

► Le prurit est défini comme « une sensation déplaisante qui provoque le besoin de se gratter ». Il ne s'agit pas d'une douleur *a minima*. Il semble bien exister des pruricepteurs, mais leur distinction de la famille des récepteurs nociceptifs reste encore débattue. De même, des voies sensorielles relayant la sensation du prurit ont été identifiées depuis la peau (près de la jonction dermo-épidermique) jusqu'au cerveau. Les médiateurs impliqués dans le prurit sont nombreux, mais deux voies prédominent : une voie histaminergique, et une voie non histaminergique dépendante de PAR-2 (*protease-activated receptor-2*). Des mécanismes semblables à ceux de la douleur (« contrôle de porte » par les interneurons, sensibilisation périphérique et centrale) ont été mis en évidence. Ces avancées physiopathologiques sont importantes et laissent envisager des avancées thérapeutiques, le traitement symptomatique du prurit étant peu performant à l'heure actuelle. ◀

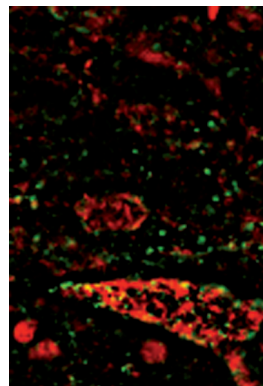
Le prurit est défini comme « une sensation déplaisante qui provoque le besoin de se gratter » [1]. Le prurit ne concerne que la peau et quelques semi-muqueuses¹ ou muqueuses malpighiennes.

Il ne s'agit pas d'une douleur *a minima*. Le prurit s'oppose d'ailleurs sur bien des points à la douleur (Tableau I). Il s'agit de deux sensations subjectives universelles, mais le prurit se caractérise par une réponse motrice spécifique : le grattage. Il existe des sensations intermédiaires (ou voisines) entre le prurit et la douleur : les paresthésies (picotements, brûlures, fourmillements, tiraillements, etc.). Le prurit peut survenir dans de nombreuses circonstances (Tableau II) : maladies cutanées (inflammatoires essentiellement), accumulation de toxines (prurit cholestatique ou urémique),

¹ La structure globale est identique à celle de la peau mais il n'y a pas de processus de kératinisation (par exemple les lèvres).

Le prurit : des avancées physiopathologiques considérables

Laurent Misery



Laboratoire des neurosciences de Brest (EA4685), université de Bretagne occidentale, faculté de médecine, rue Camille Desmoulins, 29200 Brest, France ; service de dermatologie, CHU de Brest, 2, avenue Foch, 29200 Brest, France. laurent.misery@chu-brest.fr

ou maladies générales (hémopathies, maladies endocriniennes, etc.). Il peut être induit par des agents exogènes (produits chimiques, médicaments), ou avoir une origine uniquement neurogène [2] ou psychogène, et se présente sous forme aiguë ou chronique. L'appréciation de son intensité est difficile. Au même titre que la douleur, l'asphyxie ou les nausées, il peut être à l'origine d'une souffrance importante. Les thérapeutiques actuelles ne sont pas toujours pleinement efficaces et leur nombre est assez limité.

Jusqu'au début de ce siècle, les connaissances sur le prurit étaient très réduites, surtout lorsqu'on les compare à celles que nous avons sur la douleur. Mais depuis, des progrès considérables ont été réalisés, qui remettent en cause bien des idées reçues et permettent d'envisager de nouvelles possibilités thérapeutiques.

Un type de récepteurs sensoriels spécifiques au prurit : les pruricepteurs

La sensibilité cutanée [3] est liée aux fibres C, A β et A δ du système nerveux dit sensitif ou somatique. Au niveau cellulaire, elle est liée à l'activation des neurones en réponse à des stimulus extérieurs de toute nature : mécaniques, thermiques, chimiques, etc. Les cellules activées subissent des modifications des champs électriques de leur membrane et produisent des neuromédiateurs (substance P, somatostatine, CGRP [*calcitonin-gene related peptide*], VIP [*vasoactive intestinal peptide*], et autres).

