

Les neuromédiateurs et la peau

Perspectives pour les dermatoses allergiques ?

L. MISERY, D. SCHMITT, A. CLAUDY

RÉSUMÉ

La peau est un organe très riche en cellules immunitaires et en fibres nerveuses. Les neuromédiateurs cutanés semblent jouer un rôle important dans la physiologie cutanée et l'inflammation cutanée. Au cours de dermatoses allergiques telles que la dermatite atopique ou l'urticaire, de nombreuses modifications du système nerveux (densité des fibres nerveuses, concentration et répartition des neuromédiateurs) ont été observées. L'implication des neuromédiateurs dans la pathogénie des phases vasculaire et cellulaire de l'inflammation permet de penser que de nouvelles possibilités thérapeutiques vont bientôt émerger dans les dermatoses allergiques.

MOTS-CLÉS : Neuromédiateurs – Neuropeptides – Allergie – Dermatoses allergiques.

SUMMARY

Neurotransmitters and the skin. Perspectives for allergic dermatoses? – The skin has a high density of immune cells and nerve fibers. Cutaneous neurotransmitters are very important in skin physiology and cutaneous inflammation. In the course of allergic dermatoses, such as atopic dermatitis or urticaria, the cutaneous nervous system is modified (density of nerve fibers, concentration and distribution of neuropeptides). Neurotransmitters are actively involved in the pathogenesis of the vascular and cellular phases of inflammation. These data suggest that agonists and antagonists of neurotransmitters may represent a new and very interesting alternative for the treatment of patients.

KEY-WORDS : Neuromediators – Neuropeptides – Allergy – Allergic dermatoses.

Les neuromédiateurs cutanés interviennent de manière très importante dans la modulation des phénomènes physiologiques et physiopathologiques de l'immunité cutanée, en particulier au cours des dermatoses allergiques [57], à tel point que l'on peut véritablement définir le concept de système neuro-immuno-cutané (SNIC) [36]. Une meilleure connaissance de l'implication des neuromédiateurs cutanés dans les dermatoses allergiques permet d'envisager de nouvelles possibilités thérapeutiques [10].

NEUROMÉDIATEURS CUTANÉS

Une vingtaine de neuromédiateurs ont pour l'instant été mis en évidence dans la peau humaine (tableau I) [35, 57]. La quantité de neuromédiateurs dans la peau est variable en fonction de l'individu, des pathologies et de la localisation. Les concentrations cutanées en neuropeptides vont de 0,10 à 5,5 pmol/g de tissu [15]. Elles sont très variables selon le neuropeptide.

Clinique Dermatologique et Unité INSERM346, Hôpital Édouard-Herriot, Place d'Arsonval, 69437 LYON cedex

Tirés à part : Pr A. Claudy (adresse ci-dessus).

Reçu le 28 janvier 1997.

MISERY L., SCHMITT D., CLAUDY A. – Les neuromédiateurs et la peau. Perspectives pour les dermatoses allergiques ? *Rev. fr. Allergol.*, 1997, 37 (5), 549-555.

Tableau I. - Neuromédiateurs cutanés

<i>I- Neuropeptides</i>	
Substance P (SP)	Neuropeptide Y (NPY)
Vasoactive Intestinal Peptide (VIP)	Peptide Histidine
Isoleucine (PHI)	
Somatostatine	Neurotensine
Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP)	Neurokinines A et B
Gastrin Releasing Peptide (GRP)	Bradykinine
<i>II- Neurohormones</i>	
Melano-Stimulating Hormone (MSH)	
Adreno-Cortico-Trophic Hormone (ACTH)	
Prolactine	
<i>III- Autres neuromédiateurs</i>	
DOPA, dopamine	
Catécholamines (adrénaline, noradrénaline)	
Enképhalines	
Endorphines	
Acétylcholine	

Les neuromédiateurs cutanés sont synthétisés par les fibres nerveuses et les cellules de Merkel mais aussi par les cellules de Langerhans, les kératinocytes, les mélanocytes et toutes les cellules immunitaires (polynucléaires, lymphocytes, monocytes-macrophages et surtout mastocytes) [35, 37].

Les cellules épidermiques possèdent aussi des récepteurs aux neuromédiateurs. Les cellules de Merkel expriment des récepteurs à de nombreux neuromédiateurs [20]. Les kératinocytes ont des récepteurs à la substance P [46], au VIP, au CGRP et au neuropeptide Y [59], au GRP [58] et à l'acétylcholine (muscariniques ou nicotiniques) [26, 27]. Les cellules de Langerhans ont des récepteurs à la substance P [56], au GRP [58] et au CGRP [31]. Il est probable que les cellules de Langerhans expriment des récepteurs pour d'autres neuromédiateurs, comme les monocytes et les macrophages [37]. Des récepteurs à la MSH ont été mis en évidence sur les mélanocytes et les kératinocytes [8] et sont probablement présents sur les cellules de Langerhans [54].

