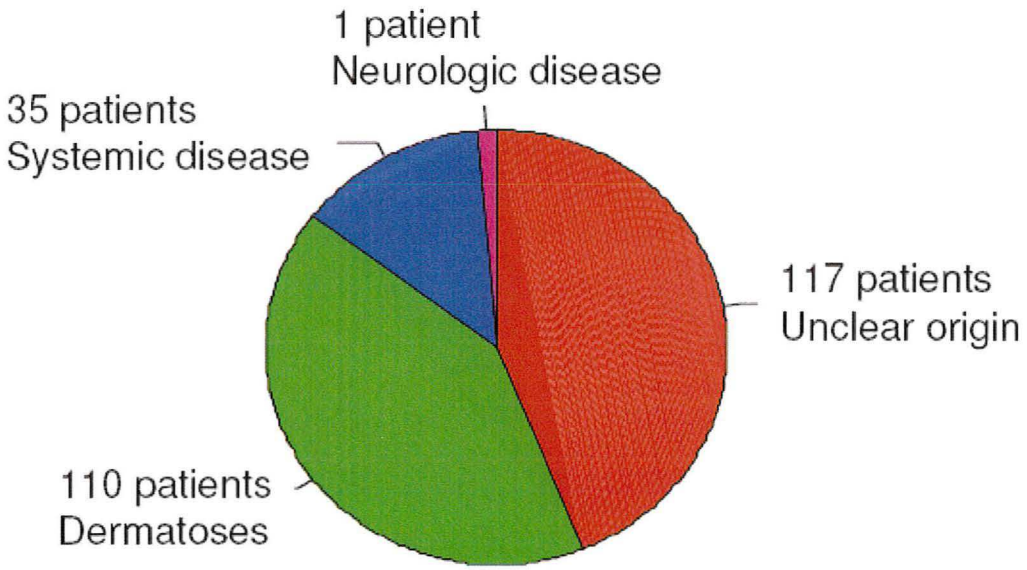


Figure 9 : Répartition du prurit en fonction de l'étiologie[17]

41,8% [17] des prurits sont dus à une dermatose, 13,3 % [17] sont dus à une maladie systémique, 0,4 % [17] sont dus à un trouble neurologique et l'origine reste inconnue dans 44,5 % [17] des cas. Ces résultats reflètent la difficulté de prise en charge d'un prurit.

II.5.1. Prurit et dermatoses

Lors d'une dermatose, la survenue d'un prurit n'est pas surprenante. Les dermatoses les plus souvent sujettes à un prurit sont les suivantes.

❖ La dermatite atopique ou eczéma :

Il s'agit d'une prédisposition héréditaire à réagir de manière symptomatique à divers allergènes (poussières, acariens, pollen, poils d'animaux...). C'est une maladie dermatologique caractérisée par des lésions sèches, squameuses et très prurigineuses.

Elle touche 2 à 4 % des enfants de moins de cinq ans et jusqu'à 10 % des adultes. Le facteur génétique semble important car des antécédents familiaux sont retrouvés dans 70 % des cas.

La base moléculaire de cette pathologie est encore mal comprise. Il y a certainement mise en place d'un cercle vicieux démangeaison-grattage-démangeaison chez les patients atopiques, dans lequel le grattage exacerbe la démangeaison. Le grattage nocturne est un problème majeur de la dermatite atopique. Il occupe 10 à 20 % du sommeil total entraînant ainsi une fatigue importante et une irritabilité.

Une des caractéristiques principales du prurit dans l'eczéma est l'alloknésie. En effet, la plupart des patients ressentent une intense démangeaison lors de la sudation, des changements de température ou, lors de l'habillement-déshabillement[14].

Les patients atopiques répondent en général peu aux antihistaminiques non sédatifs mais répondent bien aux antihistaminiques sédatifs, ce qui suggère la présence d'un mécanisme d'activation centrale. L'histamine ne serait donc pas le médiateur majeur de l'eczéma atopique. Des cytokines ou des protéases sont souvent mises en jeu.

L'efficacité, chez certains patients, des antagonistes des opiacés suggère que les peptides opiacés peuvent être les médiateurs au niveau central.

Chez ces patients une augmentation intradermique de la densité des fibres nerveuses est retrouvée. Une augmentation des niveaux épidermiques de neurotrophine 4 (NT4), une augmentation massive des taux sériques de NGF et de substance P sont également observés chez de tels patients et corrélés à la sévérité de la maladie.

❖ Le psoriasis :

Il s'agit d'une réaction de défense chronique inflammatoire. L'origine de cette maladie de peau est encore mal connue. Elle atteint 1 à 3 % de la population mondiale, aussi bien chez les hommes que chez les femmes. Elle est en partie génétique.

Le psoriasis peut être limité à certaines zones du corps comme le cuir chevelu, les genoux ou les coudes. Mais, dans les cas graves, il s'étend et peut gagner la totalité du corps. Le psoriasis est très gênant pour les patients au niveau esthétique mais également très désagréable du fait

des démangeaisons qu'il entraîne. En effet, le prurit est un symptôme décrit chez plus de 80 % des patients atteints de psoriasis. La démangeaison survient sur toutes les zones du corps et n'est pas restreinte aux plaques psoriatiques. La démangeaison a un cycle journalier et survient principalement la nuit.

Ces patients ne répondent pas à la plupart des antiprurigineux et leur qualité de vie en est dégradée. L'inflammation locale du psoriasis le classerait comme pruritoceptif. Cependant, le changement dans la densité des fibres nerveuses de l'épiderme et la distribution des neuropeptides suggèrent qu'il peut être neuropathique[14].

Figure 10 : Plaque psoriatique

II.5.2. Prurit et maladies systémiques

Le prurit cutané peut être le reflet de troubles systémiques majeurs.

- **La Cholestase :**

Il s'agit d'un obstacle à l'évacuation de la bile, entraînant une stase de la bile dans les voies biliaires pouvant provoquer un ictère. Les causes sont très variées : tumeurs, calculs, plaies, fibrose...etc.

En général, la démangeaison commence à la plante des pieds et aux paumes des mains et se généralise ensuite. L'obstruction biliaire entraîne une augmentation intra-hépatique de la synthèse des peptides opiacés qui se retrouvent dans la circulation et entraînent un prurit en agissant sur les récepteurs opioïdes de type μ dans le système nerveux central et la peau[22].

Chez les patients atteints de cholestase, le nombre de mastocytes dermiques est augmenté. Lors de leur dégranulation, ils libèrent de l'histamine et d'autres neuropeptides. Cependant, la démangeaison engendrée dans ce cas là ne répond pas aux antihistaminiques H1 non sédatifs mais répond bien aux antagonistes des opiacés comme la naloxone chez la plupart des patients. Ceci met donc en évidence le rôle mineur de l'histamine et appuie la théorie de

l'implication d'une composante centrale[21]. De plus, les concentrations plasmatiques des acides biliaires ne sont pas corrélées à la sévérité subjective de la démangeaison.
Certaines affections comme l'hépatite C chronique peuvent aggraver le prurit cholestatique, constituant une indication pour une transplantation hépatique [14].

❖ **L'insuffisance rénale chronique :**

L'insuffisance rénale chronique est une diminution prolongée, souvent définitive, des fonctions rénales exocrines et endocrines. Elle s'exprime par une diminution de la filtration glomérulaire entraînant une augmentation de la créatininémie et de l'urémie par diminution de la clairance de la créatinine. Elle peut aboutir à l'insuffisance rénale terminale qui nécessite une épuration extra-rénale[23]. Cette suppléance peut se faire par hémodialyse, dialyse péritonéale ou encore par transplantation rénale.
D'anciennes études rapportent que près de 85 % des patients dialysés se plaignaient de démangeaisons[21]. La démangeaison des patients dialysés peut être généralisée ou limitée à l'endroit de la fistule artério-veineuse.
Cependant, des études plus récentes rapportent que de nos jours, environ 25% des patients dialysés sont sévèrement atteints[21]. Une telle diminution peut être expliquée par l'amélioration des techniques de dialyse. En effet, l'incidence des démangeaisons est moins importante chez les patients utilisant une membrane de nouvelle génération, plus perméable, en polysulphone que chez ceux utilisant une membrane d'ancienne génération, moins perméable, en cuprophane. Les membranes moins perméables seraient donc plus propices à l'accumulation de substances prurigineuses.
La perméabilité de la membrane n'est pas le seul facteur responsable du prurit. En général, la peau des patients insuffisants rénaux devient sèche et atrophique. La sécheresse cutanée est un facteur propice au prurit. D'autres hypothèses sont proposées pour le mécanisme d'un tel prurit. Une augmentation du nombre de mastocytes cutanés, une augmentation du taux d'histamine ou une hyperparathyroïdie secondaire pourraient être responsables du prurit.
Une hyperparathyroïdie survient fréquemment chez des insuffisants rénaux. Les glandes parathyroïdes sécrètent la parathormone (PTH) qui joue un rôle important dans la régulation de la concentration de calcium dans le sang. Lors d'une hyperparathyroïdie, il y a un excès de sécrétion de parathormone qui entraîne un excès de calcium dans le sang.
De plus, les concentrations cutanées de calcium et de phosphate de magnésium sont en général augmentées chez les patients dialysés souffrant de démangeaisons.

Le magnésium est impliqué dans la modulation de la conduction nerveuse et dans la libération d'histamine par les mastocytes. Le calcium est aussi impliqué dans les démangeaisons en modulant la dégranulation des mastocytes. Une microprécipitation de calcium ou de phosphate de magnésium peut causer une démangeaison.
L'utilisation d'un dialysat pauvre en calcium et magnésium est recommandé pour réduire le risque de démangeaison.

Les résultats d'une étude montrent que les concentrations plasmatiques d'histamine sont plus élevées chez des patients urémiques sujets à des démangeaisons que chez des patients sains ou urémiques mais ne ressentant pas de démangeaison. Cependant, il n'y a pas de corrélation entre la sévérité de la démangeaison et les concentrations plasmatiques d'histamine.
Les patients urémiques sujets à des démangeaisons seraient sensibilisés à l'histamine. En effet, chez ces patients, une injection intradermique d'histamine cause une démangeaison locale plus intense que des sujets sains ou urémiques mais ne ressentant pas de démangeaison. Cependant, le rôle de l'histamine dans les démangeaisons urémiques est incertain et sûrement mineur, au vue de l'inefficacité des anti-histaminiques.
Chez les patients sous hémodialyse avec des démangeaisons, il y a un déséquilibre dans l'expression des récepteurs μ-opioïdes et κ-opioïdes pouvant contribuer à la pathogénèse du prurit urémique.

Pour des raisons peu claires, le prurit est rare chez les enfants insuffisants rénaux ou chez n'importe quel sujet atteint d'une insuffisance rénale aiguë[22].
Malheureusement, la liste des suggestions concernant le mécanisme du prurit chez des patients urémiques est longue[14], ce qui prouve l'inefficacité des traitements dans de telles conditions.

- **Tumeurs solides :**

Un prurit peut être un des symptômes d'une tumeur solide. Il peut être localisé ou généralisé et perdurer des années avant que le diagnostique ne soit fait. Des tumeurs spécifiques sont parfois associées à une démangeaison localisée[21]. Par exemple, lors d'un cancer de la prostate, une démangeaison au niveau du scrotum survient fréquemment.
Dans le cas du cancer du sein, des métastases cutanées peuvent être à la fois douloureuses et donner lieu à une démangeaison.

❖ Troubles hématologiques :

Des démangeaisons peuvent survenir lors de troubles hématologiques. Lors d'un lymphome de Hodgkin, tumeur maligne caractérisée par des infiltrats lymphocytaires et histocytaires contenant des cellules multinucléées de Reed-Stemberg, un prurit sans lésion dermatologique est observé chez 30 % des patients[17].

Une démangeaison est souvent ressentie chez des patients atteints de la maladie de Vaquez ou « polycythemia vera ». Il s'agit d'une production importante de globules rouges suite à une anomalie de la moelle osseuse. La démangeaison touche près de 50 % des patients[17]. Ce prurit est sûrement dû à une libération anormale d'histamine ou une production anormale de prostaglandines.

Le syndrome de Sézary est une forme de lymphome cutané à lymphocytes T. Il se manifeste par une érythrodermie exfoliative généralisée, une lymphadénopathie périphérique, des cellules mononucléaires hyperchromatiques anormales au niveau de la peau, appelées cellules de Sézary, des ganglions lymphatiques et un prurit intense. Le prurit touche presque 100 % des patients.

Un prurit peut être ressenti dans d'autres troubles hématologiques comme certaines leucémies ou certains myélomes multiples. Dans la majorité des cas, la démangeaison peut persister après guérison de la maladie.

❖ VIH :

Le prurit est parfois le premier symptôme survenant chez un patient séropositif. Ceci s'explique en partie par la sécheresse cutanée dont souffrent la plupart des patients séropositifs. De plus, de tels patients ont un taux de cytokines plasmatiques élevé, représentant un facteur propice au prurit.

Le prurit se développe chez des patients sans lésion cutanée visible dans un premier temps et augmente au fur et à mesure que la maladie progresse.

Quand la maladie est au stade SIDA, avec un taux de CD4 inférieur à 300/µL, une éruption prurigineuse survient fréquemment, appelée « folliculite à éosinophiles ». Ce sont des papules ou des plaques urticantes qui peuvent évoluer en pustules. La folliculite à éosinophiles est associée à une augmentation d'IgE dans le sérum et à des éruptions cutanées après administration du traitement anti-rétroviral[14].

Le mécanisme n'est pas encore très clair. La protéine gp 120 jouerait un rôle, en excitant directement les neurones nociceptifs. Le prurit survenant chez un patient séropositif peut être classé comme pruritoceptif et neuropathique.

Il existe d'autres causes sources de démangeaison. Trouver la cause d'un prurit est un enjeu important pour soigner un prurit, mais connaître les médiateurs et les récepteurs en cause est tout aussi important.

II.6. Les médiateurs et récepteurs mis en jeu dans le mécanisme du prurit

Les connaissances sur le prurit ont beaucoup progressé ces dix dernières années. De nombreux médiateurs et récepteurs ont été découverts et sont susceptibles de jouer un rôle dans le prurit. Certains stimulent directement les fibres C, d'autres entraînent une libération ou une production d'histamine, d'autres ont un effet prurigineux faible et potentialisent l'effet de l'histamine. Par exemple, les médiateurs classiques de l'inflammation peuvent sensibiliser chimiquement les nocicepteurs[24]. Des substances comme la bradykinine, la sérotonine, les prostaglandines et les leukotriènes, diminuent le seuil des récepteurs pour certains médiateurs comme l'histamine. L'induction de douleur et de démangeaison en est ainsi facilitée.

De récentes études suggèrent que l'épiderme lui-même, principalement les kératinocytes cutanés, constituent les récepteurs du prurit[22]. Les kératinocytes expriment des neuropeptides médiateurs, comme les opioïdes, le facteur de croissance nerveuse (NGF), la substance P, et récepteurs comme les récepteurs vanilloides, les récepteurs de la protéinase activée type 2 (PAR-2), qui jouent un rôle dans le mécanisme du prurit. Certains médiateurs, comme l'acétylcholine, sont plus spécifiques de la douleur mais la plupart induisent à la fois douleur et démangeaison.

Donc, l'épiderme et les ramifications des fibres nerveuses C intra-épidermiques associées, peuvent être considérés comme les récepteurs du prurit.

Le mécanisme par lequel les kératinocytes permettent de transmettre les sensations de démangeaison et de douleur n'est pas clair. Leur étroite relation avec les terminaisons des neurones C semble importante et pourrait faciliter cette transmission.

Certains médiateurs sont bien connus dans le mécanisme du prurit, d'autres moins.

II.6.1. L'histamine

L'histamine est un médiateur important de nombreuses réactions biologiques. C'est le prurigène le mieux connu et le mieux décrit de tous. L'histamine est impliquée dans la plupart des formes d'urticaire, les réactions aux piqûres d'insectes et les réactions cutanées aux médicaments (rash), notamment aux antibiotiques[21].

