

Diagnosis and management of pruritus associated with chronic kidney disease in hemodialyzed patients

Antoine Lanot^{1,2,3}, Laurent Misery^{4,5},
Guy Rostoker^{6,7}, Angelo Testa⁸,
Philippe Chauveau⁹, Maxime Touzot¹⁰,
Nans Florens^{11,12,13}, Pierre Bataille¹⁴

¹Normandie Université, Unicaen,
CHU Caen Normandie, néphrologie,
Caen, France

²Normandie Université, Unicaen,
UFR de médecine, Caen, France

³« ANTICIPE » U1086 INSERM-UCN,
Centre François Baclesse, Caen, France

⁴Université de Brest, LIEN, Brest, France

⁵CHU Brest, dermatologie, Brest, France

⁶Hôpital Privé Claude Galien, Ramsay Santé,
néphrologie et dialyse,
Quincy-sous-Sénart, France

⁷Collège de médecine des hôpitaux de Paris,
Paris, France

⁸E.C.H.O. pôle Santé Confluent, Rezé, France

⁹Maison du Rein-Aurad-Aquitaine,
Gradignan, France

¹⁰AURA Paris Plaisance, dialyse et aphérèse
thérapeutique, Paris, France

¹¹Université de Strasbourg, CHU de Strasbourg,
néphrologie, Strasbourg, France

¹²Université de Strasbourg, UR 3072
"Mitochondrie, stress oxydant et protection
musculaire", Fédération de médecine
translationnelle de Strasbourg, France

¹³INI-CRCT (Cardiovascular and renal trialists),
F-CRIN Network

¹⁴Hôpital de Boulogne-sur-Mer,
néphrologie et médecine,
Boulogne-sur-Mer, France

Correspondance : A. Lanot
antoine.lanot@gadz.org

MISE AU POINT

Diagnostic et prise en charge du prurit associé à la maladie rénale chronique chez les patients hémodialysés

▼ Résumé

Le prurit associé à la maladie rénale chronique (Pa-MRC) est un symptôme invalidant qui est fréquent et souvent sous-estimé. Le Pa-MRC a des conséquences négatives sur la qualité de vie et s'accompagne fréquemment de troubles du sommeil et de dépression. L'approbation de la difélikéfaline – agoniste des récepteurs opioïdes kappa – dans cette indication nécessite l'actualisation des recommandations. Les causes secondaires de prurit sans lésions cutanées doivent être exclues et des mesures générales doivent être prises (émollients, aide psychologique, optimisation de la dialyse, équilibre phosphocalcique avec parathormone [PTH] dans la cible KDIGO [Kidney Disease: Improving Global Outcomes], traitement de la carence martiale). Une épreuve thérapeutique avec un antihistaminique oral non sédatif peut être proposée. En cas de test négatif, il faut fortement suspecter un Pa-MRC et évaluer son intensité (échelle WI-NRS [Worst Itch Numeric Rating Scale]) et son impact sur la qualité de vie. En cas de Pa-MRC léger (WI-NRS ≤ 3), seules les mesures générales sont mises en œuvre. Si le Pa-MRC est modéré à sévère (WI-NRS ≥ 4), un traitement spécifique par difélikéfaline peut être instauré pour 6 mois en plus des mesures générales. À 3 mois, si la réponse est complète (score WI-NRS ≤ 1) ou partielle (baisse ≥ 3 points), le traitement est poursuivi. À 6 mois, si la réponse est complète, l'arrêt du traitement peut être envisagé avec l'accord du patient ; il est maintenu en cas de réponse partielle. À 3 ou 6 mois, en cas de réponse insuffisante (baisse < 3 points) et/ou d'intolérance, le traitement est interrompu et un autre traitement (par exemple, gabapentinoïdes, ultra-violet de type B [UVB]) peut être envisagé après avis dermatologique.

• Mots clés : prurit urémique, prurit associé à la maladie rénale chronique, dialyse, insuffisance rénale chronique, difélikéfaline, qualité de vie

▼ Abstract

Chronic kidney disease-associated pruritus (CKD-aP) is a disabling symptom which is frequent and often underestimated. Pa-MRC has a negative impact on quality of life, and is frequently accompanied by sleep disorders and depression. The approval of difelikefalin – a kappa opioid receptor agonist – in this indication requires updated recommendations. As a first step, secondary causes of pruritus without skin lesions must be ruled out, and general measures taken (emollients,

Pour citer cet article : Lanot A, Misery L, Rostoker G, Testa A, Chauveau P, Touzot M, Florens N, Bataille P. Diagnostic et prise en charge du prurit associé à la maladie rénale chronique chez les patients hémodialysés. *Nephrol Ther* 2024; 20: 50-60. doi: 10.1684/ndt.2024.60

psychological support, optimization of dialysis, normalization of serum calcium, phosphate and PTH in the range proposed by the KGIDO guidelines, treatment of iron deficiency). A therapeutic test with a non-sedating oral antihistamine may be proposed. If this test is negative, Pa-MRC must be strongly suspected, and its intensity (WI-NRS scale) and impact on quality of life assessed. In the case of mild Pa-MRC (WI-NRS ≤ 3), only general measures are implemented. If Pa-MRC is moderate to severe (WI-NRS ≥ 4), specific treatment with difelikefaline can be initiated for 6 months in addition to general measures. At 3 months, if the response is complete (WI-NRS score ≤ 1) or partial (decline ≥ 3 points), treatment is continued. At 6 months, if the response is complete, treatment may be discontinued with the patient's agreement; treatment is maintained if the response is partial. At 3 or 6 months, if response is insufficient (decline < 3 points) and/or in the event of intolerance, treatment is discontinued and an alternative treatment (e.g., gabapentinoids, UVB) may be considered after dermatological consultation.

• *Key words: uremic pruritus, chronic kidney disease-associated pruritus, dialysis, chronic kidney disease, difelikefaline, quality of life*

Le prurit associé à la maladie rénale chronique (Pa-MRC) est fréquent chez les patients hémodialysés [1, 2]. Il survient habituellement peu de temps avant ou après la mise en place d'un traitement de suppléance [3]. Le Pa-MRC a des conséquences négatives sur la qualité de vie des patients et est fréquemment accompagné de troubles du sommeil et de dépression [4]. Dans de nombreux cas, le Pa-MRC est minimisé ou ignoré par l'équipe soignante et n'est parfois pas signalé par les patients eux-mêmes. Face à un Pa-MRC sévère pour lequel les mesures hygiéniques habituelles et les traitements locaux sont insuffisants, les néphrologues se retrouvent souvent dans une impasse en l'absence de traitement réellement efficace [5].

