

BULLETIN
DE LA
SOCIÉTÉ D'ANTHROPOLOGIE
DE LYON

Fondée le 10 Février 1881

TOME QUINZIÈME

1896

LYON
H. GEORG, LIBRAIRE
PASSAGE DE L'HOTEL-DIEU, 36-38

PARIS
MASSON & C^o, LIBRAIRES
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1897

COMMUNICATION

**RÉSISTANCE DE LA PEAU SAINTE A L'ABSORPTION
DES MÉDICAMENTS**

PAR M. GUINARD

Chef des travaux de Physiologie,
Chargé du cours de Thérapeutique générale à l'École Vétérinaire de Lyon.

I

AVANT-PROPOS

Remplacement de l'expression *absorption cutanée*, par celle plus logique de *résistance de la peau à l'absorption*. — La question de la résistance de la peau est encore controversée. — Nécessité d'une entente définitive sur un fait biologique qui doit avoir ses lois.

C'est afin de mettre, dès le début, la question sur son véritable terrain et pour éviter toute équivoque que je déclare vouloir traiter ici non pas de l'absorption des médicaments et des poisons par la peau, mais de la *résistance de la peau saine à la pénétration des médicaments et des poisons*.

C'est ainsi qu'il convient d'aborder ce sujet, car c'est logique et en rapport avec la fonction exacte de la surface cutanée.

Si les physiologistes, expérimentateurs ou classiques avaient adopté cette manière de voir, et, à propos de la physiologie de la peau, s'ils avaient parlé de sa *résistance* à la pénétration plutôt que de son rôle comme organe d'absorption, il y a longtemps qu'on aurait fini par s'entendre sur cette intéressante question.

Aussi, adoptant en cela les idées du professeur Richet, je propose

de remplacer l'expression défectueuse d'absorption épidermique des poisons, dont on se sert toujours dans les classiques, par celle qui sert de titre à ce mémoire. On verra plus loin comment il faut la comprendre.

La résistance de la peau saine à la pénétration des médicaments et des poisons est une de celles qui intéressaient particulièrement le regretté Dujardin-Beaumetz.

C'est sous sa bienveillante inspiration que le plan de cet article a été conçu, il y a près de deux ans, et que je me suis décidé, *malgré le nombre presque incalculable de travaux déjà publiés*, à revenir sur un sujet qui a fait, à plusieurs reprises, l'objet de mes recherches particulières.

D'ailleurs, je ne crois pas qu'on puisse me reprocher de revenir sur une question tranchée et sur laquelle les opinions sont faites.

On ne doit, en effet, considérer qu'une question est définitivement résolue qu'autant qu'on ne voit plus des avis et des faits contradictoires être constamment apportés par des auteurs différents. Or, ce n'est pas le cas pour l'absorption par la peau. Il suffit de présenter un travail ou des expériences qui remettent la question sur le tapis, pour voir immédiatement surgir des opinions contraires.

Les uns sont catégoriques et n'admettent pas cette absorption, tandis que d'autres ont une foule de faits cliniques à opposer pour prouver qu'elle est importante. Il en est cependant qui font des restrictions et qui ne l'admettent que *dans certaines conditions*.

Mais une constatation est déjà assez intéressante à faire, c'est que, comme je l'ai dit ailleurs, parmi les auteurs qui croient encore à l'absorption cutanée, on trouve surtout des cliniciens; tandis qu'au contraire la majorité des expérimentateurs et des physiologistes ne l'admettent pas.

Je ne parle, bien entendu, que des auteurs actuels et je ne m'occupe pas des expériences déjà anciennes, *qui ont été citées trop souvent pour que je ne sois pas autorisé à les négliger un peu dans la rédaction de ce travail*.

Dujardin-Beaumetz, dont l'esprit était éminemment ouvert à la

rigueur du raisonnement scientifique, n'admettait pas l'absorption des médicaments *par l'épiderme intact* et en maints endroits il a exprimé catégoriquement cette manière de voir à laquelle il tenait beaucoup.

On en trouvera la preuve, notamment, dans une série d'articles qu'il a écrits sur l'*Art de formuler*¹ et dans une thèse faite dans son laboratoire, par un de ses élèves, avec l'aide et sous la direction du D^r Bardet².

Cependant, depuis le travail expérimental que j'avais soumis à la Société des Sciences médicales, en juin 1891, et publié dans le *Lyon Médical* de la même année³, aucun mémoire un peu original n'avait paru sur l'absorption cutanée et la question sommeillait, conservant ses partisans et ses adversaires, lorsqu'elle fut remise d'actualité par les travaux publiés sur les effets et l'absorption épidermique du gâfacol; par les recherches de Cathelineau⁴ sur les frictions mercurielles; par les essais de Bourget⁵ sur l'absorption de l'acide salicylique par la peau; enfin par la thèse de Plantier, à laquelle je viens de faire allusion.

Ces divers travaux, qui, interprétés comme nous tâcherons de le faire plus loin, conduisent sur un terrain où il est facile de voir à quoi doit être ramenée l'absorption cutanée, sont pourtant loin d'avoir mis tout le monde d'accord, et il y aurait cependant un très réel intérêt à ce que cet éternel débat fût une bonne fois vidé.

Arrivant après beaucoup d'autres, qui, malgré une haute autorité, n'ont pas eu la chance d'atteindre ce résultat, je ne saurais moi-même avoir la prétention de mieux réussir, mais je voudrais au moins contribuer, pour autant que possible, à provoquer une

¹ *Bulletin général de thérapeutique*, t. CXXIII, p. 3, 1892; t. CXXIV, p. 98, 1893, et t. CXXVI, p. 87, 1894.

² Plantier, *Contribution à l'étude de l'absorption par la peau humaine intacte* (thèse de Paris, juin 1894).

³ L. Guinard et Bouret, Recherches sur l'absorption cutanée des substances médicamenteuses incorporées dans les corps gras (*Lyon médical*, nos 36, 37, 38, 1891).

⁴ *Archives générales de médecine*, juillet et août 1894.

⁵ *Revue médicale de la Suisse romande*, p. 450, 1893.

entente, en montrant ce qui, d'après les données actuelles, paraît être l'expression de la vérité.

Il est en effet inadmissible qu'un fait biologique qui, comme les autres, doit avoir ses lois et ses règles précises, reste aussi longtemps à l'étude et soit présenté dans les classiques avec des interprétations aussi diamétralement opposées que celles que l'on voit encore admettre à propos de l'absorption cutanée. A notre avis pourtant, il n'y a pas deux façons de comprendre les choses, et, en nous basant sur les lois générales de la physiologie et sur la saine logique, nous déclarons que *la peau de l'homme et des mammifères n'est pas faite pour absorber, mais bien, au contraire, pour résister à l'absorption.*

Pourquoi donc alors vouloir passer à côté de ce qui est et parler toujours d'une fonction qui ne doit pas exister, au risque de négliger celle qui précisément est la plus intéressante?

Il ne faut pas d'ailleurs se méprendre sur le but à poursuivre dans une étude comme celle que nous entreprenons, car l'absolutisme en biologie est une absurdité et il est bien certain que, si nous défendons la résistance de la peau aux pénétrations étrangères, nous ne prétendons pas que cette intéressante fonction fasse du tégument externe une barrière infranchissable.

Certes, c'est une barrière qui résiste, qui résiste beaucoup, car elle est faite pour cela, mais, d'une part, elle a des claires-voies pour certains corps, et, d'autre part, on peut amoindrir sa résistance en la plaçant dans des conditions spéciales d'infériorité.

Il faut donc étudier la résistance de la peau saine à la pénétration des médicaments et des poisons, tout en s'intéressant aux circonstances dans lesquelles cette résistance est diminuée ou vaincue.

II

**QUELQUES CONSIDÉRATIONS ANATOMO-PHYSIOLOGIQUES
APPLICABLES
A LA RÉSISTANCE DE LA PEAU A L'ABSORPTION**

L'organisation anatomique du tégument externe démontre sa résistance à l'absorption. — Procédés de défense actifs de l'organisme contre les intoxications pouvant provenir de contacts épidermiques. — De la pénétration de certains médicaments dans les follicules pileux et les glandes sébacées. — Des échanges gazeux qui peuvent se faire à travers l'épiderme et des conditions dans lesquelles ils peuvent se produire.

Sans oser prétendre et poser comme un principe absolu que tout est pour le mieux dans le meilleur des organismes, on peut croire cependant que les appareils et organes sont généralement adaptés, de par leurs dispositions anatomiques et leurs propriétés physiologiques, au rôle qui leur est dévolu.

Or, la peau est avant tout un organe de protection qui, histologiquement et physiologiquement, semble parfaitement adapté à ce rôle essentiel.

Sa couche dermique, de structure complexe et très résistante, est protégée par un épiderme dont les couches superficielles, cornées, sus-jacentes au corps muqueux de Malpighi, sont constituées par des cellules kératinisées, pressées les unes contre les autres, stratifiées en un nombre d'assises plus ou moins considérable, s'aplatissant et se tassant de plus en plus au fur et à mesure qu'on se rapproche de la surface.

Tout dans cette structure indique un organe admirablement constitué pour opposer une barrière aussi résistante que possible aux pénétrations extérieures.

Le tégument externe est un des organes les mieux disposés pour

la *résistance passive* et la défense de l'organisme contre les poisons, les parasites, les traumatismes et la température.

Il a aussi à sa disposition des procédés de défense actifs qu'il trouve dans sa sensibilité et dans les nombreux réflexes vasculaires, sécrétoires, thermogénétiques, etc., dont il est le point de départ.

C'est aussi un organe de sécrétion, mais un organe de *sécrétion excrémentitielle*, c'est-à-dire qu'il y a constamment, au niveau de l'orifice des glandes sébacées et sudoripares, un courant actif de dedans en dehors qui ne doit pas être favorable à l'absorption par ces voies.

Cependant, il est vrai de dire que beaucoup d'auteurs, qui n'admettent pas la pénétration à travers l'épiderme intact et le chorion, voient, dans les follicules pileux et les canaux excréteurs des glandes, des portes toutes ouvertes au cheminement des médicaments et des poisons dans les profondeurs de la peau.

Cette question de la pénétration des substances absorbables dans la gaine des poils et les conduits des glandes a particulièrement occupé M. Aubert, qui croit que l'absorption est pour cela plus facile dans les régions velues que dans les régions glabres.

Il y aurait d'après lui un tiraillement exercé sur les poils au moment de la friction, tiraillement qui produirait des érosions épidermiques favorables à l'absorption.

Parmi les expériences faites par M. Aubert, il en est une qui consiste à rechercher l'absorption de la pilocarpine incorporée à l'axonge. Quand la friction était faite dans un endroit dépourvu de poils, il n'obtenait rien; dans les régions où il existait des poils, la *pénétration* était manifeste.

L'introduction des agents médicamenteux dans les follicules des poils et les glandes sébacées est aussi l'explication à laquelle beaucoup d'auteurs se sont arrêtés pour justifier de l'absorption épidermique du mercure. Furbringer¹ l'a complètement adoptée et pense

¹ Furbringer, Exper. Unters. über die Resorp. und Wirkung des reg. Quecks. der gr. Salbe (*Virchow's Arch.*, Bd. LXXXII, H. III, p. 491-507).

que le mercure émet des vapeurs qui, diffusant dans les follicules et les conduits glandulaires, pénètrent de cette façon dans l'organisme.

Rabuteau¹ et Gubler² admettaient aussi ce mode de pénétration que Fleischer³ et Merget⁴ ont au contraire nié avec autant de conviction.

D'ailleurs, à propos de cette introduction des poisons dans la gaine des poils et les canaux excréteurs des glandes, il est bon de faire remarquer que, ces orifices étant constamment imprégnés de matières grasses et huileuses, on peut croire à une influence quelconque de l'excipient sur la pénétration, qui ne serait alors facile que pour les substances incorporées dans les corps gras.

C'est ce que prétendent du reste certains des auteurs qui croient encore à l'absorption cutanée. Beaucoup d'entre eux ne reconnaissent pas que la peau puisse laisser passer les substances contenues dans un véhicule aqueux, mais admettent que, dans une certaine mesure, les matières actives incorporées aux corps gras peuvent pénétrer avec quelque facilité, arriver au contact des éléments vasculaires superficiels du derme et être absorbées.

Nous verrons plus loin ce qu'il faut penser de cette pénétration des médicaments dans les follicules pileux et les orifices glandulaires par rapport à ce qui, pour nous, constitue l'absorption véritable.

Par conséquent, abstraction faite de cette particularité, nous voyons jusqu'ici que, d'après sa structure et ses propriétés physiologiques, la peau joue un rôle des plus importants et des plus utiles dans la protection et la défense de l'organisme contre la pénétration des poisons extérieurs.

Aussi, avec le professeur Richet, faut-il admettre, comme je

¹ Rabuteau, *Traité élément. de thérap. et pharm.*, 4^e édition, p. 6. 1884.

² Gubler, *Annales de la Société d'hydrol. méd.*, t. IX, p. 201, et *cours de thérapeutique*, Paris, 1880.

³ Fleischer, *Unters. über den Resorptionsvermögen*, Erlangen, 1877.

⁴ Merget, *Action toxique, phys. et thérap. des vapeurs mercurielles*, Bordeaux, 1894.

l'ai dit plus haut, que l'expression d'absorption épidermique des poisons, dont on se sert toujours dans les classiques, est des plus défectueuses, car il vaut mieux parler de la non-absorption par la peau ¹.

Cependant, en plus de ce rôle défensif qu'il remplit au mieux des intérêts de l'organisme, le tégument externe respire : il absorbe de l'oxygène et exhale de l'acide carbonique. Il est vrai que, si cette fonction respiratoire a quelque importance chez certains animaux, elle est particulièrement faible chez les mammifères supérieurs et chez l'homme en particulier, où, comparée aux échanges pulmonaires, elle est insignifiante.

Beaunis estime que la quantité d'oxygène qui pénètre par la peau n'est que le 1/127 de celle qui pénètre par le poumon. On sait aussi que l'acide carbonique exhalé par la surface cutanée est seulement de 6 à 7 grammes par vingt-quatre heures.

D'autre part, il est certain que dans les échanges gazeux qui se font avec l'atmosphère, par la voie cutanée, c'est le mouvement de dedans en dehors, le dégagement de gaz, qui l'emporte de beaucoup sur la pénétration.

Dans un espace non confiné, où l'équilibre de la température ne risque pas de s'établir trop rapidement, la seule chaleur de la peau d'un mammifère qui rayonne constamment, n'est pas favorable à la condensation des corps gazeux et à leur pénétration. On conçoit mal une membrane constamment échauffée et à travers laquelle des gaz s'échappent sans cesse, qui se laisserait aisément traverser par des vapeurs diffusées dans un milieu plus froid.

Quoi qu'il en soit, et si le pouvoir que possède la peau de livrer passage à des gaz n'a pas un intérêt majeur au point de vue des échanges respiratoires, il est utile à rappeler pour expliquer la facilité avec laquelle certains corps capables de dégager des vapeurs, arrivent à s'introduire dans l'organisme en quantité notable.

On verra plus loin quel parti il y a lieu de tirer de cette consta-

¹ Ch. Richet, *Les procédés de défense de l'organisme. — Travaux du laboratoire*, t. III, p. 470, 1895.

tation physiologique pour montrer que dans tout ce qui se passe, même par rapport à l'absorption cutanée, il n'y a rien de contraire aux enseignements de la physiologie générale.

Donc, par sa structure histologique et par ses fonctions, la peau n'est pas faite pour l'absorption ; dans les conditions normales, elle ne se laisse aisément traverser que par des corps gazeux, ce qui est en rapport avec la très faible part qu'elle peut prendre dans les échanges avec l'atmosphère ou plutôt avec le rôle qu'elle joue *dans l'exhalaison des gaz*.

Il nous reste à voir maintenant ce que l'expérimentation et la clinique ont appris relativement à l'absorption cutanée ; c'est ce que nous nous proposons de faire dans les pages suivantes où nous traiterons successivement des principales conditions dans lesquelles la résistance de la peau à l'absorption des médicaments et des poisons se manifeste d'une façon évidente.

Comme complément, nous rechercherons dans quelles circonstances cette résistance est vaincue.

III

**RÉSISTANCE DE LA PEAU A L'ABSORPTION
DES SUBSTANCES FIXES, SOLUBLES DANS L'EAU**

Absorption des corps pulvérulents. — Pénétration de l'iode de potassium. — Expériences de Roussin. — Expériences négatives de Bardet et Plantier. — Les recherches de la plupart des expérimentateurs sont défavorables à la pénétration cutanée des corps pulvérulents. — Exposé de nos recherches personnelles.

Absorption des substances fixes en solutions aqueuses.

— Recherches par immersion totale dans des bains médicamenteux. — Raisons pour lesquelles on pourrait ne pas tenir compte de ces résultats. — 19 auteurs, sur 26, nient l'absorption dans les bains généraux. — Recherches par immersion partielle d'un organe. — 16 auteurs, sur 27, ont constamment observé des résultats négatifs et nient l'absorption dans des bains locaux; 7 ne l'admettent que dans des conditions spéciales; 4 ont apporté des résultats positifs. — Exposé et critique de quelques résultats contradictoires. — Expériences plus récentes de Plantier. — Exposé de nos recherches personnelles. — Expériences de Geley.

L'absorption des substances fixes solubles dans l'eau a été recherchée par un très grand nombre d'auteurs qui, naturellement, sont arrivés à des résultats contradictoires, parce que, dans certains cas, l'intégrité de l'épiderme n'a pas été ménagée; parce que beaucoup de substances, considérées comme fixes et donnant des résultats positifs, rentrent dans la catégorie des corps volatils; parce qu'enfin bien souvent, on n'a pas su faire la part de ce qui pouvait revenir à une muqueuse dans les absorptions constatées.

Quoi qu'il en soit, l'absorption de ces substances a été étudiée : 1° par des applications de poudre; 2° par des applications locales de solutions aqueuses ou par immersion des sujets dans des bains médicamenteux.

A. — Absorption des corps pulvérulents.

En faisant abstraction des expériences faites avec des poudres qui attaquent manifestement l'épiderme; celles de Seguin¹ qui se servait de l'émétique, de Dufay² qui employait l'azotate d'argent, on ne trouve pas de résultats qui permettent de conclure à l'absorption des corps pulvérulents par l'épiderme intact.

Les essais de Roussin³ avec l'iodure de potassium, qui, au premier abord, paraissent les plus démonstratifs, perdent toute importance en face de cette observation, faite depuis longtemps par Rabuteau⁴, rééditée par Gubler⁵ et beaucoup d'autres, que l'iodure de potassium subit au contact de la sueur une décomposition qui conduit à un dégagement d'iode, *corps volatil* dont la pénétration en vapeur peut se faire par les voies respiratoires, peut-être aussi par la peau elle-même.

Pendant cette pénétration des vapeurs d'iode par l'épiderme ne doit pas être bien active puisque, après avoir introduit dans leurs chaussettes 20 grammes d'iodure, ou la même quantité de salicylate de soude finement pulvérisé, et avoir marché ainsi pendant toute une journée, les D^{rs} Bardet, Plantier, Luly et Anguy⁶ ont toujours obtenu des résultats négatifs et n'ont retrouvé du sel dans l'urine que dans un seul cas, *correspondant à un essai où l'épiderme avait perdu son intégrité.*

Les faits cliniques du D^r Renaud⁷, qui dit avoir obtenu des effets

¹ Seguin, *Annales de chimie*, t. XC, p. 185 et t. XCII, p. 46, Paris, 1814.

² Dufay, *Gazette hebdomadaire*, 1867.

³ Roussin, *Recueil de mémoires de méd. chir. et pharm. milit.*, p. 134, 1867.

⁴ Rabuteau, *Société de biologie*, 1868; *Gazette hebdom. de méd. et de chirurg.*, 1869; *Traité élémentaire de thérapeutique*, 4^e édition, p. 6, 1884 et thèse de Warlam, Paris, 1869.

