

À PROPOS DE L'AUTEUR

Daniel Wong, MD, FRCPC

Le Dr Daniel Wong est un dermatologue détenteur d'un certificat de spécialiste. Il a obtenu un baccalauréat en sciences médicales en étudiant la biochimie clinique à l'Université Western. Le Dr Wong a ensuite obtenu son doctorat en médecine à la même université. Il a effectué sa résidence de cinq ans en dermatologie à l'Université de Toronto et exerce actuellement au DermCare, au DerCafe et au Centre canadien de dermatologie de Toronto, au Canada. Il s'intéresse notamment au cancer de la peau, aux affections cutanées inflammatoires telles que le psoriasis, et à l'enseignement médical.



PRURIGO NODULAIRE

Introduction

Le prurigo nodulaire (PN) est une maladie chronique et inflammatoire de la peau, caractérisée par des nodules hyperkératosiques fermes et par un prurit intense et continu. Il peut toucher les hommes et les femmes de tous âges. Le PN représente un lourd fardeau de morbidité, qui entraîne une réduction de la qualité de vie, l'apparition de troubles du sommeil, d'anxiété et de dépression. Pour de nombreux patients, le PN reste une affection difficile à maîtriser, et aucun médicament n'est actuellement approuvé au Canada pour son traitement. Cette situation pourrait cependant changer grâce aux études menées activement sur de nouveaux agents thérapeutiques^{1,2}.

Physiopathologie :

L'étiologie et la pathogenèse du PN ne sont toujours pas comprises, mais selon les recherches actuelles, le PN est lié à une dérégulation à la fois immunitaire et neuronale. La présence d'une dérégulation neuronale est corroborée par des niveaux accrus de marqueur pan-neuronal PGP (protein gene product) et de facteur de croissance nerveuse chez les patients atteints de PN. Elle est également corroborée par des niveaux accrus de cytokines pruritogènes connues, induites par le peptide relié au gène de la calcitonine, la substance P et le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF). En termes de dérégulation immunitaire, il semble que le PN soit une réponse TH2, associée à une augmentation des infiltrations d'éosinophiles, de lymphocytes T et de mastocytes. Ces cellules contribuent à la libération de nombreuses cytokines pro-inflammatoires, dont, mais sans s'y limiter, la protéine cationique des éosinophiles (ECP), la neurotoxine dérivée des éosinophiles (EDN), la protéine X des éosinophiles (EPX), la protéine basique majeure (MBP), des interleukines (IL-4 et IL-31) et les prostaglandines³. La compréhension de la physiopathologie peut contribuer à justifier l'utilisation de certains traitements dans le PN. Avec un peu de chance, à mesure que les chercheurs comprendront mieux les voies impliquées dans le PN, on peut espérer que des traitements ciblés et plus efficaces seront mis au point.

Comorbidités :

Diverses comorbidités sont associées au PN. Pour beaucoup, ce sont les mêmes associations qui ont été liées au prurit chronique, notamment la dermatite atopique, l'anxiété/la dépression, le diabète, les maladies rénales, le lymphome de Hodgkin, le VIH, l'anémie ferriprive, la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), la maladie inflammatoire intestinale et l'hépatite. De façon



Figure 1. PN sur les genoux d'un patient; Bologna 4^e édition



Figure 2. PN sur la jambe d'un patient; Bologna 4^e édition



Figure 3. PN sur le bras d'un patient; Fitzpatrick 8^e édition

générale, il est nécessaire de mener des recherches plus approfondies et de plus vastes études pour explorer davantage les associations entre ces comorbidités et le PN afin de déterminer s'il existe un lien de causalité potentiel⁴.

Aspect clinique et diagnostic différentiel :

Le PN se manifeste sous une forme bien caractéristique de nodules fermes, hyperkératosiques et excoriés, souvent regroupés sur au moins deux surfaces différentes des muscles extenseurs^{5,6} (figures 1-3). Le diagnostic différentiel du PN porte sur la pemphigoïde nodulaire, le prurigo actinique, le lichen plan hypertrophique, les excoriations névrotiques, la dermatillomanie, les piqûres/morsures d'arthropodes, la gale, les kératoacanthomes multiples et la dermatite atopique⁷.