La conception classique des récepteurs sensoriels cutanés définit trois types fonctionnels : les thermorécepteurs, les mécanorécepteurs et les nocicepteurs. Il semble bien que l'on puisse désormais ajouter un quatrième type : les pruricepteurs, spécialisés dans la perception du prurit. Si l'existence de récepteurs du prurit est désormais admise, leur

	Prurit	Douleur
Geste en conséquence	Grattage	Retrait ou immobilisation
Localisation	Peau, semi-muqueuses	Ubiquitaire
Effets de la chaleur	Exacerbation	Soulagement
Effets du froid	Soulagement	Exacerbation
Effets de morphiniques	Exacerbation	Soulagement
Effets des autres antalgiques	Aucun	Soulagement
Effets des antihistaminiques	Soulagement	Aucun
Seuil minimal	Stimulus minimales	Stimulus moyens

Tableau I. Principales caractéristiques du prurit et de la douleur.

degré de différenciation avec les nocicepteurs est encore l'objet de débats [4]. Ils impliquent essentiellement des fibres de type C [5, 6] et le rôle de fibres A δ transmettant le prurit apparaît de plus en plus clair [6].

Le prurit semble naître dans les terminaisons nerveuses libres épidermiques ou sous-épidermiques (près de la jonction dermo-épidermique), puis il suit les voies habituelles de la sensibilité ; il est transmis par l'influx nerveux et les neuromédiateurs. Ces terminaisons libres ne sont pas clairement identifiées, car il n'existe pas pour l'instant de marqueurs spécifiques des pruricepteurs qui puissent être mis en évidence par des immunomarquages. Toutefois, on sait que l'ablation de l'épiderme entraîne une disparition du prurit, alors qu'une inflammation du derme superficiel ou de l'épiderme (comme dans la dermatite atopique ou le psoriasis) est à l'origine d'un prurit. L'inflammation des couches sous-jacentes (derme moyen, derme profond et, *a fortiori*, hypoderme) est plutôt à l'origine d'une douleur. De plus, le prurit est en général associé à une densité plus importante de l'innervation de l'épiderme et du derme superficiel [7].

La mise en évidence de récepteurs spécifiques ou sélectifs pour le prurit a été rendue possible par la microneurographie² (sur peau humaine). Schmelz *et al.* [5] ont ainsi identifié des fibres C qui ne répondaient pas aux stimulus mécaniques ou à la chaleur, mais étaient activées par iontophorèse³ (ou ionophorèse) d'histamine, et qui induisaient un prurit. Comme ces fibres pouvaient être légèrement activées par la capsaïcine et d'autres substances, les auteurs ont préféré les qualifier de sélectives pour le prurit plutôt que de spécifiques [8]. Il existe, d'ailleurs, un chevauchement entre pruricepteurs et nocicepteurs [9], ce qui permet de comprendre pourquoi un prurit neuropathique est rarement pur.

Le rôle des fibres nerveuses myélinisées dans la médiation des démangeaisons a été moins largement exploré, mais des fibres de type A δ , à conduction plus rapide, peuvent aussi être des pruricepteurs. Des enregistrements électrophysiologiques chez des primates ont montré que fibres A δ mécano-insensibles pouvaient être excitées par l'histamine, alors que des fibres A δ mécano-sensibles pouvaient être excitées par le *cowhage* (un poil-à-gratter) [6]. Ce profil d'activation est similaire aux résultats mentionnés ci-dessus avec les fibres C.

Des médiateurs multiples

L'histamine est loin d'être le seul médiateur impliqué dans le prurit [10]. Elle peut même ne pas intervenir du tout dans certains prurits. Ceci explique pourquoi les antihistaminiques ne sont pas toujours efficaces. Néanmoins, l'histamine peut jouer un rôle important dans certaines maladies. Le prurit est alors généralement accompagné par une papule œdémateuse, comme dans l'urticaire. Les effets pruritogènes passent essentiellement par la liaison de l'histamine à son récepteur H1 (récepteur histaminergique 1). Le rôle de H2 a été mis en évidence chez certains animaux, mais assez peu chez l'homme. Celui de H4 reste discuté. Quant à l'activation de H3, elle inhibe le prurit.