Dans cette mise au point, nous rappellerons tout d'abord les principales caractéristiques du Pa-MRC (présentation clinique, diagnostic, prévalence, facteurs associés, physiopathologie) et ses conséquences sur la qualité de vie et la santé mentale. Nous présenterons ensuite la prise en charge du Pa-MRC et les nouvelles perspectives thérapeutiques avec l'approbation récente de la difelikefaline dans cette indication.

Diagnostic et facteurs de risque de Pa-MRC

Du fait de la variabilité du Pa-MRC et l'absence de lésions cutanées spécifiques, le diagnostic peut être difficile, d'autant plus que les patients ont souvent des comorbidités et des traitements qui peuvent eux aussi être une cause de prurit. Selon la définition de Zucker *et al.* [6], le Pa-MRC apparaît peu de temps avant la mise en place d'un traitement de suppléance, ou à tout moment par

la suite, sans preuve d'une autre maladie active pouvant l'expliquer. Par ailleurs, les patients doivent également présenter l'une ou l'autre des conditions suivantes :

- au moins trois épisodes de démangeaisons sur une période de 2 semaines, le symptôme apparaissant plusieurs fois par jour, durant au moins quelques minutes et gênant le patient ;
- apparition de démangeaisons de façon régulière pendant une période de 6 mois, mais moins fréquemment que ce qui est mentionné ci-dessus.

À part de possibles lésions de grattage et la xérose qui est fréquente chez les patients porteurs d'insuffisance rénale chronique terminale, l'examen clinique ne révèle pas de lésions cutanées dans le Pa-MRC. Le diagnostic de Pa-MRC nécessite d'éliminer les autres étiologies de prurit sans lésion cutanée (par exemple, cholestase, hémopathie, carence martiale, parasitose, diabète non équilibré, prurit médicamenteux) [7]. La localisation, l'intensité et le moment de survenue du prurit sont très variables. Le prurit est généralement symétrique et souvent diffus, mais peut être localisé. Dans l'étude PRURIPREVA, les parties du corps les plus touchées par les démangeaisons étaient les suivantes : dos (59,3 %), bras (58,6 %), tête (52,9 %), cuisses (45,8 %), avant-bras (40,1 %), extrémités du corps (36,7 %) et poitrine (36,0 %) [8].

Différentes échelles permettent de quantifier la sévérité du prurit et son impact sur la qualité de vie du patient dialysé. Sur l'échelle visuelle « *Worst Itch Numeric Rating Scale* » (WI-NRS), la plus robuste et la plus pratique d'utilisation, le patient note de 0 à 10 l'intensité de la démangeaison la plus intense ressentie lors des

24 heures précédentes [9]. L'échelle multidimensionnelle « 5-D itching » permet quant à elle d'évaluer les caractéristiques et les conséquences du prurit sur la qualité de vie [10].

Les facteurs de risque de Pa-MRC ont été évalués sur de larges cohortes de patients, mais aucun facteur ne ressort clairement [4, 11, 12]. Selon une revue systématique de la littérature, une diminution de l'albumine sérique, un Kt/V faible, une élévation de la protéine C-réactive (CRP), du phosphore, de la parathormone (PTH) et du produit $\text{Ca} \times \text{P}$ étaient les facteurs les plus fréquemment corrélés à l'intensité du prurit [13]. Cependant, ces facteurs reflètent le plus souvent une insuffisance de dialyse plutôt que des éléments en cause dans la survenue de l'affection. Les autres facteurs associés au prurit étaient une co-infection par l'hépatite C, une leucocytose supérieure à 6 700 par mm^3 , un âge avancé, le sexe féminin et certaines comorbidités (maladies pulmonaires, diabète sucré non équilibré) [13].

Prévalence du Pa-MRC

Dans les études internationales, un prurit d'intensité modérée à sévère a été rapporté chez 20 % à 40 % des patients souffrant d'une maladie rénale chronique avancée et jusqu'à 40 % à 84 % chez les patients hémodialysés ou en dialyse péritonéale [14-16]. Les taux de prévalence du Pa-MRC sont toutefois très variables selon les études, en particulier du fait du caractère subjectif du prurit et d'une absence d'outils standardisés de diagnostic [11, 17]. De plus, le prurit est souvent non rapporté par les patients en raison de la méconnaissance du lien avec la maladie rénale et sous-estimé par les professionnels de santé [16]. Ainsi, dans une étude réalisée aux États-Unis, 69 % des responsables de centres de dialyse sous-estimaient la prévalence du Pa-MRC parmi leurs patients et 17 % des patients avec un Pa-MRC d'intensité modérée n'avaient jamais évoqué l'existence de leurs démangeaisons au personnel soignant [11]. Une enquête récente chez les néphrologues français indiquait que ces derniers sous-évaluaient la fréquence du Pa-MRC chez leurs patients hémodialysés (évaluée à 10 % en médiane) [18].

Les études DOPPS (*Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study*) ont permis d'évaluer la prévalence du Pa-MRC dans de larges cohortes internationales [19]. La prévalence de Pa-MRC modéré à sévère était de 41,7 %. D'après les données internationales les plus récentes de DOPPS réalisées sur la période 2009-2018, la prévalence globale est de 37 % et pour les patients français de 39 % [4]. Il faut noter que dans les études DOPPS, le prurit n'était pas évalué à l'aide du WI-NRS, mais selon le degré

de gêne du fait des démangeaisons cutanées (échelle ordinale à cinq catégories allant de « pas du tout » à « extrêmement » issue du questionnaire KDQOL-36 [*Kidney Disease and Quality of Life*]). Une méta-analyse portant sur 42 études (11 800 patients) concluait à une prévalence de 55 % mais avec de larges variations, de 18 % à 98 %, selon les études [20]. Ainsi, dans une étude allemande de 2015 (*German Epidemiology HD Itch Study* ; GEHIS), la prévalence était de 25,2 % [21]. La récente étude PRURIPREVA réalisée en France dans 35 centres chez 1 304 patients, représentatifs des patients hémodialysés en France, a rapporté une prévalence comparable avec 23,5 % de Pa-MRC modéré à sévère défini par un score ≥ 4 sur l'échelle WI-NRS [22].