Bilan clinique :

Le diagnostic clinique du PN correspond à la présence d'un prurit intense depuis 6 semaines ou plus, associé à des nodules hyperkératosiques. Une biopsie cutanée n'est pas toujours nécessaire, mais l'analyse histologique montre une hyperkératose orthokératosique, une hyperplasie épidermique irrégulière, une hypergranulose et un nombre accru de lymphocytes T, d'éosinophiles, de fibroblastes et de capillaires^{3,7}. En cas de suspicion de PN, il est généralement recommandé de réaliser une numération-formule sanguine complète (NFS), un test de la fonction hépatique et un test de la fonction rénale chez le patient. Un dépistage de la fonction thyroïdienne, de l'hémoglobine A1c, du virus de l'immunodéficience humaine et des sérologies de l'hépatite B et C est également conseillé, et pourrait se justifier en fonction des facteurs de risque et de l'évaluation systémique du patient. De plus, des dépistages généraux visant à identifier une étiologie sous-jacente du prurit peuvent être effectués si cela est jugé approprié, ces examens comprenant une électrophorèse des protéines sériques avec immunofixation du sérum, une analyse d'urine, une radiographie thoracique, un dosage du fer et un examen des selles afin d'y rechercher la présence de parasites et d'œufs. Enfin, un dépistage de tumeurs malignes devrait être effectué régulièrement en fonction de l'âge, surtout si le prurit dure depuis moins d'un an³.

Prise en charge :

Le traitement du PN reste une tâche difficile en raison des approches extrêmement variables de la prise en charge de la maladie. Tous les traitements sont prescrits sous forme d'usage hors indication,

car il n'existe aujourd'hui aucun traitement ciblé approuvé pour le PN. Des études cliniques de phase III sont en cours pour évaluer de nouveaux traitements systémiques^{7,8} qui pourraient bientôt représenter des options thérapeutiques. Les modalités de traitement

actuelles tendent à cibler soit la composante neuronale, soit la composante immunologique du PN. En général, le traitement peut être divisé en quatre catégories : options topiques, locales/interventionnelles, photothérapeutiques et systémiques.

Options topiques :

Les stéroïdes topiques très puissants sont les agents de première ligne les plus utilisés pour le PN. Le pimécrolimus, le calcitriol, les anesthésiques topiques et la capsaïcine sont d'autres options thérapeutiques en cours