De nombreux autres médiateurs ont été incriminés dans le prurit, avec plus ou moins de certitude (Tableau III). La substance P, la sérotonine et les prostaglandines (surtout la prostaglandine E2) sont aussi des médiateurs importants du prurit. D'autres, comme la somatostatine, le CGRP et le VIP, sont suspectés. Les morphiniques naturels (ou exogènes) peuvent induire un prurit. Des cytokines, telles que l'interleukine 2, l'interleukine 31 ou l'interféron γ peuvent aussi jouer un rôle important.

Certaines protéases (trypsine, papaïne) ou kinines (kallikréine, bradykinine) peuvent être pruritogènes. En effet, on sait désormais que leurs récepteurs (PAR-2 [*protease-activated receptor-2*] et, dans une moindre mesure, PAR-4) représentent la deuxième grande voie d'activation du prurit [11]. Ces récepteurs sont activés par un poil-à-gratter (*cowhage*) et représentent une voie totalement indépendante de la voie histaminergique [12]. L'activation de ces récepteurs ne s'accompagne d'ailleurs pas d'une papule œdémateuse, contrairement à celle qui accompagne la réaction à l'activation des récepteurs de l'histamine. Elle est suivie par l'activation de neurones différents des neurones histaminergiques dans la moelle épinière [13], puis dans le cerveau [14]. Ce n'est que dans un deuxième

² Technique invasive qui permet l'enregistrement de fibres nociceptives individuelles.

³ L'iontophorèse (IP) consiste à faire pénétrer au niveau de la peau une substance ionisée à l'aide d'un courant électrique.

Dermatoses inflammatoires	Psoriasis Dermatite atopique Eczéma de contact Pemphigoides, dermatite herpétiforme Urticaire Mastocytose Lichen plan
Dermatoses infectieuses	Folliculites Gale Pédiculoses Piqûres d'insectes Varicelle Dermatophytie, candidose Impétigo Dermatoses liées au VIH (virus de l'immunodéficience humaine)
Autres causes cutanées	Xérose Prurit ano-génital Érythème solaire Prurit sénile Cicatrisation Prurit aquagénique Peaux sensibles Dermatoses gravidiques
Médicaments	Toxidermies Effet pharmacologique
Insuffisance rénale chronique	
Cholestase hépatique	Lithiase biliaire Pancréatite, cancer du pancréas Métastases hépatiques ou pancréatiques Hépatites Cholestase gravidique
Hémopathies	Lymphomes hodgkiniens ou non hodgkiniens Maladie de Vaquez
Prurit paranéoplasique	Cancers solides
Troubles endocriniens ou métaboliques	Carence en fer Dysthyroïdie Hyperparathyroïdie Diabète Grossesse
Prurit psychogène	
Prurit neurogène	Polyneuropathies Prurit post-zostérien Neuropathies des petites fibres Tumeurs Sclérose en plaques

Tableau II. Principales circonstances de survenue d'un prurit.

temps que l'on a compris que ce sous-ensemble de terminaisons nerveuses était activé par des protéases à cystéine ou sérine (la mucunaïne étant la protéase à cystéine du *cowhage*) [15].

Nos connaissances actuelles sur les pruricepteurs sont résumées dans le Tableau IV. On peut retenir qu'il existe deux grandes voies de médiation du prurit, à partir de deux sous-types de pruricepteurs, l'un étant histaminergique et l'autre « PAR-ergique ». TRPV1 (*transient receptor potential cation channel, subunit V, member 1*) joue aussi un rôle important [42]. Quant à la place des autres médiateurs [10], elle est encore mal comprise et ne semble pas relever de sous-ensembles spécifiques de terminaisons nerveuses, à moins que d'autres voies spécifiques que celles qui viennent d'être citées puissent être isolées dans l'avenir.

De même, le rôle de canaux ioniques et protéines *sensors* commence à être mis en évidence, sans que l'on sache encore précisément comment les situer par rapport aux deux sous-types identifiés à l'heure actuelle [4] (Figure 1). Si la place de TRPV1 [42] est assez claire (Tableau IV), celles des MRGPR A3 (*Mas-related G protein-coupled receptor A3*) et C11 [4, 16], ou de TRPA1 (*Transient receptor potential cation channel, subfamily A, member 1*) [17] le sont moins, tout en paraissant majeures. Dans la dermatite atopique, un lien entre immunité et prurit fait intervenir les effets de la TSLP (*thymic stromal lymphopoietin protein*) produite par les kératinocytes sur son récepteur présent sur des terminaisons nerveuses [18, 19].