⁵ Gubler, *Cours de thérapeutique*, Paris, 1880.

⁶ In thèse de Plantier, *loc. cit.*

⁷ Renaud, *Société de thérapeutique*, 1894.

thérapeutiques chez des enfants, à l'aide de frictions faites avec de la poudre de quinquina diluée dans un peu d'eau, ne suffisent pas à eux seuls pour entraîner la conviction ; ils sont en présence de résultats négatifs trop nombreux et obtenus dans des conditions expérimentales trop parfaites par rapport aux siennes, pour qu'on leur accorde quelque importance.

Si l'on ajoute à cela que la pénétration des poussières de sel de plomb par la peau saine a été démentie par Tanquerel des Planches¹, Grisolle² et Monnereau³, on ne trouve pas dans la littérature un seul fait inattaquable et démonstratif de l'absorption des substances pulvérulentes par l'épiderme intact.

Voici enfin les quelques essais que j'ai faits moi-même pour achever de me convaincre de la résistance de la barrière épidermique à ce mode particulier de pénétration.

EXPÉRIENCE I. — Homme bien portant, vingt-neuf ans. Après examen minutieux de la peau de l'avant-bras gauche, on étend, en frottant *très légèrement*, pour favoriser l'adhérence, 3 grammes de chlorhydrate de morphine en poudre. La surface est protégée par un enveloppement au *silk protective*.

L'application est maintenue de 7 heures du matin à 10 heures du soir, sans que rien ne permette au sujet de s'apercevoir qu'il a sur le bras de quoi faire dormir 300 individus de sa taille (en supposant l'administration faite par la voie hypodermique).

EXPÉRIENCE II. — Jeune homme, dix-sept ans, en parfaite santé.

Application dans des conditions identiques, d'un gramme de chlorhydrate d'apomorphine cristallisé et finement pulvérisé.

Application conservée quatorze heures, sans le moindre malaise. Avec un agent aussi actif que l'est l'apomorphine, il est bien certain que, si la peau avait absorbé, en quantité même assez faible,

¹ Tanquerel des Planches, *Traité des maladies de plomb ou saturnines*, Paris, 1829.

² Grisolle, *Traité de pathologie interne*, t. II, p. 20, 1865.

³ Monnereau, thèse de Paris, 1853.

quelques manifestations nauséuses n'auraient pas manqué de se produire.

EXPÉRIENCE III. — Homme, vingt-neuf ans. Application, comme précédemment, sur la face palmaire de l'avant-bras gauche, de 2 grammes de sulfate d'atropine en poudre.

Essai continué pendant seize heures et demie, sans que le sujet ait éprouvé le moindre symptôme d'atropinisation, ni sur la sphère pupillaire, ni sur les glandes.

EXPÉRIENCE IV. — Homme, vingt-neuf ans. On renouvelle sur l'avant-bras gauche une application de chlorhydrate de morphine, en poudre (3 grammes). Après un bon enveloppement avec le silk et la toile à pansement, l'application est conservée pendant vingt heures, sans plus d'apparence de pénétration que précédemment.

Ces expériences, faites avec des substances actives dont la pénétration au lieu d'être contrôlée par l'élimination devait se signaler par des effets physiologiques faciles à percevoir et à supprimer dès la première annonce, n'offrent aucun danger.

Plein de confiance en la résistance de la peau et prenant chaque fois la précaution de bien surveiller l'intégrité parfaite de l'épiderme ainsi que l'enveloppement de la région, pour éviter les absorptions étrangères, qui alors eussent été redoutables, j'avais la certitude de leur innocuité.

Elles me paraissent compléter heureusement les essais de Bardet, Plantier, Anguy et Luly.

EXPÉRIENCE V (série). — Mettant à profit le *modus operandi* de Plantier, après vérification minutieuse de l'épiderme des pieds d'un individu, j'ai introduit le matin dans ses chaussettes, 10 grammes de diaphtolate de soude en poudre. Ce sel, qui s'élimine très bien par la voie du rein, est, de plus, très facile à déceler au moyen du perchlorure de fer.

Or l'examen des urines émises le soir, par le sujet, n'a pas permis de retrouver la moindre trace de médicaments.

Cette expérience, répétée six fois sur deux individus différents et dans les mêmes conditions, m'a toujours donné les mêmes résultats négatifs.

Il me semble donc, d'après cela, que si l'on veut prétendre que la peau saine est capable d'absorber les substances fixes solubles qu'on applique en poudre fine à sa surface, elle le fait avec une lenteur telle que, physiologiquement parlant, on est bien en droit de ne pas en tenir compte et de soutenir en somme que ce n'est pas une absorption vraie.

Il est probable que dans les cas d'empoisonnements observés dans ces conditions et attribués à ce mode de pénétration par Tardieu¹, Roussin², Archambault³, Manouvriez⁴, Drouet⁵, etc., l'épiderme n'était pas intact.

On peut également admettre qu'à la suite d'un contact trop prolongé, comme aussi par le fait d'actions mécaniques, assez faciles à comprendre puisqu'il s'agit de particules solides, la couche cornée a été attaquée à la longue, de telle sorte que les poisons dissous dans les sécrétions cutanées ont pu passer à l'absorption.

Mais une pénétration avec effraction quelconque n'est pas une absorption.

B. — Absorption des substances fixes en solutions aqueuses.

Recherches par immersion dans des bains généraux. — On pourrait d'emblée éliminer les expériences se rapportant à la démonstration de l'absorption des substances fixes en solutions

¹ Tardieu, Mémoire sur l'empoisonnement par la coralline (*Bulletin de l'Acad. de méd.*, et *Ann. d'hygiène publique*, t. XXXI, 1869).

² Roussin, Empoisonnement par le vert de Schweinfürth (*Ann. d'hyg.*, Paris, 1867).

³ Archambault, Intoxication saturnine par la poussière de cristal (*Arch. gén. de méd.*, 7^e série, t. XVIII, 1864).

⁴ Manouvriez, thèse de Paris, 1873.

⁵ Drouet, thèse de Paris, 1875.

aqueuses par l'emploi des *bains généraux* : 1° parce que sur une aussi vaste surface on n'est pas sûr d'avoir partout un épiderme intact ; 2° parce qu'il est difficile de faire abstraction d'une pénétration toujours possible par les muqueuses des ouvertures naturelles qui baignent forcément (anus, prépuce, urètre, lèvres de la vulve) ; 3° enfin, parce que pour certaines substances employées, légèrement volatiles à la température du bain, on ne peut pas faire aisément la part de ce qui revient à une pénétration par les voies respiratoires.

D'autre part, ces expériences, dont quelques-unes très anciennes, ont été si souvent citées partout qu'on ne doit vraiment pas les reprendre en détails.

Je vais donc me contenter d'en faire un inventaire succinct, car, malgré les conditions défectueuses de leur réalisation, beaucoup sont d'un grand secours pour la démonstration de la *résistance de la peau à l'absorption*.

Sur 26 auteurs, dont j'ai consulté les travaux, ayant étudié ou expérimenté l'absorption des sels en solutions aqueuses, au moyen des bains généraux, chez l'homme, 19 ont enregistré des résultats absolument négatifs et concluent à la non-pénétration des médicaments à travers l'épiderme intact dans les conditions où ils ont opéré.

Les autres, Seguin¹, Henry², Sereys³, Willemin⁴, Réveil⁵, Kopf⁶ et Aubert, bien qu'admettant l'absorption cutanée, sont loin d'avoir obtenu toujours des résultats positifs, et d'ailleurs, parmi eux, quelques-uns n'ont admis l'absorption que dans des conditions particulières, après lavage et dégraissage de la surface cutanée à l'aide des alcalis (Henry, Kopf) ou après *frictions*, pouvant produire des effractions épidermiques (Aubert).

¹ *Ann. de chimie*, t. XC et XCII, Paris, 1814.

² *Union médicale* et thèse de Paris, 1855.

³ Thèse de Paris, 1862.

⁴ *Arch. gén. de méd.*, 1853 et 1864.

⁵ *Ann. de la Société d'hydrol.*, 1865.

⁶ Kopf, Zur Frage über die Resorption durch die Haut (*Przeegląd Lekarski*, 1887). — Kopf, *Viertelj. f. Dermat. u. Syph.*, 1888.

Quant à Homolle ¹, Poulet ², Duriau ³, Hébert ⁴, Gubler ⁵, Deschamps ⁶, Parisot ⁷, Delore ⁸, de Laurès ⁹, Oré ¹⁰, Demarquay ¹¹, Roussin ¹², Rabuteau ¹³, Scoutetten ¹⁴, Brémond ¹⁵, Passabosc ¹⁶, Amagat ¹⁷, Masse ¹⁸ et Müller ¹⁹, ils sont catégoriques et déclarent qu'on ne doit pas compter sur la pénétration cutanée des sels ²⁰ en solutions aqueuses, par simple immersion totale du corps dans ces solutions, même après deux et trois heures.

On voit par conséquent que presque tous les auteurs qui se sont occupés de la pénétration épidermique des substances fixes en dissolution dans un bain ont apporté des documents précieux en faveur de la résistance vraiment remarquable du tégument externe à l'absorption médicamenteuse et aux intoxications.

Il y a mieux; même les expériences de ceux qui ont fait tous leurs efforts pour démontrer la perméabilité de la peau concourent

¹ *Union médicale*, 1853.

² *C. R. Acad. des sciences*, 1856 et 1861, thèse de Paris, 1855.

³ *Arch. gén. de méd.*, 1856.

⁴ Thèse de Paris, 1861.

⁵ *Ann. de la Société d'hydrol.*, 1863.

⁶ *Revue médicale*, 15 mai 1863, et *C. R. Acad. des sciences*, 1863.

⁷ *Acad. des sciences et Gazette hebdomadaire*, 1863.

⁸ *Acad. des sciences*, 1863.

⁹ *Acad. des sciences*, 1865.

¹⁰ *Dictionnaire de méd. et de chir.*, 1866.

¹¹ *L'Union*, 1867.

¹² *Recueil de mémoires de méd. chir. et pharm. milit.*, 1867.

¹³ *Société de Biol.*, 1868 et *Gazette hebdomadaire*, 1869.

¹⁴ *Lettre aux membres de l'Acad. de méd.*, Metz, 1869.

¹⁵ *Acad. de méd.*, 1870.

¹⁶ *Recueil des mémoires de méd. chir. et pharm. milit.*, 1873.

¹⁷ Thèse de Paris, 1873.

¹⁸ *Dict. encycl. des sciences méd.*, 1886.

¹⁹ *Arch. f. Wissench. u. pract. Chireilkund*, t. XVI.

²⁰ Les substances employées dans les expériences par les divers auteurs sont : le ferrocyanure de potassium, l'iodure de potassium, le chlorhydrate d'ammoniaque, l'azotate de potasse, l'infusion de feuille de belladone, la digitaline, le cyanure de potassium, l'arséniate de soude, le prussiate de potasse, le sulfate de fer, l'atropine et les sels de plomb.

au but précédent, en montrant *avec quelle lenteur et avec quelle difficulté* on parvient à vaincre la barrière cutanée.

C'est à ce résultat qu'est arrivé Hoffmann¹ qui, pour noter des effets appréciables par immersion dans une infusion de feuilles de digitale ou dans une solution de sel marin, a dû prolonger et renouveler les bains pendant plusieurs jours, mettant un intervalle de deux ou trois jours entre chaque bain.

Encore n'est-il pas prouvé que les effets obtenus, dans les conditions où cet auteur s'est placé, soient exclusivement le fait d'une pénétration épidermique. C'est même fort douteux.

Recherches par immersion partielle, bains locaux et applications locales. — L'emploi des bains locaux ou des applications partielles sur une zone bien délimitée de la surface cutanée, éloignée des muqueuses, et dont l'intégrité peut être assez facilement vérifiée, a donné des résultats également contradictoires, mais dont le bilan est pourtant facile à établir.

Sur 27 expérimentateurs ayant recherché si une substance fixe en solution aqueuse, mise en contact avec une partie du tégument, peut vaincre la résistance de celui-ci, 16 ont obtenu des résultats constamment négatifs; 4 ont apporté des faits positifs, qu'ils ont admis sans aucune réserve; 7 ont observé l'absorption dans des conditions spéciales qu'ils signalent eux-mêmes et qui enlèvent à leurs essais la plus grande partie, sinon la totalité de leur valeur, relativement au fait qu'il s'agit de prouver.

Ainsi Röhrig², Obermayer et Paschkis³ les frères Brémond⁴ et Juhl⁵ pulvérisaient les solutions à faire absorber, sur un point de la surface cutanée de l'homme ou des animaux, employant ainsi un procédé des plus favorables à l'introduction simultanée

¹ Hoffmann, *C. R. Acad. des sciences*, 1867.

² *Arch. der Heilkunde*, 1872, et *Die Physiol. der Haut*, Berlin, 1876.

³ *Centralblatt f. klin. Medic.*, t. XII.

⁴ *Absorption cutanée, Expériences et applications*, Paris, 1873.

⁵ Untersuchungen üb. das Resorptionsvermögen d. menschl. Haut f. Zerstäubte Flüssigk (*Arch. f. klin. Medic.*, Bd. XXXV, 1884).

du médicament par les voies respiratoires, cause d'erreur des plus sérieuses.

Il est vrai de dire cependant que Juhl a pris toutes les précautions voulues pour prévenir cette objection et éviter la voie pulmonaire, mais il a compliqué son expérience considérablement en la faisant suivre de manœuvres qui ont bien pu ne pas être étrangères à la pénétration dont il rend la peau seule responsable.

Après la pulvérisation, faite sur les jambes, la surface était à peine essuyée, enduite d'huile, puis enveloppée dans un pansement occlusif, et c'est six heures après, qu'on décelait dans les urines des traces des médicaments (ferrocyanure de potassium, tannin, acide salicylique, salicylate de soude, iodure de potassium) dissous dans le liquide pulvérisé.

Les conclusions de Juhl, en désaccord avec celles d'un grand nombre d'auteurs, sont notamment en contradiction avec les résultats obtenus par Maas¹, Ritter², Fleischer³, von Wittich⁴, Féodorow⁵ qui, opérant cependant dans des conditions semblables, n'ont jamais vu d'absorption.

Réveil⁶ et Kopf⁷ disent avoir observé parfois la pénétration épidermique de certaines substances, mais ils ont bien soin d'ajouter que c'est après lavage préalable du tégument, avec du savon ou du carbonate de soude.

On verra, du reste, qu'il devait y avoir dans leurs expériences d'autres causes d'erreur, car le simple lavage au savon ne nous a pas permis d'obtenir les mêmes résultats.

Il suffit de lire les essais de Dufay⁸ pour être convaincu qu'ils

¹ *Ueber die Resorption fein. Zentaübt. Flüssigk. d. mensch. Haut.* Dissert., Würzburg, 1886.

² *D. Arch. f. klin. Med.*, Band XXXIV.

³ *Untersuchungen über das Resorptionsvermögen*, Erlangen, 1877.

⁴ *Mittheil. a. d. phys. Laboratoire*, Königsberg, 1878.

⁵ Thèse de Saint-Petersbourg, 1885.

⁶ *Loc. cit.*

⁷ *Loc. cit.*

⁸ *Gazette hebdomadaire*, 1867.

ne sauraient en rien avoir la rigueur expérimentale suffisante pour signifier que la peau saine absorbe facilement.

Cet auteur faisait prendre d'abord aux malades un bain tiède, afin de ramollir l'épiderme de la face palmaire des mains; il faisait ensuite verser une cuillerée d'eau contenant 1 gramme de sulfate acide de quinine en dissolution et frotter énergiquement les deux mains l'une contre l'autre, jusqu'à ce que la peau ait absorbé le liquide; j'aurais mieux aimé dire jusqu'à ce que le liquide se soit évaporé.

Schum¹, que l'on a classé dans la catégorie des auteurs qui admettent l'absorption, serait certainement mieux placé dans celle des expérimentateurs qui croient à la résistance de l'épiderme, car de ses recherches il conclut que seules les *substances kératolytiques*, acide phénique, acide salicylique, etc., passent à l'absorption, tandis que l'iodure de potassium, le salicylate de soude, le tanin, la résorcine, etc., qui respectent l'intégrité épidermique ne sont pas résorbés.

Les expériences positives de Séguin² et Collard de Martigny³ sont trop anciennes et ont été trop souvent critiquées par d'autres, pour que j'y revienne à mon tour.

Les recherches de Westrumb⁴ qui, après avoir plongé le train postérieur d'un chien dans une solution de prussiate de potasse et avoir fait prendre à des hommes des pédiluves et des maniluves dans la même solution ou dans une décoction de rhubarbe, dit avoir retrouvé ces éléments non seulement dans l'urine, mais dans le sang, sont plus difficiles à critiquer, car elles paraissent avoir été faites dans des conditions assez irréprochables, moins cependant l'intégrité de l'épiderme qui n'était peut-être pas aussi parfaite qu'il l'eût fallu.

En effet, les expériences de Westrumb ont été contrôlées avec

¹ *Experiment. Beiträge zur Frage der Resorpt. u. der menschl. Haut*, Dissert. Würzburg, 1892.

² *Loc. cit.*

³ *Nouvelle bibliothèque méd. et chir.*, t. II, 1827.

⁴ *Journal des progrès des sciences et inst. méd.*, t. XI, 1828.

beaucoup de soin, notamment par Hébert¹ et par Gubler² qui, même en prolongeant plus que Westrumb la durée des immersions locales (3 et 4 heures au lieu de 2) et se plaçant dans des conditions en apparence plus favorables à l'absorption, ont toujours eu des résultats négatifs.

Dans des essais plus récents, Plantier³ a pris lui-même douze pédiluves d'une heure et demie de durée, de 25 à 35 degrés de température, avec une solution aqueuse de 15 grammes d'antipyrine, ou de salicylate de soude, ou d'iodure de potassium. Chacune de ces trois substances a été expérimentée quatre fois. Après le bain de pieds, on avait toujours soin de laver à l'eau pure, puis d'essuyer les parties baignées.

Dans aucun cas Plantier n'a retrouvé dans ses urines, examinées à plusieurs reprises pendant vingt-quatre heures, le produit employé.

Le professeur Colin⁴ (d'Alfort) a versé lentement sur les lombes d'un cheval, 40 grammes de ferrocyanure de potassium en solution aqueuse et a retrouvé *des traces* de ce sel dans les urines émises après quatre heures et demie.

Dans une autre circonstance, il a étendu, sous le ventre et la poitrine d'un chat, une dissolution de 2 grammes 1/2 de valérianate de strychnine; or, c'est après dix heures seulement que des symptômes d'empoisonnement se sont montrés.

En supposant que dans ces derniers essais il n'y ait pas eu érosions épidermiques, diffusion du sel et du poison et pénétration par une autre voie que la peau, ce qui n'est pas prouvé du tout, étant donné la dose forte d'agent employé, la quantité de véhicule déversée et le mode d'application, on ne peut que conclure à l'énorme résistance du tégument. Mais, je le répète, cette résistance aurait parfaitement pu se montrer beaucoup plus grande encore, si les conditions expérimentales avaient été meilleures.

¹ *Loc. cit.*

² *Loc. cit.*

³ Thèse de Paris, p. 55, 1894.

⁴ *Traité de physiologie comparée des animaux*, 3^e édition, 1888.

Voici les quelques essais que j'ai moi-même entrepris chez l'homme.

EXPÉRIENCE VI. — Après examen minutieux de l'épiderme de l'avant-bras d'un jeune homme, on lui fait au pinceau un badigeonnage avec une solution aqueuse de sulfate d'atropine à 1 0/0. La quantité de solution employée pour cela est de 5 centimètres cubes environ.

Enveloppement au silk, complété par une couche d'ouate maintenue serrée par une bande.