Les neuromédiateurs exercent des effets sur les cellules cutanées. Le plus souvent, cette action passe par l'intermédiaire de récepteurs couplés à la protéine G. Les neuromédiateurs modulent les fonctions de tous les types cellulaires cutanés, qui font donc tous partie du S.N.I.C : cellules endothéliales, cellules musculaires, cellules glandulaires, cellules immunitaires, fibroblastes, cellules épidermiques.

Les neuromédiateurs peuvent être libérés directement au contact des cellules épidermiques et des associations étroites, voire de véritables

connexions ont été décrites entre fibres nerveuses et cellules épidermiques, en particulier cellules de Langerhans [21, 31]

NEUROMÉDIATEURS ET INFLAMMATION CUTANÉE

Les neuromédiateurs sont capables d'induire l'inflammation cutanée et on emploie alors le terme d'inflammation neurogène [17, 45]. La substance P peut induire la vasodilatation, l'extravasation et la dégranulation des mastocytes. Le VIP peut induire la vasodilatation et la dégranulation des mastocytes. Le CGRP est vasodilatateur et a un rôle trophique. La somatostatine peut induire la vasodilatation.

Les neuromédiateurs modulent les fonctions de toutes les cellules immunitaires, en particulier celles des lymphocytes [30] et des cellules dendritiques [37], les deux cellules-clés de la présentation antigénique. L'action de ces molécules peut être inhibitrice ou activatrice selon la cellule considérée, la fonction considérée et le neuromédiateur.

Le rôle des neuromédiateurs dans l'inflammation cutanée est confirmé par la disparition de celle-ci après dénervation traumatique, chirurgicale ou chimique (capsaïcine).

NEUROMÉDIATEURS ET DERMATITE ATOPIQUE

La dermatose allergique pour laquelle le rôle des neuromédiateurs a été le mieux décrit et la dermatite atopique.

Altérations neuro-cutanées

Au cours de la dermatite atopique, le nombre de fibres nerveuses cutanées est augmenté [47]. Il s'agit surtout de fibres sensitives, non myélinisées, de type C, qui ont une sécrétion antidromique de neuromédiateurs (substance P, CGRP).

Le prurit est un des signes cardinaux de la dermatite atopique. Chez les atopiques, la distance de discrimination du prurit entre deux points est plus courte que chez les sujets sains. En revanche, la qualité, l'intensité et la sommation spatiale du prurit induit par l'injection intra-dermique d'histamine sont équivalents [61]. Chez les atopiques anciens, la sensation de prurit induite par l'histamine semble moins forte et associée à une sensation de cuisson. Ces phénomènes semblent liés à

l'intégration centrale de la sensation car la réponse vasculaire à l'histamine (vasodilatation) est identique chez les atopiques et chez les sujets sains [34]. Inversement, l'injection d'acétylcholine induit une réponse vasculaire identique chez les sujets sains et atopiques mais les sujets sains ressentent une douleur alors que les atopiques se plaignent d'un prurit [60]. Les cellules mononucléées sanguines injectées dans la peau de ces patients induisent un prurit alors que ce phénomène n'est pas observé chez les sujets sains [11].

Chez les atopiques, il y a donc augmentation du nombre de fibres nerveuses cutanées et modification de la perception des stimuli cutanés.

Anomalies des neuromédiateurs

Dans la peau normale, une vingtaine de neuromédiateurs sont présents sur les fibres nerveuses, dans le derme ou dans l'épiderme. Chez les atopiques, les fibres nerveuses cutanées n'expriment plus la somatostatine [47]. Elles expriment moins les catécholamines et le neuropeptide Y (NPY) (fibres sympathiques) et plus la substance P, le CGRP (calcitonin-gene-related-peptide) [1] ou le VIP (vasoactive intestinal peptide) [1]. La substance P et le CGRP sont surtout augmentées dans les fibres du derme superficiel alors que le VIP et surtout exprimé dans le derme profond et autour des glandes sudorales [1]. Des cellules épidermiques dendritiques NPY-immunoréactives sont présentes dans la peau atopique et non dans la peau normale [44]. Des cellules dendritiques épidermiques immunoréactives pour le CGRP, la cholecystokinine ou le PHI (peptide histidine-isoleucine) ont parfois été observés [32]. La distribution des cellules dermiques et épidermiques immunoréactives pour la somatostatine, qui sont présentes dans la peau normale, est profondément remaniée dans la dermatite atopique [32]. Le taux de substance P cutanée est diminué alors que celui de VIP est augmenté [18, 48].