L'immunomarquage sur les fibres C de l' α -CGRP, ou le comarquage de H1 et TRPV1 (pour les fibres dépendantes de l'histamine), ou de MRGPR A3/C11 et TRPA1 (pour les fibres indépendantes de l'histamine) peuvent être des moyens de repérer les pruricepteurs [20].

Deux grandes voies relayant la sensation de prurit

L'information est reçue au niveau d'un récepteur, puis elle est transmise aux ganglions sensitifs, puis à la moelle épinière. Elle remonte par les faisceaux spino-thalamiques jusqu'au thalamus, grâce à un deuxième neurone. Un troisième neurone conduit alors l'information jusqu'au cortex temporal. À tous les niveaux, il existe un contrôle dit « de porte » par des interneurons [21], et un autocontrôle.

Il existe des voies spécifiques du prurit dans la moelle épinière. L'existence d'un sous-ensemble spécifique des neurones histaminergiques impliqués dans le prurit a été démontrée [22] parmi les neurones spino-thalamiques de la lamina I (après induction du prurit par

Classes	Médiateurs	Récepteurs
Neuromédiateurs	Acétylcholine	M3
	Bradykinine	B1, B2
	CGRP	CGRP-R
	Endorphines	MOR (μ -opioid receptor), DOR (δ -opioid receptor)
	Enképhalines	MOR, DOR
	Histamine	H1 (H2)
	Sérotonine	5-HT ₂
	Somatostatine	SST
	Substance P	NK1, NK2, NK3
	VIP	VPAC ₁
Protéases	Cathepsine S	PAR-2, PAR-4
	Kallicréines	PAR-2
	Mucunaïne (<i>cowhage</i>)	PAR-2, PAR-4
	Papaïne	PAR-2
	Trypsine	PAR-2
	Tryptase	PAR-2
Eicosanoïdes/ lipides	Acide	
	lysophosphatidique	?
	Acides biliaires	TGR5
	Leucotriène B4	LTB4R1
Prostaglandine E2	EP ₂	
Cytokines	Interféron γ	IFNGR
	Interleukine 2	IL2-R
	Interleukine 31	IL31-R

Tableau III. Principaux médiateurs et récepteurs impliqués dans le prurit.

iontophorèse d'histamine). De même, des preuves claires attestent de l'existence d'une voie indépendante de l'histamine, dépendante de l'activation périphérique de PAR-2, et située dans le tractus spino-thalamique [23]. Les deux sous-ensembles sont mutuellement exclusifs [10]. Une voie dépendante du GRP (*gastrin-releasing peptide*) a été aussi mise en évidence [24], ses liens avec les deux voies précédentes restant à déterminer.

L'existence d'interneurones inhibiteurs est fortement suggérée par des études montrant que la diminution de l'activité ou la suppression d'interneurones médullaires inhibiteurs étaient associées à une aggravation des démangeaisons. La perte d'une population d'interneurones inhibiteurs dans la corne dorsale superficielle de souris dépourvues (*knock-out*) du facteur de transcription BHLHb5 (*basic helix-loop-helix family, member b5*) [25], et de souris dépourvues de VGlut2 (transporteur 2 du glutamate) dans certains sous-types de nocicepteurs [26], entraînait ainsi un comportement de grattage excessif chez ces souris. La douleur, en particulier lors du grattage, entraîne, elle aussi, une inhibition du prurit par l'activation d'interneurones glutaminergiques exprimant BHLHb5 et VGlut2 [27].