L'application est conservée quatorze heures, sans que le sujet éprouve la moindre modification physiologique, ni du côté de ses glandes, ni du côté de sa pupille.

Je ne me suis pas occupé des actions locales qui ont pu se produire et qui, d'ailleurs, relèvent d'un autre phénomène.

EXPÉRIENCE VII. — Dans des conditions identiques aux précédentes, je fais un badigeonnage sur tout l'avant-bras gauche d'un homme, avec 6 grammes d'une solution de morphine à 4 pour 100, représentant par conséquent un total de 24 centigrammes d'alcaloïde.

Cet essai répété trois fois a toujours été aussi négatif que le précédent.

EXPÉRIENCE VIII. — J'ai déjà dit plus haut que le diaphtol était un des corps les plus faciles à déceler dans les urines, même quand il s'y trouve en très petite proportion.

Dans plusieurs expériences, j'y ai eu recours pour m'assurer du degré de résistance de l'épiderme intact à l'absorption.

En effet, à l'aide du perchlorure de fer qui donne, avec la solution de diaphtol, une belle coloration verte devenant vert noir, et très foncée quand la solution est très concentrée, on peut déceler des quantités très faibles du médicament.

Un autre moyen réussit très bien aussi et je lui accorde même souvent la préférence, car il est très simple. Il consiste à plonger, dans le liquide que l'on suppose devoir renfermer du diaphtol, un

clou en fer ou en acier ; peu à peu on voit la surface métallique noircir et s'entourer d'une zone noire très caractéristique ; si le clou est abandonné ainsi pendant quelque temps, la coloration se fonce peu à peu et bientôt la solution devient complètement d'un noir d'encre.

Cette réaction est d'une sensibilité extrême, elle permet de déceler la présence du diaphtol, même dans les urines qui en contiennent très peu et aussi après large dilution de celles qui en renferment des proportions relativement considérables.

Après avoir pris la précaution de protéger avec des doigts de caoutchouc les extrémités de chaque doigt, qui au pourtour des ongles présentent si fréquemment des excoriations, j'ai fait plonger la main d'un homme dans une solution de diaphtolate de soude à 5 pour 1000. L'immersion était faite jusqu'au milieu de l'avant-bras environ et était prolongée pendant deux heures et deux heures et demie.

Dans ces conditions, l'expérience répétée trois fois a toujours été négative.

Les urines émises à la suite du maniluve et deux heures après ne contenaient pas de diaphtol.

Mais aux expériences précédentes, qui toutes parlent en faveur de la résistance considérable du tégument externe à l'absorption des substances fixes en solutions aqueuses, je ne saurais oublier d'ajouter la longue série d'essais entrepris avec des alcaloïdes nombreux par mon excellent ami le D^r Geley, lorsque nous étudions ensemble les actions périphériques de certains alcaloïdes ou glucosides¹.

¹ L. Guinard et Geley, Régulation de la thermogénèse par l'action cutanée de certains alcaloïdes (*C. R. Acad. des sciences*, 18 juin 1894).

L. Guinard et Geley, Un nouveau mode de régulation de la thermogénèse, mémoire (*Lyon médical*, 1894).

L. Guinard et Geley, Applications périphériques d'alcaloïdes dans le traitement des maladies aiguës à détermination cutanée (*C. R.*, 6 août 1894).

G. Geley, *Des applications périphériques de certains alcaloïdes et glucosides*, thèse de Lyon, juillet 1894).

Après constatation de l'influence évidente et fort remarquable de certaines actions périphériques cutanées sur la régulation de la thermogénèse chez les fébricitants, phénomène absolument en rapport avec le rôle physiologique de la peau dans la régulation normale de la calorification, Geley a recherché quels sont, parmi les alcaloïdes ou les glucosides, à effets locaux probables, ceux qui peuvent mettre en jeu ce système régulateur. A ce point de vue, il a essayé les 18 médicaments suivants :

Cocaïne	Caféine
Morphine	Ethoxycaféine
Cicutine	Théine
Aconitine	Vératrine
Napelline	Helléboréine
Érythrophléine	Digitaline
Solanine	Strophantine
Quinine	Spartéine
Antipyrine	Phénacétine

Ces différents agents ont été employés par Geley dans des conditions qui équivalent à des expériences faites pour prouver la résistance de la peau saine à l'absorption.

Il se servait de solutions aqueuses à 1 pour 20, 1 pour 50 ou 1 pour 100 (on a employé aussi des pommades), dont il versait 5 ou 6 grammes sur un point quelconque du corps, de préférence un membre (peu importe la région pourvu que la peau soit saine et intacte) en étendant la préparation avec un pinceau ou simplement avec la main.

Le badigeonnage fait et la peau bien imprégnée, on recouvrait la région d'une toile imperméable de dimension suffisante pour bien protéger toute la surface médicamentée; on appliquait par-dessus une légère couche de coton et l'on maintenait le tout *par une bande un peu serrée*.

C'est ainsi qu'en se plaçant exactement dans les conditions qu'il a parfaitement indiquées ailleurs, Geley a obtenu chez les fébricitants, par l'action périphérique de la cocaïne, de la solanine, de

l'elléboréine et de la spartéine, des abaissements thermiques d' $1/2$ à 3 degrés et plus ; le chiffre moyen était d'1 degré à 1 degré $1/2$.

Mais ce qu'il y a surtout d'intéressant pour nous dans ces expériences, c'est que les effets qui ont été ainsi enregistrés étaient entièrement liés à des actions périphériques, s'exerçant par la voie des nerfs centripètes sur les centres régulateurs de la thermogénèse.

Dans aucun de ces essais, et actuellement ils sont certainement supérieurs à 200, on n'a jamais vu aucun des alcaloïdes* ou glucosides qui figurent dans le tableau indiqué ci-dessus produire la moindre manifestation générale, pouvant tenir à une pénétration épidermique et à l'absorption.

Les quantités de principes actifs n'étaient certainement pas insuffisantes, puisque, quand on se servait de solutions à 1 pour 20, on n'appliquait pas moins de 20, à 25 centigrammes de médicament sur la peau.

Ces essais ont été complétés parfois par la recherche, d'ailleurs infructueuse, des médicaments dans l'urine des malades dont la température avait baissé.

Je sais parfaitement qu'étant donné la difficulté de ces analyses chimiques et le peu de chance que l'on a de retrouver des doses faibles d'alcaloïde dans les urines, ces recherches ne pouvaient pas avoir une bien grande valeur probante, mais c'était cependant un complément indispensable, surtout à l'adresse de ceux qui auraient cru devoir trouver une objection dans son absence.

Personnellement, j'apprécie que la conviction est entraînée et que la preuve de la résistance épidermique est fournie par cette seule observation, c'est que, quel que soit l'agent étendu sur la peau, Geley n'a jamais observé la moindre manifestation ni le plus léger symptôme qui puissent indiquer une absorption suffisante des poisons.

Cependant, parmi ceux qu'il a essayés, quelques-uns jouissent d'une activité pharmacodynamique incontestable.

En résumé, les faits expérimentaux précédents, joints aux nombreuses recherches faites dans le même sens et avec les mêmes résultats, par un très grand nombre d'auteurs, sont encore des

plus favorables à la résistance physiologique de la peau intacte à la pénétration des substances fixes, solubles dans l'eau.

IV

RÉSISTANCE DE LA PEAU A L'ABSORPTION DES SUBSTANCES FIXES INCORPORÉES DANS LES CORPS GRAS

Raisons qui pourraient plaider en faveur de la pénétration cutanée des corps gras. — Abondance de faits cliniques en opposition avec la plupart des résultats expérimentaux. — Causes d'erreur à éviter. — Travaux se rapportant à l'absorption des corps appliqués sur la peau sous forme de pommades. — Cas particulier de la lanoline. — Expériences d'Adam et Schoumacher chez les animaux. — Recherches de Sobiranski. — Exposé de quelques-unes de nos expériences personnelles.

La présence de l'enduit sébacé normal qui recouvre l'épiderme et les pores cutanés, oblitère l'orifice des glandes, est une des causes pour lesquelles le tégument externe oppose la résistance que nous connaissons maintenant à la pénétration des médicaments et des poisons.

Or, cet enduit sébacé étant miscible aux matières grasses, l'idée a pu venir aux physiologistes et aux thérapeutes d'admettre que, de même qu'un filtre préalablement imprégné d'huile laisse passer isolément ce liquide quand il est mélangé avec l'eau, l'épiderme doit laisser passer les substances incorporées dans les corps gras.

Et, en fait, c'est l'opinion de pas mal d'auteurs qui ne croient pas à la pénétration des substances dissoutes dans l'eau, mais ne font aucune difficulté pour admettre l'absorption des médicaments sous forme d'onguents ou de pommades.

Parfois même la question a paru si simple qu'on n'a pas cru devoir s'en occuper, l'acceptant comme un fait naturel et acquis.

Cependant il n'en est pas ainsi, et quand on voit la chose de plus

près on constate rapidement que les expérimentateurs qui se sont intéressés à l'absorption des médicaments incorporés dans les corps gras sont loin de s'entendre.

C'est encore l'éternel litige entre ceux qui font de la peau une éponge et ceux qui persistent à soutenir qu'elle n'est pas faite pour se laisser aisément pénétrer.

Mais là les plus gros arguments se trouvent aussi du côté de la clinique, qui, en vue d'obtenir des effets locaux et généraux variés, a usé et use si souvent des onguents, des pommades et autres préparations analogues, qu'on s'est cru en droit de trancher le différend en faveur de l'absorption.

Certains cliniciens affectent même de négliger absolument les observations et les recherches physiologiques contraires à cette idée; ils les dédaignent au besoin, disant que, « malgré les dénégations des savants, la médecine populaire a consacré et conservé à travers les âges, et sans se soucier des théories, les *frictions*, les *cataplasmes*, les fomentations, les applications de pommades, etc., etc. »

Il semblerait cependant qu'en cette matière des recherches expérimentales précises, faites dans des conditions aussi rigoureuses que possible, dussent avoir le pas sur l'empirisme et les simples observations cliniques, souvent fort imparfaites.

Il n'en est rien; non pas qu'en clinique les faits ne soient pas raisonnés comme au laboratoire, mais parce que la masse des documents accumulés en faveur de la perméabilité de la peau en impose et paraît hors de toute contestation.

Mais, et c'est là précisément où la clinique devrait raisonner un peu plus, est-il prouvé d'abord que tous les effets obtenus à la suite d'applications locales soient le résultat d'une absorption ?

Cette absorption est-elle toujours indispensable ?

Par les relations nerveuses qu'elle a et par les impressions périphériques que peuvent produire sur elles les applications médicamenteuses, la peau n'est-elle pas capable de devenir le point de départ de modifications à retentissement général sur les grandes fonctions ?

Puis enfin, dans les applications faites en clinique, il importe de s'entendre et de ne pas se servir, pour contester la valeur de la

résistance physiologique de l'épiderme, d'arguments empruntés à des observations où forcément cette résistance devait être vaincue.

Il faut absolument mettre de côté et étudier à part tout ce qui se rapporte à la pénétration des substances capables de dégager des vapeurs à la température du corps ; tout ce qui a trait aux applications de pommades composées de corps irritants ou kératolytiques ; tout ce qui se rapporte aux applications faites avec frictions énergiques et prolongées, etc., etc.

En somme, avant de faire plier et réduire à néant, devant un simple corps gras, cette admirable barrière épidermique, il importe d'abord de bien savoir dans quelles conditions on la met et ce que l'on fait.

J'apprécie donc qu'en face des nombreux faits cliniques qu'on oppose aux « savants » pour leur démontrer que, malgré toutes leurs théories, la peau absorbe les pommades, il faut chercher seulement comment et pourquoi l'épiderme se laisse vaincre.

On arrivera toujours ainsi à trouver une explication logique et certainement on ne conclura pas à la déchéance de lois biologiques qui s'imposent et qui ne perdent leur droit que dans des conditions anormales.

Du reste, si l'on passe en revue quelques-uns des travaux publiés sur l'absorption des substances fixes incorporées dans les corps gras, et si l'on se livre à quelques essais de contrôle, on est vite édifié sur l'idée que l'on doit se faire de cette absorption.

Citation de quelques travaux. — Dès 1860, Deschamps, qui a nié catégoriquement la pénétration cutanée des médicaments par les bains, a admis l'absorption de l'iodure de potassium en pommade à l'axonge¹. Il a reconnu aussi que la pommade à l'iodure de plomb employée en frictions sur l'épigastre n'est pas un médicament inutile².

M. Delore³, qui ne peut pas compter comme un partisan de la

¹ *Bulletin général de thérapeutique*, 1860.

² *Académie de médecine*, 1862.

³ *Loc. cit.*

perméabilité de la peau aux solutions aqueuses et qui s'est occupé également de l'influence des corps gras, a déclaré que, comme véhicules favorables à l'absorption, ils doivent être préférés à tous les autres, ajoutant, comme raisons justificatives, qu'ils permettent de prolonger la *friction, qui est le meilleur mode pour faire pénétrer les médicaments*, à cause de la pression qui l'accompagne toujours.

L'influence favorisante des corps gras est aussi acceptée par Gubler¹, qui voit dans ces excipients des éléments miscibles à l'enduit cutané et capables de passer facilement par imbibition des cellules.

Roussin qui n'avait pu déceler l'iodure de potassium dans ses urines, après avoir pris des bains renfermant de ce sel, en a au contraire trouvé après s'être frictionné avec une pommade iodurée. Naturellement il en a conclu à l'action favorable des excipients gras, mais il a trouvé dans Rabuteau un contradicteur sérieux qui, après avoir répété un très grand nombre de fois les mêmes expériences, *avec des résultats constamment négatifs*, a prétendu que ce sont les acides des graisses, qui rancissent à la longue, et les acides de la sueur, qui, décomposant l'iodure, mettent l'iode en liberté à l'état de vapeurs, vapeurs absorbables par la peau ou par le poulmon.

Muller, que j'ai dû citer aussi comme n'admettant pas l'absorption des substances fixes en solutions aqueuses, a prétendu que l'iodure de potassium et les sels de plomb en pommade sont parfaitement absorbés par la peau, mais à côté de ces résultats favorables, il faut citer les travaux de Fleischer, qui nie formellement toute absorption par simple application d'onguent; de Ritter, de Pfeiffer, qui, au même point de vue, apprécient également que l'emploi des pommades ne peut jamais donner des résultats positifs.

Cependant, lorsque Liebreich eut fait connaître la *lanoline* et eut simplement annoncé que cette graisse diffusait avec une

¹ *Bulletin de la Société de Biologie*, p. 136, 1869, et *Cours de thérapeutique*, p. 175, Paris, 1880.

extrême facilité dans toute l'épaisseur de la couche épidermique, un grand nombre de médecins l'ont employée comme excipient et ont avancé que non seulement elle favorise l'imprégnation des couches superficielles par le médicament (seul fait reconnu par Liebreich), mais encore la pénétration de ce médicament à travers la peau et son absorption consécutive.

Koebner, Katschkowsky, Lassar, Herbig ont apporté à l'appui un certain nombre d'expériences positives.

On a soutenu par exemple qu'il suffisait d'appliquer sur le cuir chevelu une pommade contenant un millième de bichlorure de mercure, pour que la sensation de saveur métallique pût être perçue au bout de quelques minutes.

On a prétendu aussi qu'en faisant des frictions sur la peau du porc et du cadavre humain avec du vermillon mêlé à la lanoline, on peut constater, au microscope, la pénétration du colorant dans les couches les plus profondes du derme et dans le réseau lymphatique (Lassar); on a dit enfin que l'iodure de potassium était, lui aussi, très rapidement absorbé et se retrouvait dans les urines à l'état d'iodure de sodium, quinze minutes après la friction.

Ces résultats semblaient donc indiquer que l'emploi de la lanoline, comme excipient, pouvait permettre une absorption épidermique des médicaments, en quantité suffisante pour obtenir des effets généraux.

Cependant on trouve des avis diamétralement opposés : Ritter et Pfeiffer, dont je parlais plus haut, soutiennent que l'application de toute pommade, même préparée à la lanoline, ne peut pas donner de résultats positifs et favoriser l'absorption.

Gutman ne croit pas davantage à l'influence de la lanoline et Fränkel, après avoir expérimenté sur des malades et sur des sujets bien portants avec des pommades au sublimé, à l'acide salicylique et à l'iodure de potassium, conclut qu'au point de vue de la résorption de ces médicaments par la peau, il n'y a aucun avantage à substituer la lanoline à l'axonge.

M. Aubert va plus loin et déclare que non seulement la lanoline ne favorise pas la pénétration des médicaments par la peau, mais la rend plus incertaine.

Cependant M. Aubert fait une réserve et il admet que si, des divers corps gras, la lanoline est celui qui retarde le plus la pénétration dans les applications simples, c'est en revanche celui qui la favorise le plus *dans les frictions*. Cette supériorité serait due, d'après le même auteur, à la viscosité de la lanoline, « qui permet le tiraillement des surfaces, pouvant aller jusqu'à l'arrachement des poils et produit ainsi les minuscules effractions par où la pénétration s'opère ».

J'aurai à revenir sur cet important travail, quand je serai amené à faire une comparaison entre « pénétration et absorption cutanée », mais en attendant, on peut voir déjà comment on arrive à vaincre la résistance épidermique.

Dans tous les cas, je tiens à insister également sur un fait, c'est que, contrairement à ce qui a été avancé parfois, les expériences de M. Aubert sont loin d'être défavorables à la résistance physiologique du tégument externe à l'absorption ; c'est mal les interpréter que de les interpréter ainsi et on verra plus loin le parti que l'on doit en tirer.

Deux mémoires se rapportant à cette question doivent encore être cités ; ils sont relatifs à des recherches expérimentales faites chez les animaux par Adam et Schoumacher d'une part, par Sobie-ranski d'autre part.

Adam et Schoumacher¹ sont arrivés à conclure : 1° que l'absorption des corps gras par la peau est *réelle*, mais extrêmement faible chez les chiens ; 2° que sur la peau intacte, les pom-mades à la vaseline n'ont pas d'effet général.

J'ai fait ailleurs la critique de ces expériences² auxquelles on peut reprocher non seulement des résultats discordants, les uns par rapport aux autres, mais encore d'avoir été faites dans des conditions expérimentales qui, en quelques points, manquent de toute la rigueur indispensable en pareille matière.

Ainsi il est impossible d'admettre que dans la seule différence de poids se trouve la raison de la mort, à des intervalles hors de pro-

¹ *Recueil de médecine vétérinaire*, décembre 1890.

² *Lyon médical*, juillet et août 1891.

portion, de deux chiens, sur la tête desquels on avait appliqué 2 grammes de chlorhydrate de strychnine incorporés dans l'axonge.

L'un de ces chiens, pesant 15 kg. 600, est mort au bout de vingt-cinq minutes; l'autre, du poids de 36 kg. 500, est mort seulement douze heures après l'application de la même quantité de poison (2 grammes). Encore, pour ce dernier, les auteurs disent-ils ne pas être sûrs qu'il n'y ait pas eu introduction par une autre voie, reconnaissant que 10 milligrammes de leur pommade pouvaient suffire à déterminer la mort de leur sujet par ingestion.

D'un autre côté, MM. Adam et Schoumacher, faisant tondre soigneusement la région destinée à l'application de la pommade, ont cherché à prévoir l'objection qu'on aurait pu trouver dans la possibilité de faire quelques solutions de continuité à la peau, pendant la tonte. Pour cela, ils ont fait intentionnellement une entaille légère sur la tête d'un chien, « entaille assez apparente pour qu'on puisse affirmer qu'il ne peut s'en produire de pareille sans qu'on s'en aperçoive » et sur la région ainsi préparée, ils ont appliqué leur pommade strychninée. Or, la mort n'arriva *qu'au bout de vingt heures*.