| Médicaments | Schéma posologique possible | Efficacité | Autres remarques |
|--|---|--|---|
| Topiques | | | |
| Crèmes, pommades et lotions à base de corticostéroïdes | Moyennement puissant à puissant, 2x/jour prn | – Souvent insuffisantes en monothérapie – Utiles en cas de maladie légère | – Agent de première ligne courant, parfois utilisé sous une couche occlusive (p. ex., bandages simples ou bandes de compression [botte d'Unna]) ³ |
| Bandes adhésives imprégnées de corticostéroïdes (p. ex., bande adhésive imprégnée de valérate de bétaméthasone à 0,1 %, bande adhésive imprégnée de flurandrénilolide) | Moyennement puissant à puissant | – Étude pilote incluant 12 patients – Ont permis une atténuation du prurit et un aplanissement des nodules ⁹ | – Permettent d'épargner la peau non lésée – Agissent comme une barrière physique permettant d'éviter le grattement – Coûteuses |
| Inhibiteurs de la calcineurine | Tacrolimus ou pimécrolimus, 2x/jour prn | – Comparaison avec l'hydrocortisone à 1 % dans un ECRA incluant 30 patients – Ont permis de réduire les démangeaisons ¹⁰ | – Potentiellement coûteux – Excellent profil des effets indésirables |
| Capsaïcine | 0,025 % à 0,3 %, 4 à 6x/jour | Résultats mitigés. Une étude a démontré une capacité potentielle à réduire les démangeaisons et à favoriser la cicatrisation chez 33 patients ¹¹ | – Agit en provoquant une déplétion des neuropeptides dans les petites fibres nerveuses sensibles cutanées – Fréquence d'application élevée – Risque de forte irritation ou de sensation de brûlure de la peau |
| Pommade à base de calcipotriol | Application 2x/jour | – ECRA incluant 10 patients – A réduit le nombre et la taille des nodules p/r à l'utilisation du valérate de bétaméthasone à 0,1 % ¹⁴ | |
| Anesthésiques topiques (pramoxine à 1 %, lidocaïne en aérosol, formulations de crèmes anesthésiques topiques) | – Application 1 à 2x/jour – Formulation topique de kétamine (5 à 10 %), d'amitriptyline (5 %) et de lidocaïne (5 %) dans une crème transdermique (Lipoderm ^{MD}) 3x/jour | – Données empiriques – Une étude rétrospective sur une formulation de kétamine, d'amitriptyline et de lidocaïne a montré une amélioration moyenne significative sur l'échelle NRS (échelle numérique d'évaluation de l'intensité globale du prurit) ²⁸ | – Il a été avancé qu'ils agissent en modulant les récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) du glutamate et les canaux sodiques |
| Cannabinoïde topique | Crème à 0,3 % contenant du palmitoylethanolamide | – Étude ouverte évaluant l'application; 14 patients sur 22 ont présenté une réduction des démangeaisons ³² | – Effets indésirables minimes |
| Traitements locaux/interventionnels/photothérapie | | | |
| Injection intralésionnelle d'acétonide de triamcinolone (ILTA) | Injections de 5 à 10 mg/mL directement dans les nodules toutes les 4, 6, 8 semaines | Données empiriques. Rapports de cas ^{12,13} | – Modalité de traitement couramment utilisée – Difficile en cas de prurigo nodulaire généralisé |
| Azote liquide | Appliqué directement sur les lésions toutes les 4, 6, 8 semaines | – Données empiriques – Rapport de cas ¹³ | – Peut être utilisé en association avec l'ILTA |
| UVB à bande étroite, PUVA | 2 à 3 fois par semaine | – De nombreuses études ont montré une réduction des démangeaisons et une amélioration des lésions de PN en monothérapie ou en association avec d'autres traitements | – Représente d'excellentes options pour les patients incapables de prendre des médicaments par voie orale en raison de comorbidités sous-jacentes ou d'une interaction médicamenteuse potentielle – Peut servir de traitement d'appoint – Peut ne pas être réalisable pour le patient |
| Laser à excimère, 308 nm | Une fois par semaine | – A démontré une amélioration significative p/r à l'utilisation d'une pommade à base de clobétasol 1x/jour lors de la comparaison à la semaine ³⁴ ¹⁷ | – Pas facilement disponible – Coûteux |

Tableau 1 : Options topiques, locales et photothérapie pour le traitement du prurigo nodulaire. 2x/jour : deux fois par jour; prn : pro re nata (au besoin ou si nécessaire); 3x/jour : trois fois par jour; UVB : ultraviolet B; PUVA : psoralène + ultraviolet A; avec l'aimable autorisation de Daniel Wong, MD, FRCPC

d'étude. Le **tableau 1** présente un résumé de ces diverses options et des différentes données probantes à l'appui. Selon l'auteur, ces agents topiques offrent un certain avantage, mais ils sont généralement moins efficaces dans les cas modérés à graves.

Options locales/ interventionnelles :

Un autre traitement de première ligne couramment utilisé pour le PN est l'injection intralésionnelle d'acétonide de triamcinolone. Ce traitement a un mode d'action local permettant de réduire la taille des nodules et d'atténuer le prurit, mais son application peut être très laborieuse si la maladie est grave et étendue. D'autres options thérapeutiques locales et interventionnelles sont notamment la cryothérapie et le laser à excimère^{3,7,8}. Le **tableau 1** présente un résumé plus détaillé de ces options.