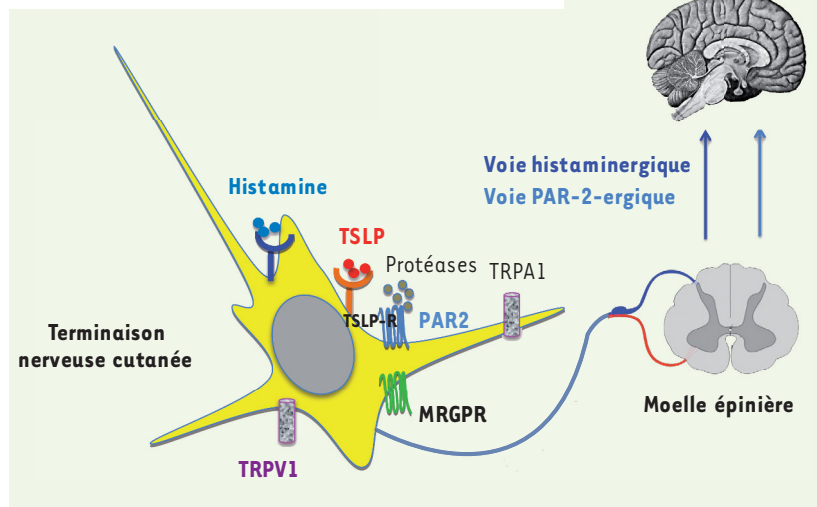
L'intégration centrale est importante. Il n'existe pas de centre du prurit. Au contraire, l'injection d'histamine dans la peau induit l'activation de zones cérébrales sensorielles (temporales), émotionnelles et motrices. Cette activation de zones motrices montre bien que le prurit est indissociable du besoin de se gratter.

Des sous-populations de neurones activés après l'application cutanée de *cowhage* ou d'histamine sont également présentes dans le cerveau [10]. Dans le thalamus, les deux sous-types de neurones émettent des axones qui se terminent du côté controlatéral dans les noyaux ventral postérieur latéral, ventral postéro-inférieur et postérieurs. Les neurones « PAR-2-ergiques » ont des projections supplémentaires vers les noyaux supra-géniculés et géniculés médiaux controlatéraux [13].

Après d'importants travaux initiaux [28], des études en neuro-imagerie fonctionnelle (tomographie par émission de positons [TÉP] ou imagerie par résonance magnétique fonctionnelle [IRMf]) ont été réalisées chez l'homme pour étudier les régions corticales et sous-corticales impliquées dans le prurit [29]. Dans le cerveau, des réseaux de neurones histaminergiques ou « PAR-2-ergiques » se chevauchent ou restent distincts. Ainsi, le cortex somato-sensoriel, le cortex pariétal, des aires motrices (cortex moteur primaire, aire motrice supplémentaire, cortex pré-moteur), le cortex préfrontal, le gyrus cingulaire antérieur, l'insula ou le mésencéphale sont activés en cas de prurit. Le claustrum, l'insula, les ganglions basaux, le putamen et le thalamus sont plus activés par le *cowhage* que par l'histamine [14].

Le *processing* cérébral du prurit est très sensible à la température [30]. En cas de prurit, et contrairement à une situation de douleur, le cortex somato-sensoriel secondaire n'est pas activé spontanément, ce qui représente une différence majeure avec la physiologie de la douleur. Il y a une activation importante de cette région et du cortex insulaire, du cortex temporal supérieur, de l'opercule temporal et même du cervelet après grattage répétitif [31]. Bien que prurit et douleur induisent des réponses motrices différentes (grattage dans un cas, retrait ou immobilisation dans l'autre), l'activité cérébrale visualisée par imagerie est la même dans les régions motrices en cas de prurit ou de douleur. Cependant, la connectivité avec le cortex insulaire antérieur est plus importante dans les cortex moteur primaire et pré-moteur au cours de la douleur, et plus importante dans le globus pallidus au cours du prurit [32].

Figure 1. Schéma des voies du prurit depuis les pruricepteurs cutanés jusqu'au cerveau. La présence simultanée de récepteurs sur la terminaison nerveuse n'est pas démontrée et est peu probable ; tous ces récepteurs ont été figurés sur la même cellule par simplification.



dies telles que la dermatite atopique et le psoriasis. Celle-ci est associée à des taux élevés de neurotrophines dans la peau, en particulier de *nerve growth factor* (NGF) [36]. *A contrario*, la quantité de sémaphorine 3A, qui inhibe la croissance neuronale, est alors plus basse dans l'épiderme [37].