Dans ce cas, je ne comprends pas non plus comment il se fait qu'après application de poison sur une « entaille apparente » le sujet ne soit mort qu'au bout de vingt heures, alors que dans d'autres conditions, la peau étant supposée intacte et les doses étant parfois beaucoup plus faibles, les animaux mouraient au bout de vingt minutes, vingt-cinq minutes et douze heures.

Enfin, pourquoi les pommades à la vaseline donnaient-elles toujours des résultats négatifs?

Ceci m'a surpris d'autant plus que, d'après les essais que j'ai faits moi-même, la vaseline s'est présentée comme l'excipient cédant le mieux et le plus rapidement les substances y incorporées.

Je ne crois pas que la différence de composition qui existe entre la vaseline et les matières sébacées qui imprègnent la peau, soit la seule et unique raison de la non-pénétration constatée par MM. Adam et Schoumacher.

Aussi, conformément au principe que je posais plus haut, j'aime

mieux chercher pourquoi, avec l'axonge, ces auteurs ont eu des résultats positifs et, me plaçant dans les conditions de leurs expériences, je remarque d'abord que le point de fusion de l'axonge est inférieur à celui de la vaseline.

Quand une même quantité de l'un et de l'autre de ces corps se trouve soumise à une même température, l'axonge se ramollit plus vite, *s'étend et diffuse plus facilement*. C'est au moins ce que j'ai constaté. De telle sorte que, appliquée sur la tête d'un chien, la pommade à l'axonge doit s'étendre en surface beaucoup mieux que la vaseline; elle peut entraîner le poison et le transporter ainsi jusqu'au contact des muqueuses oculaires ou à portée de la langue de l'animal.

La vaseline, au contraire, serait plus fixe et ne diffuserait pas au loin.

Voici d'ailleurs l'expérience de contrôle que j'ai faite avec le concours de M. Bouret.

Sur la tête de deux chiens j'ai appliqué une égale quantité de deux pommades à l'iodure de potassium, l'une préparée avec l'axonge et l'autre avec la vaseline. A l'aide de réactifs convenables, nous avons recherché concentriquement si le sel s'étendait et diffusait au delà du point d'application.

Ce que j'avais prévu s'est réalisé: l'iodure incorporé dans l'axonge pouvait, au bout de quelques instants, se déceler nettement à quelques centimètres au delà de l'endroit où nous l'avions appliqué; tandis qu'avec la vaseline le résultat était plus douteux. J'ai repris, depuis, cet essai en me servant du ferrocyanure de potassium et j'ai parfaitement constaté la différence qu'il y a entre l'axonge et la vaseline au point de vue de la diffusion en surface.

Je ne veux pas cependant prétendre que, dans ce fait, se trouve l'unique raison des différences constatées par MM. Adam et Schoumacher, mais mon explication m'ayant paru plausible, j'ai simplement cherché à la vérifier.

Les expériences de Sobieranski¹, qui concluent à l'absorption

¹ *Archiv. für experiment. Pathol. und Pharmakol.*, t. XXXI, fasc. 4 et 5, p. 293, 1893.

de l'huile d'olive et de la vaseline à travers la peau, ne me paraissent pas aussi démonstratives que paraît le croire l'auteur.

La peau du ventre, de chiens ou de lapins, était tondue à l'aide de ciseaux ; lavée au savon, puis à l'alcool et à l'éther. On revêtait ensuite l'animal d'une sorte de robe étroite capitonnée d'ouate, à laquelle on l'habituaît avant l'expérience.

Ceci fait, on lui *frictionnait* le ventre avec de la vaseline ou de l'huile d'olive, la friction constituant, d'après ce que semble dire l'auteur, un véritable massage.

Après l'application, l'animal était revêtu de sa robe et réintégré dans sa cage.

Dans ces conditions, et malgré une alimentation abondante, les lapins maigrissaient très rapidement et mouraient.

M. Sobieranski n'a pas pu parvenir à extraire, des organes, de la vaseline en nature, mais il n'en a pas moins admis cependant l'absorption de ce corps gras par l'intermédiaire des glandes sébacées, disant avoir retrouvé, au microscope, des traces de matières colorantes quand la vaseline servant aux frictions était additionnée de bleu de Berlin.

Même résultat avec les lapins frictionnés avec de l'huile d'olive.

Par contre, chez les chiens, on n'a noté ni amaigrissement, ni aucun autre phénomène pathologique.

Et voilà sur quelles expériences M. Sobieranski s'appuie pour déclarer que la surface cutanée absorbe la vaseline et l'huile d'olive ; voilà sur quoi il se base pour ajouter que cette absorption exerce une influence toxique directe sur les organes.

Vraiment il n'y a pas de quoi entraîner la conviction ; d'abord parce que la peau est tondue, lavée au savon, à l'alcool et à l'éther, puis enduite de corps gras avec frictions et massage ; ensuite, parce que chez un animal de petite taille, comme le lapin, une pareille application de corps gras sur une large surface, complétée par un enveloppement ouaté de tout le corps (moins la gueule, l'anus et les quatre membres) me paraît réaliser assez bien certaines expériences très connues, se rapportant à l'action des enduits imperméables.

Et de fait, les symptômes observés chez les lapins par M. Sobie-

ranski pourraient bien, eux aussi, parler en faveur de cette explication.

En somme, je ne prétends pas dire qu'à la suite d'une bonne préparation et d'une application prolongée, la vaseline et l'axonge ne peuvent pas arriver à vaincre la résistance épidermique, mais je crois qu'il ne faut pas en chercher la preuve dans les expériences de M. Sobieranski.

Enfin, pour terminer ces quelques citations, je rappellerai que plusieurs auteurs Unna, Juhl, Ritter, Ingria, Bourget, Ruel, etc., ont signalé l'absorption assez rapide de l'acide salicylique, appliqué sur la peau, incorporé dans un excipient gras, axonge, vaseline, lanoline, huile d'amande douce, glycérolé d'amidon, axonge lanolinée et térébenthinée, huile de ricin, etc.

Ces faits, d'une exactitude absolue, ont été apportés victorieusement comme preuve de la grande perméabilité de la peau ; mais à ce point de vue-là ils ne signifient rien, car il s'agit précisément d'un médicament qui non seulement peut pénétrer à l'état de vapeur (Linossier et Lannois), mais qui, étant kératolytique au premier chef, place la peau dans des conditions telles qu'on ne peut la considérer comme fonctionnant d'une manière physiologique. J'aurai donc à y revenir dans une autre partie de ce travail.

En résumé, si l'on en juge par les travaux, les mémoires et les appréciations que je viens de rapporter, le principe physiologique de la résistance normale de l'épiderme intact à l'absorption n'est en rien amoindri ; même en présence des corps gras, cette résistance est considérable et ne se laisse vaincre que dans des conditions tout à fait spéciales et qui, le plus souvent, ne sont pas des conditions normales.

Voici d'ailleurs un certain nombre de recherches qui me semblent avoir quelque valeur comme complément de démonstration :

Expériences personnelles.

EXPÉRIENCE IX. — Sur la poitrine de deux jeunes gens, on applique en frictionnant *très légèrement* pendant cinq minutes,

pour favoriser l'adhérence, 5 grammes de pommade officinale à l'iodure de potassium. L'application comprend une surface de 30 centimètres carrés environ, qui est ensuite protégée soigneusement par une large bande d'un tissu imperméable appliqué directement et collé sur la peau.

Un quart d'heure après, on commence à recueillir les urines, et on continue cette récolte toutes les cinq minutes pendant les deux premières heures, puis d'heure en heure pendant les dix heures suivantes.

En employant le réactif perchlorure de fer et sulfure de carbone, qui est très sensible, je ne suis pas parvenu à déceler la moindre trace d'iode, pas plus dans l'urine de deux heures que dans celle de dix heures.

EXPÉRIENCE X. — Essai conforme au précédent, mais dans lequel la proportion d'iodure a été augmentée. Les excipients employés sont l'axonge et la lanoline. Les pommades sont faites au quart et on applique 8 grammes de chacune d'elles sur la peau des deux jeunes gens.

Résultat négatif avec toutes les urines de la journée.

EXPÉRIENCE XI. — Dans cette série, nous avons employé des pommades contenant parties égales d'iodure de potassium et d'excipient (lanoline, axonge et vaseline), et appliqué sur trois jeunes gens, 20 grammes de chacune d'elles, avec légère friction de six minutes sur une surface de 60 centimètres environ.

Emploi des mêmes précautions.

Résultat négatif avec toutes les urines de la journée et même du lendemain.

EXPÉRIENCE XII. — Répétition exacte des expériences précédentes; seulement, avant l'application de la pommade, on prend la précaution de laver préalablement la surface à l'eau tiède et au savon, on évite cependant les frictions trop énergiques.

Résultats aussi négatifs que précédemment.

EXPÉRIENCE XIII. — Sur la poitrine de deux jeunes gens, on

étend 10 grammes d'une pommade composée de: diahptol 1 gramme, vaseline 10 grammes. La surface est protégée comme précédemment.

Les urines recueillies toutes les heures, pendant huit heures, sont essayées au perchlorure de fer, et par le procédé du clou; on ne trouve pas trace apparente de diaphtolate.

EXPÉRIENCE XIV. — On renouvelle l'expérience précédente en portant la dose de diaphtol à 2 grammes, et en doublant la surface imprégnée de pommade.

Résultat négatif.

EXPÉRIENCE XV. — Après lavage préalable au savon, on fait une large application circulaire sur tout l'avant-bras gauche d'un jeune homme, avec une pommade composée de :

Chlorhydrate de morphine . . .	2 grammes
Lanoline	10 —

La région bien protégée par un tissu imperméable et un enveloppement ouaté, on laisse ainsi la pommade morphinée sur la peau pendant toute une journée.

Dans ces conditions, il n'y a pas eu le moindre indice que la pénétration ait pu se faire; la région frictionnée n'a pas présenté le moindre engourdissement et, bien entendu, il n'y a pas eu de phénomènes généraux.

Cet essai a été répété deux fois encore, sur deux sujets différents et dans des conditions identiques, toujours avec le même résultat.

EXPÉRIENCE XVI. — Ayant lu, au cours de nos études sur l'apomorphine, que Max Quehl n'avait jamais pu produire de vomissement par application d'un liniment apomorphiné, sur la peau de la face interne des cuisses, j'ai repris ces essais, en préparant une pommade contenant :

Apomorphine cristallisée. . . .	1 gramme
Lanoline	10 —

Sur la peau de l'avant-bras gauche de deux jeunes gens, j'ai

appliqué 5 grammes de cette pommade, en frictionnant *très légèrement*, simplement pour étendre la préparation et favoriser l'adhérence.

Après enveloppement, l'application a été conservée dix heures, sans aucun résultat.

Je n'ai pas été plus heureux que Max Quehl.

EXPÉRIENCE XVII. — Engagé dans ces essais démontrant la résistance de la peau à l'absorption des alcaloïdes, je me suis adressé à des substances plus actives et, me servant de la vaseline comme excipient, j'ai préparé des pommades atropinées, éséринées, strychninées que j'ai appliquées sur la peau, après avoir pris chaque fois *la précaution de surveiller très minutieusement l'intégrité de l'épiderme*.

Dans la première série je me suis fait moi-même une large embrocation sur tout l'avant-bras gauche, avec une quantité de pommade contenant environ 5 décigrammes de sulfate de strychnine. J'ai gardé la préparation durant six heures et, pendant tout ce temps, je n'ai rien ressenti, pas le plus petit trouble indiquant une pénétration du médicament.

Une deuxième fois j'ai renouvelé l'application dans les mêmes conditions, prolongeant la durée du contact pendant dix heures et je ne m'en suis pas plus mal trouvé.

EXPÉRIENCE XVIII. — Un de mes collaborateurs, M. Bouret, s'est appliqué, à deux reprises, la pommade contenant l'atropine, s'étalant chaque fois sur l'avant-bras une quantité de préparation renfermant 5 décigrammes de poison.

Il n'a pas été plus malheureux que moi, car, ayant conservé l'application pendant plus de dix heures, il n'a pas éprouvé le moindre trouble ; pas la plus petite modification pupillaire, aucun effet sur les glandes.

EXPÉRIENCE XIX. — J'ai renouvelé, avec une pommade à l'ésérine, des essais identiques à ceux que j'avais faits sur moi-même avec la strychnine. Je n'en ai pas été plus incommodé.

J'insiste sur cette particularité que dans les expériences précédentes, qui devaient me donner la mesure de la résistance cutanée

à l'absorption et aux intoxications générales, je ne me suis pas occupé des modifications locales que les médicaments (atropine et éserine surtout) peuvent donner par imprégnation et pénétration superficielles.

Je me propose d'y revenir un peu plus loin ; mais il me semble que jusqu'ici on est bien en droit de croire fermement au rôle défensif important de la barrière épidermique, dans la résistance aux pénétrations superficielles toxiques à travers la peau humaine.

Les animaux ne sont pas plus mal partagés.

EXPÉRIENCE XX. — Trois chiens, pesant environ 10 à 12 kilogs sont rasés de près sur le dos à l'aide d'une tondeuse très fine. On est sûr, avec ce procédé, de ne pas produire la moindre solution de continuité et, d'ailleurs, il est facile de s'assurer par un examen minutieux, après la tonte, que l'épiderme ne présente pas d'exco-riation apparente.

Sur les surfaces ainsi préparées on applique sur chaque chien, en frictionnant légèrement pour favoriser l'adhérence, 15 grammes de pommade à la strychnine au $\frac{1}{5}$, soit 3 grammes de poison ; employant, pour chaque animal un excipient différent (axonge, vaseline ou lanoline).

La surface médicamentée est de 120 centimètres environ.

Afin d'éviter les accidents et les absorptions étrangères à la peau on protège d'abord la région avec une large bande de taffetas ciré, qu'on a soin de fixer à la peau en la collant sur les bords avec de la poie fondue ; on complète l'enveloppement avec un carré de toile doublé et solidement cousu, qui entoure absolument le corps de l'animal. Enfin par excès de précaution, une chevillière, convenablement serrée, ferme la gueule de chaque chien, qui est en outre pourvu d'une muselière métallique.

Dans de telles conditions, nous étions bien certains que, si le poison appliqué sur la peau du dos déterminait des effets toxiques, il n'aurait pas suivi une fausse route pour pénétrer dans la circulation. — Mais il n'a pas passé, et les trois chiens, conservés ainsi jusqu'au surlendemain, se sont parfaitement trouvés de ce luxe exagéré de précaution. Les muselières n'étaient enlevées que pour

faire manger la soupe aux sujets d'expérience, qu'on surveillait attentivement pendant ses instants de liberté.

Cependant après quarante-huit heures, chevillères et muselières ont été définitivement enlevées, mais on n'a pas touché aux bandages, qui ont été maintenus en place pendant cinq jours encore.

Même dans ces conditions, les chiens, n'ayant pas pu se lécher, n'ont pas présenté le moindre symptôme d'empoisonnement; ils ont gardé leurs 3 grammes de strychnine sur la peau du dos, sans paraître le moins du monde se douter qu'une épée de Damoclès, sous la forme d'un poison violent, les menaçait en permanence.

Mais la résistance de la peau était certainement plus sûre que celle du crin du tyran Denys et personnellement je n'avais nul souci de la santé et de la vie de mes chiens, que leur épiderme protégeait parfaitement contre la strychnine.

EXPÉRIENCE XXI. — Mais nous ne nous sommes pas contentés de cette première épreuve et nous avons recherché si, sous l'influence d'un bon lavage préalable au savon, la peau deviendrait plus perméable et permettrait le passage du poison.

Sur le dos de trois chiens ainsi préparés, nous avons appliqué 20 grammes de pommade à la strychnine au $1/5$, soit 4 grammes de poison.

Comme précédemment, toutes les précautions ont été prises pour que les sujets ne puissent pas se lécher, et, dans ces conditions, l'expérience a été prolongée pendant trois jours.

Les résultats ont été aussi négatifs que dans la série XX et, ni avec la lanoline, ni avec l'axonge, ni avec la vaseline, l'absorption n'a jamais eu lieu.

Ces deux séries d'expériences, que j'ai faites avec le concours de M. Bouret, méritent je crois d'être rappelées; réalisées dans des conditions qui me paraissent aussi rigoureuses et aussi bonnes qu'elles pouvaient l'être, elles pourraient suffire à elles seules pour affirmer éloquemment la résistance considérable de l'épiderme intact à l'absorption.

EXPÉRIENCE XXII. — Les expériences appartenant à cette série ont été faites chez le lapin. Avec ces animaux, plus peut-être

qu'avec les chiens, il importe de prendre des précautions contre les atteintes de la langue. Malgré une surveillance attentive, mais qui ne peut pas cependant se transformer en une faction ininterrompue de deux et trois jours, les lapins parviennent toujours à lécher les surfaces qu'ils sentent imprégnées d'un corps étranger.

Comme il est difficile de les museler, il faut absolument assurer la protection et l'occlusion parfaite des régions sur lesquelles on applique les pommades.

Dans les deux expériences que nous avons faites, nous avons appliqué 1 gramme de sulfate de strychnine en pommade sur la peau du dos, débarrassée de ses poils et parfaitement saine, de trois lapins.

Surface protégée par un carré de silk, maintenu par une bande de toile solidement cousue et recouvrant complètement la région frictionnée.

C'est dans ces conditions seulement que les sujets ont conservé sur la peau sans accident, pendant deux et trois jours, une dose de poison bien supérieure à celle qui les tue rapidement par une autre voie.

J'insiste sur une particularité qui me paraît avoir une importance, c'est que non seulement il est fréquent de trouver des excoriations sur la peau du dos des lapins, par suite de l'habitude qu'ils ont de se mordre les uns les autres, mais c'est qu'aussi en coupant les poils on a énormément de précautions à prendre pour ne pas léser l'épiderme.

En se plaçant dans de bonnes conditions il est néanmoins facile de démontrer que, même chez le lapin, qui a une peau très fine et très délicate, la barrière épidermique fonctionne parfaitement.

En somme, si, maintenant, nous ajoutons les expériences que je viens de décrire aux travaux et mémoires dont j'ai rendu compte plus haut, nous trouvons des arguments nombreux pour répéter avec plus d'assurance que la résistance physiologique du tégument externe, dans tous les cas où elle peut s'exercer, n'est pas amoindrie par l'emploi des corps gras.

V

**ABSORPTION CUTANÉE DES CORPS GAZEUX, VOLATILS OU
CAPABLES DE DÉGAGER DES VAPEURS DANS LES CONDITIONS
DE LEUR EMPLOI**

L'absorption cutanée des gaz et des vapeurs, reconnue depuis longtemps, n'est pas contestée. — Affirmation du phénomène relativement aux médicaments, dans la *Thérapeutique* de M. Soulier. — L'absorption des corps volatils et la défense de l'organisme contre les intoxications. — Cas particulier du gaiacol. — Guinard et Stourbe démontrent que ce corps est absorbé à l'état de vapeur. — Linossier et Lannois confirment le fait à l'aide d'une expérience plus directe. — Pénétration épidermique de l'acide salicylique. — Expériences anciennes qui la prouvent. — Recherches de Bourget. — L'acide salicylique est un kératolytique. — Linossier et Lannois démontrent que l'acide salicylique est absorbé à l'état de vapeurs.

Dans le second paragraphe de ce travail, j'ai rappelé que physiologiquement le tégument externe se prête fort bien à des échanges gazeux avec l'atmosphère.

C'est une propriété que personne ne conteste et que les expériences de Bichat, Chaussier, Lebkuchner, Collard de Martigny, Chatin, Gerlach, Röhrig, etc., ont depuis longtemps démontrée.

En se mettant rigoureusement à l'abri de l'introduction pulmonaire, on a fait pénétrer à travers la peau, les gaz de la putréfaction (Bichat), l'acide carbonique, l'acide sulfhydrique, l'oxyde de carbone, les vapeurs d'acide cyanhydrique, etc.