Conséquences du Pa-MRC sur la qualité de vie et la santé mentale

Le Pa-MRC a des conséquences négatives sur la qualité de vie des patients [4, 11]. Dans l'étude PRURIPREVA, un prurit modéré à sévère était associé à une altération de toutes les composantes de la qualité de vie, qu'elles soient mentales ou physiques [8].

Le sommeil est fréquemment perturbé par le prurit chez les patients hémodialysés [11, 17, 19, 23]. Dans l'étude PRURIPREVA, le sommeil était d'autant plus altéré que le Pa-MRC était sévère [8].

Les états dépressifs et la mortalité sont également augmentés en cas de Pa-MRC [4, 11, 24]. Dans l'étude de Khan *et al.*, plus de 70 % des patients hémodialysés étaient déprimés [25] traduisant une probable aggravation de l'état dépressif par le prurit. Dans l'étude de Lopes *et al.*, il existait en effet une relation entre prurit, sévérité de la dépression, troubles du sommeil et la présence d'une xérose cutanée [26]. Dans l'étude PRURIPREVA, les scores d'anxiété/dépression de l'échelle EQ-5D et la composante mentale de l'échelle SF-12 étaient aggravés chez les patients avec un Pa-MRC modéré à sévère [8].

Il est important de prendre en compte la dépression et les troubles du sommeil car ils sont associés à une mauvaise observance de la dialyse et pourraient ainsi participer à la surmortalité retrouvée pour les patients atteints d'un Pa-MRC [27]. Inversement, la dépression est un facteur d'aggravation de la perception du prurit par le patient [28, 29].

Selon l'étude de Schrickner *et al.*, il pourrait exister une interdépendance entre prurit, altération de la santé mentale et inflammation chez les patients hémodialysés [30]. Dans cette étude, il existait en effet une association

entre des marqueurs circulants de l'inflammation (protéine C-réactive, IL-6), le score de prurit et les scores des échelles de dépression et de qualité de vie.

Physiopathologie du Pa-MRC

La physiopathologie du Pa-MRC reste encore mal connue. La récente découverte de neurones non histaminergiques qui interviennent dans les voies neuronales impliquées dans le prurit pourrait expliquer l'absence de réponse aux antihistaminiques de certains prurits en dehors de l'effet placebo [31].

Différents mécanismes sont actuellement retenus concernant les causes du Pa-MRC telles que l'accumulation de toxines urémiques, une neuropathie périphérique (neuropathie des petites fibres), une dysrégulation de système immunitaire ou un déséquilibre de récepteurs opioïdes périphériques [7, 32]. La xérose ne semble pas être une cause à part entière du prurit mais plutôt un facteur aggravant [33]. Des perturbations du métabolisme phosphocalcique et une libération excessive d'histamine ont été proposées comme agents pruritogènes [32]. L'accumulation des toxines urémiques a été impliquée dans la genèse du Pa-MRC car la prévalence et la sévérité du prurit diminuent lorsque la dialyse est plus efficace. Toutefois, une récente analyse métabolomique chez des patients hémodialysés n'a pas mis en évidence de solutés associés au prurit [34]. Une augmentation significative des lymphocytes Th1 et des taux de certaines cytokines (IL-6, IL-2 et IL-31) ainsi qu'une amélioration partielle par des immunomodulateurs suggèrent un rôle du système immunitaire [32].

Une atteinte neuropathique à la fois périphérique et centrale pourrait également être impliquée. Il existe ainsi une association entre Pa-MRC et le syndrome des jambes sans repos avec un traitement efficace par la gabapentine [35]. Enfin, un faisceau croissant d'arguments implique un déséquilibre des récepteurs opioïdes périphériques dans la pathogenèse du Pa-MRC. En effet, une activation anormale des récepteurs mu majore les démangeaisons alors que l'activation des récepteurs kappa les diminue. Différentes molécules comme la nalfurafine et la difélikéfaline ont permis de conforter cette hypothèse. En activant les récepteurs opioïdes kappa, ces molécules rétabliraient le déséquilibre d'activation des récepteurs opioïdes périphériques, ce qui corrigerait le Pa-MRC [36-38].

Traitements spécifiques disponibles

Avant d'envisager un traitement spécifique et pour limiter les facteurs d'aggravation, des mesures

hygiéno-diététiques générales doivent être mises en place et poursuivies pendant le traitement : port de vêtements souples en coton, température basse dans la chambre, éviter les facteurs de stress, éviter les aliments trop chauds et épicés, les boissons chaudes en grandes quantités et l'alcool, éviter les facteurs contribuant à la sécheresse cutanée (climat sec, sauna, compresses alcoolisées, lavages et bains trop fréquents), utiliser pour la douche et le bain des savons doux et non alcalins sans parfum, des détergents synthétiques hydratants et des huiles, ne pas oublier d'hydrater la peau en particulier après la toilette, appliquer des émoullients notamment la nuit, limiter la durée des bains et préférer l'eau tiède, et sécher la peau par tamponnement [7]. Les autres mesures générales sont l'optimisation de la dialyse, la vérification de l'équilibre phosphocalcique et de la PTH et le traitement de la carence martiale. Une aide psychologique peut également être envisagée.

Excepté la difélikéfaline, aucun autre traitement spécifique n'a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication en Europe et en Amérique (la nalfurafine a une AMM au Japon). Selon une méta-analyse, les gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline) ont montré une réduction du prurit dans des études contre placebo [39]. La capsaïcine en application cutanée locale bloque les réponses des fibres nerveuses nociceptives C. Elle peut avoir une indication dans les prurits localisés selon les recommandations européennes [2].

Concernant les récepteurs opioïdes, la naltrexone (antagoniste des récepteurs mu) a été évaluée dans le Pa-MRC mais aucune différence significative n'a été retrouvée par rapport au placebo [39]. La nalfurafine (agoniste des récepteurs kappa) a été évaluée dans différentes études mais la demande d'AMM a été retirée en Europe (la nalfurafine est commercialisée au Japon dans cette indication). La difélikéfaline (agoniste spécifique des récepteurs kappa périphériques) reste donc la seule alternative novatrice de traitement pharmacologique dans cette indication (voir partie Difélikéfaline).

La photothérapie ultraviolet de type B (UVB) a montré des résultats discordants dans différents essais et son bénéfice reste incertain dans le Pa-MRC [2]. Elle pourrait être associée de plus à un risque de cancer cutané. Elle aurait néanmoins un intérêt en cas de prurit réfractaire aux traitements pharmacologiques.