L'histamine, ou 2-4[-imidazoly]éthylamine, a été découverte en 1910 par Dale et Laidlaw et a été identifiée en 1932 comme médiateur des réactions anaphylactiques[25]. Elle appartient aux amines biogéniques et est synthétisée par décarboxylation de l'histidine grâce à la L-histidine décarboxylase.

Les mastocytes sont la principale source d'histamine au niveau cutané. Elle est libérée lors de leur dégranulation, suite à une stimulation. L'histamine est également synthétisée par les basophiles, les neurones histaminergiques et les kératinocytes. Elle est stockée dans des vésicules au niveau intracellulaire et libérée suite à une stimulation.

Une fois libérée dans l'organisme, l'histamine diffuse très rapidement dans les tissus environnants. Elle se fixe à ses quatre récepteurs, les récepteurs histaminergiques H_1, H_2, H_3 et H_4, présents sur les cellules cibles de différents tissus.

- Les récepteurs H_1 sont situés au niveau des bronches, de la peau et des capillaires. L'activation de ces récepteurs entraîne une contraction des muscles, un accroissement de la perméabilité vasculaire, une vasodilatation, des rougeurs et, des démangeaisons[21].

- Les récepteurs H_2 sont principalement situés au niveau de l'estomac. L'activation de ces récepteurs entraîne une hypersécrétion d'acide gastrique, une diminution de la sécrétion de la muqueuse des voies aériennes ainsi qu'une contraction oesophagienne.

- Les récepteurs H_3 se trouvent principalement au niveau du tissu neuronal et des poumons. Leur activation entraîne une régulation négative de la synthèse d'histamine, ils agissent comme un frein naturel à la production d'histamine.

- Les récepteurs H_4 ont récemment été décrits. Ils seraient exprimés par les cellules hématopoïétiques et impliqués dans la pathologie allergique et dans l'asthme. Ces récepteurs seraient également impliqués dans le mécanisme du prurit.

Une fois libérée, l'histamine se lie à ses récepteurs associés aux fibres C et les stimule. Ceci entraîne une dépolarisation membranaire et permet de transmettre l'information. La réponse cutanée à l'histamine est triple. Elle entraîne une rougeur, un œdème et un érythème secondaire au réflexe d'axone, c'est la réponse type d'une inflammation neurogène[26]. Cette réponse triple est souvent accompagnée d'une démangeaison intense.

Certains allergènes spécifiques, ainsi que d'autres facteurs chimiques, physiques (température...), des neuropeptides, l'alcool, certains aliments ou médicaments peuvent activer les mastocytes et déclencher leur dégranulation, entraînant la libération d'histamine, et donc, une réaction allergique accompagnée d'un prurit.

L'histamine a été la cible principale des thérapies antiprurigineuses. Des inhibiteurs des récepteurs H_1 suppriment complètement la démangeaison et l'œdème induits par l'histamine, seul l'érythème peut parfois persister[1]. Cependant, les inhibiteurs des récepteurs H_1 sont efficaces seulement sur quelques maladies prurigineuses. Ils sont inefficaces dans beaucoup d'autres maladies, comme la dermatite atopique par exemple. Il est donc supposé que d'autres récepteurs à l'histamine comme les récepteurs H_4 ou d'autres médiateurs peuvent avoir un rôle indépendant dans le prurit[1].

De récentes études ont montré que les antihistaminiques H_4 seraient plus efficaces que les antihistaminiques H_1 dans le prurit induit expérimentalement[27]. Ces récepteurs H_4 sont donc de nouvelles cibles intéressantes pour de futures thérapies.

II.6.2. La substance P

La substance P est un médiateur important dans beaucoup de réactions biologiques, notamment au cours de la douleur. C'est un neuropeptide appartenant à la classe des tachykinines. Elle se fixe sur des récepteurs endogènes spécifiques : les récepteurs de la neurokinine (NK1).

Dans le système nerveux central, la substance P est associée à la régulation des troubles de l'humeur, de l'anxiété, du rythme respiratoire, des nausées et de la douleur.

Suite à un stimulus intense, les fines fibres nerveuses notamment amyéliniques (Aδ et C) sont activées. Le message est transmis au niveau de la moelle épinière où sont libérées différentes substances comme la substance P ou le glutamate, qui vont se fixer sur des récepteurs spécifiques et activer des neurones localisés au niveau de la corne dorsale. De plus, par l'intermédiaire d'un réflexe d'axone, la substance P est également libérée au niveau périphérique. Elle induit une inflammation neurogène en se liant aux vaisseaux, entraînant une vasodilatation. Cette vasodilatation augmente la production de monoxyde d'azote (NO), active les cellules inflammatoires et peut induire une libération de bradykinine à partir des mastocytes et de sérotonine à partir des plaquettes sanguines.

La substance P augmente la sensibilisation neuronale et active les mastocytes, entraînant ainsi une libération d'histamine[21]. Par ces mécanismes, la substance P joue un rôle dans le

prurit. Cependant, à des concentrations physiologiques, la substance P ne permet pas la dégranulation des mastocytes et ne provoque aucune sensation[16].

Il n'y a donc pas de certitude sur l'aspect prurigineux de la substance P chez l'humain, mais une étude montre tout de même qu'elle entraîne un prurit quand elle est injectée en intradermique chez des sujets sains, à haute concentration.

II.6.3. Les protéases

La faible efficacité des antihistaminiques dans de nombreux cas de démangeaisons après dégranulation des mastocytes suggère que des médiateurs autre que l'histamine ont un rôle important dans le prurit. Par exemple, lors de la dégranulation des mastocytes deux protéases sont libérées, la tryptase et la chymase.

Le rôle de certaines protéases comme la tryptase, la chymotryptase et la papaïne comme agents prurigineux a longtemps été suggéré mais n'a pas fait l'objet de beaucoup de recherches. La découverte de l'augmentation de l'expression de l'enzyme chymotryptique dans le stratum corneum[26] lors de maladies cutanées inflammatoires et prurigineuses, a entraîné de nouvelles recherches. De plus, l'effet prurigineux et la réponse triple lors d'une inflammation neurogène induite par des protéases peuvent être en partie bloqués par des antihistaminiques[26], suggérant une forte interaction entre les protéases et les mastocytes lors du prurit.

En 2000, des récepteurs spécifiques des protéases, les « Proteinase-Activated Receptors » (PAR) ont été découverts sur les fibres nerveuses afférentes et sur les kératinocytes[28]. Les PAR sont également exprimés par de nombreuses autres cellules comme les mastocytes et les cellules T et sont activés par les protéases, notamment la tryptase.

L'expression et la fonction des PAR varie en fonction des tissus et des cellules neuronales[1]. Un autre type de PAR, les PAR-1 sont impliqués dans l'hémostase, ils ont des effets pro-inflammatoires[1] et peuvent induire une analgésie par une activation périphérique ou spinale. Les PAR-2 ont un rôle dans la régulation du tonus vasculaire et dans les effets pro- et anti-inflammatoires. Les PAR-1 et PAR-2 sont fonctionnels sur les neurones afférents primaires et modulent la nociception.

Le rôle des PAR-2 dans le processus de la douleur a été largement étudié. Les PAR-2 sont principalement exprimés sur les neurones sensoriels de petit diamètre et induisent une inflammation neurogène. Les PAR-2 sont mis en jeu dans l'hyperalgie inflammatoire somatique et viscérale qui contribue certainement aux conditions de douleur aiguë et chronique.

Parmi les PARs, seuls les PAR-2 semblent être mis en jeu dans le prurit. Suite à une injection intradermique d'un agoniste des PAR-2, une douleur est ressentie suivie d'une démangeaison[17], puis d'un œdème et d'un érythème[27].

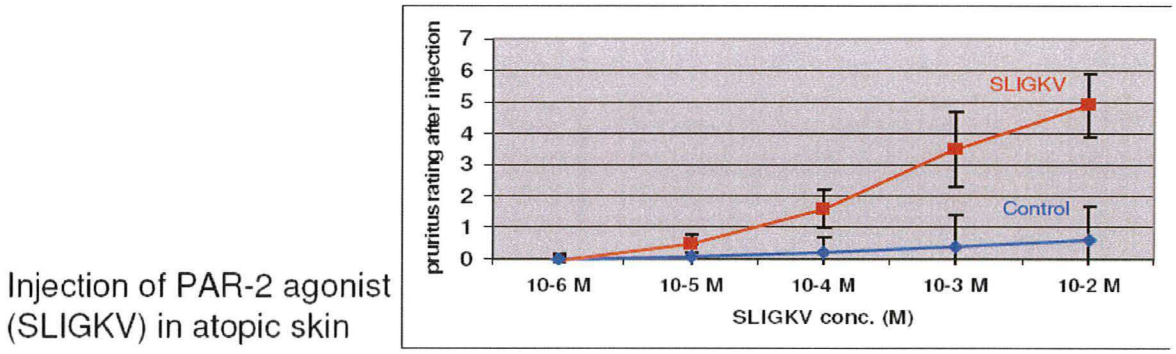


Figure 11 : Intensité du prurit après injection d'un agoniste des PAR-2 [28]

L'activation des PAR-2 des terminaisons des neurones C afférents par la tryptase, entraîne la libération de neuropeptides, dont la substance P qui active les mastocytes, entraînant un prurit[22].

De plus, la tryptase stimule les récepteurs PAR-2 des kératinocytes qui entraînent des sécrétions de cytokines, dont l'interleukine 6, et donc une réaction inflammatoire. Certaines protéases sont régulées à la hausse pendant l'inflammation et peuvent entraîner un prurit[1].

Cependant, le mécanisme n'est pas clair car la tryptase ne peut pas activer les PAR-2 quand ils sont entièrement glycosylés. Donc, soit, c'est une autre protéase des mastocytes qui active les PAR-2, soit le stade de glycosylation des PAR-2 des nerfs sensoriels est modulé afin de rendre le récepteur sensible à l'activation par la tryptase.

Le pH cutané semble jouer un rôle important dans le prurit. L'apparition d'un prurit s'accompagne d'une élévation du pH cutané, et, un pH élevé stimule la sécrétion de tryptases.

Le pH cutané des patients atopiques est plus élevé que le pH cutané de patients sains contrôles.

Des agents exogènes comme les microbes, ainsi que certaines cellules inflammatoires, peuvent induire une production suffisante de protéases, pour activer les PAR-2[1].

Les concentrations cutanées de tryptases sont augmentées chez des patients atteints de dermatite atopique[1], alors que les concentrations d'histamine sont inchangées, ce qui suggère que la tryptas joue un rôle important dans le prurit associé à la dermatite atopique. De plus, les

PAR-2 sont nettement augmentés sur les fibres nerveuses afférentes primaires cutanées des patients atopiques[26]. Ceci confirme que l'effet de la tryptase est en partie lié aux PAR-2.

II.6.4. Transient receptor potential channel superfamily (TRP)

De récentes études suggèrent que certains médiateurs du prurit exercent leurs effets en activant les canaux ioniques des TRP[27]. Ces récepteurs TRP, sensibles au chaud et au froid, représentent une autre famille de récepteurs mis en jeu dans le prurit et la douleur. Ils appartiennent à une famille de canaux ioniques (Ca^2+) qui peut être divisée en sept sous-familles[17]. Chaque récepteur a six domaines transmembranaires.

Le premier et le mieux connu de ces récepteurs est le récepteur à la capsaïcine, le récepteur vanilloïde 1[1] (TRPV1). Il est sensible à la chaleur, aux variations de pH, aux vanilloïdes et aux éicosanoïdes. Il est présent dans le cerveau, la corde spinale, les nerfs périphériques dont les nerfs cutanés, les kératinocytes, les cellules dendritiques et les mastocytes.

Les autres récepteurs de cette famille sont sensibles à la chaleur (TRPV2, TRPV3 et TRPV4) ou au froid (TRPM8 et TRPA1). Ils répondent également aux changements osmotiques[20].

Ces récepteurs sont mis en jeu dans le mécanisme de prurit et de la douleur.

TRPV1 agit en synergie avec les PAR-2 et le récepteur de la substance P (NK_1R) , qui sont impliqués dans la sensibilisation au prurit ou à la douleur. Il est certainement mis en jeu dans l'inflammation cutanée. Suite à un stimulus thermique, l'activation de TRPV1 entraîne la libération de prostaglandine E2 (PGE2), d'IL-8, de substanece P et de CGRP[39]. La communication entre les TRPV1 activés des kératinocytes et les nerfs sensoriels est certainement aidée par certaines molécules comme l'endothéline, l'ATP ou encore les endorphines.

Une application topique d'un agoniste TRPV1, comme la capsaïcine, a été proposée pour soulager les lésions prurigineuses, ainsi que pour les douleurs cutanées, par exemple, lors de la névralgie post-herpétique. Suite à une stimulation chronique, l'agoniste TRPV1 désensibilise les neurones nociceptifs et pruritoceptifs, selon un mécanisme calcium-dépendant. De plus, le taux de certains neuropeptides comme la substance P sont abaissés au niveau des fibres nerveuses sensorielles et le transport axonal des neuropeptides et du NGF périphérique est plus lent.

Cliniquement, les premiers jours de thérapie sont accompagnés d'une sensation de brûlure et d'une inflammation neurogène, suivies d'une diminution de la douleur et du prurit.

De plus, la sensibilité à la température de ces récepteurs peut expliquer l'action antiprurigineuse du froid lors de l'application de menthol ou d'iciline. L'activation des

« récepteurs du froid » neuronaux, principalement TRPM8, peut être bénéfique dans le traitement du prurit.

II.6.5. Les cytokines

Cytokine est un terme général qui regroupe les interleukines, le **F**acteur de **N**écrose **T**umorale (TNF) ...etc. Elles sont en général sécrétées par les leucocytes, mais peuvent être sécrétées par d'autres cellules. La production locale de cytokines lors de la sécheresse cutanée pourrait expliquer la sensation de démangeaison concomitante.

Les cytokines, notamment les interleukines 2, 4 et 6 (IL-2, IL-4 et IL-6), peuvent être responsables d'une sensation de démangeaison et de la formation d'un érythème par stimulation des fibres nerveuses C[1].

Quelques heures après l'injection intradermique d'IL-2 chez des sujets sains et des sujets atopiques, une démangeaison et un érythème apparaissent[21] et durent deux ou trois jours. De plus, de hautes doses d'IL-2 recombinante chez des patients cancéreux, provoquent un flush, une vasodilatation et un prurit. Certains traitements immunosuppresseurs inhibant la production locale de cytokines comme l'IL-2, permettent de soulager le prurit [27].

Des souris trasngéniques ayant l'IL-4 épidermique surexprimée, développent spontanément une maladie cutanée inflammatoire prurigineuse, comparable à la dermatite atopique de l'humain[26].

De récentes observations suggèrent un rôle de l'IL-8 comme médiateur du prurit chez des patients atopiques. Cependant une injection intracutanée d'IL-8 n'est pas suffisante pour induire un prurit ou un érythème chez l'homme [27].

Une récente expérience menée chez la souris montre que l'IL-31 induit un prurit. L'expression et le taux d'IL-31 sont augmentés chez le modèle de souris atopiques, et corrélées au comportement de grattage[1]. Cette observation est confirmée chez des patients atopiques. L'IL 31 est sécrétée par les lymphocytes T[12]. Elle semble actuellement très importante dans les dermatoses prurigineuses, dont la dermatite atopique. Elle est stimulée par les staphylocoques, qui joueraient un rôle d'inducteurs d'inflammation prurigineuse. Les récepteurs de l'IL-31 se trouvent sur les monocytes, les kératinocytes, les cellules épithéliales et les ganglions de la racine dorsale[17].

Davantage d'études sont nécessaires pour confirmer le rôle de l'IL-31 dans le prurit,ainsi que dans la douleur. Une même sensibilisation pourrait être observée au cours de la douleur, infirmant le rôle spécifique de l'IL-31 dans le mécanisme du prurit.

Le TNF (Facteur de Nécrose Tumorale) fait également partie de la famille des cytokines. C'est un médiateur de l'immunité naturelle. Il a un effet pyrogène direct et indirect par libération de prostaglandines E au niveau hypothalamique. Il a également un effet pro-inflammatoire direct et indirect par libération de certaines interleukines : IL-1, IL-6 et de l'interféron β. Le TNF peut donc potentialiser le prurit par la libération de certains médiateurs. Il n'a pas un effet prurigineux direct, mais sa concentration est élevée dans de nombreuses dermatoses prurigineuses. Des médicaments comme la thalidomide peuvent avoir un effet antiprurigineux en diminuant le taux de TNFα[16].