Aussi, de ce côté, pas de contradiction, tous les physiologistes et les expérimentateurs sont d'accord et ont seulement constaté que chez les animaux supérieurs, les mammifères notamment, ce pouvoir absorbant n'égale pas celui que l'on observe chez les espèces inférieures, à température basse, les batraciens, les mollusques et autres animaux à peau fine et à échanges gazeux cutanés actifs.

D'après cela, il n'y a pas lieu de douter de la pénétration de toute substance volatile, ou capable de dégager des vapeurs, et il faut admettre l'absorption épidermique des essences, de l'éther, du chloroforme, du sulfure de carbone, de l'iode, etc.

Tous les auteurs précédemment cités et qui, avec raison, se sont faits les défenseurs de la résistance de l'épiderme, reconnaissent l'absorption des gaz et des vapeurs et quelques-uns d'entre eux l'ont affirmé catégoriquement et démontré expérimentalement.

Hébert, Gubler, Rabuteau, Scoutetten, Bouchut, P. Bert, l'ont prouvé directement et il me paraît suffisant de rappeler le fait sans entrer dans plus de développement.

Donc tout médicament, quel qu'il soit, qui, placé sur la peau, peut dégager des vapeurs doit passer facilement à l'absorption, surtout si, par un enveloppement convenable, on s'oppose à la diffusion atmosphérique de ces vapeurs et si on les concentre sur le tégument.

C'est cette conclusion qui se trouve admirablement synthétisée, dans un des plus récents et des meilleurs traités de thérapeutique parus, où elle est exprimée sous la forme suivante :

« De la peau nous dirons seulement ceci : c'est qu'elle paraît ne pouvoir absorber que les gaz et les vapeurs. *Le corpora non agunt nisi soluta*, dont l'inexactitude est certaine, puisque nous avons vu des médicaments agir en dehors de l'absorption, ne concerne que les corps solides en contact avec une surface muqueuse; ils n'auront d'action, disait-on autrefois, que s'ils sont absorbés et ils ne seront absorbés que s'ils sont dissous.

« Vis-à-vis de la surface cutanée, il faut donc modifier le vieil axiome et dire : *Corpora non agunt nisi evaporata*. Rien de plus problématique, de moins prouvé expérimentalement, si la peau est absolument intacte, si l'épiderme a une épaisseur normale, que l'absorption d'une substance quelconque, en solution ou en pommade, étant supposé qu'à la température du corps, ou plutôt à la température où le médicament est employé, il n'émette pas de vapeurs ¹ ».

¹ Henri Soulier, *Traité de thérapeutique et de pharmacologie*, p. 40, Paris, 1891.

Par conséquent, toutes les fois qu'on se trouve en présence d'un médicament qui, appliqué sur la peau, semble passer rapidement ou facilement à l'absorption et produit ainsi des phénomènes généraux, il faut d'abord s'assurer que l'épiderme n'est pas lésé; rechercher si le médicament lui-même n'est pas irritant et s'il n'est pas capable de violenter la résistance physiologique de cet épiderme; enfin il faut voir si le médicament émet des vapeurs à la température où il est employé ou bien encore si, dans les mêmes conditions, il ne peut être modifié et aboutir au dégagement d'un composant volatil.

On trouvera toujours la clef de l'exception dans l'une ou l'autre de ces particularités, et nous voyons qu'en somme on est toujours ramené à la constatation de faits constamment en rapport avec la physiologie et les propriétés normales des organes.

La peau peut absorber des gaz et des vapeurs, parce que normalement ces échanges sont en rapport avec une de ces fonctions physiologiques.

Mais cependant, par suite de cette propriété de la peau et au point de vue de sa propre défense contre les intoxications, l'organisme perd-il le bénéfice des avantages qu'il trouve, d'autre part, dans la résistance de l'épiderme à la pénétration des solides et des liquides ?

Certainément non, car, comme l'a dit M. le professeur Richet, « le plus souvent les dangereux poisons ne sont pas les gaz ».

De plus, dans les conditions ordinaires des empoisonnements par les corps gazeux, c'est surtout par les voies respiratoires qu'ils pénètrent, et, de ce côté l'organisme a d'autres moyens de protection.

Enfin, tout en lui accordant une certaine valeur, il importe de remarquer que, dans les conditions ordinaires, l'absorption cutanée des gaz n'est pas, chez les mammifères, si facile et si rapide qu'elle puisse à elle seule constituer un danger.

En effet, pour les raisons que nous avons déjà indiquées plus haut, le mouvement gazeux de dehors en dedans est loin d'être favorisé. Bien au contraire, la température même de la peau écarte les gaz et les vapeurs, de telle sorte que la défense de

l'organisme contre les poisons volatils est de ce chef parfaitement assurée.

Ce n'est, en somme, que dans des conditions toutes spéciales que la pénétration cutanée des vapeurs peut se faire aisément. On l'observe surtout dans un espace confiné où l'équilibre de la température peut facilement s'établir et où les gaz peuvent se trouver en proportion suffisante pour avoir avec le tégument externe un contact forcé et prolongé.

Ainsi, dans le cas particulier des applications cutanées de médicaments volatils, on assure leur absorption en *pratiquant un enveloppement de la région*. Sans cet enveloppement imperméable, qui assure le mouvement de dehors en dedans, les vapeurs dégagées diffusent dans l'atmosphère et ne traversent pas ou difficilement l'épiderme, lequel, par sa température propre, les éloigne encore de lui.

Mais, même parmi les corps volatils, il est intéressant de remarquer que ce ne sont pas ceux dont les vapeurs sont le plus facilement diffusibles et dont le point d'ébullition est le moins élevé qui pénètrent le mieux à travers la peau; par le fait même de leur diffusibilité plus grande, ces vapeurs échappent beaucoup mieux à la pénétration épidermique, et, quand d'ailleurs elles pénètrent dans le milieu intérieur, elles en sont rapidement éliminées par la voie du poumon.

Au contraire, suivant une remarque déjà inscrite dans le mémoire de MM. Linossier et Lannois, ce sont les corps qui émettent des vapeurs *faiblement diffusibles*, dès la température ordinaire qui sont dans les conditions les meilleures pour être absorbés par la peau. En effet, leurs vapeurs, dégagées lentement et constamment, restent en contact avec l'épiderme qui les absorbe presque au fur et à mesure de leur production.

De telle sorte que, à la qualité d'être volatiles, les substances que la peau peut absorber facilement doivent joindre celle de dégager, à basse température, des vapeurs peu diffusibles et non irritantes.

Les badigeonnages de gaïacol et l'absorption cutanée.

Lorsque, pour la première fois, Sciolla¹ eut fait connaître les effets antipyrétiques que l'on obtient à la suite d'un simple badigeonnage épidermique de gaïacol, il les expliqua en admettant une absorption cutanée rapide, dont les conséquences seraient semblables à celles que produirait l'administration du même médicament par la bouche ou en lavements.

M. Bard², à qui revient l'honneur d'avoir vulgarisé ces badigeonnages en France, fut très éclectique, relativement à leur mécanisme, mais n'hésita pas cependant à dire que l'absorption du gaïacol lui paraissait incontestable.

Par contre, M Lannois³, se basant sur la comparaison des effets qu'il obtenait avec le gaïacol, en lavements et en badigeonnages, s'est, dès le début, déclaré en faveur de l'absorption de ce corps par la peau.

C'est alors que j'ai entrepris une série d'expériences, dont les résultats, communiqués d'abord à la Société des Sciences médicales de Lyon, ont été publiés, *in extenso*, dans le *Bulletin général de thérapeutique* du 30 octobre 1893.

Ce sont ces expériences qui, concordant toutes vers un même résultat, m'ont fait admettre le principe de la *régulation de la thermogénèse par des actions médicamenteuses périphériques*.

Ce principe, dont l'exactitude a été confirmée dans la suite par d'autres essais, ressortait avec tant de netteté de mes expériences sur le gaïacol; il est tellement en rapport avec la physiologie de la peau et les faits cliniques observés, que je l'ai adopté d'abord à l'exclusion de toute autre explication, pour faire comprendre le mécanisme suivant lequel les badigeonnages épidermiques de gaïacol baissent la température.

¹ Voir *Semaine médicale*, 8 avril 1893.

² *Société des sciences médicales de Lyon*, 3 mai 1893, et *Lyon médical*, p. 137, 1893.

³ *Société des sciences médicales de Lyon*, 21 et 28 juin 1893.

J'ai donc soutenu au début, et avec trop d'exclusivisme, que le gaïacol agit sur les centres de la thermogénèse par excitation des terminaisons nerveuses périphériques, et par voie réflexe sur les grandes fonctions, suivant un mécanisme analogue à celui qui fonctionne normalement dans la mise en jeu du système régulateur de la chaleur animale.

J'ai dit et démontré qu'il fallait voir, dans ce mode tout particulier d'agir des applications épidermiques, des faits à rapprocher de ceux qu'ont étudiés Mantegazza, Heidenhain, Neumann, Röhrig, Kaufmann, Besson, Guinard, etc., à propos des conséquences des irritations cutanées sur la température du corps.

MM. Mayet ¹, Aubert ² et Weill ³ ont adopté cette manière de voir, qui a du reste été confirmée depuis par les recherches de Védrine ⁴, par les expériences fort remarquables de Courmont et Nicolas ⁵, par les travaux que j'ai publiés en collaboration avec Geley ⁶ et avec Stourbe ⁷.

Quant à l'influence de l'absorption, elle me paraissait alors des plus négligeables et cela avec d'autant plus de raison qu'une série d'expériences chimiques, faites, *je l'ai reconnu ensuite*, dans des conditions défectueuses, ne m'avaient pas permis de retrouver le gaïacol dans les urines de sujets soumis aux badigeonnages.

Tandis que je continuais à nier l'absorption cutanée du gaïacol, dans les conditions de rapidité où on la présentait, Saillet ⁸,

¹ *Société des sciences médicales de Lyon*, 21 juin 1893.

² *Id.*, 28 juin 1893.

³ *Id.*, 28 juin 1893.

⁴ Thèse de Lyon, 1893.

⁵ Courmont et Nicolas, Traitement de la tuberculose expérimentale par les badigeonnages cutanés de gaïacol (*Congrès de médecine interne*, octobre 1894).

⁶ L. Guinard et Geley, *Régulation de la thermogénèse par l'action cutanée de certains alcaloïdes et glucosides*, loc. cit.

⁷ L. Guinard et Stourbe, Les badigeonnages de gaïacol et l'absorption cutanée (*Société des sciences médicales*, 17 janvier 1894 et *Bulletin de la Société de Biologie*, 24 février 1894).

⁸ *Bulletin général de thérapeutique*, 30 novembre 1893.

Lannois ¹, Maragliano ², Devoto ³, Federici ⁴, Desplats ⁵, Moissy ⁶, etc., apportaient des arguments en sa faveur.

Parmi ces auteurs, le D^r Saillet, en particulier, revendiquait la priorité, relativement à la démonstration directe de l'absorption des produits créosotés par la peau et voulait bien attirer spécialement mon attention sur un travail publié par lui, travail qui m'avait échappé et dans lequel il indiquait très exactement le procédé à suivre pour retrouver le gaïacol dans les urines ⁷.

Je n'ai pas hésité alors à reprendre les expériences que j'avais faites et qui m'avaient conduit à nier l'existence du gaïacol dans les urines, parce que certainement (je l'ai vu ensuite) je me servais d'une méthode imparfaite.

Nous conformant scrupuleusement aux indications de M. Saillet nous avons fait, avec M. Stourbe, une série nombreuse d'essais et d'analyses qui m'ont amené à rectifier du tout au tout ma manière de voir relativement à l'absorption cutanée du gaïacol.

Nous n'avons pas attendu d'être devancés par qui que ce soit pour faire connaître nos conclusions nouvelles, et dès le 17 janvier 1894, je reconnaissais spontanément que le gaïacol est rapidement absorbé par la peau, en démontrant, en même temps, que cette constatation n'était pas en opposition et ne ruinait pas le *mécanisme nerveux* qui ressortait de mes expériences antérieures; les deux actions pouvant fort bien exister ensemble, même en accordant une part prépondérante aux conséquences de l'absorption.

Dans ce même travail, publié en collaboration avec M. Stourbe, nous ne nous sommes pas contentés de prouver directement la pénétration du gaïacol à travers la peau et sa présence dans

¹ *Loc. cit.*

² *R. A. med. clin. di Genova*, 1893.

³ *Cronica della Clinica medica di Genova*, 1893.

⁴ *Id.*, 1893.

⁵ *Journal des sciences médicales de Lille*, 6 et 13 janvier 1894.

⁶ Thèse de Paris, avril 1894.

⁷ Saillet, Recherches au sujet de l'élimination de la créosote par les urines (*Bulletin général de thérapeutique*, t. CXXII, p. 366, 1892.)

l'urine (détectée par la méthode de SAILLET), mais nous avons recherché le pourquoi de cette exception faite par l'épiderme en faveur de ce médicament.

Or le gaiacol émet des vapeurs ; il est facile de s'en rendre compte en répétant avec lui, comme je l'ai fait, l'expérience très simple qui a permis à Merget de détecter les vapeurs mercurielles. C'est de plus un corps très pénétrant qui imprègne facilement les tissus poreux et qui diffuse très bien.

On peut trouver aussi une *démonstration suffisante* de son mécanisme d'absorption dans les conditions expérimentales suivantes :

Toutes les fois que le gaiacol est appliqué sur une partie quelconque du corps, on le retrouve en proportion notable dans les urines, *dans tous les cas où on prend la précaution de recouvrir la région d'une toile imperméable et de l'envelopper soigneusement.*

Au contraire, si, après le badigeonnage, la surface médicalementée n'est pas enveloppée et protégée contre l'évaporation, les proportions de gaiacol que l'on peut détecter dans les urines, même après trois heures, sont excessivement faibles.

Ces expériences, que nous avons répétées plusieurs fois, semblent démontrer que la présence de l'enveloppe imperméable, que l'on applique habituellement sur les régions badigeonnées, a pour effet de s'opposer surtout au dégagement des vapeurs de gaiacol, lesquelles, maintenues ainsi au contact de la surface épidermique, peuvent pénétrer en plus grande quantité.

De ces recherches nous avons naturellement conclu : 1° que le gaiacol peut pénétrer à travers l'épiderme ; 2° que cette pénétration est le résultat d'une absorption de vapeurs ; 3° que l'enveloppement de la région, en maintenant ces vapeurs au contact, augmente la proportion de médicament dans l'urine, et exagère la sensation de chaleur qu'il produit sur les extrémités digitées et sur la main ; 4° enfin, que c'est probablement dans la même explication, qu'il faut rechercher la cause des différences que l'on obtient dans les effets antipyrétiques, suivant que l'on enveloppe la région badigeonnée, ou qu'on la laisse à découvert.

Voilà ce que nous annonçons à la Société des Sciences médicales de Lyon, le 17 janvier 1894.

A la suite de notre communication, MM. Linossier et Lannois apportaient des résultats confirmatifs de nos conclusions, et, à la séance du 3 février 1894 de la Société de Biologie, ils présentaient une note dans laquelle ils rendaient compte de leurs analyses et de leurs dosages.

De plus, estimant que notre affirmation relative à la pénétration exclusive du gaiacol à l'état de vapeur pouvait être vérifiée d'une façon plus directe, MM. Linossier et Lannois ont fait de leur côté des expériences, en vue de prouver ce mode d'absorption ¹.

Ils ont enveloppé le bras d'un sujet d'un double manchon en toile métallique. Les deux cylindres concentriques qui le constituaient étaient distants d'un centimètre. Sur le cylindre extérieur, ils ont appliqué des bandes de toile, sur lesquelles ils ont réparti, aussi également que possible, 10 grammes de gaiacol. Le médicament était ainsi en tous points éloigné de la peau, au moins d'un centimètre, et le tout fut protégé par un sac de caoutchouc lié autour du bras. La ligature, peu serrée, fut enveloppée d'une bande, recouverte elle-même de taffetas imperméable. De cette manière, aucune trace de gaiacol ne pouvait diffuser dans l'atmosphère et pénétrer par le poumon. Les urines furent recueillies toutes les heures, pendant huit heures, et le gaiacol fut dosé. Or, dans ces conditions et en l'absence de tout contact direct du gaiacol avec l'épiderme, on le retrouva en quantité assez notable dans les urines.

C'est à l'aide de cette expérience fort probante, j'ai hâte de le reconnaître, que MM. Linossier et Lannois ont confirmé nos conclusions et démontré à leur tour que le gaiacol est absorbé par la peau à l'état de vapeurs.

On trouvera peut-être que j'ai insisté plus que de raison sur le mécanisme d'absorption du gaiacol, mais, étant donné l'importance que tend à prendre ce médicament, et la belle démonstration qu'il apporte au principe physiologique que je soutiens, il m'a semblé

¹ Société de Biologie, 3 mars 1894.

qu'il pouvait être intéressant et utile de rappeler tous ces faits.

Cette propriété que possède le gaïacol de passer à l'absorption à l'état de vapeurs doit s'observer avec tous les autres produits qui en contiennent, créosote par exemple, ou qui font partie de la même série chimique.

Il suffit que le corps considéré soit volatil et laisse facilement dégager des vapeurs à la température où on l'emploie, ou à la température de la peau, pour que sa pénétration à travers l'épiderme intact puisse se constater.

Pénétration épidermique de l'acide salicylique.

Les travaux qui ont été publiés dans ces derniers temps sur l'emploi et les effets généraux produits par les applications cutanées d'acide salicylique, ont paru, à quelques auteurs, devoir porter atteinte au principe de la résistance de la peau saine à l'absorption des médicaments. C'est ce qui m'a décidé à revenir un peu sur ce sujet et à démontrer que l'apparence d'exception faite en faveur de l'acide salicylique n'en est pas une et qu'elle rentre, en somme, dans la catégorie des faits dont nous nous occupons maintenant.

D'ailleurs, il y a longtemps que l'absorption cutanée de l'acide salicylique a été réellement observée et, parmi les auteurs déjà cités, Unna, Juhl, Ritter ont apporté des preuves non discutables. Ce dernier a insisté spécialement sur la rapidité avec laquelle une pommade salicylée passe par la peau, *lorsqu'on entoure la partie frictionnée avec un pansement occlusif*¹.

Ingria² a lui aussi constaté que, lorsqu'on applique sur la peau une solution d'acide salicylique dans l'huile d'amande douce, le médicament se retrouve trois heures après dans les urines.

Ruel³ ayant fait dissoudre l'acide salicylique dans l'huile de ricin, alcoolisée ou chloroformisée, a imbibé des compresses avec ces solutions et les a appliquées sur la peau, *en ayant soin de les recouvrir d'une enveloppe imperméable, maintenue par des*

¹ Ritter, *Arch. f. klin. Med.*, 1883.

² *Chr. méd. de Palerm.*, 1886.

³ *Bulletin méd. de la Suisse romande*, p. 484, 1893.

bandes de flanelle. — Lorsque ces applications étaient bien faites, l'acide apparaissait dans l'urine après vingt minutes.

Mais le travail qui plus récemment semble avoir le plus contribué à attirer de nouveau l'attention sur ce mode d'administration épidermique de l'acide salicylique est celui de M. Bourget ¹.

Cet auteur a préparé des onguents contenant 10 pour 100 d'acide salicylique, incorporé dans le glycérolé d'amidon, dans la vaseline, dans l'axonge, ou bien dans l'axonge lanolinée et térébenthinée.

Chaque pommade était étendue sur la peau, sans frictions, mais en assez grande quantité, et l'application était protégée par une bande de flanelle.

Je ne crois pas devoir rappeler en détail les résultats fort intéressants obtenus par l'auteur, ils renferment de précieux renseignements sur la variabilité de l'absorption, suivant le véhicule employé; suivant l'âge des sujets, leur sexe, la couleur de leur épiderme et la région frictionnée.