Les recommandations européennes proposent la thalidomide en cas de prurit réfractaire pour ses propriétés anti-inflammatoires [2]. Le bénéfice de son utilisation est toutefois contrebalancé par le risque tératogène,

le risque thrombotique et le risque de neuropathie périphérique, surtout en dialyse.

Difélikéfaline

La difélikéfaline est un agoniste des récepteurs opioïdes kappa des neurones sensoriels périphériques. Évaluée dans deux études randomisées de phase III, son effet sur le Pa-MRC était supérieur au placebo [38, 40]. L'analyse poolée des 851 patients des essais KALM-1 et KALM-2 a montré que le pourcentage de patients pour lesquels on rapportait une diminution ≥ 3 points du score WI-NRS (critère principal de l'étude) était significativement plus élevé dans le groupe difélikéfaline (51,1 %) comparé au groupe placebo (35,2 % ; $p < 0,001$) [40].

La difélikéfaline est maintenant approuvée en Europe et aux États-Unis chez les patients hémodialysés souffrant de Pa-MRC modéré à sévère. Il s'agit du premier traitement ayant reçu une approbation par l'Agence européenne du médicament (EMA) et de l'Agence américaine du médicament et des aliments (FDA) dans l'indication « traitement du prurit modéré à sévère associé à une insuffisance rénale chronique chez les patients adultes sous hémodialyse ». La difélikéfaline est disponible en solution injectable à 50 µg/mL.

Selon le résumé des caractéristiques du produit, l'utilisation de la difélikéfaline (Kaprivia®) doit se limiter aux établissements de santé exerçant une activité d'hémodialyse [41]. La difélikéfaline est administrée 3 fois par

semaine en injection intraveineuse en bolus dans la ligne veineuse du circuit de dialyse à la fin de la séance d'hémodialyse, pendant ou après le rinçage. La dose recommandée est de 0,5 µg/kg de poids sec (poids cible après dialyse). Les principaux effets indésirables sont la somnolence et les paresthésies [41].

La difélikéfaline a bénéficié d'une autorisation d'accès précoce du 22 avril 2022 au 3 mars 2023 pour les patients ayant un prurit sévère associé à la maladie rénale chronique. Les données récoltées à cette occasion sont les premières données de vie réelle de la difélikéfaline en France. Soixante-cinq néphrologues ont inclus 84 patients d'un âge moyen de 69,6 ans dialysés depuis 7,1 ans en moyenne. Quasiment tous les patients (83 sur 84) avaient déjà eu au moins un autre traitement du prurit avant de bénéficier du traitement par difélikéfaline (2,7 en moyenne). Ainsi, à l'inclusion, 60 patients (71,4 %) recevaient un ou plusieurs médicaments pour ce prurit (2,5 en moyenne). La durée moyenne des symptômes était de 1,8 ans. Au total, 56 patients ont reçu au moins une dose de difélikéfaline pour une durée moyenne de 10,5 semaines (avec un suivi de 1 mois pour 55 % d'entre eux et de 6 mois pour 13 %). La dose administrée variait de 20 à 56 µg (moyenne, 34,5 µg) en accord avec la dose recommandée. L'efficacité du traitement a été évaluée par l'amélioration du score WI-NRS. Après 1 mois de traitement, 80 %, 60 %, 60 % et 50 % des patients avaient une amélioration respective de ≥ 1 , ≥ 3 et ≥ 5 points sur l'échelle WI-NRS (figure 1). L'amélioration semblait se maintenir dans le temps car, à 3 mois, 50 % des patients avaient une réduction ≥ 3 points.

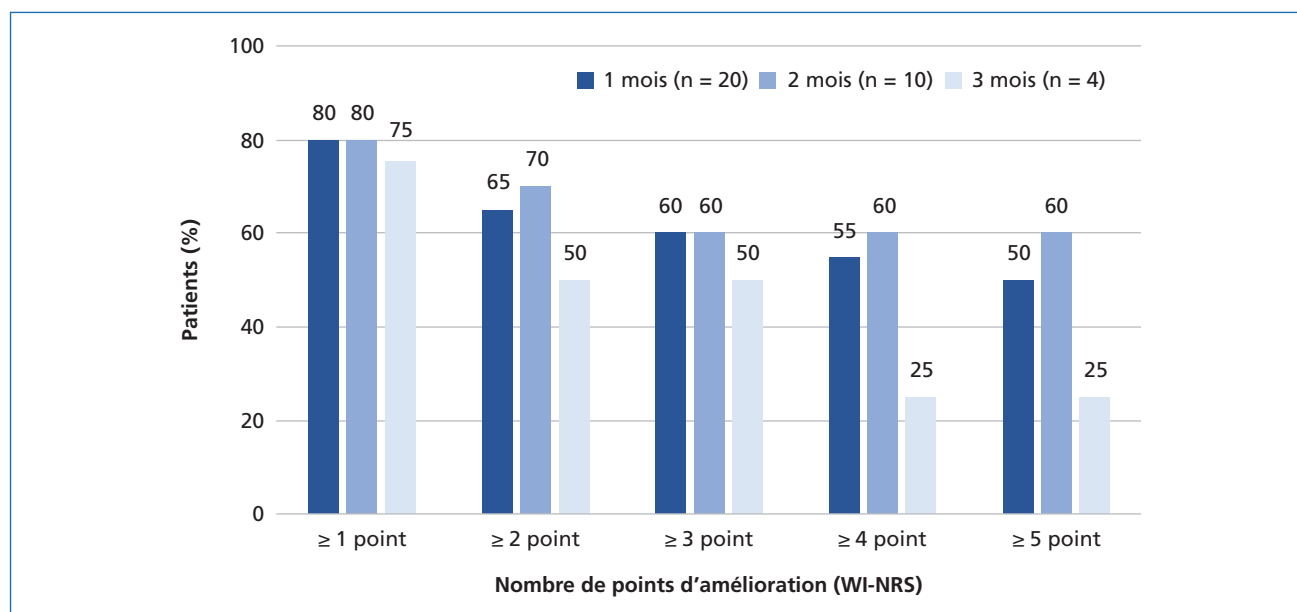


Figure 1 • Évolution du score WI-NRS (Worst Itch Intensity Numerical Rating Scale) évaluant l'intensité des démangeaisons les plus fortes sur 24 h (données de vie réelle lors de l'autorisation d'accès précoce de la difélikéfaline).

Les événements indésirables rapportés au cours de l'autorisation d'accès précoce ne remettaient pas en cause la balance bénéfice/risque du traitement.