L'IL-2 et le TNF contribuent à la pathogénie du prurit chronique associé à des troubles de la peau lors d'inflammation chronique[24]. Ceci amène au développement de médicaments anti-inflammatoires comme le tacrolimus et le pimercolimus qui inhibent la production de IL-2 et inhibent la démangeaison. L'influence des nouveaux inhibiteurs anti-TNF sur la démangeaison reste à être déterminée.

II.6.6. Les récepteurs opioïdes de type μ et κ

Ce sont les récepteurs des substances opioïdes. Les opioïdes sont de puissants neurotransmetteurs et immunomodulateurs. Il existe des opioïdes endogènes : les enképhalines, les endorphines et les dynorphines. Ces opioïdes exercent leurs effets par l'activation de différents récepteurs opioïdes. Dans le système nerveux central, trois classes principales de récepteurs opioïdes ont été distinguées : les récepteurs de type μ (mu), κ (kappa) et δ (delta). Ces récepteurs sont largement présents dans le système nerveux central et dans le système nerveux périphérique.

Une substance opioïde donnée peut interagir avec les trois récepteurs différents et se comporter comme un agoniste, un agoniste partiel ou un antagoniste.

Dans le système nerveux central, une activation des récepteurs opioïdes de type μ suppriment la douleur, mais induit un prurit alors qu'une activation des récepteurs opioïdes de type κ diminue l'excitabilité neuronale, par l'inhibition des canaux calciques voltage-dépendant et l'activation des canaux potassiques, et donc, soulage le prurit[24].

Donc, les agonistes opioïdes de type κ ont un effet antiprurigineux alors que les antagonistes opioïdes de type κ induisent un prurit.

Des récepteurs opioïdes de type μ et κ sont également retrouvés sur les nerfs cutanés[14] et les kératinocytes[16]. Les récepteurs opioïdes de type μ inhiberaient la libération de neuropeptides[24].

Suite à l'administration orale d'un agoniste opioïde de type μ, une démangeaison généralisée survient chez environ 1% des patients. Cela peut aller jusqu'à 90 % suite à une administration par voie spinale. L'incidence dépend de l'opioïde utilisé et de la sensibilisation antérieure ou non du patient aux opioïdes. Cette démangeaison est en général maximale à la face. Ces récepteurs sont des cibles thérapeutiques importantes.

II.6.7. Les récepteurs canabinoïdes : CB1 et CB2

L'effet psychotrope et analgésique des cannabinoïdes est reconnu depuis des siècles[1]. Ils se lient à deux récepteurs couplés à la protéine G, les récepteurs cannabinoïdes CB_1 et CB_2. Les récepteurs CB1 sont surtout localisés dans le système nerveux central, mais sont aussi exprimés sur les neurones afférents primaires. Les récepteurs CB2 sont majoritairement trouvés en périphérie, sur les lymphocytes T et les mastocytes et sur les fibres nerveuses sensorielles. Ils ont récemment été identifiés au niveau cutané.

Les cannabinoïdes endogènes appartiennent à un groupe d'acides aminés gras : les N-acétyléthanolamines (NAE), dont le N-arachidonoyléthanolamine (anandamide) et le N-palmitoyléthanolamine (palmidrol) sont les plus abondants[1]. Les NAEs sont produits et libérés par les neurones animaux et humains et par les kératinocytes épidermiques humains.

Une récente étude a montré que l'injection d'un agoniste des récepteurs canabinoïdes, le HU 210, diminue le prurit induit par l'histamine et réduit la libération des neuropeptides[17] et réduit l'érythème dû au réflexe d'axone[26]. Les récepteurs cannabinoïdes supprimeraient la dépolarisation des fibres nerveuses et donc la libération de neuropeptides. En application locale, les cannabinoïdes ont des effets analgésiques et antiprurigineux dans les modèles expérimentaux de douleur aiguë et de prurit.

Les systèmes cannabinoïdes et opioïdes partagent des caractéristiques neuroanatomiques, neurochimiques et pharmacologiques.

II.6.8. Les prostaglandines et les leucotriènes

Les prostaglandines se fixent sur les récepteurs prostanoïdes[15]. Ces récepteurs sont exprimés par les fibres nerveuses sensorielles et les kératinocytes. Les prostaglandines font partie de la classe des prostanoïdes, qui contient aussi les thromboxanes et les prostacyclines. Les prostanoïdes sont eux-mêmes une sous catégorie des éicosanoïdes.

Les prostaglandines ont un faible effet prurigineux par elle-même. Elles potentialisent la démangeaison induite par l'histamine et sûrement d'autres médiateurs[21] en abaissant le seuil de sensibilité des récepteurs pour le prurit[16].

II.6.9. Les neurotrophines

Les neurotrophines et leurs récepteurs jouent un rôle important dans le développement et la reconstruction des fibres nerveuses cutanées après une blessure[26]. Les neurotrophines comme le NGF ou la neurotrophine 4 sont mis en jeu dans le prurit.

Le NGF est libéré par les kératinocytes, les mastocytes et les fibroblastes. Il a une affinité importante pour son récepteur, le récepteur de la tyrosine kinase (TrkA). Ce récepteur se trouve sur les kératinocytes, mais aussi sur les fibres nerveuses sensorielles. L'activation de ce récepteur entraîne une croissance nerveuse et une sensibilisation des terminaisons nerveuses afférentes non myélinisées[27]. Le NGF augmente l'expression de neuropeptides au niveau cutané.

Les patients atteints de dermatite atopique ont des niveaux cutané et sérique de neurotrophines élevés, pouvant entraîner une libération de tryptase.

II.6.10. La sérotonine

La large distribution des récepteurs à la sérotonine 3 dans le système nerveux central et périphérique, indique que la sérotonine peut causer des démangeaisons par l'intermédiaire d'un mécanisme central et périphérique. De plus, ce type de récepteur peut être mis en jeu dans de nombreuses maladies, c'est une cible importante de nombreux médicaments[26].

Après une injection intradermique, la sérotonine induit un prurit, moins intense que suite à une injection d'histamine. Au niveau périphérique, elle agit indirectement par libération d'histamine par les mastocytes cutanés. Le mécanisme central met en jeu le système des neurotransmetteurs opioïdes.

II.6.11. La bradykinine

La bradykinine se lie aux récepteurs B_1 et B_2. Quand elle est injectée en intracutané, elle induit une douleur par l'intermédiaire des récepteurs B_2, et une dégranulation des mastocytes[26]. De plus, la bradykinine sensibilise les fibres nerveuses pour d'autres stimuli chimiques. Une stimulation par la bradykinine augmente significativement la libération de substance P, de CGRP et de prostaglandine E_2.

II.6.12. L'endothéline

L'endothéline est synthétisée par les cellules endothéliales, c'est un peptide mis en jeu dans de nombreuses réactions biologiques. Les endothélines 1, 2 et 3 induisent une inflammation neurogène accompagnée d'un prurit[26].

II.6.13. Calcitonin Gene-related peptide (CGRP)

Le CGRP se lie à ses récepteurs, CGRP-1 et CGRP-2. Les récepteurs CGRP-1 se trouvent sur les muscles lisses artériolaires et veineux, l'endothélium capillaire, les follicules pileux et les glandes sudoripares cutanées[26]. Des recherches sur la localisation des récepteurs CGRP-2 sont en cours.

Il semble exister un effet inhibiteur entre le CGRP et la substance P[26]. De plus, des taux élevés de CGRP sont retrouvés sur les fibres nerveuses des patients souffrant de maladies prurigineuses, comme la dermatite atopique.

Bien que d'autres médiateurs soient mis en jeu dans le prurit, il est pour l'instant impossible de tous les citer. Lorsque le prurit est persistant, certains facteurs environnementaux, comme la chaleur, la sécheresse, et certains facteurs affectifs, comme le stress, peuvent se superposer au dommage tissulaire et contribuer à l'intensité et à la persistance du prurit. Le traitement médical peut aider dans la prévention du prurit et la réduction de la durée de l'inflammation.

II.7. Traitements

Le traitement d'un prurit est complexe. Actuellement, il n'existe pas de consensus pour le traitement d'un prurit[29]. Les antihistaminiques sont très utilisés, mais ceux-ci ne sont efficaces que dans certains cas.

Pour une démangeaison chronique localisée, des agents topiques agissant directement au site d'application incluant des anesthésiques locaux, des inhibiteurs de la substance P, et des anti-inflammatoires comme l'aspirine et les salicylates topiques peuvent être utilisés.

Cependant, la découverte d'une composante centrale pour le prurit dans certaines conditions pathologiques justifie l'utilisation d'anti-convulsivants ou d'anti-dépresseurs sélectifs, afin d'inhiber la transmission de la démangeaison dans le système nerveux central.

II.7.1. Corriger ce qui est corrigible

La sécheresse cutanée est souvent mise en cause lors d'un prurit. Il est donc important, dans un premier temps, d'appliquer un émollient sur la zone sèche. Si le prurit ne disparaît pas, il faut alors rechercher sa cause. Le traitement d'un prurit se fait essentiellement par un traitement étiologique.

II.7.2. Traitement non médicamenteux

Dans un premier, temps, des mesures non médicamenteuses peuvent être utiles pour soulager un prurit. Il est important que les patients souffrant de prurit chronique, acquièrent certains réflexes.

Ces démangeaisons sont généralement soulagées par le froid. Il est donc conseillé aux patients de porter des vêtements légers et frais, de toujours maintenir une ambiance fraîche et pas trop sèche, de prendre des douches tièdes, d'éviter la nourriture et les boissons épicées ou chaudes et d'éviter l'alcool. De plus, il est recommandé aux patients d'avoir les ongles courts et de se frotter doucement la peau en cas de démangeaison pour éviter les lésions cutanées.

Certaines techniques comme l'acupuncture, les cures thermales, les techniques de relaxation ou les psychothérapies ont parfois un effet remarquable[21].

Une thérapie aux ultraviolets B a été utilisée avec succès lors de démangeaisons chez des patients urémiques et chez des patients séropositifs. Une telle thérapie diminue le nombre de mastocytes dermiques en accélérant l'apoptose, entraîne une dégénérescence des nerfs cutanés et diminue les concentrations en ions divalents de la peau.

Dans de nombreux cas, ces mesures ne suffisent pas, il faut alors envisager un traitement médicamenteux.

II.7.3. Traitement médicamenteux

La complexité du traitement du prurit repose sur le nombre important de médiateurs mis en jeu, chaque médiateur étant une cible thérapeutique potentielle.

La plupart des tentatives de développement de médicaments spécifiques du prurit sont restées sans succès, car la taille de la population cible ne peut justifier d'un programme majeur de développement de médicaments. De plus, la composante subjective du prurit empêche la réalisation d'études objectives. Cependant, certains traitements médicamenteux soulagent tout de même les patients.

Le panel de médicaments disponibles pour traiter un prurit va du médicament topique au médicament systémique. Les plus utilisés sont les antihistaminiques H1, les dermocorticoïdes, les antiprurigineux locaux et les psychothérapies.

❖ Les antihistaminiques

▫ Antagonistes des récepteurs-H1 ou antihistaminiques H1 :

Ce sont les médicaments de choix pour le prurit dû à la libération d'histamine. Pendant longtemps, ils ont été les seuls médicaments disponibles pour traiter le prurit [30].

Ils agissent au niveau des récepteurs histaminergiques de type H1 par antagonisme spécifique et compétitif. Certains ont un effet sédatif, c'est notamment le cas des phénothiazines, et des effets anticholinergiques faibles. Ils sont efficaces dans certaines dermatoses prurigineuses comme les urticaires, ou les réactions dues à des piqûres d'insectes. Il se peut qu'un bénéfice apparaisse suite à une démangeaison sans libération d'histamine. Ce soulagement est alors dû à l'effet sédatif. Il n'est donc pas surprenant de voir que, dans certaines études, les benzodiazépines ont les mêmes effets que les anti-histaminiques H1 sédatifs[21]. Ceci met en évidence la composante centrale du prurit.

Il faut être prudent avec certains antihistaminiques pouvant causer des dermatites de contact. Leur utilisation doit être limitée à quelques jours.

▫ Antagonistes des récepteurs H2 ou antihistaminiques H2 :

Ce sont des antiulcéreux majeurs réduisant la sécrétion gastrique par blocage des récepteurs histaminergiques de type H2 de la cellule pariétale.

La cimétidine, un antagoniste des récepteurs H2, est un inhibiteur enzymatique. Il est donc sujet à de nombreuses interactions médicamenteuses. Dans les urticaires, il potentialise l'effet des antihistaminiques H1[30]. Il a également un effet antiprurigineux dans le lymphome d'Hodgkin et la « polycythemia vera ». Cet effet antiprurigineux est dû à l'inhibition enzymatique du cytochrome P450. Les antihistaminiques H2 n'ont pas d'effet sédatif.

❖ Les corticoïdes locaux :

Les corticoïdes locaux ont des effets anti-inflammatoires, antiallergiques et immunodépresseurs à forte dose. Ils ne sont pas antiprurigineux en premier lieu, mais ils peuvent être efficaces sur des lésions inflammatoires cutanées ainsi que dans tous les types de prurit[22]. Leur utilisation doit toutefois être limitée dans l'espace et le temps.

❖ Agonistes des TRP :

▫ Le menthol, le camphre et le froid :

Le menthol active le récepteur TRPM8. Le camphre agit sur le récepteur TRPV3, sensible aux températures plus chaudes (>34-39°C). Il induit une sensation de chaleur suite à une application topique et agit comme un agent antiprurigineux

Le froid active les récepteurs TRPA1, sensible aux températures inférieures à 17 °C.

Ce sont d'anciens anti-prurigineux, probablement mal évalués. Ils peuvent être appliqués en topique plusieurs fois par jour, sous forme de lotion. Ils apportent un soulagement temporaire mais appréciable. Ils peuvent être prescrits sous forme de préparations magistrales.

▫ L'iciline :

C'est un agoniste de synthèse du récepteur TRPM8. Comme le menthol, il produit une sensation de froid soulageant temporairement le prurit[21]. Le développement de cette substance est relativement récent, son efficacité dans le prurit chronique fait encore l'objet de recherches[30].

▫ La capsaïcine :

La capsaïcine est le composé actif du piment (Capsicum). C'est certainement l'agent neurologique le plus étudié actuellement en dermatologie, avec certains résultats positifs[12].

La capsaïcine a une activité anti-prurigineuse grâce à sa capacité à se comporter comme un endovanilloide[21]. Elle se lie à TRPV1 et entraîne une diminution de la substance P au niveau des terminaisons nerveuses afférentes nociceptives.

Son application à plusieurs reprises permet de diminuer à la fois la douleur et la démangeaison[18], par la destruction de près de 80% des fibres C des couches superficielles de la peau[21].

La capsaïcine est très efficace mais n'est pas encore commercialisée en France. Dans certains pays, elle est disponible sous forme de crèmes. Les crèmes de capsaïcine à 0.025% ou 0.075% sont à appliquer 3 à 5 fois par jour[21]. Les premières applications sont un peu douloureuses, une sensation de brûlure peut apparaître, mais ceci s'estompe rapidement et la sédation est obtenue au bout de quelques jours. Certaines études rapportent une efficacité de ces crèmes sur le prurit de patients urémiques.

❖ **Les antagonistes des récepteurs opioïdes de type μ et les agonistes des récepteurs opioïdes de type κ :**

Dans le système nerveux central, l'activation des récepteurs opioïdes de type μ supprime la douleur, mais induit un prurit alors que l'activation des récepteurs opioïdes de type κ inhibe l'effet central et périphérique des récepteurs μ[29] et donc soulage le prurit[24]. Un prurit généralisé peut être induit par un déséquilibre des récepteurs opioïdes dans le système nerveux central.

Certains morphiniques, agonistes opioïdes purs des récepteurs μ, sont de puissants analgésiques, mais peuvent induire un prurit. Ceci entraîne l'usage d'antagonistes opioïdes des récepteurs μ et des agonistes des récepteurs opioïdes de type κ comme anti-prurigineux.