Photothérapie :

La photothérapie peut être une option de traitement efficace pour certains patients, et elle constitue une modalité généralement très sûre. Elle peut être particulièrement utile pour de nombreux patients atteints de PN qui présentent des antécédents médicaux plus complexes et pour lesquels la prise en charge des interactions médicamenteuses et des comorbidités peut s'avérer difficile. L'accès et la faisabilité de la photothérapie restreignent son utilisation générale, et chez certains patients, elle peut encore ne pas être suffisante pour maîtriser le prurit^{3,7}. Le **tableau 1** présente quelques données supplémentaires concernant cette option.

Médicaments systémiques :

Étant donné la gravité de nombreux cas de PN, les agents topiques et locaux ne sont souvent

pas suffisants pour maîtriser totalement les symptômes de la PN. C'est pourquoi plusieurs agents systémiques différents ont été étudiés et utilisés auparavant, notamment des immunosuppresseurs tels que le méthotrexate, la cyclosporine et l'acide mycophénolique; des neuromodulateurs tels que les gabapentinoïdes, l'amitriptyline, les antidépresseurs et le thalidomide, et de nouveaux agents oraux tels que l'aprépitant et le serlopitant^{3,7,8}. Ces médicaments offrent divers niveaux d'efficacité et sont également associés à différents profils d'effets indésirables. Le **tableau 2** présente un résumé de plusieurs de ces agents. En général, les antihistaminiques se sont avérés inefficaces et ne sont habituellement pas recommandés, sauf en cas de suspicion d'affections concomitantes à médiation histaminique^{3,7}.

Nouveaux traitements :

Plusieurs médicaments sont actuellement à l'étude pour le traitement du PN, dont certains montrent déjà des résultats prometteurs. L'un de ces agents, le némolizumab³³, a récemment obtenu la désignation de Breakthrough Therapy (traitement révolutionnaire) octroyée par la FDA pour le traitement du PN. Cette désignation est conçue pour accélérer le développement et l'examen de médicaments destinés à traiter une maladie grave, lorsque des preuves cliniques préliminaires indiquent que le médicament est susceptible de mener à une amélioration importante d'un ou de plusieurs critères cliniquement significatifs par rapport au traitement disponible³⁴. Le némolizumab est un anticorps monoclonal ciblant l'IL-31, une cytokine pro-inflammatoire régulée à la

hausse chez les patients atteints de PN. Des études de phase II ont montré une réduction significative des scores de prurit (échelle numérique d'évaluation de l'intensité globale du prurit [NRS]) dans le groupe traité par le némolizumab par rapport au groupe sous placebo à 12 semaines. Cette même étude a également démontré une amélioration de la qualité de vie et une réduction du nombre de lésions de PN³¹. Actuellement, le némolizumab est évalué dans le cadre d'essais cliniques de phase III.

Le dupilumab est un autre nouveau traitement plus récent qui semble être une option potentiellement efficace pour le PN. Le dupilumab est un anticorps monoclonal qui agit en inhibant l'IL-4 et l'IL-13, deux cytokines pro-inflammatoires connues pour contribuer au prurit. Le dupilumab est plus connu pour le traitement de la dermatite atopique, mais a montré son efficacité dans plusieurs rapports de cas et séries de cas pour améliorer le PN³⁰. Comme le némolizumab, il est également évalué dans des essais cliniques de phase III.

D'autres nouvelles options thérapeutiques sont à l'étude pour le PN, notamment le récepteur bêta de l'oncostatine M, les antagonistes opioïdes et les cannabinoïdes⁷. Le **tableau 2** présente des informations supplémentaires sur certains de ces nouveaux traitements.