• Au cours de la sensibilisation centrale, l'excitabilité des neurones du système nerveux central est altérée de telle manière que des stimulus non prurigineux sont perçus comme prurigineux [38]. Ainsi, des stimulus qui déclenchent normalement la douleur peuvent déclencher des démangeaisons lorsqu'ils sont appliqués sur la peau lésée de patients ayant une dermatite atopique [39]. Des études de neuro-imagerie ont effectivement montré une activité altérée dans certaines régions du cerveau chez les patients atteints de dermatite atopique, comparés à des témoins sains [40].

La sensibilisation au prurit

La présence d'un prurit chronique peut entraîner des modifications des perceptions de même amplitude que celles que l'on observe lors d'une douleur chronique, avec des phénomènes de sensibilisation (centrale ou périphérique) [6].

• La sensibilisation périphérique est caractérisée par une diminution du seuil d'activation, une réactivité accrue, la présence d'une activité permanente, et une hyperexcitabilité accrue des terminaisons nerveuses sensorielles en réponse à différents types de stimulus [6]. Par exemple, des enregistrements électrophysiologiques réalisés chez un patient souffrant de démangeaisons chroniques en raison d'un prurigo nodulaire ont montré une hyperexcitabilité des fibres C mécano-insensibles, indiquant une sensibilisation [33]. Chez les patients atopiques, le prurit en peau lésionnelle peut être déclenché par une stimulation électrique transcutanée [34] ou par l'histamine [35], et les seuils de sensibilisation sont plus bas.

La sensibilisation périphérique peut être liée à une augmentation de la densité cutanée des fibres nerveuses, observée dans des mala-

Thérapeutique

Le traitement du prurit est avant tout étiologique. En dehors du prurit histaminergique, finalement assez peu fréquent, les possibilités thérapeutiques restent limitées ou émergentes. Divers traitements locaux, commercialisés avec le label de cosmétique et non de médicament, ont une efficacité modérée. Des traitements systémiques sont aussi possibles, mais peu validés par des études cliniques. Des recommandations européennes permettent de hiérarchiser les indications thérapeutiques selon la pathologie [41].

Les antihistaminiques utilisés sont les anti-H1. Leur efficacité, théoriquement limitée à l'urticaire, est probable dans d'autres affections où l'histamine joue un rôle, mais il faut bien reconnaître que ces médicaments sont très utilisés dans d'autres indications sans prurit histaminergique, où un effet placebo est probable.

Plusieurs psychotropes ont une action antiprurigineuse, qu'ils soient anxiolytiques (hydroxyzine) ou anti-dépresseurs (doxépine, fluoxétine et autres inhibiteurs de recapture de la sérotonine). Les agonistes des récepteurs kappa des opiacés, essentiellement la naltrexone pour l'instant, semblent promis à un avenir intéressant. La gabapentine ou la prégabaline s'imposent comme le traitement de référence des prurits neuropathiques [2].

La découverte de nouveaux récepteurs impliqués dans le prurit constitue autant de

Terminaisons nerveuses	Histamine (H1R)	Cowhage (PAR-2 ou PAR-4)
Mécano-insensibles (TRPV1 ⁻)	+	-
Mécano-sensibles et sensibles à la chaleur (TRPV1 ⁺)	+	+

Tableau IV. Sous-populations de pruricepteurs. L'activation de terminaisons nerveuses par l'histamine ou le cowhage définit deux types différents de pruricepteurs. L'expression de TRPV1 (qui correspond aussi à d'autres modes d'activation) permet ensuite de différencier des sous-types.

nouvelles voies de recherche pour la thérapeutique : PAR-2, PAR-4, TRPV1 [42], TRPA1, MRGPR A3, MRGPR C11, IL31-R (récepteur de l'interleukine 31), NK1 (*neurokinin receptor* 1), CGRP-R, TSLP-R, etc.