Dans le sang, les taux de neuromédiateurs ou de neurohormones peuvent être modifiées. La prolactine est augmentée au moment des poussées [51]. Chez les atopiques graves (dermatite atopique touchant plus de 20 p. cent de la surface corporelle, asthme, score de sévérité élevé), la bêta-endorphine est élevée [23].

Ces modifications des neuromédiateurs peuvent être causes ou conséquences mais apparaissent clairement liées aux sensations de prurit et aux phénomènes inflammatoires. Il n'y a pour l'instant pas de preuve d'une sécrétion périphérique accrue de neuromédiateurs en cas de stress. En revanche, il est désormais certain qu'au cours des dermatoses inflammatoires, les fibres nerveuses

dermiques et épidermiques ont une sécrétion antidromique accrue [17]. Les neuromédiateurs ainsi libérés ont une action pro-inflammatoire : vasodilatation, oedème, attraction et activation des cellules inflammatoires. Parallèlement, l'inflammation favorise l'excrétion de neuromédiateurs.

Anomalies des récepteurs aux neuromédiateurs

Chez les atopiques, il existe des anomalies des récepteurs β -2 adrénergiques. Leur expression à la surface des fibres nerveuses cutanées et des lymphocytes est diminuée [41] et redevient normale après traitement (corticoïdes). Une mutation du gène de ces récepteurs a été montrée dans les kératinocytes et les lymphocytes des atopiques [52].

NEUROMÉDIATEURS ET URTICAIRE

Il existe une forme d'urticaire dont le déterminisme est purement nerveux, sans intervention de mécanismes allergiques : l'urticaire cholinergique. Mais les neuromédiateurs interviennent aussi dans l'urticaire allergique [17, 55]. La libération d'histamine induit la libération de substance P, VIP et acétylcholine par les fibres nerveuses. Ceux-ci sont responsables d'une vasodilatation et d'un oedème localisé, reproduisibles par injection de ces neuromédiateurs et inhibables par dénervation. La substance P peut induire la dégranulation des mastocytes.

Ultra-violets, MSH ET CGRP

Les effets bénéfiques des ultra-violets dans la dermatite atopique semblent s'exercer au moins en partie grâce à la libération de MSH [7] et de CGRP [22]. La MSH peut être produite par les lymphocytes, les cellules de Langerhans, les kératinocytes ou les mélanocytes [7]. Ses effets semblent s'exercer à travers l'action de l'interleukine 10. Elle est donc inhibitrice de l'hypersensibilité de contact [54] et inductrice de tolérance [25].

Le CGRP est un vasodilatateur puissant mais ses propriétés vont bien au-delà. *In vivo*, l'exposition aux ultra-violets induit une diminution de la concentration cutanée en CGRP et l'application topique de CGRP permet de restaurer la capacité de réponse aux haptènes diminuée par les ultra-violets [22]. *In vitro*, le CGRP inhibe la présentation antigénique par les cellules de Langerhans [31], en inhibant l'expression de B7.2 et lapro-

duction d'interleukine 12 et en augmentant celle d'interleukine 10. *In vivo*, les mêmes auteurs [3] ont montré une inhibition de l'hypersensibilité de contact par le CGRP.

LE NERVE GROWTH FACTOR (NGF)

Le NGF est nécessaire au maintien d'une fonction nerveuse périphérique. Le NGF fait partie de la famille des neurotrophines. La présence de NGF est accrue dans les nerfs situés au niveau de lésions inflammatoires cutanées. L'injection de NGF dans la peau de rat reproduit l'inflammation neurogène, le NGF agissant en amont des neuromédiateurs en induisant leur sécrétion [28]. Le pré-traitement avec un anticorps anti-NGF prévient ces modifications. Par ailleurs, la synthèse de SP et de CGRP est stimulée par NGF. La réparation des neuropathies traumatiques est accélérée par le NGF [6]. Le NGF est capable de migrer de l'extrémité terminale d'un neurone sensitif dans le ganglion sensitif postérieur [13]. Ce transport rétrograde peut faciliter l'administration thérapeutique de NGF.

LE MONOXYDE D'AZOTE (NO)

Le monoxyde d'azote est un neuromédiateur qui peut être synthétisé par différents types cellulaires. Il est formé à partir de la L-arginine grâce à la NO synthase (NOS) activée par le calcium [38]. Il existe 3 isoformes de NOS, la NOS neuronale (NOS1), la NOS inductible (NOS2 ou NOSi) et la NOS endothéliale (NOS3). En cas de douleurs ou d'inflammation cutanée, il y a augmentation de l'activité NOS1. La sécrétion de NO semble être concomitante à celle d'autres neuromédiateurs ou la suivre. NO par l'intermédiaire de GMPc est inducteur de TNF α [6].

PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES

Le rôle-clé des neuromédiateurs dans l'inflammation cutanée et dans les dermatoses allergiques conduit à envisager l'utilisation d'agonistes et d'antagonistes des neuromédiateurs dans un but thérapeutique.

Neurotoxiques

La capsaïcine, substance dérivée du poivre, est une neurotoxine qui antagonise les effets des NP en agissant sélectivement sur les neurones nociceptifs [50]. A dose nano ou micromolaire, elle exerce un pouvoir excitateur puissant sur les terminaisons nerveuses sensibles. Après des appli-

cations répétées chez le rat, la peau devient insensible à la capsaïcine (phénomène de tachyphylaxie) et il y a abolition du réflexe d'axone [29]. L'injection sous-cutanée de capsaïcine à des rats nouveaux nés provoque la destruction des fibres C vectrices de la douleur et du prurit. Cette destruction est irréversible et dose-dépendante [29].

Au niveau cellulaire, on décrit trois stades. Au stade I, la capsaïcine entraîne une excitation nerveuse accompagnée du relargage de tachykinines et de CGRP à partir de l'extrémité sensorielle. Au stade II, la capsaïcine annihile la réponse aux stimuli sensoriels et abolit le relargage de NP sans induire de déplétion totale. Au stade III, survient une dégénérescence des neurones sensibles à la capsaïcine avec perte axonale irréversible et atteinte de la corne dorsale.

Le blocage sensitif induit par la capsaïcine s'accompagne d'un influx prolongé d'ions calcium au niveau de l'extrémité terminale des nerfs sensitifs accompagné d'un influx de sodium à travers des canaux activés par la capsaïcine et d'un transfert passif d'ions chlore et d'eau entraînant une souffrance nerveuse par œdème osmotique et une altération des mitochondries [6]. L'application unique de capsaïcine chez l'homme à la concentration de 0,075 p. cent produit une inflammation au site d'application du fait d'une forte libération de SP à l'extrémité neuronale. Lors d'applications répétées, la capsaïcine provoque au contraire une désensibilisation des neurones et un blocage durable de la conduction nerveuse avec déplétion des neurotransmetteurs et notamment de la SP. La capsaïcine agit en se fixant sur un récepteur spécifique situé sur la membrane plasmique des neurones nociceptifs. La capsaïcine n'entraîne aucune altération de la sensibilité tactile ou de la sensibilité au froid. Les modifications entraînées par la capsaïcine sont réversibles chez l'homme en une à deux semaines après l'arrêt du traitement [29].

L'indication principale actuelle de la capsaïcine en pathologie humaine est l'algie post-zostérienne qui peut être diminuée ou abolie chez près de 80 p. cent des patients [4].

L'action de la capsaïcine sur le prurit est moins documentée que son action sur la douleur [42]. Il semble que la capsaïcine puisse, à des concentrations élevées, réduire le prurit secondaire à l'injection d'histamine et améliorer le prurit des hémodialysés [9]. Elle a démontré son efficacité dans le psoriasis, dans la notalgie parasthésique, dans les douleurs post-mastectomie, dans les neuropathies diabétiques, l'urticaire, le prurit anal et le prurigo nodulaire [42]. Elle serait utilisée dans l'eczéma si elle n'était pas irritante dans un premier temps. D'autres dérivés sont en cours d'évaluation.

Le civamide, isomère de la capsaïcine, a de plus grandes propriétés déplétrices donc une plus

grande action antalgique et antiinflammatoire [6]. La résiniferatoxine, autre analogue structurel de la capsaïcine, a une plus forte capacité à ouvrir les canaux à cations et pourrait avoir un intérêt clinique [6].

La capsazepine, analogue structurel de la capsaïcine, est capable de bloquer *in vivo* et *in vitro* l'action anti-nociceptive de la capsaïcine [43]. La capsazepine inhibe également le relargage de CGRP des fibres sensibles chez le cobaye [6].

Tachykinines

L'utilisation à des fins thérapeutiques d'antagonistes de la substance P semble très intéressante. Wallengren et coll. [62] ont démontré que le spantide bloquait également l'induction d'un eczéma de contact au nickel après injection intra-cutanée de SP. Il existe d'autres antagonistes de la SP qui n'ont pas été testés en clinique humaine comme, par exemple, la galanine, NP localisé dans les fibres nerveuses sensorielles cutanées, qui inhibe l'extravasation plasmatique induite par l'injection intradermique de SP [63].