Il suffit de constater que, par ces expériences, la pénétration de l'acide salicylique est une fois de plus démontrée, mais qu'au dire même de l'auteur l'épiderme n'est pas intact; il est rouge, luisant, et subit certainement une sorte de dissolution qui le mortifie et le transforme peu à peu en une couche mince, parcheminée, qui s'enlève bientôt par larges plaques.

Cette dernière constatation suffirait à elle seule pour justifier la facile pénétration de l'acide salicylique; c'est évidemment parce que ce médicament jouit d'un pouvoir kératolytique actif, qu'il parvient à vaincre aussi aisément la barrière épidermique. On ne peut pas dire dans son cas particulier qu'il s'agit d'une absorption par l'épiderme intact.

C'est une remarque que plusieurs auteurs ont déjà faite et sur laquelle, à propos du procédé de M. Bourget, MM. Dind ², Horand ³ et Soulier ⁴ ont eu raison d'insister.

¹ De l'absorption de l'acide salicylique par la peau (*Bulletin méd. de la Suisse romande*, p. 567, 1893).

² *Société Vaudoise de médecine*, séance du 11 juin 1893.

³ *Société des sciences médicales de Lyon*, décembre 1894.

⁴ *Id.*, décembre 1894.

Cependant si l'altération épidermique nous fait déjà comprendre le pourquoi de l'absorption de l'acide salicylique par la peau, ce n'est pas la seule explication à fournir pour justifier ce phénomène, particulièrement dans les circonstances où l'action kératolytique étant fort peu intense la pénétration est malgré cela évidente et parfaitement prouvée.

On peut alors se demander si l'acide salicylique n'est pas capable de pénétrer à l'état de vapeurs.

C'est la question que se sont posée et qu'ont résolue expérimentalement, d'abord M. Linossier, puis MM. Linossier et Lannois.

Il importait avant tout de savoir, chose qui n'était pas connue, si l'acide salicylique ne présente pas une tension de vapeurs sensible à la température ordinaire.

Sur ce premier point, des expériences concluantes ont été faites par M. Linossier¹ qui a prouvé la volatilité de l'acide salicylique de la façon suivante :

Comme je l'ai fait pour le gaïacol, il a placé une certaine quantité d'acide salicylique, soigneusement dépouillé de toute trace de phénol, dans le fond d'un flacon, et a suspendu à peu de distance de la surface une bandelette de papier à filtrer imprégnée d'une solution très diluée de perchlorure de fer.

A la température ordinaire, ce réactif, très sensible, n'est pas ou à peine modifié; mais si on place le flacon à l'étuve à 35 degrés, on voit très rapidement le papier prendre la coloration violette caractéristique.

M. Linossier a constaté que les vapeurs d'acide salicylique se dégageaient de même d'une solution aqueuse, d'une solution alcoolique, d'une pommade à base de glycérolé d'amidon, de vaseline, d'axonge. Ces vapeurs, très lourdes, sont très peu diffusibles.

La volatilité de l'acide salicylique à la température du corps humain n'étant plus douteuse, on pouvait admettre *a priori* que la peau imprégnée d'une pommade salicylée, étant en contact avec une atmosphère de vapeurs de ce corps, ne doit mettre aucun obstacle à la pénétration partielle de ces dernières.

¹ A propos de l'absorption cutanée de l'acide salicylique (*Société des sciences médicales de Lyon*, décembre 1894).

C'est ce qui a été confirmé par les essais suivants, dus à la collaboration de MM. Linossier et Lannois¹ :

« Homme de vingt ans, blond, à peau fine et blanche, atteint d'insuffisance aortique et de douleurs rhumatismales pour lesquelles il garde le lit. On enfonce l'avant-bras gauche du malade dans un double manchon en toile métallique², après avoir versé sur les bandes de toile extérieure 50 centimètres cubes d'une solution alcoolique saturée d'acide salicylique, additionnés d'une égale quantité d'alcool.

« Le médicament se trouve, en tous points, distant de la peau d'au moins un centimètre. L'ensemble est enveloppé d'un sac de caoutchouc serré au niveau du bras, recouvert de toile de gutta imperméable et laissé en place, maintenu pendant vingt-quatre heures sous les couvertures.

« Dans ces conditions, le manchon étant protégé contre le refroidissement extérieur et l'acide salicylique étant ainsi maintenu à la température d'au moins 35 degrés, la recherche du médicament dans l'urine a permis d'en constater, après extraction par l'éther, des traces très manifestes. »

Une expérience analogue faite chez le même malade, en remplaçant la solution alcoolique par une pommade renfermant 10 grammes d'acide salicylique pour 40 grammes de vaseline, a encore permis de trouver des traces d'acide salicylique dans l'urine.

Dans les essais précédents, l'acide salicylique n'ayant pas eu le moindre contact immédiat avec la peau, n'a pu pénétrer que grâce aux vapeurs qu'il a laissés dégager ; sa volatilité peut donc suffire à expliquer son passage à travers la peau saine.

La faible quantité qu'on a trouvée dans l'urine résulte de ce que, ses vapeurs étant peu diffusibles, la peau, dans les conditions expérimentales réalisées par MM. Linossier et Lannois, était loin d'être en rapport avec une atmosphère saturée, comme lorsque l'acide est déposé au contact même du tégument.

¹ De l'absorption de l'acide salicylique par la peau (*Société de Biologie*, juin 1895, et *Lyon médical*, t. LXXIX, p. 250).

² La description du manchon et du procédé est déjà indiquée plus haut à propos de l'absorption du gâiacol.

Mais en dehors de ces expériences qui constituent, il est vrai, une démonstration directe des plus élégantes, on trouve l'indication de la pénétration de l'acide salicylique à l'état de vapeurs dans cette remarque, faite par plusieurs auteurs, que l'absorption est d'autant plus importante et d'autant plus rapide que la région du corps sur laquelle l'application salicylée a été faite est mieux protégée par un pansement occlusif et imperméable.

Il est donc bien certain que l'acide salicylique, dont l'absorption par la peau est sûre, est absorbé, partiellement au moins, à l'état de vapeurs.

Si l'on ajoute à cela le pouvoir kératolytique qu'il possède, on comprend encore mieux sa pénétration à travers la barrière épithéliale, altérée et violentée.

Absorption du salicylate de méthyle. — Le salicylate de méthyle a un point d'ébullition élevée, mais il émet des vapeurs à basse température. Ces vapeurs peuvent être absorbées par la peau et c'est ainsi, comme l'ont constaté MM. Linossier et Lannois¹, que ce médicament pénètre dans l'organisme, lorsqu'il est simplement appliqué en badigeonnages épidermiques. A côté des faits précédents, cette constatation est d'autant plus intéressante que le salicylate de méthyle n'irrite pas la surface cutanée et respecte absolument l'intégrité de l'épiderme. MM. Linossier et Lannois ont remarqué que l'élimination urinaire de l'acide salicylique, après les badigeonnages cutanés de salicylate de méthyle, est très régulière, elle commence très rapidement après l'application (demi-heure environ), augmente progressivement pour atteindre son maximum entre la sixième et la neuvième heure. Après quarante-huit heures, l'urine ne contient plus que des traces d'acide salicylique.

¹ Linossier et Lannois, De l'absorption des médicaments par la peau saine. — Application à la médication salicylée (*Lyon médical*, 29 mars 1896).

VI

ABSORPTION DU MERCURE PAR LA PEAU

Usage ancien des frictions mercurielles dans le traitement de la syphilis. — Opinion et expériences de Merget sur l'absorption du mercure par la peau. — Expériences de Cathelineau. — Expériences de Furbringer. — Importance considérable de la friction dans la pénétration cutanée du mercure.

L'usage de l'onguent mercuriel en frictions épidermiques est le plus ancien des procédés d'administration du mercure. On le voit conseiller pour le traitement de la syphilis, dès l'année 1494, et, depuis cette époque, il n'a cessé d'être employé et de donner des résultats satisfaisants.

L'action curative des frictions mercurielles est donc indéniable, mais, fatalement, son explication a mis en présence les opinions les plus diverses et les plus contradictoires.

La pénétration du mercure à travers la peau a été pendant très longtemps et pour beaucoup d'auteurs l'unique raison invoquée pour justifier des effets généraux favorables constatés dans le traitement de la vérole, mais à cette explication on a opposé la possibilité de la pénétration du mercure à l'état de vapeurs, par inhalation pulmonaire.

Mialhe¹, Overbeck², Gubler³, Nothnagel et Rossbach⁴, Merget⁵,

¹ *Chimie appliquée à la médecine*, p. 450, 1856.

² Overbeck, *Merc. und. Syph.*, H. 2, 1861.

³ *Annales de la Société d'hygiène méd.*, t. IX, p. 201.

⁴ *Elém. de mat. méd.*, p. 167, 1880.

⁵ *Action tox. phys. et ther. de vapeurs mercur.* (thèse de Bordeaux, 1888, et *Mercure*, action phys. tox. et thérap. Bordeaux 1894).

ont admis que les vapeurs mercurielles mélangées à l'air peuvent pénétrer avec lui dans l'économie.

Merget est allé plus loin et après avoir montré, par des expériences devenues classiques, la grande diffusibilité des vapeurs de mercure, il a soutenu que cet agent, appliqué en frictions sur la peau, ne pénètre que grâce à ces vapeurs, dont l'absorption aurait lieu *exclusivement* par la voie pulmonaire.

Pour Merget, tout individu frictionné avec la pommade mercurielle, vit dans une atmosphère où le mercure se trouve répandu continuellement en vapeurs, que le malade et son entourage peuvent inhaler.

L'analyse des urines de tous ceux qui vivent dans cet air, y compris les individus qui n'ont pas été soumis à un traitement mercuriel externe ou interne, permet de retrouver du mercure d'une façon très nette.

Par contre, Merget dit n'avoir pas retrouvé la moindre trace de médicament dans les urines de deux étudiants, qui, à la suite de frictions mercurielles faites sur un bras qu'on avait protégé ensuite par une double enveloppe en gutta, avaient respiré pendant soixante heures l'air du dehors amené par des tubes de caoutchouc adaptés au masque de Gavarret.

Ces résultats très positifs ne sont pas favorables à l'absorption cutanée du mercure et certainement on a beaucoup de tendance à admettre les idées de Merget et à croire à la pénétration de cet agent par les seules voies respiratoires.

La chose est bien possible et, dans les conditions spéciales où se plaçait Merget, qui usait plutôt d'applications simples que de frictions, la peau pouvait parfaitement opposer à la pénétration du mercure la résistance physiologique que nous lui connaissons maintenant.

Cependant, dans le cas particulier des frictions mercurielles, nous ne croyons pas qu'il faille être aussi exclusif que le regretté professeur de la Faculté de Bordeaux.

Nous ne devons pas oublier, en somme, que le mercure émet des vapeurs qui sont assez diffusibles ; qu'il s'agit d'un métal lourd, adhésif, dont quelques fines gouttelettes peuvent très bien pénétrer

jusque dans les follicules pileux et les glandes sébacées; qu'enfin, dans les conditions ordinaires de la pratique clinique, l'onguent mercuriel est appliqué sur la peau, en *frictions*, et non pas simplement étendu ou déposé à la surface de l'épiderme.

Pour ces raisons, qui nous restent à développer un peu, il faut croire à la possibilité de l'absorption cutanée *dans le cas de frictions mercurielles*.

Et d'abord, pour le premier point, le seul fait d'avoir admis plus haut que la peau est perméable aux corps volatils ou capables de dégager des vapeurs à la température du corps, suffit déjà à justifier partiellement l'introduction des vapeurs mercurielles par cette voie et non pas seulement par la voie pulmonaire.

M. Cathelineau ¹ a déjà prouvé que la quantité de mercure, éliminée par les urines des malades *frictionnés* avec quatre grammes d'onguent napolitain, est *supérieure* à celle que dix grammes du même onguent auraient émise, sous forme de vapeurs, dans le même laps de temps. Comme il est bien certain que, si l'absorption avait eu lieu exclusivement par la voie pulmonaire, on aurait trouvé dans l'urine une quantité de mercure inférieure à celle qui s'est volatilisée, il est clair que l'excès de médicament qu'on retrouve au contraire à l'élimination a dû passer par la peau.

En second lieu, bien que le fait ait été contesté par Fleischer et Merget, l'introduction de fines gouttelettes de mercure dans les follicules pileux et les glandes sébacées doit être exacte. Les expériences nombreuses de Fürbringer, à ce sujet, sont trop concordantes pour ne pas en tenir compte et ne pas accepter la preuve qu'elles apportent.

Fürbringer opérait sur les téguments de l'homme et du lapin et appliquait la pommade en prolongeant la *friction* pendant dix à quinze minutes, *jusqu'à siccité*.

Immédiatement après, il nettoyait les surfaces frictionnées, puis, à l'aide d'un rasoir, il excisait de petits lambeaux de peau qu'il faisait durcir et dont les coupes minces étaient enfin examinées au microscope.

¹ Des frictions mercurielles (*Archives générales de médecine*, t. II, p. 38 et 148, 1894).

De ces expériences, Fürbringer a conclu qu'il y a une pénétration évidente de globules de mercure dans les follicules pileux et dans les canaux excréteurs des glandes sébacées.

Ceci n'a rien d'étonnant, car il s'agissait en somme d'applications avec *frictions prolongées* et non pas seulement d'onctions simples.

Dans ce dernier cas, on peut être certain que la pénétration intra-épidermique du mercure ne se fait pas comme l'a vu Fürbringer.

Les expériences de cet auteur ne démontrent qu'une chose, mais alors d'une façon qui donne pleine satisfaction : c'est l'influence prépondérante de la *friction* dans la pénétration cutanée du mercure. Cette influence est telle que, dans la pratique courante du traitement mercuriel par absorption cutanée, on l'a depuis longtemps placée au premier plan.

Dans plusieurs de ses travaux, M. Aubert s'explique très nettement à ce sujet et, de son côté, M. le professeur Fournier est non moins catégorique :

« Ce n'est pas pour rien, dit-il, que la friction est dite *friction*. Pour mériter son nom, elle doit consister non pas en un simple dépôt, en un simple étalage ou étendage de la pommade à la surface de la peau, mais en un véritable frottement de la peau avec cette pommade.

« Il ne suffit pas de se borner à caresser la peau, à l'effleurer avec les doigts chargés de pommade, il faut de plus la frotter à siccité, c'est-à-dire jusqu'au moment où la main qui frotte, au lieu de glisser comme sur un verglas, commence à éprouver une certaine sensation de résistance, de dessèchement. Il faut bien dix minutes si ce n'est plus pour faire une friction avec la dose usuelle, c'est-à-dire avec 4 grammes d'onguent. » (D'après Cathelineau.)

Il n'y a pas que la durée de la friction qui a de l'importance, l'énergie avec laquelle on la pratique a aussi un rôle essentiel et telle friction mercurielle qui, faite par le malade lui-même ne produit rien, donne au contraire des résultats rapides lorsqu'elle est confiée à la main robuste d'un infirmier (Fournier).

Est-ce que tout ceci ne vient pas à l'appui de la thèse que je soutiens ici ?

Est-ce parce que nous sommes forcés de conclure à la possibilité de la pénétration cutanée du mercure, dans les conditions où on s'en sert chez les syphilitiques, que nous enlevons quoi que ce soit à la valeur de la résistance de l'épiderme intact à l'absorption ?

Personne ne peut le soutenir, et les expériences de Merget qui donnent la preuve de cette résistance ne sont en rien amoindries, quant à leur valeur et à leur signification, par celles de Zülzer, Neumann, Fürbringer, Cathelineau, etc., ni par les faits de la clinique.

Les conditions de recherches et d'applications du médicament ne sont pas comparables, les résultats contradictoires ne sont pas opposables.

Dans un cas, l'épiderme, dont l'intégrité n'est pas violentée, résiste à la pénétration, dans l'autre cas, non seulement le frottement prolongé et énergique doit produire des éraillures, mais il doit sûrement favoriser l'introduction du mercure dans les follicules et les orifices des glandes.

Par conséquent, si, comme l'a dit M. le professeur Lépine¹, il est impossible de nier que la peau absorbe, dans le cas de *friction mercurielle*, il faut être bien convaincu que cette absorption se fait dans des conditions telles qu'elle n'enlève rien à la valeur de la résistance physiologique de l'épiderme intact.

¹ De l'absorption du mercure par la peau et par les voies respiratoires (*Semaine médicale*, p. 85, 1895).

VII

**INFLUENCES CAPABLES DE DIMINUER OU D'AUGMENTER
LA RÉSISTANCE ÉPIDERMIQUE
ET DE MODIFIER LA PÉNÉTRATION CUTANÉE**

Choix d'un véhicule convenable. — Emploi de la salive humaine. — Action favorisante des véhicules volatils. — Agents capables de retarder l'absorption cutanée. — Action de la glycérine sur la pénétration du gaiacol. — Procédés divers destinés à modifier l'état de l'épiderme et à favoriser l'absorption. — Différence de résistance à ces procédés suivant les sujets, la région choisie et la qualité du véhicule employé.

Dans cette partie de mon étude de la résistance de la peau à l'absorption, il me reste à rappeler quelques moyens ou procédés qui ont été proposés et employés pour aider à vaincre cette résistance ; chemin faisant, nous verrons aussi comment, au contraire, certains agents paraissent mettre quelque obstacle à la pénétration de médicaments qui, habituellement, franchissent assez facilement la barrière épidermique.

Naturellement, on a cherché à augmenter la rapidité de l'absorption par un choix judicieux de véhicules ou dissolvants que leur nature et leurs propriétés chimiques semblaient devoir rendre très pénétrants.

On a d'abord songé aux corps gras et parmi eux on a cru devoir établir des classifications à la tête desquelles, dans ces dernières années, on a placé la lanoline ; mais nous avons vu dans un précédent paragraphe ce qu'il faut penser de cette influence des excipients gras, qui sont, en réalité, incapables de diminuer en quoi que ce soit la résistance physiologique du tégument externe, dans tous les cas où elle peut s'exercer.

On a proposé d'autres dissolvants et, en particulier, des liquides

organiques, que leur analogie d'origine, avec les produits de sécrétion cutanée, recommandait à l'attention de ceux qui, malgré tout, songeaient à confier des médicaments à la peau.

La salive humaine a été essayée par Vanni et Guicciardi¹ qui disent avoir remarqué que, dans les cas où l'absorption se produisait avec la vaseline et la graisse, la salive donnait des résultats plus sûrs et plus rapides. Ils employaient des dissolutions de médicament dans la salive et avaient soin, avant l'application, de laver la région avec de l'alcool. C'est ainsi qu'ils ont vu la morphine et le salicylate de soude passer à l'absorption en quantité notable.

Par contre, nous tenons à faire remarquer ici que M. Destot² qui probablement opérait dans des conditions plus physiologiques, a toujours constaté que, comme véhicule devant favoriser l'absorption des médicaments à appliquer sur la peau, la salive était complètement inefficace.

Mais on ne doit pas en dire autant des corps qui sont capables de dégager des vapeurs. Employés comme véhicules, ces corps dont l'absorption est indéniable, peuvent fort bien entraîner avec eux et favoriser la pénétration des médicaments qu'ils trouvent en dissolution parfaite.

Winternitz³ s'est occupé plus spécialement de cette question et il a remarqué que la résorption de la strychnine par la peau du lapin se fait assez facilement quand on emploie la solution chloroformique, mais, particularité étrange, cette absorption est moins facile ou n'a pas lieu avec les solutions étherées et alcooliques.

De même, d'après cet auteur, la pénétration des solutions aqueuses de strychnine n'est possible, que si le point d'application est *rasé* et préalablement imbibé de chloroforme, d'éther ou d'alcool.