Conclusions

L'existence d'un prurit souligne à quel point la peau est un organe sensoriel complexe, au même titre que les autres organes des sens. La physiopathologie du prurit présente autant de similitudes que de différences avec celle de la douleur. L'amélioration de sa compréhension permet d'envisager de nombreuses pistes thérapeutiques nouvelles. Le traitement du prurit chronique devrait relever de centres de référence, comme il en existe pour la douleur. ♦

SUMMARY

Pruritus: considerable progress in pathophysiology

Pruritus is defined as "an unpleasant sensation that causes the need to scratch". This is not a small pain. It seems that pruriceptors exist but their level of separation from nociceptive receptors is still debated. Pathways of pruritus were identified from the skin (around the dermo-epidermal junction) to the brain. Many mediators are involved in pruritus but there are at least a histaminergic and a non-histaminergic pathway (PAR-2dependent). Similarly to pain, gate control or peripheral and central sensitization mechanisms have been highlighted in pruritus. These pathophysiological advances are important and anticipate therapeutic advances, that will be very useful for the symptomatic treatment of pruritus (poorly efficient at present). ♦

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare avoir des liens d'intérêt avec des entreprises travaillant sur le prurit : Almirall, Astellas, BASF, Bioderma, Clarins, Galderma, GSK, Maruho, Novartis, Pierre Fabre, Uriage.