Prise en charge diagnostique et thérapeutique d'un Pa-MRC et algorithme de décision

Aucune recommandation spécifique n'a été formulée concernant la prise en charge du Pa-MRC jusqu'à présent. Différents traitements ont été décrits dans la littérature scientifique, mais ils sont fondés sur des opinions d'experts ou reposent sur des études avec de faibles effectifs et un niveau de preuve le plus souvent insuffisant pour conduire à des recommandations [42]. En France, une enquête menée par la Société francophone de néphrologie, dialyse et transplantation (SFNDT) auprès de ses adhérents entre novembre 2021 et février 2022 a permis de décrire les pratiques actuelles de prise en charge du Pa-MRC [5]. Celles-ci consistaient principalement à évaluer le métabolisme phosphocalcique pour 53,5 % des néphrologues, vérifier la qualité de la dialyse ($Kt/V > 1,4$) pour 52 % et à initier immédiatement une stratégie thérapeutique pour 7,2 % (71,3 % prescrivait un traitement topique, 23,2 % un antihistaminique et 15,9 % changeaient la membrane). Seuls 4 % des néphrologues considéraient qu'il existait au moment de l'enquête un traitement efficace pour le Pa-MRC.

Les recommandations européennes sur le prurit chronique, mises à jour en 2019, comportent une section spécifiquement dédiée au Pa-MRC [2]. Ces recommandations préconisent des mesures générales avant la prescription éventuelle d'un traitement spécifique du prurit associant des mesures environnementales (porter des vêtements amples, éviter les facteurs qui participent à la sécheresse cutanée), hygiéno-diététiques (utiliser des produits hydratants, utiliser un savon doux) et psychologiques.

Du fait de l'approbation récente de la difélikéfaline dans l'indication Pa-MRC, les recommandations européennes n'incluent pas encore cette molécule parmi les traitements possibles. Nous proposons ici, un algorithme de décision face à un prurit chez le patient souffrant d'une maladie rénale chronique tenant compte de la mise à disposition de cette nouvelle molécule et conforme au résumé des caractéristiques du produit. Cette démarche est synthétisée par la [figure 2](#).

Recherche de l'étiologie du prurit

Avant de porter le diagnostic de Pa-MRC, il convient de s'assurer que le prurit est bien lié à la maladie rénale

chronique et n'a pas une autre étiologie (par exemple médicamenteuse). En pratique, le bilan étiologique inclut, de manière non exhaustive, la recherche d'adénopathies à l'examen clinique, une radiographie thoracique, un hémogramme, une recherche de cholestase, de carence en fer et d'une dysthyroïdie. En dehors des lésions de grattage, la présence de lésions cutanées nécessite l'avis d'un dermatologue afin d'écarter une autre origine (eczéma, urticaire, psoriasis, lymphome cutané, causes infectieuses telles que la gale).

Mesures générales

Les facteurs d'aggravation du prurit doivent être limités par des mesures générales : s'assurer de la qualité de l'hémodialyse ($Kt/V > 1,2$), vérifier l'équilibre phosphocalcique (phosphorémie ≤ 2 mmol/L sans hypercalcémie), traiter une hyperparathyroïdie secondaire sévère (cibler un taux de PTH < 9 fois la limite supérieure de la normale), traiter la xérose (prescription d'émollients) et proposer au patient une aide à la gestion psychologique du prurit. Un changement de membrane de dialyse peut être testé sur une durée d'au moins 4 semaines car certaines membranes ont été décrites comme ayant des effets favorables sur le Pa-MRC (*high flux*, *mid cut-off*, poly-méthyl-métacrylate), en l'absence toutefois de preuves de haut niveau.

Traitement d'épreuve par antihistaminique

Un traitement d'épreuve de 2 semaines par antihistaminique non sédatif *per os* (par exemple, cetirizine, loratadine, desloratadine) doit être envisagé (cette prescription est hors AMM dans le cadre du prurit chez le patient souffrant d'une maladie rénale chronique, mais la tolérance habituelle est bonne). Si le traitement est efficace sur le prurit, une cause alternative au Pa-MRC doit être à nouveau évoquée. Si, au contraire, l'antihistaminique est inefficace, le diagnostic de Pa-MRC est probable.

Évaluation de l'intensité du prurit et impact sur la qualité de vie

Il est recommandé de quantifier l'intensité du prurit par l'échelle WI-NRS ([figure 3](#)). L'impact sur la qualité de vie doit être évalué, de préférence avec l'échelle 5D-itch ([figure 4](#)) ou à défaut les échelles SADS ou EQ-5D.

Pa-MRC léger ou modéré à sévère

En cas de Pa-MRC léger ($WI-NRS \leq 3$), seules les mesures générales sont mises en œuvre. Si le Pa-MRC est modéré à sévère ($WI-NRS \geq 4$), un traitement spécifique est instauré en plus des mesures générales.