Winternitz a encore constaté que la peau humaine est plus

¹ Vanni et Guicciardi, Influence de la salive humaine employée comme excipient, sur l'absorption cutanée (*Archiv. di farmacologia e terapeutica*, p. 577, 1893).

² Destot, *Société des sciences méd. de Lyon*, décembre 1894.

³ *Arch. für experiment. Pathol. und Pharmakologie*, vol. XXVIII, 1891.

résistante que la peau du lapin et qu'elle se laisse moins facilement pénétrer par les solutions d'alcaloïdes ; seules les solutions dans l'éther sont résorbées, tandis que les solutions dans le chloroforme ou dans l'alcool ne passent pas.

On s'explique très difficilement ces différences et bien qu'en principe je sois tout disposé à admettre l'action favorisante de liquides volatiles, comme le chloroforme ou l'éther, je me demande si, dans ces cas, une action irritante et une altération de l'épiderme ne sont pas admissibles, d'autant plus que l'éther a plus que tout autre agent le moyen de débarrasser la surface cutanée des enduits et éléments gras qui concourent à sa protection.

De plus, il est une particularité qui me semble offrir un intérêt plus grand et qui, beaucoup mieux que tout ce qui précède, pourrait *peut-être* démontrer l'influence d'un corps volatil sur l'entraînement d'un médicament fixe à travers la peau ; elle a été rapportée par M. Destot¹.

Si l'on fait précéder d'une onction, avec une pommade à l'*acide salicylique*, l'application de la cataphorèse avec de la lithine, on constate que cette substance se trouve dans l'urine une heure ou deux après, alors qu'en temps ordinaire, avec la cataphorèse seule, cette apparition n'a lieu qu'au bout de vingt-quatre heures.

Malheureusement, même à ce sujet, on est obligé de faire des réserves, car l'acide salicylique dont se sert M. Destot pour prouver l'entraînement plus rapide de la lithine à travers la peau, n'est pas seulement un corps qui dégage des vapeurs à la température du corps, mais un kératolytique très actif, dont le pouvoir dissolvant est tellement prononcé qu'il peut même se manifester sur de tissus habituellement très résistants.

En somme, il n'est pas encore acquis que la plupart des véhicules et des agents dont il vient d'être question, même ceux qui sont volatils, aient une influence bien grande pour vaincre la barrière naturelle dont je m'efforce de défendre ici l'admirable et très utile résistance.

¹ Destot, Influence des substances volatiles sur la pénétration cutanée des médicaments (*Lyon méd.*, t. LXXIII, p. 81, 1895).

Par contre, on peut rencontrer des substances qui, loin de favoriser la perméabilité de la peau, la diminuent beaucoup, même à l'égard des corps dont nous avons admis l'absorption facile, à cause de la propriété qu'ils possèdent de dégager des vapeurs et de passer sous cette forme.

En effet, nous avons dit et démontré plus haut que le gaïacol est absorbé par la peau à l'état de vapeurs ; or cette absorption peut être considérablement retardée par la dilution du médicament dans la glycérine et l'huile d'amandes douces.

C'est M. Ferrand qui, en se basant sur certaines actions mieux localisées du mélange gaïacol-glycérine, a le premier soupçonné cette particularité¹ que les expériences de Stourbe² ont ensuite confirmée d'une façon complète.

Les résultats analytiques obtenus par notre collègue, consignés dans le tableau ci dessous, ont parfaitement prouvé que, si le gaïacol pur, appliqué en badigeonnages épidermiques, passe rapidement dans l'urine, il n'en est pas de même quand il est mélangé avec son volume de glycérine ou d'huile d'amande douce. En voici la preuve :

MÉDICAMENT APPLIQUÉ SUR LA PEAU	QUANTITES TROUVÉES DANS L'URINE		
	1 heures après	3 heures après	5 heures après
Gaïacol pur 2 gr.	0 gr. 31.	0 gr. 37 . . .	0 gr. 64.
Gaïacol et glycérine 4 grammes.	Quantité inappréciable au réactif.	0 gr. 005. . . .	0 gr. 13.
Gaïacol et huile 4 grammes. . .		0 gr. 10 . . .	0 gr. 10.

En pratiquant de nombreux badigeonnages épidermiques avec le mélange gaïacol-glycérine, chez des fébricitants, nous avons constaté aussi cette action retardante et, chose très intéressante, la

¹ Société médicale des hôpitaux, 13 avril 1894.

² Bull. gén. de théor., t. CXXVII, p. 89, 1894.

température des malades baissait d'une façon notable, bien avant l'apparition du gaïacol dans l'urine¹.

Un fait analogue a été observé par MM. Linossier et Lannois, avec le salicylate de méthyle. L'incorporation de ce médicament à la vaseline ou à l'axonge, diminue son absorption cutanée².

En dehors du choix que l'on pourrait faire de véhicules véritablement efficaces pour arriver à vaincre la résistance épidermique et favoriser l'absorption par la peau, on peut avoir recours à quelques procédés dont l'efficacité est d'autant plus certaine qu'ils sont tous basés sur une violation de l'intégrité physiologique du tégument.

Nul doute que par des bains tièdes, émollients, prolongés; par de bons lavages et par le dégraissage de la peau, on arrive à préparer la pénétration de quelques médicaments; c'est ce qu'ont fait beaucoup d'auteurs, comme Henry, Dufay, Kopf, etc., qui après cela, sont devenus des apôtres de l'absorption cutanée.

Dans une certaine mesure, les pulvérisations telles que les employait Juhl, par exemple, doivent avoir une action mécanique qui, longtemps prolongée, peut arriver à vaincre la barrière cutanée.

Mais ce sont surtout les frictions, dont les effets immédiats sur l'épiderme doivent être le mieux sentis et le plus propres à combattre efficacement sa résistance normale.

N'avons-nous pas vu plus haut l'importance considérable que l'on attache à la façon dont la pommade mercurielle est appliquée sur la peau pour arriver à l'absorption?

Ce qui est vrai pour les applications mercurielles est également vrai pour tous les cas où l'on use de préparations destinées à la peau, et suivant la façon dont la friction est faite, suivant la région choisie pour la pratiquer, suivant même la nature du médicament

¹ Guinard et Geley, A propos de l'action hypothermisante des badiageonnages de gaïacol et des modifications apportées dans l'absorption cutanée de ce corps par son mélange avec la glycérine (*Bull. gén. de thér.*, t. CXXVII, p. 136, 1894).

² Linossier et Lannois, Absorption des médicaments par la peau saine (*loc. cit.*).

et de l'excipient employés, on voit les manœuvres mécaniques donner, quant à l'absorption, des résultats fort différents.

Les frictions peuvent être plus au moins énergiques et avoir plus ou moins de durée ; on peut les faire sur des parties de la surface cutanée qui offrent plus ou moins de résistance, non seulement à cause de leur finesse mais à cause de la présence ou de l'absence de poils. Il est en effet démontré aujourd'hui, et tous les auteurs admettent que, suivant qu'elle est faite sur des régions velues ou des régions glabres, la friction est plus ou moins efficace. C'est M. Aubert qui a attiré l'attention sur ce détail important ; il croit que le tiraillement, exercé sur les poils au moment de la friction, produit des *érosions épidermiques* non apparentes mais favorables à l'absorption.

En ce qui se rapporte aux applications mercurielles, le professeur Fournier a parfaitement observé que les *frictions* pratiquées sur des régions présentant en abondance des follicules pileux et des glandes sébacées, sont très fréquemment suivies de salivation ; c'est ce qui arrive, par exemple, quand elles sont faites sur le pubis ou dans le creux des aisselles.

La friction doit être aussi d'autant plus efficace qu'elle est faite avec un agent jouissant de quelques propriétés irritantes et en un point du corps où la peau offre moins de résistance.

C'est ainsi que, par ordre croissant de résistance, Bourget a établi des différences dans l'absorption, suivant que la friction est faite sur la peau de l'abdomen, du thorax, des flancs, du dos ou des genoux¹.

Le même auteur a noté aussi des différences dans la pénétration épidermique de l'acide salicylique, suivant l'âge et le sexe des sujets. Il a vu par exemple que la résistance de la peau, relativement faible chez les jeunes individus, par rapport à ce qu'elle est chez les vieux, augmente surtout d'une façon notable à partir de quarante ans.

D'autre part, à égalité d'âge, il paraît certain que la peau des

¹ *Bulletin méd. de la Suisse romande*, p. 567, 1893.

blonds est moins résistante que celle des bruns ; la peau des femmes plus facilement perméable que celle des hommes.

Dans le cas de pénétration, la qualité de l'excipient et ses propriétés physiques sont aussi susceptibles d'avoir quelque influence, et quand il s'agit d'applications épidermiques devant se faire avec friction, la *viscosité* du véhicule est une excellente condition de succès. En effet, M. Aubert¹ étudiant comparativement les principaux excipients gras, au point de vue de la pénétration cutanée, a remarqué que, si de ces divers corps la lanoline est celui qui retarde le plus la pénétration, *dans les applications simples*, c'est en revanche celui qui la favorise le mieux, dans les frictions. Cette supériorité, ajoute cet expérimentateur, est due à la *viscosité* de la lanoline qui permet le tiraillement des surfaces, pouvant aller jusqu'à l'arrachement des poils, et produit ainsi les *minuscules effractions* par où la pénétration s'opère.

C'est encore à cause de leur viscosité que l'huile de ricin pure, l'huile de ricin épaissie avec de la lanoline, de l'acide borique ou du miel, favorisent l'absorption avec frictions. Les sirops suffisamment épais ou les mélanges de miel et de sirop agissent par *friction* encore plus vite que la lanoline, mais ceci tient certainement à ce qu'en même temps ils irritent un peu la peau.

« Mais, dit encore M. Aubert, pour que les diverses substances signalées comme efficaces pénètrent bien par la friction, il faut que celle-ci soit assez énergique et ait une certaine durée, 5 à 10 minutes.

Les frictions faites mollement ne produisent aucun effet.

Eh bien, ne voit-on pas, même dans cet exposé des circonstances favorables à ce que l'on appelle l'absorption cutanée, des preuves éloqu coastes de la résistance de l'épiderme sain à la pénétration des médicaments et des poisons.

En somme, tous les procédés ci-devant décrits concourent au même but : mettre le tégument dans des conditions spéciales, le

¹ P. Aubert, Les corps gras et l'absorption cutanée (*Congrès de dermatologie et syphiligraphie*, septembre 1892, et *Lyon médical*, 1894, t. LXXV, 1894).

débarrasser de son enduit protecteur, ouvrir les orifices des glandes et des follicules, enlever les couches superficielles de l'épiderme, au besoin produire de « minuscules érosions et effractions » par où la substance pourra pénétrer ; en résumé, *vaincre par tous les moyens la résistance physiologique de la peau saine aux pénétrations anormales.*

Je ne crois donc pas être dans l'erreur en continuant d'affirmer que dans tout ceci il n'y a pas un seul caractère qui appartienne à ce que l'on doit entendre par *absorption*, au sens vrai et physiologique du mot.

Toutes les expériences qui ont été faites en vue de prouver l'absorption cutanée rapide et dans lesquelles la peau a été soumise à des épreuves plus ou moins anormales, ne prouvent rien du tout, parce qu'habituellement « on entend par absorption la pénétration des substances solubles jusque dans le milieu intérieur, sang ou lymphé des vaisseaux ou des tissus, sans qu'il y ait effraction des revêtements organiques. » (Henrijean et Corin¹.)

VIII

PÉNÉTRATION LENTE, SUPERFICIELLE DES MÉDICAMENTS

Ce qu'il faut comprendre sous le nom de pénétration lente, superficielle des corps solubles. — Expériences de M. Aubert. — Méthode des imprégnations. — Comment certaines expériences de M. Aubert pourraient prouver l'absorption de l'atropine et comment on pourrait les interpréter. — Qualité des corps destinés à favoriser la pénétration superficielle des médicaments. — Temps nécessaire pour que ces imprégnations superficielles se produisent.

Tout en reconnaissant la haute valeur de la résistance physiologique de la peau saine à l'absorption, il ne faut pas oublier que

¹ Article ABSORPTION du *Dictionnaire de physiologie de Richet*, t. I, p. 23.

la barrière épidermique n'est en somme qu'un tissu organique, qui, malgré tout, ne saurait avoir la puissance d'une cuirasse.

Les quelques considérations développées dans le paragraphe précédent le démontrent.

Par suite, on doit admettre la possibilité d'une imbibition ou imprégnation lente, suffisante pour permettre, au bout d'un certain temps de contact, la *pénétration superficielle* des corps solubles.

De plus, il est incontestable que, dans les canaux excréteurs et dans les follicules qui s'ouvrent à la surface du tégument, il y a des voies de diffusion que certains médicaments peuvent mettre à profit pour arriver, en petite quantité, au contact de certains éléments du derme.

Ce sont ces phénomènes que j'étudie sous le nom de pénétration lente, superficielle des médicaments et qu'on a eu le tort de confondre avec l'absorption. Ils ne se manifestent, en effet que par *des actions locales* que seuls peuvent produire des médicaments modificateurs des organes périphériques intra-tégumentaires et suffisamment énergiques pour agir à très faibles doses.

Ils ont été parfaitement étudiés par M. Aubert qui, pour les mettre en évidence, a eu recours aux alcaloïdes capables d'influencer, *au contact*, la sécrétion des glandes sudoripares et a constaté les effets produits sur ces glandes par la méthode des empreintes sudorales ¹.

¹ Cette méthode consiste, on s'en souvient, à faire photographier la perspiration cutanée. Voici brièvement comment on opère : on prend une feuille de papier blanc ordinaire et on l'applique exactement sur la peau. Au bout d'un temps qui varie de trente secondes à trois minutes, on retire le papier et, au moyen d'un pinceau souple, on le badigeonne avec une solution de nitrate d'argent à 1 pour 500; on l'expose ensuite à la lumière ou aux rayons solaires. Il se forme alors par la transformation du nitrate d'argent en chlorure, dans les points où il y a eu de la sueur, des taches minuscules dues à l'action de la lumière sur le chlorure d'argent; l'ensemble de ces taches forme un pointillé adondant.

Ce pointillé fait défaut dans les points qui ont été en contact avec une partie de peau qui ne transpirait pas; il est, au contraire, très riche si la peau transpirait abondamment.

Dans une première série d'expériences, M. Aubert appliquait sur la peau d'un homme une petite quantité de pommade atropinée qu'il recouvrait d'une feuille de taffetas ciré, qu'on fixait avec une bande pour assurer le contact.

Après un temps variable, l'appareil était enlevé, la surface essuyée, et on faisait courir l'individu pour provoquer la sueur. En prenant l'empreinte sudorale, lorsque la transpiration générale s'établissait, on voyait, *dans les deux points touchés par l'atropine*, une zone d'arrêt se traduisant par l'absence d'empreinte.

M. Aubert a opéré de la même façon avec des pommades à la pilocarpine, seulement il ne faisait pas courir les sujets et prenait l'empreinte au repos.

Il a vu encore que, sous l'influence de la pilocarpine, une sudation locale de toutes les glandes impressionnées se produisait alors que les glandes voisines ne transpiraient pas et ne donnaient pas d'empreinte.

Ces expériences très originales ne prouvent pas que par la peau intacte on peut faire passer assez d'atropine ou de pilocarpine, pour obtenir les effets généraux caractéristiques de ces alcaloïdes, ce qui serait de l'absorption, mais elles montrent simplement que les médicaments peuvent arriver, par pénétration superficielle lente, jusqu'aux éléments glandulaires de la peau et, grâce à leur électivité, les impressionner au contact.

Si, au lieu d'employer des agents qui, même après absorption par d'autres voies, modifient les sécrétions *par action périphérique directe* sur les éléments glandulaires, M. Aubert eût employé des médicaments qui agissent seulement sur les centres excito-sécrétoires, il n'eût rien obtenu.

Il est vrai d'ajouter cependant que, se basant sur les résultats fournis par l'atropine, le même expérimentateur s'est livré à une interprétation d'où il paraît ressortir que cet alcaloïde est parfaitement absorbé. Voici comment la chose est démontrée¹ :

M. Aubert constate que l'application d'une compresse imbibée

¹ Aubert, Absorption cutanée de l'atropine (*Province médicale*, n° 14, p. 164, avril 1892).

d'atropine produit, après deux à quatre heures, un arrêt local de la sécrétion sudorale et voit dans ce fait une preuve de l'*absorption cutanée*.

En effet, dit-il en substance, pour que l'action de l'atropine disparaisse, il faut ou que l'alcaloïde ait été éliminé ou que les glandes se soient accoutumées à son contact. *A priori* l'accoutumance est difficile à admettre et d'ailleurs M. Aubert a démontré directement qu'elle n'existe pas, en faisant passer par cataphorèse une nouvelle dose d'atropine qui, pour la seconde fois, arrête la sécrétion.

Reste l'élimination ; mais comme précisément la sueur est arrêtée on ne voit, comme porte d'échappement offerte au médicament, que la circulation qui l'entraîne hors de la glande et l'introduit de cette façon dans le milieu intérieur.

L'argumentation est serrée et naturellement les partisans de ce que l'on appelle l'*absorption cutanée* trouvent dans ce fait une preuve incontestable de la réalité de cette absorption.

C'est exact, et, pour ma part, je suis d'autant plus disposé à l'accepter que je n'y vois aucune atteinte à la *résistance* physiologique de l'épiderme intact à cette même absorption et aux conséquences qu'elle aurait, *si elle était ce que l'on veut bien dire*.

En tenant compte en effet des résultats négatifs, confirmés par nos essais III, VI et XVIII, dans lesquels l'atropine appliquée en poudre, en solution ou en pommade a peut-être produit des modifications locales, mais pas le moindre trouble général, on voit que ce que les glandes sudoripares peuvent céder au sang doit être bien peu de chose.

D'ailleurs M. Aubert lui-même n'a obtenu que des effets locaux et ne signale pas la moindre modification en dehors des points touchés.

Enfin, si l'on tient compte aussi de la dose presque inappréciable d'alcaloïde que la pénétration superficielle doit porter au contact des éléments glandulaires pour les impressionner, on comprend que la proportion de médicament qui, par cette voie, peut arriver au sang, doit être presque infinitésimale.

Mais j'en reviens à la pénétration lente, superficielle, qui seule

m'intéresse ici. C'est encore aux excellents travaux de M. Aubert qu'il faut s'adresser pour trouver les particularités et les différences qu'elle présente pratiquement.

Conformément à ce que nous avons vu relativement aux moyens de vaincre la résistance de l'épiderme, la pénétration superficielle est, elle aussi, plus facile dans les régions velues que dans les régions glabres ; elle est favorisée par les frictions.

A ce dernier point de vue, quand il s'agit des pommades, les pénétrations lentes, sans frictions, sont favorisées par la *fluidité* de l'excipient et réussissent mieux avec l'axonge, la moelle de bœuf, la glycérine, etc.

Mais voici maintenant une conclusion qu'il ne faut pas négliger, car, nous renseignant sur le temps nécessaire pour que la simple pénétration superficielle se produise, elle nous donne une idée de l'extrême lenteur avec laquelle pourrait avoir lieu l'introduction dans le milieu intérieur et l'absorption complète d'un médicament par l'épiderme intact.

D'après M. Aubert, pour les pénétrations lentes, deux heures constituent un minimum rarement atteint, et il faut au moins deux heures et demie, et pratiquement *quatre ou cinq heures* pour avoir un résultat local.

Or, si au lieu d'une simple imbibition s'annonçant exclusivement par des effets au point d'application, on attend une absorption avec phénomènes généraux, on doit admettre que la durée et la lenteur d'introduction sont telles que la petite quantité de médicament qui passe a tout le temps d'arriver aux émonctoires et de sortir de l'organisme avant de s'y trouver en quantité suffisante pour impressionner les éléments réactionnels.

C'est bien là l'idée qu'il faut se faire de la résistance physiologique de l'épiderme sain et de sa valeur comme moyen de défense de l'organisme.