CGRP, VIP, NPY

L'urticaire induite par le CGRP est inhibée grâce au pré-traitement par l'antagoniste H1 chlorpheniramine [49]. Il n'existe pas pour l'instant d'agoniste ou antagoniste du CGRP mais leur mise au point devrait conduire à une recherche clinique rapidement.

Le VIP serait incriminé dans la genèse du prurit. L'inhibition du prurit par la pyrilamine laisse à penser que la réponse au VIP est médiée par l'histamine [19]. Par ailleurs, le VIP peut être relargué par les mastocytes sous l'effet des histamino-libérateurs [12]. Un nouvel antagoniste de VIP a été synthétisé à partir d'un hybride VIP-neurotensine. Cette molécule a la propriété d'inhiber la liaison du VIP aux lymphocytes et pourrait se montrer très efficace [24]. Chez le rat, la CCK induit une diminution du nombre de récepteurs au VIP [33].

Le NP-Y induit une vasoconstriction artériolaire exclusive qui n'est pas antagonisée par les bloqueurs [64]. Il n'y a pas actuellement d'agonistes ou d'antagonistes de NP-Y testés chez l'animal ou chez l'homme.

Protéases

Une autre façon d'antagoniser l'effet des NP est d'activer leurs enzymes de dégradation.

L'inhibition de la NEP (endopeptidase neutre) s'associe à une augmentation de la réponse inflammatoire à l'injection intradermique de SP

ou de capsaïcine [16]. Les glucocorticoïdes augmentent la synthèse de NEP et réduisent l'inflammation neurogène [49]. De même, un recombinant humain de NEP aboutit aux mêmes effets physiologiques. L'augmentation de la dégradation de SP constitue un nouveau mécanisme physiopathologique pour expliquer l'efficacité des glucocorticoïdes dans le psoriasis [39]. L'utilisation d'un recombinant NEP pour supprimer l'inflammation neurogène dans le psoriasis pourrait constituer une nouvelle approche thérapeutique de cette affection.

La chymase et la tryptase ne sont présentes que dans les mastocytes. Le nombre de mastocytes est accru dans les lésions psoriasiques de même que la présence de SP, VIP et CGRP. Par ailleurs, les mastocytes sont surtout en contact avec les fibres nerveuses SP+ et peu avec les fibres VIP+ ou CGRP+. En effet, la tryptase dégrade VIP et CGRP mais pas SP, alors que la chymase, qui clive à la fois SP et VIP, est rapidement inactivée au sein des lésions psoriasiques, ce qui laisse persister essentiellement SP [40].

Autres substances

La doxépine, antidépresseur antihistaminique anticholinergique, prescrite localement ou par voie générale, est efficace dans la dermatite atopique ou l'urticaire [14].

La spiperone, un neuroleptique qui se comporte comme un antagoniste des récepteurs de la dopamine et de la sérotonine, est capable de se lier aux lymphocytes humains et murins et diminue l'hypersensibilité de contact chez la souris notamment après application d'oxazolone ou du DNFB [53]. Les applications locales de spiperone diminuent également de façon significative l'oedème tissulaire et l'infiltration leucocytaire [53].

La sérotonine a démontré une capacité d'action sur les lymphocytes T et les cellules effectrices *in vivo* et *in vitro*. Les agents pharmacologiques qui déplètent ou antagonisent la sérotonine diminuent l'expression de l'immunité cellulaire [35]. La fluoxétine, sérotoninergique, est antiprurigineuse et a une certaine efficacité dans l'eczéma.

EN CONCLUSION

Le clinicien dispose actuellement de peu de substances capables de moduler l'action des NP chez l'homme (capsaïcine, doxépine, fluoxétine). Mais dans un avenir proche, des analogues et/ou antagonistes des NP pourraient constituer des agents thérapeutiques puissants, notamment en pathologie inflammatoire cutanée. Il reste à évaluer le rapport bénéfice/risque de telles substances sur de large cohortes de patients.