La démangeaison peut être réduite par des stimuli douloureux mais inversement, l'analgésie peut diminuer cette inhibition et ainsi, exacerber le prurit[24]. Ce phénomène est particulièrement important lors de l'administration spinale d'agonistes des récepteurs opioïdes de type μ, qui induisent une analgésie souvent combinée à un prurit. Donc, on comprend bien que des antagonistes des récepteurs opioïdes de type μ ont des effets antiprurigineux dans la démangeaison expérimentale. Chez certains patients souffrant de cholestase, la diminution de la démangeaison par la naloxone, antagoniste des opioïdes de type μ, est soudainement accompagnée par l'induction de douleur. Le développement d'agonistes opioïdes de type κ, comme la nalbuphine, pour réduire le prurit induit par les opioïdes de type μ est intéressant.

La naloxone est un antagoniste pur, spécifique et compétitif des opiacés, dénué de tout effet agoniste. La naloxone est utilisée comme antidote des morphiniques. La naltrexone est un antagoniste spécifique des opiacés. Ces deux substances sont essentiellement utilisées dans les prurits d'origine hépatique. Une étude a montré une amélioration chez 70 % des patients atteints d'un prurit cholestatique. Cependant ces résultats sont à interpréter prudemment du fait de l'absence de contrôle dans cette étude. Ces substances sont contre-indiquées chez les patients avec de sévères pathologies hépatiques comme une insuffisance hépato-cellulaire grave, ou chez des patients dépendant aux opiacés[22].

Les agonistes κ ont montré des résultats prometteurs en phase 3 d'études cliniques pour soulager le prurit associé à des maladies chroniques des reins, mais ils ne sont pas encore disponibles sur le marché. Lors d'une étude chez des patients souffrant d'un prurit intraitable,

le butorphanol a été testé. Le Butorphanol est une association d'antagoniste des récepteurs μ et d'un agoniste des récepteurs κ, administré en spray nasal[21]. Les résultats sont encourageants car il s'est montré efficace chez des patients atteints de prurit sévère, chronique ou intraitable dû à des troubles systémiques ou des maladies de peau inflammatoires.
Les opioïdes de type κ et les opioïdes de type μ ont une activité antagoniste. Une association de ces deux agents serait l'anti-prurigineux optimum.

❖ **Les agonistes des cannabinoïdes :**

Les agonistes des cannabinoïdes sont les premiers agents à visée neurologique ayant connu un développement en dermocosmétique. Le N-palmitoyléthanolamine (PEA) est le principe actif présent dans la crème commercialisée sous le nom de Physiogel AI® en Europe et Mimyx® aux USA. Des études cliniques ont montré son intérêt dans la dermatite atopique. Il est également indiqué dans d'autres situations de prurit. Un produit contenant des concentrations plus élevées de PEA pourrait être intéressant[17].

❖ **Les antidépresseurs et les anticonvulsivants :**

L'implication d'une composante centrale dans le mécanisme du prurit a permis d'utiliser des médicaments à action centrale comme antiprurigineux. Ceci met en évidence la complexité de l'approche neuro-psychologique du prurit.

▫ Les inhibiteurs de la recapture de sérotonine :

Ce sont des antidépresseurs ayant un effet anti-prurigineux dans un certain nombre de prurits de cause générale[12]. Plusieurs études ont été réalisées, notamment sur la paroxétine, antidépresseur sérotoninergique pur. On observe jusqu'à 50 % d'amélioration de la démangeaison chez certains patients. L'effet antiprurigineux de la paroxétine semble s'estomper après 4 à 6 semaines[21]. Ces mêmes effets bénéfiques n'ont pas été démontrés avec d'autres inhibiteurs spécifiques de la recapture de sérotonine, il se peut que son effet ne soit pas dû à un mécanisme sérotoninergique.

▫ Les antidépresseurs imipraminiques :

Les antidépresseurs imipraminiques sont réputés être les antidépresseurs les plus efficaces, notamment dans les dépressions endogènes. Ils ont parfois aussi une action remarquable dans

d'autres pathologies. Leur mécanisme d'action est multiple, ils ont des effets noradrénergiques, sérotoninergiques, anticholinergiques centraux et périphériques.
La doxépine fait partie des antidépresseurs imipraminiques sédatifs et anxiolytiques. Elle a été premièrement commercialisée comme un antidépresseur tricyclique. C'est un antagoniste potentiel des récepteurs H1 et H2. Son affinité pour les récepteurs H2 est six fois plus élevée que la cimétidine[21]. Elle bloque également les récepteurs muscariniques. Certains patients atteints d'urticaire chronique ne répondant pas aux antihistaminiques-H1 conventionnels peuvent éventuellement tirer un bénéfice de la doxépine[21]. La doxépine peut être prescrite en faible dose au début et doit être utilisée avec prudence chez des patients ayant une maladie cardiovasculaire ou hépatique[22]. Elle est métabolisée par le CYTP450 3A et ne doit donc pas être administrée avec des antibiotiques macrolides ou l'imidazole antifongique[21].
Dans certains pays, la doxépine est disponible en crème à 5 %. Elle est très utile chez des patients atteints de dermatite atopique mais n'est pas appropriée pour un usage chez les enfants. Cependant, la crème de doxépine n'est pas aussi efficace qu'un traitement systémique. Pour l'instant, cet antidépresseur n'est pas encore commercialisé en France sous forme topique.

▫ Mirtazapine :
La mirtazapine est un antidépresseur sédatif, d'efficacité comparable à celle des imipraminiques. C'est un antidépresseur spécifique de la sérotonine et de la noradrénaline ayant des propriétés antihistaminergique H1. C'est un antagoniste potentiel des récepteurs H1[1], des récepteurs 5HT2 et 5HT3. Un effet spécifique par un mécanisme sérotoninergique est donc possible. Son effet antiprurigineux peut aussi être dû à la sédation non spécifique.
D'après certaines études, elle a montré de l'efficacité lorsqu'elle est utilisée pour traiter le prurit associé aux cholestases malignes, certains lymphomes et chez des patients urémiques[1]. Elle a également fait preuve d'efficacité lors de prurits résistants à de hautes doses d'antihistaminiques sédatifs[20].

▫ La gabapentine :
La gabapentine est un antiépileptique de structure proche de celle du GABA ou acide gamma-aminobutyrique (principal neurotransmetteur inhibiteur). Elle peut parfois être prescrite dans des douleurs neuropathiques permanentes ou fulgurantes, comme les névralgies faciales ou les douleurs post-zostériennes. Elle est efficace pour le traitement de la neuropathie diabétique.

La gabapentine et la prégabaline inhibent la recapture présynaptique de sérotonine et de norépinéphrine. La gabapentine a fait preuve d'efficacité pour le traitement du prurit neuropathique, en particulier dans le cas du prurit associé à de multiples scléroses[1].
Actuellement la pharmacothérapie du prurit neuropathique et du prurit chronique est limité à l'utilisation de ces médicaments hors AMM.

❖ **Les anesthésiques locaux :**

Certains anesthésiques locaux sont parfois utilisés pour soulager le prurit. Les plus utilisées sont la benzocaïne et la lidocaïne ou encore la tetracaïne.
Les anesthésiques locaux peuvent causer des dermatites de contact, sauf la lidocaïne. Ils sont plus ou moins absorbés, et, s'ils sont appliqués en grandes quantités, peuvent causer des arythmies cardiaques. Ils ont parfois des effets indésirables rares à titre de prurit, urticaires ou oedèmes, ils sont donc à utiliser avec prudence. Leur usage est recommandé uniquement pour quelques jours.

❖ **Les anti-inflammatoires :**

L'administration orale d'aspirine, un inhibiteur de la cyclo-oxygénase, n'améliore pas le prurit[18]. Cependant, l'application topique de salicylates diminue beaucoup le prurit chez les patients ayant des démangeaisons chroniques localisées [18].

❖ **Les antiémétiques :**

▫ L'aprépitant :

C'est un antagoniste sélectif des récepteurs neurokinine 1 de la substance P. Il est en général utilisé comme antiémétique, pour la prévention des vomissements lors de chimiothérapies. Selon des travaux non encore publiés, il pourrait être intéressant dans le prurit de la dermatite atopique[12].

▫ L'ondansétron :

L'ondansétron est un antagoniste des récepteurs 5HT3 de la sérotonine. Son effet principal est un effet antiémétique. Il est notamment indiqué dans le traitement des nausées et vomissements induits par les chimiothérapies.

Une étude a montré une amélioration de la démangeaison chez près de 70 % des patients souffrant d'un prurit induit par une injection intraspinale d'opioïdes, suite à une injection intraveineuse d'odansétron 8 mg[21].

Une amélioration de la démangeaison a aussi été démontrée chez des patients atteints de prurits urémiques ou cholestatiques.

❖ **Les inhibiteurs de la calcineurine :**

Le tacrolimus et le pimecrolimus sont des immunosuppresseurs. Le tacrolimus topique est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère chez des patients ne répondant pas, ou étant intolérants aux traitements conventionnels. Le pimecrolimus entraîne un soulagement rapide de l'érythème et du prurit quand il est appliqué en topique[30]. Son mécanisme d'action est peu connu, soit il a une action directe sur les fibres nerveuses, soit il a un effet direct sur les cellules inflammatoires.

❖ **Autres traitements :**

D'autres traitements sont également utilisés comme la calamine, le crotamiton, le nitrate de strontium[21]...etc.

Le crotamiton est un antiprurigineux local. C'est une crème à 10 % (Eurax) à appliquer 2 à 3 fois par jour à l'endroit de la démangeaison[21].

Le nitrate de strontium a des propriétés anti-prurigineuses. Il est efficace dans la réduction de la démangeaison de la peau du visage. Il agit en bloquant sélectivement la transmission neuronale des fibres C.

De nombreux traitements ont été testés, souvent au cas par cas, ou sur un petit nombre de sujets, mis il ne faut pas perdre de vue que le traitement du prurit repose avant tout sur un traitement étiologique.

II.7.4. Traitement spécifique de la cause

❖ **Eczéma atopique**

Des dermocorticoïdes peuvent être appliqués en topique pour diminuer la démangeaison due à une inflammation cutanée[14]. Cependant, leur utilisation doit être restreinte dans le temps et l'espace. De plus, il est recommandé d'utiliser une dose faible.

La photothérapie (UVB) ou la photochemothérapie (8-methoxypsoralen-UVA, PUVA) peuvent être efficaces chez certains patients.

L'azathioprine orale ou la ciclosporine peuvent être administrées à des patients résistants aux autres traitements[21].

La ciclosporine A entraîne une diminution significative de la démangeaison chez des patients atopiques. Mais, il semblerait que la ciclosporine soit un traitement symptomatique plutôt qu'étiologique[30].

❖ Cholestase

Les antagonistes des récepteurs opioïdes de type μ ont prouvé leur efficacité, seuls, ou en association avec la cholestyramine, chez des patients atteints de prurit cholestatique[14].

Les agonistes des récepteurs opioïdes de type κ ont un effet antiprurigineux chez l'animal et chez des patients atteint de prurit cholestatique[1].

La cholestyramine est en général utilisée pour l'hypercholestérolémie. Cependant, elle chélate les acides biliaires dans les intestins ce qui interrompt leur circulation entéro-hépatique. Elle est utilisée depuis longtemps pour améliorer la démangeaison lors de troubles cholestatiques comme la cirrhose biliaire primaire.

La rifampicine est un inducteur enzymatique et un inhibiteur de la recapture des acides biliaires par les hépatocytes. Elle augmente donc les concentrations plasmatiques des acides biliaires. Elle permet également l'interruption de la circulation entéro-hépatique des acides biliaires[21].

La transplantation hépatique peut être une option pour un prurit intraitable associé à une cholestase due à une maladie non grave, mais seulement après échec d'un antagoniste opioïde.

❖ Urémies :

Peu d'études sont concluantes concernant l'efficacité des antagonistes des opioïdes chez des patients urémiques. Les agonistes opioïdes de type κ auraient quant à eux, un effet bénéfique.

La photothérapie aux ultraviolets B (311 nm) serait efficace dans ce cas[22].

❖ Maladies hématologiques :

La démangeaison lors de « polycythemia vera » répond peu aux anti-histaminiques-H1, mais est améliorée grâce à la paroxétine ou à l'interferon-α.

❖ **VIH :**

Il y a beaucoup de causes de démangeaisons dans le cas des patients séropositifs. Le traitement va dépendre de la cause mais lorsque le prurit n'est pas associé à des maladies de la peau, il est empirique. Chez certains patients, l'indométacine 25 mg permet une amélioration du prurit.

Dans certains cas, le traitement peut se faire selon la classification du prurit.

II.7.5. Traitement en fonction de la classification du prurit

Pour le prurit pruritoceptif, les crèmes de capsaïcine, la doxépine et l'aspirine sont les plus appropriées. Les options thérapeutiques pour la démangeaison neurogène sont surtout basées sur l'interaction antagoniste entre la douleur et le prurit via la moelle épinière. Les options thérapeutiques pour la démangeaison neuropathique sont peu nombreuses, la lidocaïne ou la gabapentine peuvent être testées.

Cas particulier du prurit intraitable :

La buprénorphine est un agoniste-antagoniste morphinique. C'est une substance qui combine les effets d'un antagoniste des récepteurs opioïdes de type μ et d'un agoniste des récepteurs opioïdes de type κ. Elle a récemment été prouvée efficace dans le traitement du prurit chronique intraitable.

La pathogénèse de la démangeaison varie d'un simple manque d'hydratation de la peau à de nombreux facteurs complexes chez les patients urémiques. Quand un émollient ne provoque pas d'amélioration et que les anti-histaminiques-H1 ne sont pas indiqués, il faut envisager d'autres options spécifiques. Dans les cas réfractaires de prurit chronique, il faut avoir recours à deux agents ayant un mécanisme d'action synergique.

Les médicaments efficaces pour le traitement du prurit font l'objet de beaucoup de recherches actuellement. Les stratégies innovantes les plus prometteuses sont les suivantes : des antagonistes de l'IL-31, des antagonistes du NGF, des antagonistes des PAR2, des agonistes/antagonistes des TRP, des antagonistes de l'endothéline, des antagonistes des opioïdes de type μ et des agonistes opioïdes de type κ.

II.8. Douleur et prurit

II.8.1. Des voies neuronales distinctes

Le prurit et la douleur, à leur stade chronique, ont beaucoup de similarités. Ce sont des expériences sensorielles désagréables résultant d'un phénomène multidimensionnel incluant une composante cognitive, affective et neurosensorielle [29].

Cependant la réponse comportementale à ces deux phénomènes diffère : la douleur aiguë entraîne le réflexe de se retirer, alors qu'un prurit aigu génère le réflexe de se gratter.

Le prurit chronique, au même titre que la douleur chronique, peut gravement altérer la qualité de vie des patients. Contrairement à la douleur, la démangeaison est seulement restreinte à la peau et quelques muqueuses adjacentes. Les nerfs des couches profondes du derme ne transmettent pas le prurit.

Les chercheurs ont longtemps pensé que douleur et prurit étaient véhiculés par les mêmes fibres nerveuses. Le prurit était considéré comme une faible douleur. C'est pourquoi les connaissances concernant le prurit ont pris du retard par rapport à celles de la douleur.

Depuis 1997, il est clair que ces deux sensations sont bien distinctes et véhiculées par des fibres nerveuses différentes.