IX

**INFLUENCE DE L'ÉLECTRICITÉ SUR LA RÉSISTANCE DE
LA PEAU A L'ABSORPTION DES MÉDICAMENTS**

Cataphorèse électrique ou diélectrolyse. — Principe de la diélectrolyse; critique adressée à cette théorie. — Théorie de la cataphorèse. — Pénétration superficielle et absorption cutanée des médicaments sous l'influence des courants. — Expériences de M. Aubert sur la pénétration des alcaloïdes hydrotiques et anhydrotiques. — Expériences de M. Destot sur l'absorption cataphorétique du chlorure de lithium.

D'après ce qui précède, on a conclu que les médicaments rencontrent une résistance réelle à la pénétration épidermique, et que leur transport, même dans les couches superficielles du derme, se fait toujours avec une extrême lenteur.

L'emploi de l'électricité paraît faciliter beaucoup cette pénétration superficielle et, appliqué à ce cas particulier, il constitue la base d'une méthode d'introduction médicamenteuse que l'on désigne sous le nom de *cataphorèse* ou de *diélectrolyse*, suivant l'explication qu'on adopte dans l'interprétation du phénomène.

L'idée d'avoir recours à l'électricité pour faciliter la pénétration épidermique des médicaments paraît appartenir à Fabré-Palaprat, mais les explications et théories ont été présentées et défendues, l'une par Porret, pour la cataphorèse, l'autre par Lauret pour la diélectrolyse.

La cataphorèse comprendrait en somme la pénétration d'un médicament, en totalité, sans décomposition, sous la seule influence d'un courant de transport du positif au négatif. C'est une application immédiate du phénomène physique qui nous montre que, si l'on plonge les deux électrodes d'une pile dans une eau tenant en suspension des particules solides, on voit ces particules s'orienter et se diriger dans le sens du courant.

La diélectrolyse désigne plus spécialement un mode d'introduction ayant des rapports étroits avec les lois de Faraday et l'électrolyse chimique ; dans ce cas, la substance que le courant doit transporter dans les couches épidermiques est le résultat de la décomposition électrolytique d'un sel qu'on applique sur la peau avec l'électrode négative, l'électrode positive étant appliquée sur un autre point.

Les éléments de décomposition électrolytique ont reçu de Faraday le nom d'*ions*, et Hittorf a appelé, transport des ions, les échanges qui se font ainsi dans les milieux sous l'impulsion du courant électrique ; ces expressions ont été appliquées aux phénomènes de diélectrolyse cutanée par M. Labatut qui le désigne sous le nom de « transport des ions dans les tissus organisés¹ ».

Si la diélectrolyse a trouvé en France quelques partisans tels que Lauret², Brondel³, Coursseraut⁴, Foveau de Courmelles⁵, Labatut⁶, etc., elle n'a pas été admise par la majorité des physiologistes qui continuent à accorder plus de confiance à la théorie de la cataphorèse. Elle est très discutée et tout récemment encore, M. Destot a dit n'avoir pas réussi à l'observer.

Du reste, les travaux de Lauret, qui méritent particulièrement d'attirer l'attention n'ont pas été interprétés de la même façon par tous les auteurs et plusieurs, parmi ceux qui les ont cités, réduisent à peu de chose l'influence favorable du courant sur l'introduction des éléments décomposés.

¹ Labatut, L'introduction diadermique des médicaments sous l'action du courant voltaïque (*1^{er} Congrès français de méd.*, 1^{re} session, Lyon, 1894).

² Lauret, *Introduction des substances médicamenteuses à travers la peau saine, par l'influence de l'électricité* (thèse de Montpellier, n° 40, 1885).

³ Brondel, Opération thérapeutique nommée diélectrolyse (*C. R.*, t. II, p. 612, 1885).

⁴ Coursseraut, *ibidem*, p. 647.

⁵ Foveau de Courmelles, Absorption médicamenteuse électrique (*Acad. des sciences*, 24 novembre 1890). — Action de transport des courants électriques, 12 janvier 1891.

⁶ *Loc. cit.*

Ainsi pour le cas particulier de la pénétration de l'iode provenant de la décomposition de l'iodure de potassium à l'électrode négative, MM. Soulier et Aubert ne voient pas une action de transport, mais une simple absorption de *vapeurs* d'iode mise en liberté par le courant.

Il semble donc que, dans les procédés diélectrolytiques, l'électricité n'agisse pas comme moyen de transport, mais seulement comme agent de mise en liberté de corps volatils, qui peuvent être ensuite absorbés sans que l'électricité y soit pour rien.

Avec la théorie électro-cataphorétique, qui a à son actif de nombreuses expériences fort démonstratives, l'action de transport du courant paraît beaucoup plus facile à comprendre. Basée sur un phénomène physique bien connu, elle séduit par sa simplicité ; mais elle a été également contestée.

M. Labatut, l'étudiant surtout en physicien, lui a opposé l'argument suivant :

« Lorsqu'on opère sur des sels dissous, on devrait retrouver, après la pénétration, le sel en entier avec son élément basique et son *élément acide*.

« Or, l'élément acide ne pénètre jamais dans le sens descendant du courant comme le voudrait la théorie de la cataphorèse. Cet élément acide se transporte toujours en remontant le courant, infligeant ainsi un perpétuel démenti à la théorie. »

Si j'avais une opinion à exprimer, je n'hésiterais pas à me prononcer en faveur de la cataphorèse, telle que nous l'ont fait connaître Munk, Richardson, Wagner, Petersen, Garel, Brivois, Aubert et Destot ; mais, en fait, quelles que soient les raisons qui me font ainsi penser, je n'ai pas à intervenir dans ce débat, qui est tout à fait en dehors de la question que je traite ici.

Je dois laisser à plus compétent et à plus autorisé le soin de trancher le différend et, bien convaincu que, quelle que soit l'interprétation et la théorie, les faits restent ce qu'ils sont et gardent leur valeur significative, je n'ai qu'à leur demander *dans quelle mesure l'électricité peut favoriser la pénétration cutanée et aider à vaincre la résistance de l'épiderme*.

Voici donc quelques expériences qui démontrent la pénétration

superficielle des médicaments, voire même leur absorption par la peau sous l'influence du courant électrique.

En 1889, Richardson produisait l'anesthésie locale de l'oreille du lapin en mettant sous l'électrode positive, en contact avec l'organe, une certaine quantité de teinture d'aconit.

Il obtint des résultats aussi satisfaisants avec le chloroforme, chez les chiens auxquels il voulait pratiquer sans douleur des sections tendineuses et des amputations.

Wagner a démontré qu'on pouvait obtenir rapidement l'anesthésie locale cocaïnique d'une région de la peau en s'aidant du courant de pile et, dans l'intention de faire voir qu'il y avait véritablement transport du médicament, le même auteur a coloré du chloroforme avec le violet de gentiane, l'a fait pénétrer par cataphorèse et a montré le colorant dans l'épaisseur des tissus sous-jacents.

Les faits précédents ont été confirmés par Peterson et Garel¹, en ce qui concerne la cocaïne; par Brivois², en ce qui concerne le chloroforme.

Ce dernier expérimentateur a même prétendu que le chloroforme est le médicament qui passe le mieux à travers la peau sous l'influence du courant électrique, bien qu'il ait réussi également à en faire pénétrer d'autres.

A propos du chloroforme, je ne peux pas me dispenser de rappeler ici que M. Aubert³, recherchant l'influence de solutions diverses et de quelques véhicules sur la facilité de la pénétration, a constaté que l'éther, le *chloroforme*, le sulfure de carbone, l'huile d'olive présentent au passage du courant un obstacle absolu et constituent de mauvais véhicules au point de vue de la cataphorèse.

¹ Garel, Anesthésie locale par cataphorèse électrique, ou pénétration de substances médicamenteuses sous la peau, à l'aide du courant continu (*Province médicale*, p. 556, 1889).

² Brivois, Electrolyse médicamenteuse cutanée (*Mém de la Société de biologie*, p. 119, 1892).

³ Aubert, L'électricité et l'absorption cutanée (*Lyon médical*, extrait, p. 19, 1892).

A côté de ces expériences qui se rapportent surtout à des faits de pénétration superficielle, il en est d'autres qui parlent d'absorption véritable; tels sont celles de Munck qui dit avoir obtenu la mort d'un lapin en quelques minutes, en imprégnant l'anode d'une solution de strychnine; celles de Gaertner et Ehermann, qui se sont occupés de l'introduction cataphorétique du sublimé au moyen de bains spéciaux et disent avoir retrouvé du mercure dans l'urine.

D'autres expérimentateurs ont recommandé l'usage des courants d'intensité moyenne pour réaliser chez l'homme l'absorption cutanée de l'iodure de potassium, de la quinine, de l'acide salicylique, de la lithine (Edison, Peterson, Morton, Munck, Eulenbourg, von Bruns, Landois, Sterling, Cagney); mais il y a eu aussi des contradictions et, en particulier, on ne saurait oublier que Danion¹ n'a pas pu faire pénétrer, à travers la peau humaine, même avec des courants forts, ni l'iodure de potassium, ni le benzoate de lithine, ni l'iodure de mercure, ni le sublimé, ni la caféine.

De telle sorte que, les faits précédents pouvant prêter encore à la critique, je crois préférable de rappeler en terminant les expériences irréprochables à tous égards, qui sont dues à M. le D^r Aubert, et celles plus récentes de M. Destot.

Faisant usage des alcaloïdes hydrotiques ou anhydrotiques (pilocarpine, muscarine, nicotine, atropine, duboisine et aconitine) et mesurant les résultats par sa méthode des empreintes sudorales, M. Aubert² a complètement repris la question de l'électro-cataphorese; il a apporté ainsi à ses recherches une rigueur et une précision que l'on ne trouve pas dans les travaux de ses devanciers et qui donnent aux résultats qu'il a obtenus une valeur incontestable et incontestée.

D'après ces expériences, il est acquis que l'on peut faire pénétrer, à travers l'épiderme intact, des substances médicamenteuses, avec l'étincelle électrique, le courant continu, les courants d'induction.

¹ Danion, Electro-cataphorèse médicamenteuse (*Acad. de méd.*, 2 février 1892).

² P. Aubert, L'électricité et l'absorption cutanée (*Lyon médical*, 1892).

Une série d'étincelles positives un peu fortes provenant d'une machine électrique, amène la pénétration irrégulière et par petits groupes épars, alors que les étincelles négatives ne produisent rien.

Avec le courant continu, la pénétration est évidente, *mais seulement au pôle positif*. Alors que sous ce pôle on obtient toujours une empreinte sudorale avec les hydrotiques, ou bien une large zone d'arrêt avec les anhydrotiques, on n'observe au pôle négatif, ni mise en train de la sueur par la pilocarpine ni arrêt par l'atropine.

Quant à la rapidité et à l'intensité des effets, on constate qu'elles sont dans une certaine mesure proportionnelles à l'intensité et à la durée du courant, ainsi qu'à la concentration des solutions.

Par exemple, tandis que les solutions faibles, au 1/1000 ou au 2/1000, donnent des empreintes faibles, mais totales, les solutions fortes ont une action plus intense et plus prolongée; au lieu d'avoir avec elles des empreintes nettes, on a des empreintes barbouillées par l'abondance de la sécrétion.

M. Aubert a indiqué également quelles sont les durées de passage et les intensités de courant qui paraissent donner des résultats satisfaisants.

Une durée de cinq à dix minutes, avec un courant de dix à vingt milliampères, produit une pénétration bien complète; mais on peut avoir aussi une pénétration nette avec une durée de deux à trois minutes et un courant de 7 à 8 milliampères.

Particularité fort intéressante, qui démontre bien la pénétration et l'accumulation des médicaments que le courant entraîne, dans les parties superficielles du tégument; si après avoir provoqué la sudation locale par la pilocarpine, on attend qu'elle ait cessé, on peut la réveiller à nouveau en faisant passer le courant sur une compresse simplement imbibée d'eau.

Mais il ne faudrait pas croire que la profondeur à laquelle le courant par lui-même pousse les substances qu'il fait pénétrer soit considérable; l'essai suivant en est la preuve:

Si l'on prend un pli de peau d'1 centimètre d'épaisseur et qu'on le serre, jusqu'à l'ischémier, entre deux électrodes recou-

vrant le positif, une compresse imbibée de solution de pilocarpine, le négatif une compresse imbibée d'eau, on peut faire passer un courant, pousser l'intensité jusqu'à 5 milliampères et la durée jusqu'à dix minutes, sans obtenir la sudation des glandes placées sous l'électrode négative et dont la partie profonde n'est cependant pas à plus de 7 à 8 millimètres de l'électrode positive.

Donc il ne faut pas compter sur une pénétration bien profonde et encore moins sur le transport d'un médicament d'un pôle à l'autre.

Enfin avec les courants induits, proportionnés à la résistance de l'organisme, on obtient une pénétration très nette sous une des électrodes, plus faible et parfois nulle sous l'autre; ceci tient à ce que tous les courants de rupture, qui sont plus intenses, aboutissent à une électrode, et tous les courants de fermeture plus faibles à l'autre électrode.

On a pu remarquer que, dans tout ce qui précède, il ne s'est agi que de pénétration superficielle d'alcaloïdes, qui en somme n'avaient qu'à arriver jusqu'au contact des glandes sudoripares, pour exciter leur sécrétion ou la tarir; il n'a pas été question d'absorption vraie de ces alcaloïdes et de modifications générales produites par eux sur les grandes fonctions, ce qui permet de supposer que, même avec le concours de l'électricité, il n'est pas très facile de vaincre la résistance de la peau à l'absorption.

D'ailleurs les expériences de Destot¹ ont apporté quelques éclaircissements à cette particularité :

Reprenant une expérience déjà faite par Edison, M. Destot s'est plongé les deux avant-bras dans deux bains, le positif contenant du chlorure de lithium à 5 pour 100, le négatif contenant de l'eau salée, et il a fait passer le courant. Les urines étant analysées heure par heure, *ce n'est qu'au bout de vingt-quatre heures*, qu'on a pu constater, dans le spectre, l'apparition de la raie rouge du lithium. La bande d'absorption d'abord estompée s'est affirmée seu-

¹ Destot, De la cataphorèse électrique, ses applications thérapeutiques (1^{er} Congrès français de méd., Lyon, 1894).

lement bien le deuxième et le troisième jour pour décroître et disparaître le cinquième.

Dans les expériences de cette nature, la durée du bain a été de trente minutes en moyenne, les séances de quarante-cinq à soixante minutes n'ayant que l'inconvénient d'être plus difficiles à supporter et ne donnant pas de meilleurs résultats; de même pour l'intensité, M. Destot a remarqué qu'elle n'a qu'une influence relative, et qu'au delà d'un certain quantum le résultat est le même; il s'est habituellement tenu entre 30 et 40 milliampères.

Le fait qui paraît surtout intéressant est cette constante physiologique, représentée toujours; quels que soient l'intensité du courant, le titre de la solution, le nombre et la durée des séances, par un intervalle de vingt-quatre heures entre le premier bain électrocataphorétique et l'apparition du métal dans les urines. Ceci démontre que le médicament qu'entraîne le courant, conformément aux expériences de M. Aubert, ne pénètre pas très loin dans l'épaisseur du tégument externe.

Le sel est arrêté dans les couches superficielles de la peau, qu'il imprègne à dose fixe et constante et ce n'est que lentement, progressivement, qu'il est pris et entraîné par la circulation lymphatique et sanguine.

Si la résistance était faible et l'absorption immédiate, on ne constaterait pas une pareille régularité, on ne verrait pas le tégument se charger ainsi de médicament, jusqu'à saturation pour ainsi dire, puisque ni l'augmentation de l'intensité, ni la répétition des séances, ni le titre de la solution employée ne sont capables de faire varier le moment de l'apparition du lithium dans les urines.

On voit donc, en somme, que, même en présence d'un agent aussi favorable à l'introduction diadermique que l'est l'électricité, la résistance physiologique de la peau n'est pas vaine et que, dans ces circonstances, elle peut donner encore des preuves éclatantes de son énergie.

CONCLUSIONS

Il importe de ne pas confondre avec *absorption* les pénétrations médicamenteuses superficielles qui peuvent se faire lentement, à la suite d'une imprégnation prolongée, ou, plus rapidement, quand on a recours à l'action de transport des courants électriques.

Ces pénétrations qui se font par imbibition progressive ou par la voie des orifices des glandes et des follicules pileux se manifestent habituellement par des modifications locales, par des effets que l'on constate *in situ* sur les sécrétions en particulier.

Dans ces cas, le critérium de l'absorption vraie fait le plus souvent défaut, car les effets généraux manquent presque toujours.

Quand on examine de près les nombreuses expériences publiées par les auteurs et quand on se livre à l'expérimentation dans des conditions physiologiques irréprochables, on est forcé de reconnaître que l'épiderme intact ne se laisse que très difficilement pénétrer et qu'il est des agents auxquels il oppose une *résistance considérable*.

Pour apprécier exactement la valeur de cette *résistance*, il importe de se tenir exactement dans les conditions suivantes : a) éviter minutieusement les points où une pénétration étrangère pourrait se faire par des fissures épidermiques des excoirations et des lésions superficielles, même de minime importance ; b) éviter autant que possible le voisinage des muqueuses et des ouvertures naturelles ; c) tenir compte de l'état et des conditions d'application (badigeonnages, onctions, frictions) du médicament et ne pas se servir des substances, dont le pouvoir irritant ou dissolvant pour l'épiderme est bien connu ; d) enfin, ne pas employer les corps

solides ou liquides que l'on sait capables de dégager des vapeurs à la température du corps.

En opérant dans des conditions physiologiques et en respectant l'intégrité de l'épiderme, on peut toujours constater que la *résistance* de la peau à la pénétration des substances fixes, solubles, qu'on applique à sa surface, en poudre fine ou en solution aqueuse, est très grande et ne saurait permettre aisément ce que l'on est convenu d'appeler une absorption.

On peut aussi remarquer que cette *résistance* n'est pas amoindrie par l'usage des corps gras (axonge, lanoline, vaseline, etc.) ou de tout autre corps employé comme excipient (salive par exemple) *pourvu qu'il ne soit ni irritant ni volatil*.

Etant donné que, dans les conditions physiologiques, la peau se laisse traverser par des gaz et des vapeurs, qu'elle absorbe *mais surtout exhale*, on comprend pourquoi, quand ils sont appliqués sur elle, avec enveloppement imperméable de la région, le gaïacol, les produits phénolés, créosotés, l'acide salicylique, le salicylate de méthyle et tous les corps capables de dégager des vapeurs *peu diffusibles* à la température du corps puissent passer facilement à l'absorption.

La possibilité qu'a la peau de se laisser traverser par des vapeurs ne représente pas une condition d'infériorité dans la lutte de l'organisme contre les intoxications, car, le plus souvent, les dangereux poisons ne sont pas les gaz (Richet); de plus, la température du tégument externe écarte ceux-ci en les dilatant, et n'est pas favorable à leur diffusion de dehors en dedans. Ce résultat est d'autant plus net que les vapeurs considérées sont plus diffusibles.

Au point de vue spécial qui vient de nous occuper, la *résistance* aux pénétrations étrangères, médicamenteuses ou toxiques, représente le seul rôle vrai et utile de l'épiderme; anatomiquement et physiologiquement, celui-ci est d'ailleurs beaucoup mieux organisé pour remplir cette fin que pour absorber.

Voilà pourquoi, dans le but d'arriver si possible à mettre fin au

malentendu qui fait qu'encore aujourd'hui on discute sur ce que l'on persiste à appeler « l'absorption cutanée », je propose de ne plus en parler.

On doit s'intéresser seulement à la *résistance de la peau saine à la pénétration des médicaments et des poisons et aux circonstances dans lesquelles cette résistance peut être diminuée ou vaincue.*