RÉFÉRENCES

- Al'Abadie MSK, Senior HJ, Bleehen SS, Gawkrödger DJ. - Neuropeptides and neuronal marker in atopic dermatitis: a quantified immunohistochemical study. *Eur J Dermatol*, 1994, 4, 394-398.
- Almeida A.L.M., Markus R.P., Visconti M.A., Castrucci A.M.L. - Presence of melatonin binding sites in S-91 murine melanoma cells. *Pigment Cell Res*, 1995, 10, 31.
- Asahina A., Hosoi J., Beissert S., Stratigos A., Granstein R.D. - Inhibition of the induction of delayed-type and contact hypersensitivity by calcitonin gene-related peptide. *J. Immunol.*, 1995, 154, 3056-3061.
- Bernstein J.E., Korman N.J., Bickers D.R. - Topical capsaicin treatment of chronic postherpetic neuralgia. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1989, 21, 265-270.
- Bernstein J.E., Philipps S.B., Lawrence J.D., Flynn P.L. - Local effects of capsaicin versus civamide, a novel potent neuropeptide depletor. *J. Invest. Dermatol.*, 1995, 104, 657.
- Besson J.M., Guilbaud G., Ollat H. - Capsaicin sensitivity of primary sensory neurones and its regulation. In: *Peripheral neurons in nociception : physio-pharmacological aspects*. John Libbey Eurotext Press, Paris, 1994, p. 71-87.
- Bhardwaj R.S., Luger T.A. - Proopiomelanocortin production by epidermal cells: evidence for an immune neuroendocrine network in the epidermis. *Arch Dermatol Res*, 1994, 287, 85-90.
- Chakraborty A., Slominski A., Ermak G., Hwang J., Pawelek J. - Ultraviolet B and melanocyte-stimulating hormone (MSH) stimulate mRNA production for α MSH receptors and proopiomelanocortin-derived peptides in mouse melanoma cells and transformed keratinocytes. *J Invest Dermatol*, 1995, 105, 655-659.
- Claudy A. - Les neuropeptides : implications en psycho-dermatologie ? *Cutis et Psyché*, 1995, 1, 8-11.
- Claudy A. - Les neuromédiateurs en dermatologie. Perspectives thérapeutiques. *Path. Biol.*, 1996, 44, 888-894.
- Cremer B., Heimann A., Dippel E., Czarnetzki B.M. - Pruritogenic effects of mitogen-stimulated peripheral blood mononuclear cells in atopic eczema. *Acta Dermatol Venereol*, 1995, 75, 426-428.
- Cutz E., Chan W., Tract N.S. - Release of vasoactive intestinal polypeptide in mast cells by histamine liberators. *Nature*, 1978, 275, 661-662.
- Distefano P.S., Friedman B., Radziejewski C. et al - The neurotrophins BDNF, NT-3 and NGF display distinct patterns of retrograde axonal transport in peripheral and central neurons. *Neuron*, 1992, 8, 983-993.
- Drake LA, Fallon JD, Sober A and the Doxepin Study Group. - Relief of pruritus in patients with atopic dermatitis after treatment with topical doxepin cream. *J Am Acad Dermatol*, 1994, 31, 613-616.
- Eedy D.J., Shaw C., Johnston C.F., Buchanan K.D. - The regional distribution of neuropeptides in human skin as assessed by radioimmunoassay and high-performance liquid chromatography. *Clin Exp Dermatol*, 1994, 19, 463-472.
- Erdos E.G., Skidgel R.A. - Neutral endopeptidase and related regulators of peptide hormones. *FASEB J.*, 1989, 3, 145-151.
- Fantini F., Magnoni C., Pincelli C., Giannetti A. - Neurogenic inflammation and the skin: neural modulation of cutaneous inflammatory reactions. *Eur J Dermatol*, 1995, 5, 349-357.
- Fantini F., Pincelli C., Romuladi P. - Substance P levels are decreased in lesional skin of atopic dermatitis. *Exp Dermatol*, 1992, 1, 126-128.
- Fjellner B., Hagemark B. - Studies on pruritogenic and histamine-releasing effects of some putative peptide neurotransmitters. *Acta Dermatol. Venereol.*, 1981, 61, 245-250.
- Gaudillère A., Misery L. - La cellule de Merkel. *Ann Dermatol Venereol*, 1994, 121, 909-917.
- Gaudillère A., Misery L., Souchier C., Schmitt D., Claudy A. - Intimate association between PGP9.5- positive nerve fibres and Langerhans cells. *Br. J. Dermatol.*, 1996, 135, 343-344.
- Gillardon F., Moll I., Michel S., Benrath J., Weihe E., Zimmermann M. - Calcitonin gene-related peptide and nitric oxide are involved in ultra-violet radiation-induced immunosuppression. *Eur. J. Pharmacol-Environ. Toxic.*, 1995, 293, 395-400.