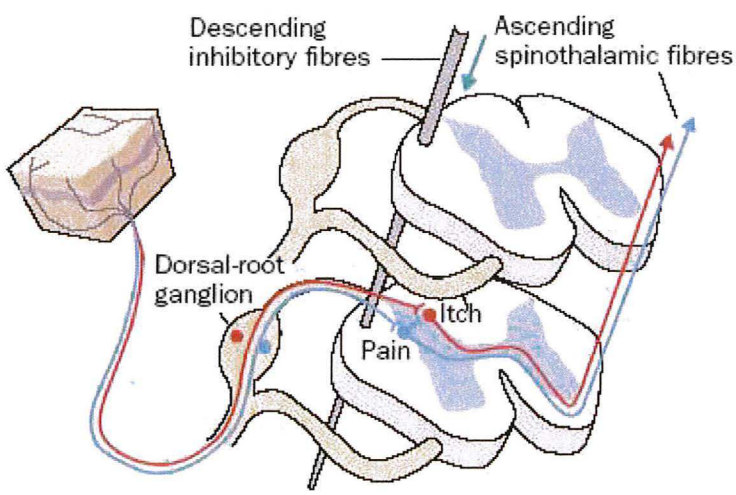


Figure12 : Les différentes voies du prurit et de la douleur[14]

II.8.2. Les médiateurs et récepteurs du prurit et de la douleur

Les nocicepteurs expriment beaucoup de récepteurs pour des médiateurs du prurit et de la douleur. La plupart des médiateurs mis en jeu dans le mécanisme du prurit, le sont également dans celui de la douleur. Le prurit peut être induit par des médiateurs comme l'histamine, la

tryptase, l'endothéline ou des interleukines. Dans la transmission de la douleur, d'autres récepteurs et médiateurs interviennent, comme l'acétylcholine, l'ATP, l'adénosine ou les récepteurs muscariniques M1-5. Mais, la plupart des récepteurs et des médiateurs induisent une douleur, puis un prurit par la dégranulation des mastocytes. Ce mécanisme est vrai pour la substance P mais aussi pour d'autres neuropeptides comme le VIP, le neuropeptide Y ou la neurotensine.

Les protons, en cas de pH bas, la chaleur ou la capsaïcine, et leurs récepteurs correspondant TRPV1, sur les fibres nerveuses sensorielles cutanées, induisent soit une douleur soit un prurit. Cependant, une activation de ce mécanisme à long terme soulage à la fois douleur et prurit localisés. Ce mécanisme est utilisé comme thérapeutique.

II.8.3. Activation centrale

Le prurit et la douleur mettent en jeu un mécanisme d'action périphérique mais aussi central. Ce mécanisme central est, en partie, mis en évidence par les récepteurs opioïdes.

En effet, dans le système nerveux central, l'activation des récepteurs opioïdes de type μ supprime la douleur, mais induit un prurit alors que l'activation des récepteurs opioïdes de type κ soulage le prurit. Ce mécanisme est très étudié en thérapeutique. L'analgésie peut induire un prurit, mais vice versa, la démangeaison peut être réduite par des stimuli douloureux. La sensation de prurit peut être réduite par la sensation de douleur causée par le grattage[24]. L'inhibition de la démangeaison par des stimuli douloureux a été démontrée expérimentalement par des stimuli thermiques, mécaniques et chimiques. Une stimulation douloureuse électrique peut diminuer la démangeaison induite par l'histamine, pendant des heures dans une zone supérieure au site de stimulation. Cette méthode est utilisée avec succès dans le traitement du prurit chronique.

Une autre similarité entre douleur et prurit est leur sensibilisation centrale[24]. Les phénomènes d'hyperalgie et d'allodynie sont bien connus dans le mécanisme de la douleur.

L'activation des nocicepteurs entraîne non seulement une douleur aiguë, mais peut, en plus, sensibiliser les neurones de la corne dorsale et laisser place à une sensibilité augmentée à la douleur. Le patient ressent alors une douleur intense suite à un stimulus douloureux. C'est ce qu'on appelle l'hyperalgie. Lorsque les nocicepteurs C afférents primaires sont activés, le patient peut souffrir d'allodynie. C'est-à-dire qu'il ressent une douleur suite à un stimulus normalement non douloureux. Dans le processus du prurit, un phénomène similaire est décrit. Après application d'histamine par iontophorèse chez des sujets sains, une sensation de

démangeaison intense est ressentie. C'est ce qu'on appelle l'hyperknésie. De plus, une sensation de démangeaison est souvent ressentie lorsque l'on effleure les alentours sains d'un site de démangeaison, c'est l'alloknésie.

Les schémas similaires de sensibilisation centrale dans le prurit et la douleur ont entraîné l'utilisation de médicaments habituellement prescrits dans la douleur neuropathique comme thérapeutique antiprurigineuse [1]. Cependant, peu d'études ont été réalisées pour tester leur efficacité. Seules quelques études rapportent un succès avec la carbamazépine, la gabapentine, et la prégabaline.

III. Exploration du prurit

Le prurit est un phénomène complexe. Mieux le comprendre est un enjeu important tant pour les patients que pour les soignants. Son exploration est indispensable afin de mieux connaître sa physiopathologie.

L'exploration du prurit peut se faire de deux manières. La première consiste en des investigations cliniques, chez des patients souffrant de prurit chronique. Ces investigations se font grâce à des prises de sang, des prélèvements cutanés ou des questionnaires, afin de relier des symptômes aux taux de certains médiateurs ou marqueurs spécifiques. La deuxième manière est expérimentale, et consiste notamment en l'induction d'un prurit in vivo, selon différents moyens, et avec différents médiateurs.

L'avantage d'utiliser un modèle d'induction expérimental est le fait de pouvoir fixer certaines variables, afin d'étudier un seul paramètre à la fois. Il est également possible de faire varier ce paramètre pour étudier son influence. En général, ces modèles expérimentaux sont reproductibles. Ils peuvent être réalisés chez des personnes saines ou chez des patients souffrant de prurit chronique, afin d'étudier les différentes réponses cutanées. Ces modèles permettent également de trouver de nouveaux médiateurs, cibles thérapeutiques potentielles, de nouveaux traitements envers ces cibles, mais également, de tester les effets de ces traitements.

Le manque de modèles animaux et leur difficulté d'application, justifie d'autant plus ces modèles d'induction chez l'homme. En effet, le grattage chez certains animaux survient fréquemment et n'est pas un bon indicateur de démangeaison[2]. De plus, chez le chat et le rat, il n'y a pas de réponse érythémateuse. Les mastocytes cutanés du rat ne contiennent pas d'histamine, mais contiennent beaucoup de sérotonine, molécule absente dans les mastocytes humains.

Les recherches sur des modèles d'induction chez l'homme sont donc d'un intérêt clinique et scientifique majeur. L'idéal serait de mettre au point un stimulus spécifique, fiable, induisant un prurit intense[31] et reproductible, où la composante subjective serait évaluée de manière objective.

III.1. Modèles d'induction du prurit par l'histamine

L'histamine est principalement stockée dans les mastocytes et libérée suite à leur dégranulation. C'est le médiateur naturel principal du prurit, et la plupart des modèles expérimentaux le mettent en jeu, au moins partiellement. Comme l'histamine ne peut pénétrer une peau ayant une fonction barrière intacte[31], elle doit être « insérée » dans la peau.

La peau réagit aux injections d'histamine par une réponse triple[31], décrite en 1927 par Lewis:

- une rougeur localisée due à l'augmentation du flux sanguin
- un œdème, dû à une augmentation de la perméabilité vasculaire
- un érythème secondaire, en périphérie de l'œdème, dû au réflexe d'axone

Une démangeaison, d'intensité variable en fonction des individus, est également ressentie.

L'évaluation de la réponse cutanée suit à une stimulation par l'histamine se fait de différentes manières. La taille de l'œdème et de l'érythème peut facilement être mesurée à différents temps. L'intensité de l'érythème peut également être mesurée, soit par des méthodes de mesure de la couleur, soit par le laser doppler qui mesure les variations de flux sanguin cutané. La sensation de démangeaison est auto-évaluée avec une échelle clinique, souvent grâce à une échelle visuelle analogique de 10 cm.

Il existe quatre principaux modèles d'induction du prurit par l'histamine. Trois d'entres eux mettent en jeu des méthodes invasives : le prick test, l'injection intradermique et l'infusion par microdialyse ; la dernière méthode est non invasive, il s'agit de l'iontophorèse à l'histamine. L'application d'histamine par ces quatre méthodes entraîne une réponse triple.

III.1.1. Microponcture par prick-test

Le prick-test consiste en l'introduction d'une substance par microponcture dans les couches superficielles de la peau à l'aide d'un stylet. Une goutte de substance est déposée sur la surface de la peau, et la piqûre de la peau à l'aide du stylet permet l'introduction de cette substance. Cette méthode est souvent utilisée lors du diagnostique des allergies, pour dépister le terrain allergique d'un sujet à différents allergènes.

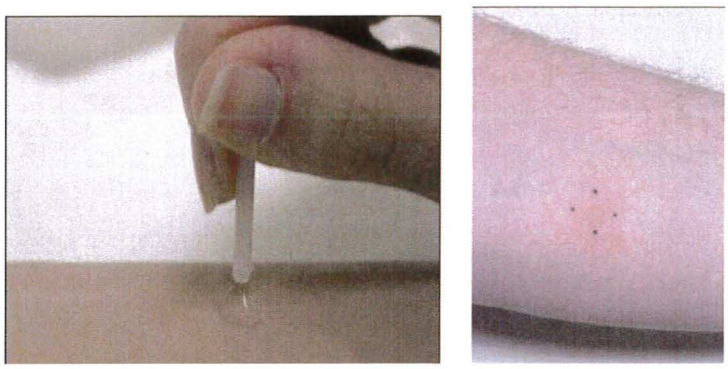


Figure 13 : Méthode du prick-test à l'histamine et réaction cutanée [30]

Une goutte de gel d'histamine, composé de dihydrochlorure d'histamine à 1 % et de méthylcellulose à 2,5 % est déposée à la surface de la peau[31]. La peau est ensuite piquée superficiellement à l'aide du stylet, au niveau de la goutte de gel d'histamine.

Le prick entraîne un dépôt d'histamine à la jonction du derme superficiel et de l'épiderme.

En général, la démangeaison apparaît rapidement, dans les cinq à soixante secondes, après l'application d'histamine. La sensation maximum de démangeaison est atteinte au bout de deux minutes et dure entre deux et cinq minutes. Elle atteint en moyenne 30 % de l'échelle visuelle analogique[31]. L'érythème est visible environ une minute après l'application d'histamine, l'œdème apparaît au cours de la troisième minute. Après 2h30, la démangeaison ainsi que l'œdème et l'érythème ont complètement disparu.

Normalement, la largeur de l'œdème et de l'érythème ne sont pas corrélées à l'intensité de la démangeaison. La méthode de prick test est la seule où un léger lien peut être fait entre l'intensité de la démangeaison et l'érythème.

La démangeaison et l'érythème sont tous les deux causés directement par une activité neuronale des fibres C. L'œdème est un phénomène indépendant, l'effet de l'histamine sur la perméabilité vasculaire n'est donc pas nécessairement le reflet de la puissance d'activation des afférences pruritoceptives[31].

III.1.2. L'injection intradermique

L'injection intradermique d'une substance est une méthode invasive. Elle consiste en l'injection intradermique d'histamine à l'aide d'une seringue. La réponse triple à l'histamine est observée.

III.1.3. Infusion par microdialyse

Cette méthode consiste à insérer des petits tuyaux de microdialyse en intracutané, sur une longueur d'un centimètre, transversalement à l'axe du bras.

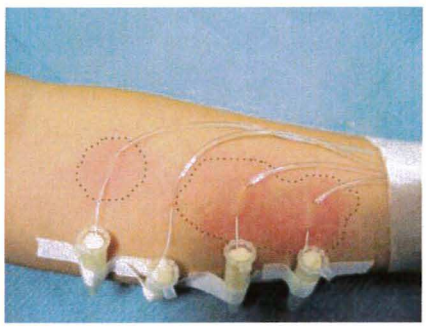


Figure 14 : Méthode par microdialyse et réaction cutanée [32]

Un premier érythème apparaît suite à l'insertion dans la peau des tuyaux de microdialyse. Cet érythème disparaît en 30 minutes[32]. Après l'injection d'histamine, un érythème et un œdème apparaissent. La sensation de démangeaison apparaît dans les vingt à soixante secondes suivant l'injection d'histamine. Elle atteint un plateau au bout d'une minute et dure environ trois minutes.

III.1.4. L'iontophorèse

L'application d'une substance par iontophorèse consiste à faire pénétrer une substance ionisée à l'aide d'un courant électrique. La substance est placée sur une électrode reliée à un appareil délivrant un courant électrique. Les substances ionisées positivement peuvent pénétrer la peau au niveau de l'anode, les substances ionisées négativement peuvent pénétrer la peau au niveau de la cathode. Cette méthode permet de livrer des molécules au derme, aux mastocytes et à la microcirculation.

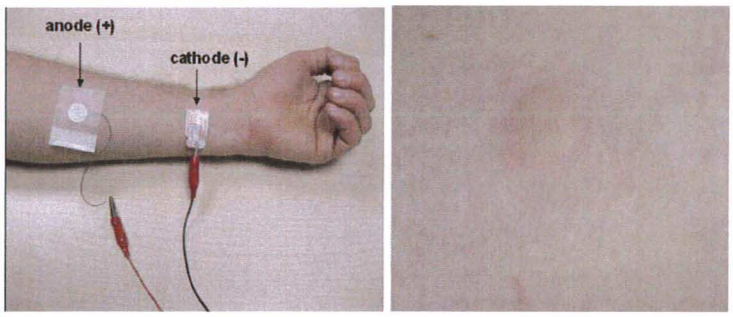


Figure 15 : Méthode de l'iontophorèse à l'histamine et réaction cutanée [30]

La solution généralement utilisée est composée d'une solution aqueuse d'histamine à 1 % combinée à une solution de méthylcellulose à 2,5 %, laissée au repos pendant 24h afin de former une matrice d'hydrogel[31][33]. Une électrode de 5 mm de diamètre contenant une chambre de 50µl permet une libération constante d'histamine, en tout point de la surface cutanée. Une électrode de référence est également nécessaire, sa position n'est pas critique.

La quantité d'histamine introduite dépend de la densité du courant (D) et la charge du courant (Q). La charge du courant correspond à l'intensité du courant multipliée par le temps d'application de ce courant. Ces paramètres sont très variables selon les publications. L'intensité du courant varie de 0.5 à 2 mA, ce qui équivaut à une densité de courant de 0,15 à 12,5 mA/cm^2. Le temps d'application varie beaucoup en fonction des publications, donc la charge totale de courant délivrée varie de 5 à 540 mC équivalant à une densité de charge d'environ 2 à 150 mC/cm^2 [33]. Suite à différentes combinaisons de temps et de courant, la charge totale transférée intradermiquement semble être le paramètre le plus corrélé à la réaction cutanée[33]. Après application de l'histamine par iontophorèse, la réponse triple est observée. Le flux sanguin cutané, ainsi que la taille de l'œdème et de l'érythème sont mesurés, la démangeaison est quantifiée par le patient.

Le flux sanguin augmente rapidement à l'endroit de la stimulation, environ trente secondes après la fin du courant[34]. Un plateau est atteint dans les deux minutes et diminue doucement ensuite. La sensation de démangeaison commence environ trente secondes après l'arrêt du courant, elle atteint un plateau après une minute et la sensation ne diminue pas significativement durant les huit minutes suivantes. La démangeaison dure en moyenne dix minutes[35]. Le maximum de démangeaison noté par les patients atteint 10 % de l'échelle visuelle analogique.

Le prick test provoque une démangeaison plus forte et plus longue que la démangeaison produite par l'iontophorèse ou l'injection intradermique. L'utilisation de ces différents

modèles doit se faire en fonction du but recherché. Le prick test semble plus approprié pour tester des traitements antihistaminiques, car la démangeaison générée est plus intense. Ainsi, une variation dans la sensation de démangeaison sera mieux perçue par les patients. Cependant cette méthode est invasive et certains préfèreront l'iontophorèse, non-invasif. Cette dernière pourrait également s'appliquer à l'administration de médicaments, notamment des substances ionisées. Des macromolécules comme l'insuline ont déjà été délivrées par iontophorèse avec succès dans la peau de certains animaux diabétiques.