RÉFÉRENCES

- Misery L, Stander S. *Pruritus*. Springer, 2010.
- Misery L, Brenaut E, Le Garrec R, et al. Neuropathic pruritus. *Nat Rev Neurol* 2014 ; 10 : 408-16.
- Reznik M. Structure et fonctions du système nerveux cutané. *Pathol Biol* 1996 ; 44 : 831-7.
- LaMotte RH, Dong X, Ringkamp M. Sensory neurons and circuits mediating itch. *Nat Rev* 2014 ; 15 : 19-31.
- Schmelz M, Schmidt D, Bickel A, et al. Specific C-receptors for itch in human skin. *J Neurosci* 1997 ; 17 : 8003-8.
- Potenzieri C, Udem BJ. Basic mechanisms of itch. *Clin Exp Allergy* 2012 ; 42 : 8-19.
- Yosipovitch G. The pruritus receptor unit: A target for novel therapies. *J Invest Dermatol* 2007 ; 127 : 1857-8.
- Schmelz M, Schmidt R, Weidner C, et al. Chemical response pattern of different classes of C-nociceptors to pruritogens and algogens. *J Neurophysiol* 2003 ; 89 : 2441-8.
- Ikoma A, Steinhoff M, Stander S, et al. The neurobiology of itch. *Nat Rev Neurosci* 2006 ; 7 : 535-47.
- Akiyama T, Carstens E. Neural processing of itch. *Neuroscience* 2013 ; 250 : 697-714.
- Steinhoff M, Neisius U, Ikoma A, et al. Proteinase-activated receptor-2 mediates itch: a novel pathway for pruritus in human skin. *J Neurosci* 2003 ; 23 : 6176-80.
- Johanek LM, Meyer RA, Friedman RM, et al. A role for polymodal C-fiber afferents in nonhistaminergic itch. *J Neurosci* 2008 ; 28 : 7659-69.
- Davidson S, Zhang X, Khasabov SG, et al. Pruriceptive spinothalamic tract neurons: physiological properties and projection targets in the primate. *J Neurophysiol* 2012 ; 108 : 1711-23.
- Papoiu AD, Coghill RC, Kraft RA, et al. A tale of two itches. Common features and notable differences in brain activation evoked by cowhage and histamine induced itch. *NeuroImage* 2012 ; 59 : 3611-23.
- Sikand P, Shimada SG, Green BG, LaMotte RH. Sensory responses to injection and punctate application of capsaicin and histamine to the skin. *Pain* 2011 ; 152 : 2485-94.
- Liu Q, Tang Z, Surdenikova L, et al. Sensory neuron-specific GPCR Mrgprs are itch receptors mediating chloroquine-induced pruritus. *Cell* 2009 ; 139 : 1353-65.
- Wilson SR, Gerhold KA, Bifolck-Fisher A, et al. TRPA1 is required for histamine-independent, Mas-related G protein-coupled receptor-mediated itch. *Nat Neurosci* 2011 ; 14 : 595-602.
- Wilson SR, Thé L, Batia LM, et al. The epithelial cell-derived atopic dermatitis cytokine TSLP activates neurons to induce itch. *Cell* 2013 ; 155 : 285-95.
- Misery L. La TSLP, clé du prurit dans la dermatite atopique. *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 142-4.
- McCoy ES, Taylor-Blake B, Street SE, et al. Peptidergic CGRPα primary sensory neurons encode heat and itch and tonically suppress sensitivity to cold. *Neuron* 2013 ; 78 : 138-51.
- Davidson S, Moser H, Giesler GJ. Itch Modulation by VGLUT2-dependent glutamate release from somatic sensory neurons; *QiuFu Ma* ascending pathways for itch. In: Carstens E, Akiyama T, eds. *Itch : Mechanisms and treatment*. Frontiers in neuroscience, CRC Press, 2014.
- Andrew D, Craig AD. Spinothalamic lamina I neurons selectively sensitive to histamine: a central neural pathway for itch. *Nat Neurosci* 2001 ; 4 : 72-7.
- Davidson S, Zhang X, Yoon CH, et al. The itch-producing agents histamine and cowhage activate separate populations of primate spinothalamic tract neurons. *J Neurosci* 2007 ; 27 : 10007-14.
- Sun YG, Chen ZF. A gastrin-releasing peptide receptor mediates the itch sensation in the spinal cord. *Nature* 2007 ; 448 : 700-3.
- Ross SE MA, McCord AE, Zurawski J, et al. Loss of inhibitory interneurons in the dorsal spinal cord and elevated itch in Bhlhb5 mutant mice. *Neuron* 2010 ; 65 : 886-98.
- Lagerstrom MC, Rogoz K, Abrahamsen B, et al. VGLUT2-dependent sensory neurons in the TRPV1 population regulate pain and itch. *Neuron* 2010 ; 68 : 529-42.
- Ross SE. Pain and itch: insights into the neural circuits of aversive somatosensation in health and disease. *Curr Opin Neurobiol* 2011 ; 21 : 880-7.
- Hsieh JC, Hägermark O, Ståhle-Bäckdahl M, et al. Urge to scratch represented in the human cerebral cortex during itch. *J Neurophysiol* 1994 ; 72 : 3004-8.
- Dhand A, Aminoff MJ. The neurology of itch. *Brain* 2013 ; 137 : 313-22.
- Valet M, Pfab F, Sprenger T, et al. Cerebral processing of histamine-induced itch using short-term alternating temperature modulation - An fMRI study. *J Invest Dermatol* 2008 ; 128 : 426-33.
- Yosipovitch G, Ishiiji Y, Patel TS, et al. The brain processing of scratching. *J Invest Dermatol* 2008 ; 128 : 1806-11.
- Mochizuki H, Baumgärtner U, Kamping S, et al. Cortico-subcortical activation patterns for itch and pain imagery. *Pain* 2013 ; 154 : 1989-98.
- Schmelz M, Hilliges M, Schmidt R, et al. Active "itch fibers" in chronic pruritus. *Neurology* 2003 ; 61 : 564-6.
- Ikoma A, Handwerker H, Miyachi Y, Schmelz M. Electrically evoked itch in humans. *Pain* 2005 ; 113 : 148-54.
- Ikoma A, Rukwied R, Ständer S, et al. Neuronal sensitization for histamine-induced itch in lesional skin of patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2003 ; 139 : 1455-8.
- Dou YC, Hagstromer L, Emtestam L, Johansson O. Increased nerve growth factor and its receptors in atopic dermatitis: an immunohistochemical study. *Arch Dermatol Res* 2006 ; 298 : 31-7.
- Tominaga M, Ogawa H, Takamori K. Decreased production of semaphorin 3A in the lesional skin of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2008 ; 158 : 842-4.
- Stander S, Schmelz M. Chronic itch and pain-similarities and differences. *Eur J Pain* 2006 ; 10 : 473-8.
- Ikoma A, Fartasch M, Heyer G, et al. Painful stimuli evoke itch in patients with chronic pruritus: central sensitization for itch. *Neurology* 2004 ; 62 : 212-7.
- Schneider G, Ständer S, Burgmer M, et al. Significant differences in central imaging of histamine-induced itch between atopic dermatitis and healthy subjects. *Eur J Pain* 2008 ; 12 : 834-41.
- Weisshaar E, Szepletowski JC, Darsow U, et al. European guideline on chronic pruritus. *Acta Derm Venereol* 2012 ; 92 : 563-81.
- Danigo A, Magy L, Demiot C. TRPV1 dans les neuropathies douloureuses. *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 597-606.

TIRÉS À PART

L. Misery