| Médicaments | Schéma posologique possible | Efficacité | Autres remarques |
|--|--|---|--|
| Agents oraux | | | |
| Thalidomide | 100 mg, PO par jour | – Nombreuses études démontrant l'efficacité ^{18,19} | <ul style="list-style-type: none"> - Mauvais profil d'innocuité (notamment neuropathie périphérique, tératogénicité, dépression, nausées, vertiges, sédation) – Utilisation peu fréquente – Semblerait agir sur le système nerveux central, et comme immunomodulateur |
| Méthotrexate | 7,5 mg à 20 mg SC toutes les semaines | <ul style="list-style-type: none"> - Études rétrospectives – Une étude menée sur 13 patients a montré une réduction de > 75 % de la surface et de l'indice de sévérité du prurigo nodulaire²⁰ – Une étude menée sur 39 patients a montré une réponse à la maladie de 91 % et de 94 % à 3 mois et 6 mois, respectivement²¹ | <ul style="list-style-type: none"> - Effets indésirables fréquents : nausées, transaminite, symptômes GI – Mode d'action dans le PN inconnu |
| Cyclosporine | 3 à 5 mg/kg/jour | <ul style="list-style-type: none"> - Séries de cas – 19 patients sur 22 ont présenté une amélioration significative avec la cyclosporine, avec un effet maximal après 2 à 3 mois^{22,23} | <ul style="list-style-type: none"> - Il a été avancé qu'elle agit par l'inhibition de l'IL-2 – Néphrotoxicité, risques d'hypertension lors de l'utilisation à long terme |
| Prégabaline | 75 mg/jour | <ul style="list-style-type: none"> - Étude prospective – Réponse complète chez 23 patients sur 30 à 3 mois²⁴ | <ul style="list-style-type: none"> – Module la signalisation neuronale de l'acide gamma-aminobutyrique – Effets indésirables : sédation, maux de tête |
| Gabapentine | 300 mg/jour au début, puis augmentation progressive jusqu'à 900 mg/jour | <ul style="list-style-type: none"> - Étude rétrospective – 4 patients ont présenté une réponse partielle ou complète après 3 à 4 mois²⁵ | <ul style="list-style-type: none"> - Module la signalisation neuronale de l'acide gamma-aminobutyrique – Effet indésirable : sédation |
| Amitriptyline | 10 à 60 mg | <ul style="list-style-type: none"> - Effet bénéfique chez 17 patients atteints de PN²⁶ | <ul style="list-style-type: none"> - Inhibiteur de la monoamine oxydase – Inhibe le recaptage de la norépinéphrine et de la sérotonine – Effet sédatif |
| Inhibiteur de l'ISRS | Paroxétine 10 à 60 mg/jour Fluvoxamine 25 à 150 mg/jour | <ul style="list-style-type: none"> - 17 patients ont présenté une atténuation partielle des lésions, et 14 patients une cicatrisation complète²⁷ | <ul style="list-style-type: none"> - Antidépresseur – Effets indésirables : insomnie, éruptions cutanées, maux de tête, dysfonctionnement sexuel, troubles GI, du SNC, cardiovasculaires |
| Serlopitant | 5 mg/jour | <ul style="list-style-type: none"> - ECRA – 127 patients – Réduction significative sur l'échelle visuelle analogique (EVA) entre le début de l'étude et la 8^e semaine par rapport au placebo à 8 semaines²⁹ | <ul style="list-style-type: none"> - Antagoniste du récepteur de la neurokinine-1 – Cible la substance P – Bien toléré, effets indésirables légers à modérés seulement – À l'étude pour le prurit chronique – Coûteux |
| Médicaments biologiques et nouveaux traitements | | | |
| Dupilumab | 600 mg SC, puis 300 mg SC toutes les semaines | <ul style="list-style-type: none"> - ECRA de phase II de 12 semaines – Étude menée sur 70 patients, montrant une réduction significative sur l'échelle NRS dans le groupe de traitement p/r au groupe sous placebo³¹ | <ul style="list-style-type: none"> - Antagoniste des IL4/IL-13 – Excellent profil d'innocuité – Non approuvé par la FDA et coûteux – Actuellement évalué dans des essais cliniques de phase III |
| Némolizumab | 0,5 mg/kg SC au début de l'étude, à la semaine 4 et à la semaine 8 | <ul style="list-style-type: none"> - ECRA de phase II de 12 semaines – Étude menée sur 70 patients, montrant une réduction significative sur l'échelle NRS dans le groupe de traitement p/r au groupe sous placebo³¹ | <ul style="list-style-type: none"> - Agit comme un antagoniste des récepteurs de l'IL-31, et réduit ainsi l'IL-31 chez les patients atteints de PN – Actuellement évalué dans des essais de phase III – Effets indésirables GI et symptômes MSK |
| Récepteur bêta de l'oncostatine M (OSM) | Anticorps monoclonal KPL-716 (vixarélímab) Dose de charge de 720 mg SC, puis 360 mg toutes les semaines | <ul style="list-style-type: none"> - Données en attente – Le communiqué de presse de Kiniska indique une réduction statistiquement significative sur l'échelle WI-NRS (échelle d'évaluation numérique des pires démangeaisons) à la semaine 8 | <ul style="list-style-type: none"> – Actuellement évalué dans des essais cliniques de phase II – Molécule de signalisation pro-inflammatoire similaire à l'IL-6 |