III.2. Induction du prurit avec d'autres substances

III.2.1. La substance P

La substance P est principalement mise en jeu dans le phénomène de la douleur, elle stimule le récepteur à la neurokinine 1. Elle est libérée des terminaisons nerveuses dans beaucoup de conditions inflammatoires[36]. Cette dernière a été démontrée comme prurigineuse, indépendamment de l'histamine[36], chez les rongeurs. L'application de substance P (5nmol/ml) chez l'humain, provoque un prurit, un érythème et un œdème[36]. La démangeaison commence au bout de dix secondes et le pic est atteint au bout de soixante secondes[36]. L'intensité ainsi que la durée du prurit induit par la substance P sont inférieures à celles du prurit induit par l'histamine[36]. La taille de l'érythème induit par la substance P est inférieure à la taille de l'érythème induit par l'histamine ou par la sérotonine[36]. L'œdème est moins important suite à l'application de substance P que suite à l'application d'histamine, mais plus important que celui induit par l'application de sérotonine[36]. La démangeaison ainsi que l'érythème sont significativement diminués par l'administration d'antihistaminiques, alors que l'œdème perdure, suggérant un effet direct de la substance P via les récepteurs NK1[36].

L'application de substance P chez des sujets atteints de dermatite atopique avec des lésions cutanées entraîne un prurit plus intense que chez des patients atopiques n'ayant pas de lésion cutanée. L'érythème est plus petit chez des patients atopiques sans lésion cutanée que chez des patients atopiques avec des lésions ou des sujets sains contrôles. En général, les réactions des sujets atopiques sans lésion cutanée sont moins importantes que chez des sujets contrôles, suggérant une désensibilisation à la substance P[36].

L'application de substance P sur une peau prétraitée au laurylsulfate de sodium, induit un prurit plus intense que sur une peau normale[37].

III.2.2. La sérotonine

La sérotonine est libérée par les plaquettes dans les premières phases de l'inflammation. Quand elle est appliquée (0,25 mg/ml) chez des sujets sains, elle induit un prurit et un érythème moins intenses que ceux provoqués par l'histamine, mais l'érythème est tout de même plus important que celui induit par la substance P[36]. L'application de sérotonine sur une peau normale n'entraîne pas de formation d'œdème, alors qu'un œdème apparaît sur une peau prétraitée au laurylsulfate de sodium[37]. La démangeaison provoquée chez des patients atopiques sans lésion cutanée est moins intense que chez des patients atopiques avec des lésions cutanées ou chez des sujets sains contrôles[36]. L'administration d'antihistaminiques n'a aucun effet sur la réaction cutanée à la sérotonine[36]. La sérotonine est donc un prurigène histamine-indépendant, provoquant une réaction cutanée moins intense que l'histamine.

III.2.3. La bradykinine

La bradykinine est principalement un médiateur de la douleur, elle est libérée dans de nombreuses conditions inflammatoires. Chez des sujets sains et des sujets atopiques sans lésion cutanée, la bradykinine entraîne un faible prurit. L'intensité et la durée de ce prurit sont très augmentées chez des sujets atopiques avec des lésions cutanées[36]. L'application de bradykinine n'entraîne pas d'œdème ni d'érythème. Les antihistaminiques n'ont aucun effet sur la réaction cutanée à la bradykinine, suggérant un mécanisme indépendant de l'histamine.

III.2.4. Les neurokinines

La neurokinine A (30nmol/ml) stimule le récepteur à la neurokinine 2. L'application de neurokinine A sur une peau normale induit un prurit et un œdème moins intenses que ceux provoqués par l'histamine. La neurokinine A ne provoque pas de prurit sur une peau inflammée[37].

La neurokinine B (10nmol/ml) stimule le récepteur à la neurokinine 3. La neurokinine B ne provoque pas de démangeaison, mais induit un léger œdème et érythème. La concentration utilisée ici[37], est peut être trop faible pour provoquer un prurit, cette substance est peut être prurigineuse à des concentrations plus importantes.

III.2.5. Trypsine et PAF

L'effet prurigineux de ces deux substances à été testé (trypsine 0,1 mg/ml, PAF 2µg/ml). Lors de leur application sur une peau normale, un prurit ainsi qu'un œdème apparaissent, à une intensité moindre que lors de l'application d'histamine[37].

Ces différentes substances ont un effet prurigineux, mais l'histamine reste la substance la plus prurigineuse avec une réponse triple toujours plus prononcée.

III.3. D'autres modèles d'induction du prurit

III.3.1. Cowhage

Beaucoup de prurits chroniques sont résistants aux traitements par des antihistaminiques, justifiant l'étude des mécanismes non histaminergiques du prurit. L'utilisation de *Mucuna pruriens* = *M. pruriens* ou cowhage pour induire un prurit est utilisée depuis longtemps.
Des observations rapportent que le prurit induit par *M. pruriens* peut être accompagné d'une petite rougeur locale de la peau. *M. pruriens* contient des protéases, ligands des PAR-2 et PAR-4, il induit un prurit histamine indépendant. Le cowhage ou *Mucuna pruriens* = *M. pruriens*, est également connu sous le nom de pois mascate ou pois à gratter. Il appartient à la famille des fabacées. Il est formé de pois couverts de poils qui pénètrent facilement la peau humaine ou animale. Ces pois sont pressés sur la peau permettant leur passage à travers la barrière cutanée[38]. Ceci entraîne une sensation de démangeaison mais pas d'érythème secondaire du réflexe d'axone. Le maximum de démangeaison noté par les patients atteint 20% de l'échelle visuelle analogique. La sensation arrive dans les trente secondes suite à l'application de cowhage, atteint un maximum au bout d'une minute, ce maximum dure deux minutes puis diminue rapidement. Au bout de six minutes, il n'y a plus de sensation de démangeaison. Un érythème apparaît rarement. Si c'est le cas, il est toujours plus faible que celui lié à l'application d'histamine. Les antihistaminiques ne réduisent pas le prurit induit par *M. pruriens*, alors qu'une désensibilisation à la capsaïcine l'abolit mais n'a qu'un petit effet sur le prurit induit par l'histamine.
L'histamine n'est donc pas le principal médiateur de la démangeaison. De plus, chez des patients atteints de dermatite atopique, le prurit est souvent déclenché par un stimulus mécanique. Cette constatation a mené des chercheurs à déclencher un prurit par stimulation électrique.

III.3.2. Modèle électrique

La démangeaison par stimulation électrique est étudiée depuis longtemps, mais l'intensité du prurit induite est faible et la reproductibilité des expériences difficile. Les zones les plus sensibles à la sensation de démangeaison, et donc les plus étudiées sont le poignet et la

cheville. Les principales études ont débutées il y a plus d'un demi-siècle. La première étude réalisée par Shelley et Arthur en 1957[39], consiste à appliquer un courant constant de 25 Hz et d'une durée de 5 ms à l'aide d'une électrode d'un diamètre de 0,1mm. La sensation de prurit est légère et ressentie avec un délai d'une seconde. Par la suite, des électrodes plus larges ont été utilisées. Mais peu de données ont été apportées sur l'intensité maximale de la démangeaison obtenue.

- **Effet de la durée, de l'intensité et de la fréquence**

En 2005, Ikoma et al. ont essayé de pratiquer une nouvelle méthode afin de créer une démangeaison intense par un stimulus électrique[40]. Ils ont évalué l'effet de la durée, l'intensité et la fréquence du stimulus électrique sur l'intensité de la démangeaison et mesuré l'érythème dû au réflexe d'axone.

L'appareil utilisé pour délivrer le courant est un générateur de courant avec un modulateur d'impulsions (Digitimer® Ltd, UK), deux électrodes sont utilisées, l'une est un fil en acier inoxydable de 0.1x7 mm[40], elle est fixée sur le poignet à l'aide d'un morceau de scotch de 3x20mm recouvrant l'électrode entière, orthogonalement à l'axe du bras, et l'autre est une électrode de référence.

La durée (0.08-8ms) ainsi que la fréquence (2-200Hz) du stimulus appliquées sont variables. Un stimulus électrique de 2 ms est appliqué à 50 Hz toutes les 30 secondes, l'intensité de courant (mA) est graduellement augmentée jusqu'à l'intensité provoquant le désir de se gratter. Cette intensité est considérée comme l'intensité seuil du sujet. Ensuite, la fréquence ou la durée du stimulus changent à des intervalles de 30 secondes.

Le stimulus électrique provoque une démangeaison, une douleur, un érythème et des zones secondaires d'alloknésie, d'hyperknésie et d'hyperalgie. Le début de la sensation de démangeaison commence juste quand la stimulation arrive à sa fin. La durée de la sensation est d'environ une à deux secondes. Une fréquence de 50Hz et un stimulus d'une durée de 2ms entraînent une démangeaison pure d'une intensité de 30% ou plus sur l'échelle visuelle analogique. La stimulation électrique cause de l'alloknésie et de l'hyperknésie en fonction de l'intensité du stimulus. Les diamètres des zones d'alloknésie et d'hyperknésie sont corrélés à l'intensité de la démangeaison.

En comparaison avec l'application d'histamine, la stimulation électrique ne provoque pas d'érythème dû au réflexe d'axone. L'érythème étendu suivant l'application d'histamine est attribué aux fibres C insensibles aux stimuli mécaniques. La stimulation électrique provoque

une alloknésie et une hyperknésie plus fortes que celles provoquées par l'histamine, même lorsque l'intensité de la démangeaison ressentie est identique.

❖ **Le Neurometer**

Les électrodes, la fréquence et la durée de pulsation utilisées lors d'induction de prurit par stimulation électrique, varient d'étude en étude[41]. Il est donc difficile de reproduire exactement les mêmes expériences car chacun fabrique son propre circuit, ses propres électrodes...etc. Afin de standardiser ces paramètres, un stimulateur électrique transcutané neurosélectif a récemment été commercialisé : le Neurometer®, Neurotron. Cet appareil permet principalement de déterminer le seuil de sensibilité des personnes ayant des troubles neuropathiques, comme les neuropathies diabétiques par exemple. Il permet d'évaluer quantitativement la sensibilité à la douleur par la détermination du seuil de perception du courant, c'est à dire le stimulus minimum qui déclenche une sensation chez le patient ; le seuil de sensation douloureux, c'est à dire le stimulus minimum qui évoque une douleur ; et le seuil de tolérance douloureux, c'est à dire le stimulus maximum qui peut être toléré. Le Neurometer® génère un stimulus de courant alternatif sinusoïdal constant de différentes fréquences : 5 Hz, 250 Hz et 2000 Hz. Ces trois fréquences activeraient sélectivement les différentes sous populations des fibres nerveuses sensorielles, respectivement les fibres C, les fibres Aδ, et les fibres Aβ.

Une expérience démontre qu'il est possible de déclencher un prurit avec le Neurometer®, et qu'une même stimulation électrique peut provoquer différentes sensations en fonction de la zone du corps stimulée[41]. La sensation de démangeaison est accompagnée d'alloknésie mais n'est pas accompagnée d'un érythème. La cheville et le dos de la main sont les zones où les sujets ont ressenti le plus de démangeaisons. Peu d'informations sont publiées sur la durée et l'intensité de la démangeaison. Une expérience personnelle avec le Neurometer®, n'a pas permis de déclencher de démangeaison, seules des sensations de vibrations ont été ressenties.

III.4. Imagerie cérébrale

Le mécanisme d'activation centrale est désormais reconnu pour le prurit. C'est pourquoi beaucoup d'études ont examinées les zones du cerveau pouvant être activées lors d'une démangeaison. Il est important de connaître les zones spécifiques activées lors du prurit afin d'élaborer des traitements à visée centrale spécifiques. Il y a trois principales méthodes

d'étude : l'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf), la tomographie par émission de positons (TEP) et l'électroencéphalogramme (EEG).

- **L'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf)**

C'est une méthode d'imagerie indirecte de l'activité cérébrale à haute résolution temporelle. Elle permet l'observation en temps réel des variations de l'oxygénation du sang, sans injection de traceur radioactif, car le traceur est endogène. Son principe repose sur la détection de la réponse hémodynamique transitoire provoquée par l'activité neuronale. Des examens répétés peuvent être réalisés sans inconvénient.

- **La Tomographie par Emission de Positons (TEP)**

C'est une méthode d'imagerie médicale nucléaire qui permet de mesurer en trois dimensions l'activité métabolique d'un organe grâce aux émissions produites par les positons issus de la désintégration d'un isotope radioactif injecté au préalable. L'isotope utilisé varie selon la fonction à analyser. Pour l'imagerie du cerveau, il s'agit de $^{15}O_2$, qui a une demi vie de l'ordre de deux minutes, avec un temps d'élimination total de dix minutes. Ainsi, idéalement, pour réaliser plusieurs mesures à la suite chez un même patient, le prurit induit ne doit pas durer plus de 15 minutes.

- **L'ElectroEncéphaloGramme (EEG)**

C'est la mesure de l'activité électrique du cerveau par des électrodes placées sur le cuir chevelu. C'est un examen indolore et non-invasif qui renseigne sur l'activité neurophysiologique du cerveau au cours du temps. Des examens répétés peuvent être réalisés sans inconvénient.

La plupart des études utilisent l'histamine pour induire un prurit[42]. Quand l'histamine est appliquée sur la peau, une démangeaison apparaît et dure de cinq à vingt minutes, puis diminue doucement. Cette méthode est applicable à la TEP mais pas à la mesure de l'activité cérébrale par électroencéphalographie ou IRM fonctionnelle, car le prurit dure trop longtemps. La stimulation électrique peut être un bon moyen d'induire un prurit furtif afin d'étudier les zones du cerveau en IRM ou EEG.

Les zones cérébrales activées lors de la douleur ont été largement étudiées dans le passé. De récentes études ont tenté de comparer les zones activées lors de la douleur et les zones

activées lors du prurit dans le but de trouver des zones spécifiques du prurit. La douleur et le prurit ont beaucoup de caractéristiques en commun mais ont également des différences importantes[32]. Au niveau cérébral, ces deux stimuli induisent des réactions différentes.

Une étude a cherché à mettre en évidence les similarités et les différences dans les processus cérébraux du prurit et de la douleur induite par un stimulus thermique par IRMf. Lors d'une étude par IRMf, la difficulté principale est le contrôle de la durée de la sensation du prurit. Les modèles de prick-test ou d'iontophorèse à l'histamine entraînent une augmentation et une diminution de la démangeaison pendant environ 15 minutes. Ceci empêche la répétition d'un stimulus lors d'une expérience. Pour cette étude, la méthode d'injection intradermique d'histamine par des fibres de microdialyse est utilisée[32]. Chaque injection d'histamine est ensuite suivie d'une injection de lidocaïne afin d'arrêter la sensation de démangeaison. Les acquisitions d'images sont faites suite à une injection d'histamine et suite à l'application d'un stimulus douloureux.

Les stimuli douloureux thermiques activent les fibres Aδ et différents types de fibres C, alors que l'application d'histamine stimule le sous groupe des fibres C insensibles aux stimuli mécaniques. Les voies centrales de ces deux mécanismes sont similaires mais la voie du prurit consiste en un sous-groupe de neurones de la corne dorsale distincts, ayant une projection spécifique au thalamus. Les structures centrales activées par les stimuli douloureux sont bien connues, une augmentation du sang oxygéné ou signal BOLD (Blood Oxygenation Level Dependant) est retrouvée dans le cortex sensoriel primaire et secondaire, le cortex insulaire, le cortex cingulaire médian, le thalamus controlatéral et les zones motrices. En général, les aspects spatial et temporel peuvent être représentés dans le cortex somatosensoriel primaire, la réponse grattage lors du prurit dans le cortex prémoteur et moteur, les aspects affectifs et motivationnels dans le cortex insulaire et dans le cortex cingulaire antérieur.

Les activations lors de la douleur et du prurit sont similaires mais le prurit induit une activation plus étendue, en particulier dans le cervelet et dans les zones préfrontales. Lors de la douleur, l'activation est restreinte aux parties médianes, ce qui peut être l'expression d'une augmentation générale de la tension musculaire. Lors du prurit, cette activation est due à la forte envie de se gratter. En général, les zones relatives à l'activité motrice sont fortement activées lors du prurit, ceci peut être également dû à la forte envie de se gratter[32]. Les résultats obtenus sont donc relativement cohérents avec les études antérieures. Le prurit provoque principalement une activation du cortex préfrontal controlatéral et de la zone cingulaire médiane.

La comparaison de l'activation lors de la douleur et lors du prurit met en évidence certains points :

- le cortex cingulaire médian a un signal BOLD positif dans les deux cas. La localisation est plus frontale lors du prurit.