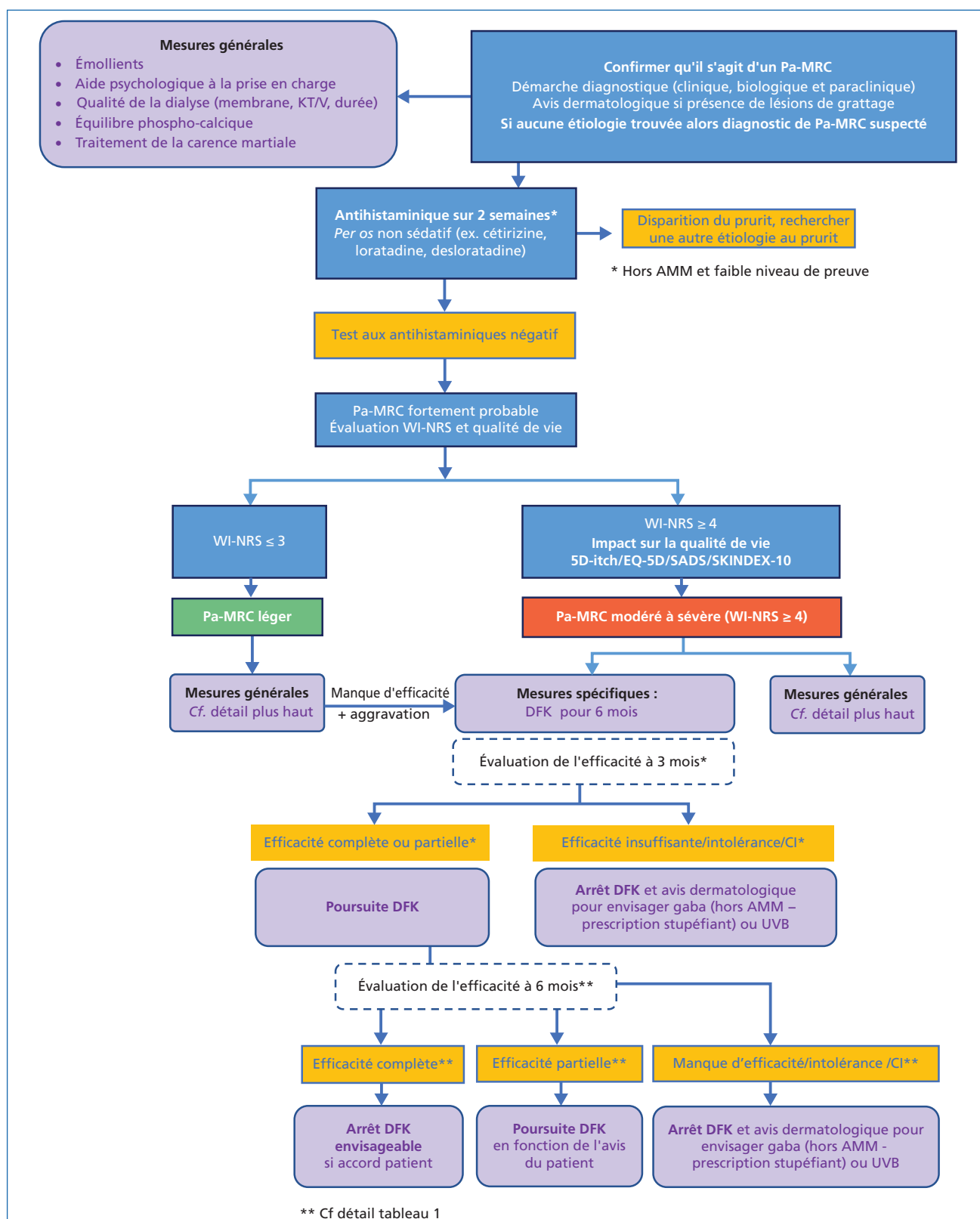


Figure 2 • Algorithme de prise en charge du prurit associé à la maladie rénale chronique (Pa-MRC).

AMM : autorisation de mise sur le marché ; CI : contre-indication ; DFK : difélikéfaline ; EQ-5D : EUROQOL 5 dimensions ; gaba : gabapentinoïdes ; SADS : Self-Assessed Disease Severity ; UVB : ultraviolet de type B ; WI-NRS : Worst Itch Intensity Numerical Rating Scale.

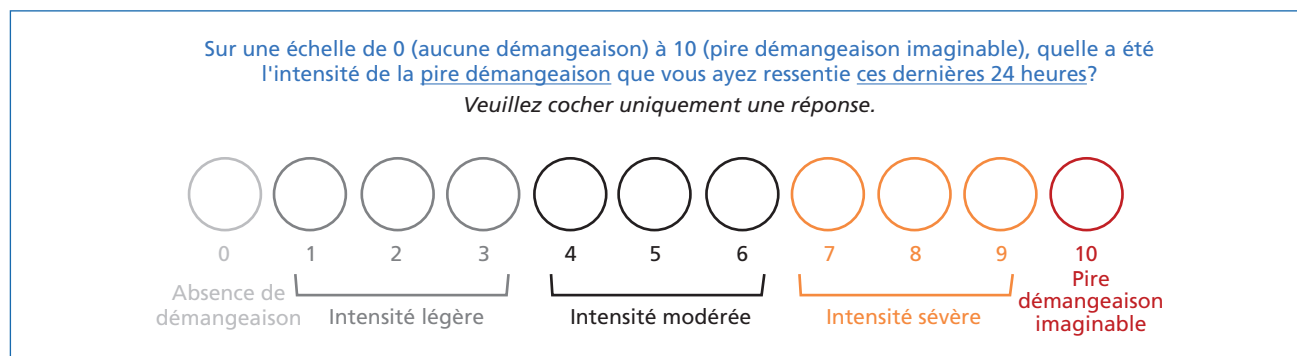


Figure 3 • Échelle WI-NRS (Worst Itch Intensity Numerical Rating Scale) pour l'évaluation de la sévérité et de l'impact du prurit chez le patient dialysé.

TABLEAU 1 • Conduite à tenir au cours du traitement du prurit associé à la maladie rénale chronique (Pa-MRC) modéré à sévère par la difélikéfaline (cf. figure 2).

Niveau d'efficacité	Conduite à tenir à 3 mois	Conduite à tenir à 6 mois	Réévaluation ultérieure
Efficacité complète (score WI-NRS ≤ 1)	Poursuivre la difélikéfaline	Envisager l'arrêt de la difélikéfaline si accord du patient	Tous les 3 mois
Efficacité partielle (baisse ≥ 3 points du score WI-NRS)	Poursuivre la difélikéfaline	Poursuivre la difélikéfaline selon l'avis du patient	Tous les 3 mois
Efficacité insuffisante (baisse < 3 points du score WI-NRS) et/ou insatisfaction ou intolérance	Arrêter la difélikéfaline et demander un avis dermatologique pour envisager les gabapentinoïdes (hors AMM ; prescription stupéfiant) ou un autre traitement (UVB) en concertation avec le patient	Arrêter la difélikéfaline et demander un avis dermatologique pour envisager les gabapentinoïdes (hors AMM ; prescription stupéfiant) ou un autre traitement (UVB) en concertation avec le patient	Tous les 3 mois

AMM : autorisation de mise sur le marché ; UVB : ultraviolet de type B ; WI-NRS : Worst Itch Intensity Numerical Rating Scale.

Traitements spécifiques du Pa-MRC modéré à sévère

En cas de Pa-MRC modéré à sévère, un traitement par difélikéfaline devrait être instauré pour une période de 6 mois avec maintien des mesures générales.

À 3 mois, l'efficacité du traitement par difélikéfaline devrait être évaluée (figure 2 et tableau 1). Si la réponse est complète (score WI-NRS ≤ 1) ou partielle (baisse ≥ 3 points du score WI-NRS), le traitement est poursuivi. Si la réponse est insuffisante (baisse < 3 points du score WI-NRS) et/ou s'il existe une intolérance au traitement, celui-ci est interrompu et un autre traitement peut être envisagé après un éventuel avis dermatologique : gabapentinoïdes (hors AMM) ou UVB, par exemple.