- Gliniski W., Brodecka H., Gliniska-Ferenz M., Kowalski D. - Increased concentration of beta-endorphin in the sera of patients with severe atopic dermatitis. *Acta Dermatol Venereol*, 1995, 75, 9-11.
- Gozes Y., Brenmann D.E., Fridkin M. - A VIP antagonist distinguishes VIP receptors on spinal cord cells and lymphocytes. *Brain Res.*, 1991, 540, 319-321.
- Grabbe S., Bhardwaj RS, Mahnke K., Simon M.M., Schwarz T., Luger T.A. - Alpha-Melanocyte-Stimulating Hormone induces hapten-specific tolerance in mice. *J. Immunol.*, 1996, 156, 473-478.
- Grando S.A., Zelickson B.D., Kist D.A., Weinshenker D., Bigliarid P.L., Wendel Schaffer-Crabb G., Kennedy W.R., Dahl M.V. - Keratinocyte muscarinic acetylcholine receptors : Immunolocalization and partial characterization. *J Invest Dermatol*, 1995, 104, 95-100.
- Grando S.A., Horton R.M., Pereira E.F.R., Diethelm-Okita B.M., George P.M., Albuquerque E.X., Conti-Fine B.M. - A nicotinic acetylcholine receptor regulating cell adhesion and motility is expressed in human keratinocytes. *J Invest Dermatol*, 1995, 105, 774-781.
- Hanley M.R. - Peptide regulatory factors in the nervous system. *Lancet*, 1989, 17, 1373-1376.
- Holzer P. - Local effector functions of capsaicin-sensitive sensory nerve endings : involvements of tachykinins, calcitonin gene-related peptide, and other neuropeptides. *Neuroscience*, 1988, 24, 739-768.
- Homo-Delarche F., Durant S. - Hormones, neurotransmitters and neuropeptides as modulators of lymphocyte functions. In: *Immunopharmacology of lymphocytes*. M.Rola-Pleszczynski ed, London, Academic Press Limited, 1994, pp. 171-240.
- Hosoi J., Murphy G.F., Egan C.L., Lerner E.A., Grabbe S., Asahina A., Granstein R.D. - Regulation of Langerhans cell function by nerves containing calcitonin gene-related peptide. *Nature*, 1993, 363, 159-163.
- Johansson O, Liu PY, Han SW, Lindberger M, Ljungdahl A, Wahlgen CF. - An immunohistochemical study of neuroactive substances in the skin of atopic dermatitis. *Eur J Dermatol*, 1995, 5, 516-523.
- Katsushima S., Adachi H., Honda T. - Cholecystokinin downregulates receptors for VIP and secretin in rat pancreatic acini. *Am. J. Physiol.*, 1990, 258, G395-G403.
- Koppert W, Heyer G, Handwerker HO. - Atopic eczema and histamine-induced sensations. *Dermatology*, 1996, 192, 227-232.
- Lotti T., Hautmann G., Panconesi E. - Neuropeptides in skin. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1995, 33, 482-496.
- Misery L. - Le système neuro-immuno-cutané. *Path. Biol.*, 1996, 44, 876-884.
- Misery L., Claudy A. - Interactions des neuromédiateurs et neurohormones sur les cellules dendritiques, les monocytes et les macrophages (hors système nerveux central). *Path. Biol.*, 1995, 43, 876-881.
- Moncada S., Palmer R.M., Higgs E.A. - Nitric oxide : physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol. Rev.*, 1991, 43, 109-142.
- Nadel J.A. - Neutral endopeptidase modulates neurogenic inflammation. *Eur. Respir. J.*, 1991, 4, 745-754.
- Naukkarinen A., Harvima I., Aalto M.L., Horsmanheimo M. - Mast cell tryptase and chymase are potential regulators of neurogenic inflammation in psoriatic skin. *Int. J. Dermatol.*, 1994, 33, 361-366.
- Niemeier V, Gieler U, Baerwald C, Kupfer J, Schill WB, Happle R. - Decreased density of beta-adrenergic receptors on peripheral blood mononuclear cells in patients with atopic dermatitis. *Eur J Dermatol*, 1996, 6, 377-380.
- Paul C., Chosidow O., Francès O. - La capsaïcine en dermatologie. *Ann. Dermatol. Venereol.*, 1993, 120, 563-570.
- Perkins M.N., Campbell E.A. - Capsazepine reversal of the antinociceptive action of capsaicin in vivo. *Br. J. Pharmacol.*, 1992, 107, 329-333.
- Pincelli C., Fantini F., Massimi P., Gianetti A. - Neuropeptide Y-like immunoreactivity in Langerhans cells from patients with atopic dermatitis. *J. Neurosci.*, 1990, 51, 219-220.
- Pincelli C., Fantini F., Giannetti A. - Neuropeptides and skin inflammation. *Dermatology*, 1993, 187, 153-158.
- Pincelli C., Fantini F., Giardino L., Zanni M., Calza L., Sevigiani C., Giannetti A. - Autoradiographic detection of substance P receptors in normal and psoriatic skin. *J Invest Dermatol*, 1993, 101, 301-304.