- en réponse au prurit, le cortex insulaire antérieur est activé intensément des deux côtés, alors que, lors de la douleur, le cortex insulaire controlatéral a une activation plus prononcée que le cortex insulaire ipsilatéral (droite).

- lors de la douleur et du prurit, les zones visuelles comme le gyrus occipital médian et le gyrus fusiforme montrent un BOLD positif

- lors du prurit, l'activation thalamique est bilatérale et étendue, alors qu'elle est seulement controlatérale lors de la douleur.

- le cervelet est activé par la douleur et le prurit, mais l'activation cérébelleuse est plus étendue lors du prurit.

- des effets BOLD négatifs ont été trouvés, seulement en réponse au prurit dans des zones du système limbique.

Ces résultats montrent que l'activation des zones cérébrales lors de la douleur et du prurit ne résultent pas d'activation de zones du cerveau différentes mais reflètent un schéma d'activation différent des mêmes centres[24].

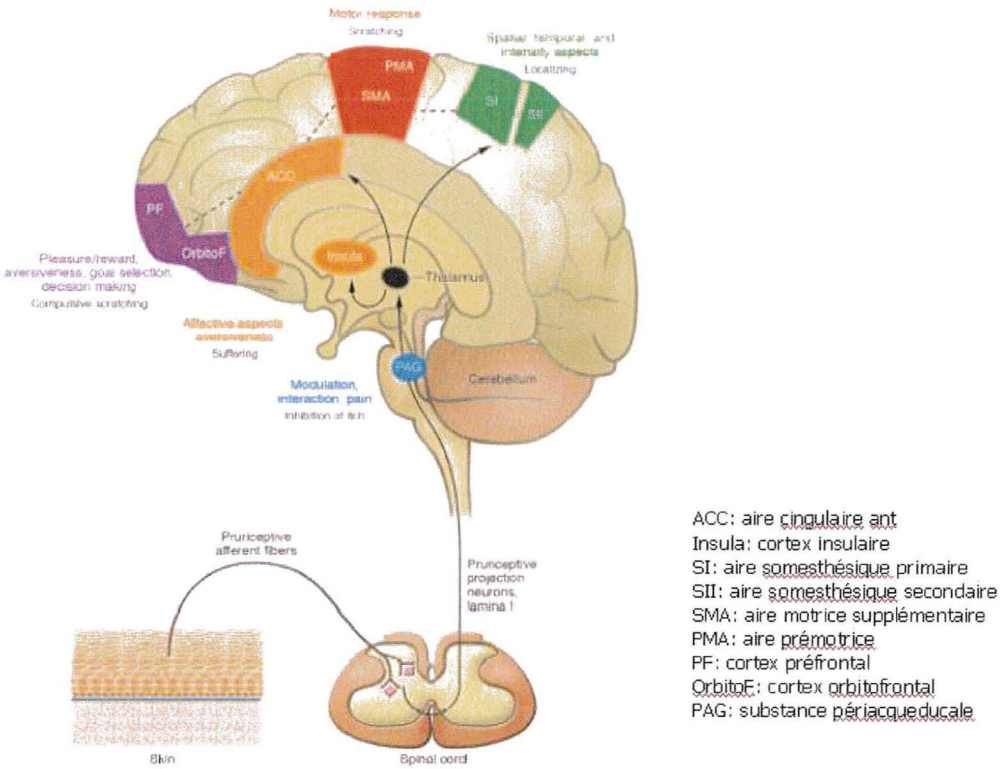


Figure 16 : Zones cérébrales activées lors du prurit [15]

III.5. Expérience personnelle

Lors de mon stage, j'ai participé à la mise aux points de deux modèles expérimentaux d'induction de prurit différents. Un modèle par stimulation électrique, un modèle chimique, par application de laurylsulfate de sodium.

III.5.1. Modèle électrique

L'objectif de ce modèle est de déclencher un prurit intense, mais bref, afin d'effectuer des enregistrements cérébraux par EEG. La stimulation électrique est déclenchée par un générateur de courant avec un modulateur d'impulsions (Digitimer® Ltd, UK, Figure 17). Les réglages sont basés sur des publications, seuls quelques paramètres comme la durée du stimulus, l'intervalle entre chaque stimulus sont changés, afin d'étudier leur influence sur l'intensité du prurit.

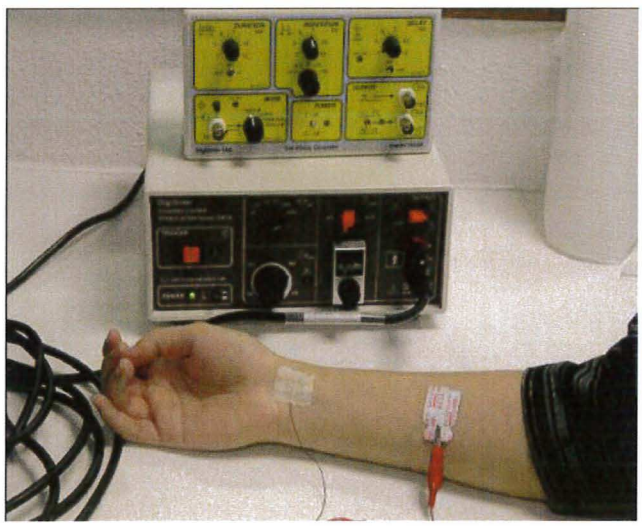


Figure 17 : Méthode de stimulation électrique[30]

Le premier essai consiste à déclencher un stimulus d'une seconde toutes les cinq secondes pendant une minute. Le deuxième essai consiste à déclencher un stimulus de cinq secondes toutes les 25 secondes pendant 6 minutes. A chaque stimulus, le sujet note la sensation qu'il ressent (rien, chatouillement, picotement, envie de gratter ou douleur) et la côte grâce à l'échelle visuelle analogique de 10 cm. Essais réalisés sur cinq sujets (nombre total de stimuli : 60).

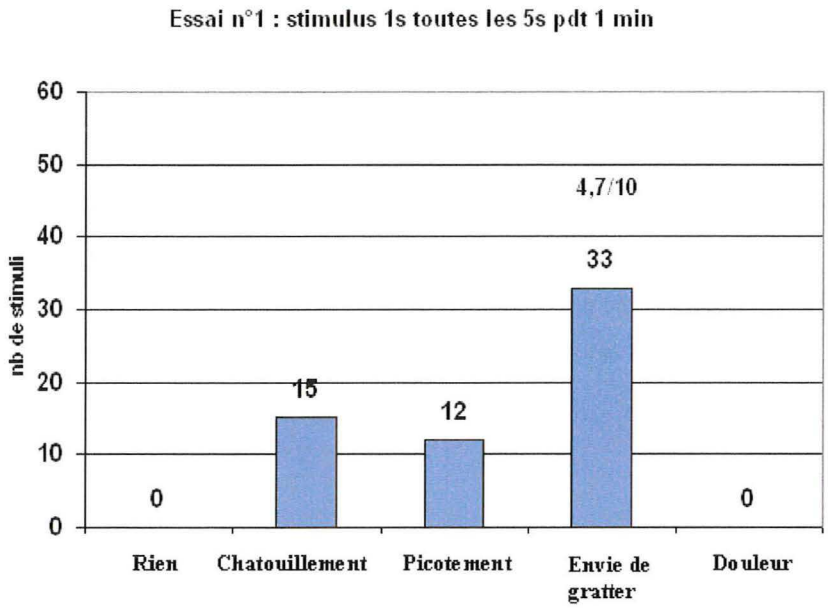


Figure 18 : Essai n°1 - Sensation ressentie pour chaque stimulus électrique.

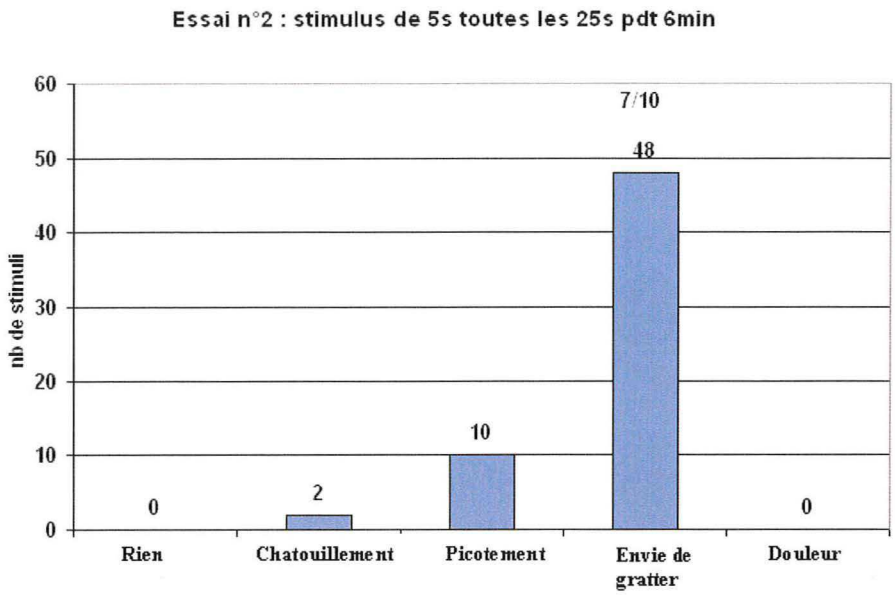


Figure 19 : Essai n°2 - Sensation ressentie pour chaque stimulus.

Un stimulus d'une seconde semble trop court pour apprécier correctement la sensation. Lorsque le stimulus dure cinq secondes, le nombre « d'envie de gratter » ainsi que l'intensité moyenne du prurit augmentent. Cependant, un stimulus de cinq secondes est trop long pour pouvoir être appliqué à l'EEG.

Les perspectives dans ce domaine consistent à utiliser un nouveau système mis au point par Mochizuki[42], il s'agit d'une plaque d'électrodes, permettant de stimuler plusieurs points en même temps. Ce système pourrait permettre de ressentir plus intensément un court stimulus.

III.5.2. Modèle clinique – laurylsulfate de sodium (modèle LSS)

Le LSS est un tensioactif anionique, ingrédient clé de beaucoup de formulations cosmétiques. Toutefois, en cas de sur-exposition, cette substance peut provoquer une irritation cutanée, suivie d'un desquamation intense (sécheresse). L'idée d'utiliser le LSS comme modèle d'induction de prurit voit le jour suite à la recherche d'un modèle de sécheresse cutanée. Les sujets participants à la mise au point du modèle de sécheresse cutanée, se sont plaints d'une démangeaison intense, le modèle LSS a alors été suggéré comme modèle d'induction de prurit.

Le protocole consiste en l'application deux fois par jour pendant trente minutes d'une compresse imbibée de LSS à 2 % sur l'avant bras et d'une compresse témoin imbibée d'eau sur le poignet. Une évaluation est réalisée à J0, J1 et J2, le matin, avant chaque application. Des mesures biométrologiques sont alors réalisées : la fonction barrière est mesurée par la

perte insensible en eau à l'aide d'un évaporimètre (Aquaflux®, Biox, UK), l'indice d'hydratation de la peau est mesuré par la capacitance électrique (Cornéomètre, Courage & Khazaka, Allemagne), la couleur de la peau est mesurée par un colorimètre (Spectrocolorimètre CM 508i, Minolta, France) selon le système standard définit par la Commission Internationale de l'Eclairage (CIE) qui s'appuie sur les coordonnées L*, a*, b*. L* représente la luminosité de la peau, a* et b* sont les coordonnées de la couleur, a* représente la coordonnée sur l'axe vert rouge et b* la coordonnée sur l'axe bleu jaune. Seul le a* (rouge) nous intéresse ici, témoin de l'apparition d'un érythème. De plus, une cotation clinique des sensations est réalisée par le sujet à tous moments de la journée. Si un prurit est ressentie, il doit être coté entre 0 et 10, grâce à l'échelle visuelle analogique. Pendant la sensation de prurit, un prélèvement à la lime est alors effectué, pour trouver des marqueurs spécifiques du prurit.

Cette étude a été réalisée sur huit sujets. Six d'entre eux ont ressenti une démangeaison, côtée de deux à cinq sur dix grâce à l'échelle visuelle analogique. Cette démangeaison peut, en partie, être expliquée par la sécheresse cutanée créée. L'évolution de la perte insensible en eau, de l'indice d'hydratation et du a* est représentée en fonction des valeurs de J0 sur le diagramme ci-dessous.

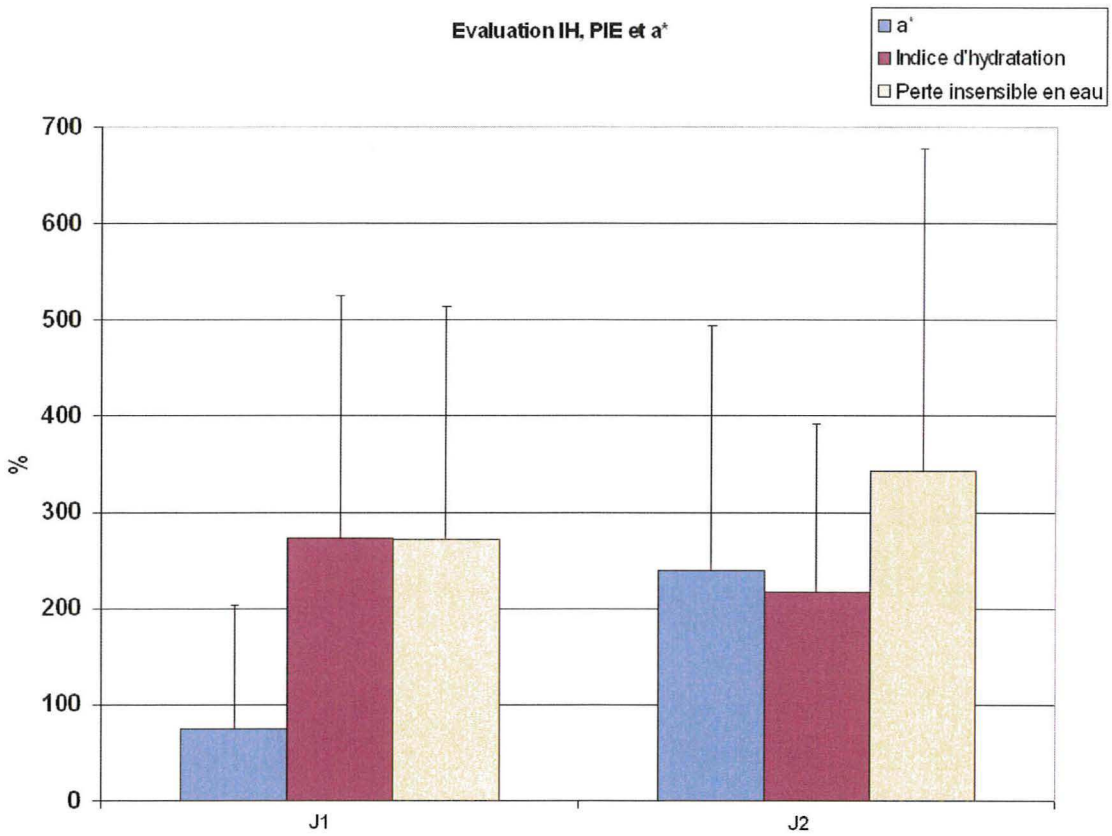


Figure 20 : Evolution (en %) des paramètres a*, indice d'hydratation et perte insensible en eau par rapport aux valeurs de J0.

Les résultats montrent une détérioration de le fonction barrière par l'augmentation de la perte insensible en eau au niveau de la zone traitée par le LSS. L'indice d'hydratation augmente à J1 puis diminue à J2 témoignant d'une sécheresse cutanée. Le a* augmente fortement à J2, témoignant de l'apparition de l'irritation, le stade prurit est alors dépassé. Le prurit apparaît donc avant l'irritation clinique.

Ce modèle est invasif et aléatoire, la sensation de prurit est fugace, il semble donc difficile de le mettre en pratique pour une étude clinique.