À 6 mois, si la réponse est complète (score WI-NRS ≤ 1), on peut envisager l'arrêt du traitement par difélikéfaline avec l'accord du patient. Si la réponse est partielle (baisse ≥ 3 points du score WI-NRS mais score WI-NRS > 1), le traitement est poursuivi avec l'accord du patient, en particulier si la qualité de vie est améliorée, et une réévaluation

trimestrielle est conseillée. Si la réponse est insuffisante, le traitement est interrompu et, comme à 3 mois, un autre traitement peut être proposé après avis dermatologique.

Conclusion

Le prurit est un symptôme fréquent et invalidant chez les patients dialysés mais il reste souvent méconnu des équipes soignantes. Du fait de son association à la dépression, aux troubles du sommeil, à une mauvaise observance et à une augmentation de la mortalité, il doit être systématiquement recherché. De nombreux traitements ont été proposés car la physiopathologie du Pa-MRC reste mal connue. Les mesures générales, le traitement de la sécheresse cutanée et l'optimisation de la qualité de la dialyse sont les premières mesures à mettre en œuvre rapidement. L'approbation récente de la difélikéfaline par l'EMA et son admission au remboursement par la Commission de la transparence de la Haute Autorité de santé (HAS) avec un service médical rendu (SMR) important et une augmentation du service médical rendu (ASMR) IV, permet de proposer cette nouvelle molécule en association avec les mesures générales pour les Pa-MRC modérés à sévères.

DURÉE : Au cours des deux dernières semaines, sur 24 heures, pendant combien d'heures avez-vous eu des démangeaisons

4. **Handicap** : Merci d'évaluer l'impact de vos démangeaisons sur les activités suivantes au cours des deux dernières semaines

5. **Répartition :** Pour les 2 dernières semaines, indiquez sur quelles parties du corps les démangeaisons étaient présentes en cochant les cases ci-dessous. Si une partie du corps ne figure pas dans la liste, choisissez la partie du corps qui s'en rapproche le plus sur le plan anatomique

- Figure 4 • Échelle 5D-itch pour l'évaluation de la qualité de vie [10].**



TAKE HOME MESSAGES

- Le prurit associé à la maladie rénale chronique est fréquent et souvent sous-diagnostiqué.
- Il est invalidant et a un fort retentissement sur la qualité de vie des patients dialysés.
- Des mesures générales doivent être mises en place dans tous les cas.
- En cas de prurit modéré à sévère, la difélikéfaline peut être prescrite conformément aux RCP.
- Dans cet article, une démarche de prise en charge tenant compte de l'avis du patient est proposée.



Remerciements :

Nous remercions C2R (Paris, France) pour sa contribution à la réalisation de cette étude et Francis Beauvais (Viroflay, France) pour la rédaction médicale et l'assistance éditoriale.

Financement :

Soutien institutionnel de CSL-Vifor.



Liens d'intérêts :

A.L. déclare une activité de consultant avec CSL Vifor, Bayer Health, et des honoraires pour présentation avec CSL Vifor, Bayer Health et AstraZeneca. L.M. déclare une activité de consultant avec CSL Vifor concernant le prurit urémique. G.R. déclare avoir reçu des honoraires d'Astellas pour des activités de conseil (roxadustat, 2019-2023), GlaxoSmithKline (daprodustat, 2022-2023), Vifor (difélikéfaline, 2021-2023), déclare des financements de recherche pour des présentations scientifiques de la part d'Amgen, Astellas, Baxter, Hemotech, Gambro Hospal, Nipro, Physidia et Theradial, déclare des honoraires de la part d'Amgen, Astellas, GlaxoSmithKline, Roche, Sanofi et Vifor et fait partie du bureau des conférenciers pour Astellas et Baxter. A.T. déclare une activité de conseil avec CSL Vifor et Astellas. P.C. déclare des honoraires pour activités de conseil avec Astellas, Vifor, Théradial et des honoraires pour présentations et hospitalité pour des congrès avec Kabi, Hemotech, Theradial. M.T. est employé de Owkin. N.F. déclare une activité de consultant pour Vifor, Astellas, Theradial, Boehringer Ingelheim. P.B. déclare des interventions pour Vifor, Astellas, GSK, AstraZeneca et Gilead, des aides pour transports et hébergements de la part de Sanofi, Vifor, AstraZeneca et une participation sur le site nephro.fr.

Références

- 1 • Wojtowicz-Prus E, Kilis-Pstrusinska K, Reich A, et al. Chronic kidney disease-associated pruritus in children. *Acta Derm Venereol* 2016 ; 96 : 938-42.
- 2 • Weissshaar E, Szepietowski JC, Dalgard FJ, et al. European S2k Guideline on chronic pruritus. *Acta Derm Venereol* 2019 ; 99 : 469-506.