Tableau 2 : Traitements systémiques pour le PN. PO : par voie orale; SC : sous-cutané; ISRS : inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine; GI : gastro-intestinal; MSK : musculo-squelettique; SNC : système nerveux central; ECRA : étude contrôlée à répartition aléatoire; avec l'aimable autorisation de Daniel Wong, MD, FRCPC

Conclusion

Le PN est une maladie inflammatoire chronique de la peau qui représente souvent un défi sur le plan clinique. Quoique des progrès aient été accomplis ces dernières années dans la compréhension de cette affection et dans le développement de nouveaux agents thérapeutiques, des recherches plus approfondies sur la physiopathologie et les modalités thérapeutiques ciblées sont encore nécessaires pour mieux comprendre le PN.

References :

- Huang AH, Canner JK, Khanna R, Kang S, Kwatra SG. Real-World Prevalence of Prurigo Nodularis and Burden of Associated Diseases. *J Invest Dermatol.* 2020 Feb;140(2):480-483.
- Pereira MP, Hoffmann V, Weisshaar E, et al. Chronic nodular prurigo: clinical profile and burden. A European cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Oct;34(10):2373-2383.
- Williams KA, Huang AH, Betzberg M, Kwatra SG. Prurigo nodularis: Pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Dec; 83 (6):1567-1575.
- Huang AH, Williams KA, Kwatra SG. Prurigo nodularis: Epidemiology and clinical features. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Dec; 83(6):1559-1565.
- Bolognia J, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatology Fourth Edition.* 2017 Oct; Section 2:115
- Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine Eighth Edition.* 2012; Section 4:186.
- Williams KA, Roh YS, Brown I, Sutaria N, Bakhshi P, Choi J, Gabriel S, Chavda R, Kwatra SG Pathophysiology, diagnosis, and pharmacological treatment of prurigo nodularis. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2021 Jan;14(1):67-77.
- Qureshi, A. A., Abate, L. E., Yosipovitch, G., & Friedman, A. J. A Systematic Review of Evidence-Based Treatments for Prurigo Nodularis. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Mar; 80(3):756-764.
- Saraceno R, Chiricozzi A, Nisticò SP, et al. An occlusive dressing containing betamethasone valerate 0.1% for the treatment of prurigo nodularis. *J Dermatolog Treat.* 2010 Nov;21(6):363-6.
- Siepmann D, Lotts T, Blome C, et al. Evaluation of the antipruritic effects of topical pimecrolimus in non-atopic prurigo nodularis: Results of a randomized, hydrocortisone controlled, double-blind phase II trial. *Dermatology.* 2014;227(4):353-360.
- Ständer S, Luger T, Metzke D. Treatment of prurigo nodularis with topical capsaicin. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44(3):471-478.
- Huang AH, Canner JK, Kang S, et al. Analysis of real-world treatment patterns in patients with prurigo nodularis. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Jan;82(1):34-36.
- Stoll DM, Fields JP, King LE. Treatment of Prurigo Nodularis: Use of cryosurgery and intralesional steroids plus lidocaine. *J Derm Surg Onc.* 1983;9(11): 922-924.
- Wong SS, Goh CL. Double-blind, right/left comparison of calcipotriol ointment and betamethasone ointment in the treatment of prurigo nodularis. *Arch Dermatol.* 2000;136:807- 808.
- Hann SK, Cho MY, Park YK. UV treatment of generalized prurigo nodularis. *Int J Dermatol.* 1990 Jul-Aug;29(6):436-7.
- Rombold, S., Lobisch, K., Katzer, K., Grazziotin, T. C., Ring, J., & Eberlein, B. Efficacy of UVA1 phototherapy in 230 patients with various skin diseases. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine.* 2008;24(1):19-23.
- Brennkneijer EEA, Spuls PI, Lindeboom R, Van Der Wal AC, Bos JD, Wolkerstorfer A. Excimer laser vs. clobetasol propionate 0.05% ointment in prurigo form of atopic dermatitis: a randomized controlled trial, a pilot. *Br J Dermatol.* 2010;163: 823-831.
- Andersen TP, Fogh K. Thalidomide in 42 patients with prurigo nodularis. *Dermatology.* 2011;223:107-112.
- Sharma D, Kwatra SG. Thalidomide for the treatment of chronic refractory pruritus. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74:363-369
- Spring P, Gschwind I, Gilliet M. Prurigo nodularis: retrospective study of 13 cases managed with methotrexate. *Clin Exp Dermatol.* 2014;39:468-473.
- Klejtman T, Beylot-Barry M, Joly P, et al. Treatment of prurigo with methotrexate: a multicentre retrospective study of 39 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32:437-440.
- Siepmann D, Luger TA, Stander S. Antipruritic effect of cyclosporine microemulsion in prurigo nodularis: results of a case series. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2008;6:941-946.