CONCLUSION

Le prurit, communément appelé démangeaison, est un symptôme courant des pathologies cutanées et systémiques, trop souvent négligé. Bien que les connaissances sur sa physiopathologie aient progressées ces dernières années grâce à la découverte de médiateurs et de fibres nerveuses spécifiques, beaucoup d'interrogations subsistent sur son mécanisme. Certains médiateurs comme la substance P, la sérotonine ou encore les ligands des récepteurs PAR-2 apparaissent aussi importants dans le prurit que l'histamine, expliquant l'inefficacité des antihistaminiques dans de nombreux cas.

Ces découvertes sont possibles grâce à une approche expérimentale, nécessaire pour améliorer les connaissances sur les mécanismes se manifestant cliniquement par « l'envie de gratter ». Un aspect clé de cette approche est le besoin de mettre au point des modèles d'induction du prurit chez l'homme donnant une réponse - démangeaison - mesurable et fiable. La standardisation d'un tel modèle est un enjeu majeur du fait de la variabilité interindividuelle dans les réponses aux stimuli, et de la subjectivité du symptôme prurit. Les nombreux modèles expérimentaux d'induction de prurit par l'histamine (prick test, injection intradermique, ou l'iontophorèse) ont permis de mieux comprendre son mécanisme et d'évaluer l'efficacité des antihistaminiques. Cependant, pour une approche non-histaminique du prurit, d'autres modèles ont été élaborés et comparés avec ceux de l'histamine. Ces modèles, indispensables pour le développement de nouveaux médicaments antiprurigineux, sont toujours au stade de prototype. L'induction de prurit par stimulation électrique en fait partie. Grâce à la précision du stimulus délivré, son caractère non-invasif, et la courte durée de prurit induit, ce modèle se prête à des études d'activation cérébrale par imagerie par résonance magnétique. Ainsi, cette voie d'induction pourrait être utile dans la recherche de médicaments antiprurigineux à action centrale.

Les stratégies futures, consistent désormais en la découverte de nouveaux modèles d'induction standardisés, permettant des études objectives de la physiopathologie du prurit et le développement de nouveaux traitements antiprurigineux. Les traitements les plus prometteurs sont basés sur les médiateurs du prurit récemment identifiés comme l'interleukine 31, les PAR-2, le Facteur de Croissance Nerveuse (NGF), et les antagonistes des récepteurs opioïdes de type μ et κ.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le 14/04/2009
LE DOYEN
Professeur Renée GRILLOT

LE PRESIDENT DE LA THESE

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] IKOMA Akihiko, STEINHOFF Martin, STÄNDER Sonja, YOSIPOVITCH Gil, SCHMELZ Martin. The neurobiology of itch. *Nature reviews*, 2006, vol 7, p.535-547.

[2] SCHMELZ Martin, SCHMIDT Roland, BICKEL Andreas, HANDWERKER Hermann O., TOREBJÖRK H. Erik. Specific C-receptors for itch in human skin. *The Journal of Neuroscience*, 1997, vol 17, n°20, p.8003-8008.

[3] DELALLEAU Alexandre. Analyse du comportement mécanique de la peau in vivo. Thèse génie mécanique et génie civil. Saint-Etienne : Ecole Nationale d'Ingénieurs, 2007. 187 f.

[4] *Skin Care Forum,* Iss 27. Mise à jour. Janvier 2009. < http://www.scf-online.com > Consulté en Février 2009.

[5] GERAS A.J. A medical artist's interpretation. Sandoz medical publications, 1989, 139 pages.

[6] Comprendre la peau, les grandes fonctions de la peau. *Ann Dermatol Venereol*, 2005, vol 132, p. 49-68.

[7] MISERY Laurent. *La peau neuronale*. Paris : Ellipses, 2000. 94 pages. (Vivre et comprendre)

[8] Le processus de la création. < http://www.tpe.walrey.fr > Consulté en Février 2009.

[9] MARCANTONI Walter. Le système nerveux autonome et les fonctions vitales. <http://www.unites.uqam.ca/cnc/psy4042/sna_2005.pdf >.

[10] Faculté de médecine de Brest. < moodle.univ-brest.fr/medecine/public.fr > Consulté en Février 2009.

[11] Neurotron. < http://www.neurotron.com> Consulté en Janvier 2009.

[12] WALLACH Daniel. Le prurit. Compte-rendu de la réunion du Conseil scientifique de Pierre Fabre Dermo-cosmétique, domaine du carla, 14 Novembre 2008. 2008. 8 pages.

[13] ANDREW D., CRAIG A.D. Spinothalamic lamina I neurons selectively sensitive to histamine : a central neural pathway for itch. *Nautre neuroscience*, 2001, vol 4, n°1, p.72-77.

[14] YOSIPOVITCH Gil, GREAVES Malcolm W, SCHMELZ Martin. Itch. The lancet, 2003, vol 361, p.690-694.

[15] PAUS Ralf, SCHMELZ Martin, BIRO Tamas, STEINHOFF Martin. Frontiers in pruritus research: scratching the brain for more effective itch therapy. *The journal of clinical investigation*, 2006, vol 116, p. 1174-1185.

[16] SCHMELZ Martin. Pruritus. *Curr Probl Dermatol*, 2003, vol 15,p. 135-164.

[17] STÄNDER Sonja. A modern approach of pruritus. *Clinical neurodermatology*, 2008, 100 pages.

[18] REES J., MURRAY C.S. Itching for progress. Clinical dermatology, 2005, vol 30, p.471-473.

[19] DALGRAD Florence, HOLM Jan, SVENSSON Ake, KUMAR Bernadette, SUNDBY Johanne. Self reported skin morbidity and ethnicity : a population-based study in a western community. BMC Dermatology, 2007, vol 7, p.1-7.

[20] DALGRAD Florence et al. British journal of dermatology, 2004, vol 151, p.452-457.

[21] TWYCROSS R, GREAVES M.W, HANDWERKER H, JONES E.A, LIBRETTO S.E, SZEPIETOWSKI J.C, ZYLICZ Z. Itch : scratching more than the surface. Q J Med, 2003, vol 96, p.7-26.

[22] GREAVES Malcolm W. Recent advances in pathophysiology and current management of itch. Annals academy of medicine, 2007, vol 36, p.788-792.

[23] MAURIZI-BALZAN Jocelyne, ZAOUI Philippe. Insuffisance rénale chronique. Mise à jour juin 2005. < http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE>. Consulté en février 2009.

[24] STÄNDER Sonja, SCHMELZ Martin. Chronicitch and pain– similarities and differences. *European journal of pain*, 2006, vol 10, p.473-478.

[25] MAINTZ Laura, NOVAK Natalija. Histamine and histamine intolerance. *Am J Clin Nutr*, 2007, vol85, p.1185-1196.

[26] GEVEAUX C, LEROY T, VAN NESTE D. Etude comparative des réactions cutanées après piqûres de moustiques de l'espèce Aedes aegypti ou de l'espèce Anopheles stephensi. *Les Nouvelles dermatologiques*, 1999, vol 18, n°2, p. 79-82.

[27] DUNFORD Paul, WILLIAMS Kacy, DESAI Pragnya, KARISSON Lars, McQUEEN Daniel, THURMOND Robin. Histamine H4 receptor antagonists are superior to traditional antihistamines in the attenuation of experimental pruritus. J Allergy clin immunol, vol 119, n°1, p. 176-183.

[28] STEINHOFF Martin, NEISIUS Ulrich, IKOMA Akihiko, FARTASCH Manigé, HEYER Gisela, SKOV Per S., LUGER Thomas A., SCHMELZ Martin. Proteinase-activated receptor-2 mediates itch: a novel pathway for pruritus in human skin. The journal of neuroscience, 2003, vol 23, n°15, p.6176-6180.

[29] YOSIPOVITCH Gil, CARSTENS Earl, McGLONE Francis. Chronic itch and chronic pain : analogous mechanisms. *Pain*, 2007, vol 131, p. 4-7.

[30] THEUNIS Jennifer, BLACK David, SCHMITT Anne-Marie. Pruritus...the toulousain experience. Conseil scientifique, le Carla, le 14 Novembre 2008.

[31] DARSOW Ulf, RING Johannes, SCHAREIN Eckehard. Correlations between histamine-induced wheal, flare and itch. *Arch Dermatol Res*, 1996, vol 288, p. 436-441.

[32] HERDE Lina, FORSTER Clemens, STRUPF Marion, HANDWERKER Hermann O. Itch induced by a novel method leads to limbic deactivations-a functional MRI study. *Journal neurophysiology*, 2007, vol 98, p. 2347-2356.

[33] MAGERL Walter, WESTERMANN Rod A, MÖHNER Bernd, HANDWERKER Hermann O. Properties of transdermal histamine iontophoresis: differential effects of season, gender, abd body region. *The society for investigative dermatology*, 1990, p. 347-352.

[34] HEYER Gisela, HORNSTEIN Otto P, HANDWERKER Hermann O. Skin reactions and itch sensation induced by epicutaneous histamine application in atopic dermatitis and controls. The society for investigative dermatology, 1989, p. 492-496.

[35] SCHMELZ Martin. A neural pathway for itch. Nature neuroscience, 2001, vol 4, n°1, p.9.

[36] HOSOGI Miwa, SCHMELZ Martin, MIYACHI Yoshiki, IKOMA Akihiko. Bradykinin is a potent pruritogen in atopic dermatitis: a switch from pain to itch. *Pain*, 2006, p. 1-8.

[37] THOMSEN J.S, SONNE M, BENFELDT E, JENSEN S.B, SERUP J, MENNE T. Experimental itch in sodium lauryl sulphate-inflamed and normal skin in humans : a randomized, double-blind, placebo-controlled study of histamine and other inducers of itch. *British journal of dermatology*, 2002, vol 146, p. 792-800.

[38] JOHANEK Lisa M, MEYER Richard A, HARTKE Tim, HOBELMANN Joseph Greg, MAINE David N, LAMOTTE Robert H, RINGKAMP Matthias.

Psychophysical and physiological evidence for parallel afferent pathways mediating the sensation of itch. The journal of neuroscience, 2007, vol 27, n°28, p. 7490-7497.

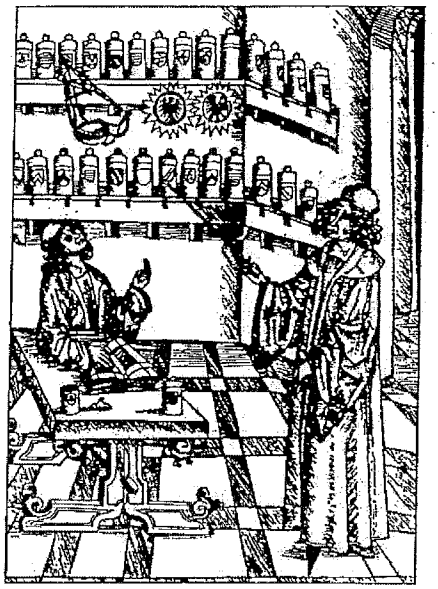
[39] SHELLEY WB, ARTHUR RP. The neurohistology and neurophysiology of the itch sensation in man. *AMA Arch Dermatol*, 1957, vol 76, p. 296-323.

[40] IKOMA Akihiko, HANDWERKER Hermann, MIYACHI Yoshiki, SCHMELZ Martin. Electrically evoked itch in humans. Pain, 2005, vol 113, p. 148-154.

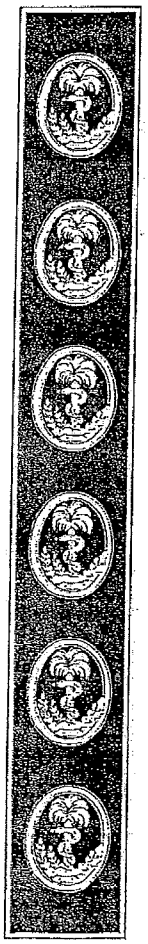
[41] OZAWA Maki, TSUCHIYAMA Kenichiro, GOMI Rumiko, KUROSAKI Fumio, KAWAMOTO Yuji, AIBA Setsuya. Neuroselective transcutaneous electric stimulation reveals body area-specific differences in itch perception. *The American Academy of Dermatology*, 2006, 996-1002.

[42] MOCHIZUKI Hideki, INUI Kouji, YAMASHIRO Koya, OOTSURU Naohumi, KAKIGI Ryusuke. Itching-related somatosensory evoked potentials. *Pain*, 2008, p.1-6.

Faculté de Pharmacie de Grenoble



Serment des Apothicaires



Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les moeurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

LE PRURIT, PHYSIOPATHOLOGIE ET MODELES EXPERIMENTAUX D'INDUCTION

Résumé

Le prurit, communément appelé démangeaison, est un symptôme connu depuis des années. Il est définit comme une sensation désagréable provoquant le désir de se gratter. En général, en dermatologie, peu de considération lui est apportée car c'est un signe subjectif mettant en jeu une composante psychologique. Pourtant, c'est un des symptômes les plus courants des maladies cutanées, qui peut gravement détériorer la qualité de vie des patients.

L'approche du prurit a beaucoup évoluée au cours des dix dernières années. Il était auparavant principalement considéré sous l'angle de l'allergie avec, comme médiateur principal connu, l'histamine et d'autres substances présentes dans les mastocytes. Sa thérapeutique se limitait aux antihistaminiques H1. Or, il est désormais bien connu que ces derniers sont efficaces uniquement dans les manifestations cliniques de libération d'histamine au niveau cutané, comme les urticaires. Dans de nombreuses autres pathologies, comme la dermatite atopique, les antihistaminiques H1 sont inefficaces, suggérant l'implication de nombreux autres médiateurs. Certains sont clairement identifiés comme la trypatse, les cytokines ou les opioïdes et constituent des cibles thérapeutiques intéressantes.

De plus, la découverte de fibres nerveuses C spécialisées dans la transmission du prurit, a déplacé l'attention vers le système nerveux central, et l'utilisation de médicaments à activité centrale, comme des antidépresseurs, pour soulager la démangeaison.

L'exploration du prurit par une approche expérimentale est essentielle pour comprendre son mécanisme. Les modèles d'induction à l'histamine sont largement utilisés pour l'étude de l'efficacité des antihistaminiques. Mais, l'induction du prurit par d'autres substances est indispensable pour la découverte de nouveaux médiateurs et le développement de traitements adéquats. Par exemple, l'induction par stimulus électrique convient à l'étude de l'activation cérébrale et au développement de médicaments ayant pour cible le système nerveux central.

Mots clefs : prurit, démangeaison, peau, histamine, antihistaminiques, modèles d'induction.

Abstract

Pruritus or itch is a well-known symptom, being defined as an "unpleasant sensation that elicits the desire to scratch". Generally speaking, little attention is paid to it in dermatology since it is entirely subjective and thus of a psychological nature. Yet, it is one of the major symptoms of skin diseases which can seriously damage the quality of life of patients.

Interest in itch has greatly changed in the last ten years. Previously, it tended to be regarded as the same vein as allergy with histamine as the principal mediator, along with other mast cell substances. Treatment of itch was thus limited to H1 antihistamines. However, now it is well known that antihistamines are effective only in skin problems where histamine is released, like urticaria. In many other diseases, like atopic dermatitis, H1 antihistamines are ineffective, suggesting the involvement of other mediators. Some of them are clearly identified like tryptase, cytokines or opioids and constitute interesting therapeutic targets.

Moreover, the discovery of specialized nerves fibres C in the transmission of itch, has turned the attention in the central nervous system and the use of drug with central activity, like antidepressants, for the relief of itch.

Investigation of itch via experimentation is essential to understanding its mechanism. Histamine-induced itch is widely used to test antihistamine effects, but, itch induced by other means is indispensable for finding new mediators and for the development of suitable treatment. For example, electrically induced itch is suitable for the study of cerebral activation, thus of interest in drug development targeting the central nervous system.

Keywords: pruritus, itch, skin, histamine, antihistamines, itch induction models.

Thèse soutenue le 28 Mai 2009 devant le jury composé de:

Mme Diane GODIN-RIBUOT, présidente du jury

M. David BLACK, directeur de thèse

Melle Emilie DEJEAN, membre du jury

Thèse soutenue par Romy EPIARD

8 allée de la Blonnière

74940 ANNECY-LE-VIEUX

ESPACE REPRO - TOULOUSE
05 61 25 72 36