- 3 • Mettang T, Kremer AE. Uremic pruritus. *Kidney Int* 2015 ; 87 : 685-91.
- 4 • Sukul N, Karaboyas A, Csomor PA, et al. Self-reported pruritus and clinical, dialysis-related, and patient-reported outcomes in hemodialysis patients. *Kidney Med* 2021 ; 3 : 42-53 e1.
- 5 • Touzot M, Bataille P, Rostoker G, et al. Pruritus associated with chronic kidney disease in hemodialysis patients: a survey in French nephrologists. *Nephrol Ther* 2023 ; 19 : 1-8.
- 6 • Zucker I, Yosipovitch G, David M, et al. Prevalence and characterization of uremic pruritus in patients undergoing hemodialysis: uremic pruritus is still a major problem for patients with end-stage renal disease. *J Am Acad Dermatol* 2003 ; 49 : 842-6.
- 7 • Lanot A, Kottler D, Bechade C. Pruritus associated chronic kidney disease. *Nephrol Ther* 2021 ; 17 : 488-95.
- 8 • Lanot A, Bataille S, Rostoker G, et al. Moderate-to-severe pruritus in untreated or non-responsive hemodialysis patients: results of the French prospective multicenter observational study Pruripreva. *Clin Kidney J* 2023 ; 16 : 1102-12.
- 9 • Storck M, Sandmann S, Bruland P, et al. Pruritus Intensity Scales across Europe: a prospective validation study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021 ; 35 : 1176-85.
- 10 • Elman S, Hynan LS, Gabriel V, et al. The 5-D itch scale: a new measure of pruritus. *Br J Dermatol* 2010 ; 162 : 587-93.
- 11 • Rayner HC, Larkina M, Wang M, et al. International comparisons of prevalence, awareness, and treatment of pruritus in people on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017 ; 12 : 2000-7.
- 12 • Ramakrishnan K, Bond TC, Claxton A, et al. Clinical characteristics and outcomes of end-stage renal disease patients with self-reported pruritus symptoms. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2013 ; 7 : 1-12.
- 13 • Agarwal P, Garg V, Karagaiah P, et al. Chronic kidney disease-associated pruritus. *Toxins (Basel)* 2021 ; 13 : 527.
- 14 • Hayani K, Weiss M, Weissshaar E. Clinical findings and provision of care in haemodialysis patients with chronic itch: New results from the German Epidemiological Haemodialysis Itch Study. *Acta Derm Venereol* 2016 ; 96 : 361-6.
- 15 • Reszke R, Krajewski P, Szepietowski JC. Emerging therapeutic options for chronic pruritus. *Am J Clin Dermatol* 2020 ; 21 : 601-18.
- 16 • Swarna SS, Aziz K, Zubair T, et al. Pruritus associated with chronic kidney disease: A comprehensive literature review. *Cureus* 2019 ; 11 : e5256.
- 17 • Shirazian S, Aina O, Park Y, et al. Chronic kidney disease-associated pruritus: impact on quality of life and current management challenges. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2017 ; 10 : 11-26.
- 18 • Touzot M, Bataille P, Rostoker G, et al. Prurit associé à la maladie rénale chronique chez les patients hémodialysés : une enquête auprès des néphrologues français. *Nephrol Ther* 2023 ; 19 : 475-82.
- 19 • Pisoni RL, Wikstrom B, Elder SJ, et al. Pruritus in haemodialysis patients: International results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2006 ; 21 : 3495-505.
- 20 • Hu X, Sang Y, Yang M, et al. Prevalence of chronic kidney disease-associated pruritus among adult dialysis patients: A meta-analysis of cross-sectional studies. *Medicine (Baltimore)* 2018 ; 97 : e10633.
- 21 • Weiss M, Mettang T, Tschulena U, et al. Prevalence of chronic itch and associated factors in haemodialysis patients: a representative cross-sectional study. *Acta Derm Venereol* 2015 ; 95 : 816-21.
- 22 • Lanot A, Touzot M, Bataille P, et al. Prévalence du prurit modéré à sévère dans une cohorte française de patients atteints d'insuffisance rénale chronique traités par dialyse: résultats de l'étude observationnelle PRURIPREVA. *Nephrol Ther* 2022 ; 18 : 303.
- 23 • Rehman IU, Lai PS, Kun LS, et al. Chronic kidney disease-associated pruritus and quality of life in Malaysian patients undergoing hemodialysis. *Ther Apher Dial* 2020 ; 24 : 17-25.
- 24 • Sukul N, Speyer E, Tu C, et al. Pruritus and Patient reported outcomes in non-dialysis CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019 ; 14 : 673-81.
- 25 • Khan A, Khan AH, Adnan AS, et al. Prevalence and predictors of depression among hemodialysis patients: a prospective follow-up study. *BMC Public Health* 2019 ; 19 : 531.
- 26 • Lopes GB, Nogueira FC, de Souza MR, et al. Assessment of the psychological burden associated with pruritus in hemodialysis patients using the kidney disease quality of life short form. *Qual Life Res* 2012 ; 21 : 603-12.
- 27 • Goh ZS, Griva K. Anxiety and depression in patients with end-stage renal disease: impact and management challenges - a narrative review. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2018 ; 11 : 93-102.
- 28 • Mathur VS, Lindberg J, Germain M, et al. A longitudinal study of uremic pruritus in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 1410-9.
- 29 • Yamamoto Y, Hayashino Y, Yamazaki S, et al. Depressive symptoms predict the future risk of severe pruritus in haemodialysis patients: Japan Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Br J Dermatol* 2009 ; 161 : 384-9.

- 30 • Schricker S, Heider T, Schanz M, et al. Strong associations between inflammation, pruritus and mental health in dialysis patients. *Acta Derm Venereol* 2019 ; 99 : 524-9.
- 31 • Davidson S, Giesler GJ. The multiple pathways for itch and their interactions with pain. *Trends Neurosci* 2010 ; 33 : 550-8.
- 32 • Cheng AY, Wong LS. Uremic pruritus: From diagnosis to treatment. *Diagnostics (Basel)* 2022 ; 12 : 1108.
- 33 • Szepietowski JC, Reich A, Schwartz RA. Uraemic xerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2004 ; 19 : 2709-12.
- 34 • Bolanos CG, Pham NM, Mair RD, et al. Metabolomic analysis of uremic pruritus in patients on hemodialysis. *PLoS One* 2021 ; 16 : e0246765.
- 35 • Verduzco HA, Shirazian S. CKD-associated pruritus: new insights into diagnosis, pathogenesis, and management. *Kidney Int Rep* 2020 ; 5 : 1387-402.
- 36 • Kumagai H, Ebata T, Takamori K, et al. Effect of a novel kappa-receptor agonist, nalfurafine hydrochloride, on severe itch in 337 haemodialysis patients: a Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nephrol Dial Transplant* 2010 ; 25 : 1251-7.
- 37 • Mathur VS, Kumar J, Crawford PW, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of nalbuphine ER tablets for uremic pruritus. *Am J Nephrol* 2017 ; 46 : 450-8.
- 38 • Fishbane S, Jamal A, Munera C, et al. A phase 3 trial of difelikefalin in hemodialysis patients with pruritus. *N Engl J Med* 2020 ; 382 : 222-32.
- 39 • Hercz D, Jiang SH, Webster AC. Interventions for itch in people with advanced chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020 ; 12 : CD011393.
- 40 • Topf J, Wooldridge T, McCafferty K, et al. Efficacy of difelikefalin for the treatment of moderate to severe pruritus in hemodialysis patients: Pooled analysis of KALM-1 and KALM-2 phase 3 studies. *Kidney Med* 2022 ; 4 : 100512.
- 41 • EMA. *Kapruvia 50 microgrammes/mL, solution injectable. Résumé des caractéristiques du produit.* https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kapruvia-epar-product-information_fr.pdf.
- 42 • Martin CE, Clotet-Freixas S, Farragher JF, et al. Have we just scratched the surface? A narrative review of uremic pruritus in 2020. *Can J Kidney Health Dis* 2020 ; 7 : 2054358120954024.