23. Wiznia LE, Callahan SW, Cohen DE, Orlow SJ. Rapid improvement of prurigo nodularis with cyclosporine treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78:1209-1211.
24. Mazza M, Guerriero G, Marano G, Janiri L, Bria P, Mazza S. Treatment of prurigo nodularis with pregabalin. *J Clin Pharm Ther*. 2013;38:16-18.
25. Gencoglan G, Inanir I, Gunduz K. Treatment of prurigo nodularis and lichen simplex chronicus with gabapentin. *Derm Therap*. 2010;23(2):194-198.
26. Zalaudek I, Petrillo G, Baldassarre MA, et al. Amitriptyline as therapeutic and not symptomatic approach in the treatment of prurigo nodularis: a pilot study. *G Ital Dermatol Venereol*. 2006;141:433-437.
27. Stander S, Bockenholt B, Schurmeyer-Horst F, et al. Treatment of chronic pruritus with the selective serotonin re-uptake inhibitors paroxetine and fluvoxamine: results of an open-labelled, two-arm proof-of-concept study. *Acta Derm Venereol*. 2009;89:45-51.
28. Jaller J, Yosipovitch G. Successful treatment of epidermal nevus-associated pruritus with topical ketamine/amitriptyline/lidocaine. *Acta Derm Venereol*. 2018;98:121-122
29. Stander S, Kwon P, Luger T. A randomized, double-blind, placebo-controlled, study of the neurokinin-1 receptor (nk1-r) antagonist serloptant in subjects with prurigo nodularis (PN). Paper presented at: American Academy of Dermatology Annual Meeting. March 3-7, 2017;
30. Maredia H, Kwatra SG. Emerging novel therapeutic agents for the treatment of patients with prurigo nodularis. *J Dermatolog Treat*. 2020 Jan; 3;1-4.
31. Stander S, Yosipovitch G, Legat FJ, Lacour JP, Paul C, Narbutt J, Bieber T, Misery L, Wollenberg A, Reich A, Ahmad F, Piketty C. Trial of Nemozumab in Moderate-to-Severe Prurigo Nodularis. *N Engl J Med*. 2020 Feb;382(8):706-716.
32. Stander S, Reinhardt HW, Luger TA. Topical cannabinoid agonists: an effective new possibility for treating chronic pruritus. *Der Hautarzt*. 2006;57:801-807
33. Park B. Nemozumab Gets Breakthrough Therapy Status for Prurigo Nodularis *empr.com*2019 [updated December 9; cited 2021, Aug 25]. Available from: <https://www.empr.com/home/news/nemozumab-gets-breakthrough-therapy-status-forprurigo-nodularis/>
34. <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/breakthrough-therapy>