47. Pincelli C, Fantini F, Massimi P, Girolomoni G, Seidarini S, Giannetti A. - Neuropeptides in skin from patients with atopic dermatitis: an immunohistochemical study. *Br J Dermatol*, 1990, 122, 745-750
48. Pincelli C, Fantini F, Romualdi P. - Skin levels of vasoactive intestinal polypeptide in atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res*, 1991, 283, 230-232
49. Piotrowski W., Foreman J.C. - Some effects of calcitonin gene-related peptide in human skin and on histamine release. *Br. J. Dermatol.*, 1986, 114, 37-46.
50. Rumsfield J.A., West D.P. - Topical capsaicin in dermatologic and peripheral pain disorders. *Dicp*, 1991, 25, 381-387.
51. Rupprecht M, Renders U, Koch HU, Hornstein OP. -Twenty-four hour secretion parameter of prolactin in patients with atopic eczema and normal controls. *Eur J Dermatol*, 1993, 3, 495-498.
52. Schallreuter KU, Wei Y, Pittelkow M, Swanson N, Körner C, Lindsey NJ, Wood JM. - Atopic eczema can be associated with a mutation in the beta-adrenoreceptor gene. *J Invest Dermatol*, 1996, 106, 902.
53. Sarpe R.J., Chandrasekar A., Arndt K.A - Inhibition of cutaneous contact hypersensitivity in the mouse with systemic or topical spiperone : topical application of spiperone produces local immunosuppression without inducing systemic neuroleptic effects. *J. Invest. Dermatol.*, 1992, 99, 594-600.
54. Shimizu T., Streilein J.W. - Influence of alpha-melanocyte stimulating hormone on induction of contact hypersensitivity and tolerance. *J Dermatol Sci*, 1994, 8, 187-193.
55. Smith C.H. - Role of neuropeptides in urticaria. *Clin.Exp.Dermatol.*, 1995, 20, 268-269.
56. Staniek V., Misery L., Abello J., Péguet-Navarro J., Doutremepuich J.D., Claudy A., Schmitt D. - Human Langerhans cells express substance P receptors. *Arch Dermatol, Res* (sous presse).
57. Staniek V., Misery L. - Neuromédiateurs en immunobiologie cutanée. *Nouv. Dermatol.*, 1996, 15, 28-33.
58. Staniek V., Misery L., Péguet-Navarro J., Sabido O., Cuber J.C., Dezutter-Dambuyant C., Claudy A., Schmitt D. - Expression of gastrin releasing peptide- receptor in human skin. *Acta Dermatol Venereol*, 1996, 76, 282-286..
59. Takahashi K., Nakanishi S., Imamura S. - Direct effects of cutaneous neuropeptides on adenylyl cyclase activity and proliferation in a keratinocyte cell line : stimulation of cyclic AMP formation by CGRP and VIP/PHM, and inhibition by NPY through G protein-coupled receptors. *J. Invest. Dermatol.*, 1993, 101, 646-651
60. Vogelsang M, Heyer H, Hornstein OP. - Acetylcholine induces different cutaneous sensations in atopic and non-atopic subjects. *Acta Dermatol Venereol*, 1995, 75, 434-436.
61. Wahlgren CF, Ekblom A. - Two-point discrimination of itch in patients with atopic dermatitis and healthy subjects. *Acta Dermatol Venereol*, 1996, 76, 48-51.
62. Wallengren J., Moller H. - Some neuropeptides as modulators of experimental contact allergy. *Contact Dermatitis*, 1988, 19, 351-354.
63. Xu X.J., Hao J.X., Wiesenfeld-Hallin Z. - Spantide II, a novel tachykinin antagonist inhibits plasma extravasation induced by antidromic C-fiber stimulation in rat hindpaw. *Neuroscience*, 1991, 42, 731-737.
64. Zukowska-Grojec Z., Culman J., Kopin I.J. - Nonadrenergic prazosin resistant splanchnic vasoconstriction during immobilization stress in rat : possible role of neuropeptide Y. *Am. J. Physiol.*, 1987, 123, 765-771.



LA SEMAINE DES HÔPITAUX

Rédaction : 31, bd de Latour-Maubourg, 75343 PARIS Cedex 07

Tél. : 01 40 62 64 00 – Télécopie : 01 45 55 69 20

Administration – Abonnements – Publicité : 15, rue Saint-Benoît, 75278 PARIS Cedex 06

Tél. : 01 45 48 42 60 – Télécopie : 01 45 44 81 55

ABONNEMENTS

	France	Étranger
– Individuel	500 F	800 FF
– Collectivités et Institutions	1 940 F	2 490 FF

Les abonnements sont payables au comptant et ne sont mis en service qu'après réception du règlement.

Les chèques bancaires en provenance de l'étranger devront être adressés au compte n° 06511185343 CIC, Montparnasse, PARIS (France).

Checks drawn on banks in countries other than France should be made payable to account number 06511185343 CIC, Montparnasse, PARIS (France).