

# LA PEAU - VOIE D'ADMINISTRATION DES MEDICAMENTS

*Les préparations dermatologiques sont essentiellement destinées à obtenir des effets superficiels localisés au niveau des structures cutanées situées sous la zone d'application.*

*Ainsi, les antibactériens, les antifongiques, les kératolytiques, les astringents ou les écrans solaires sont actifs uniquement à la surface de la peau.*

*Au contraire, les corticoïdes, les parasitocides, les antihistaminiques, les anesthésiques locaux et les antiacnéiques doivent pénétrer jusqu'aux structures vivantes de l'épiderme et du derme pour développer leur action spécifique.*

Ces deux catégories de médicaments ne sont toutefois pas dépourvues, lorsque les conditions d'emploi ne sont pas respectées, d'effets systémiques ou toxiques. Les corticoïdes appliqués sur de larges surfaces entraînent un hypercorticisme avec atrophie des surrénales. L'hexachlorophène, utilisé à trop forte concentration a conduit à des accidents mortels chez les nouveaux-nés.

Ainsi, les médicaments appliqués sur la peau, contrairement à des notions souvent admises, sont capables d'exercer une action générale et dans ce cas, il est possible d'envisager une thérapeutique à visée systémique au même titre que par voie orale ou parentérale. Actuellement, il existe peu d'applications de cette possibilité mais elle tend à se développer compte tenu de cer-

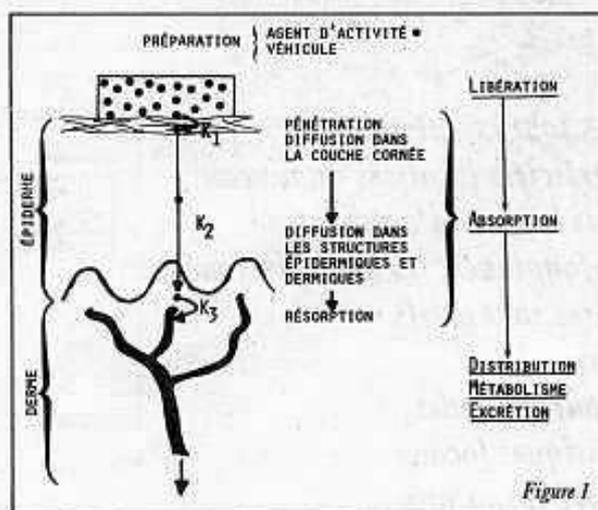
**J. WEPIERRE**

Laboratoire  
de Pharmacodynamie  
Centre d'Etudes  
Pharmacologiques  
Université Paris XI  
92290 Châtenay Malabry

tains avantages de la voie percutanée. Dans les lignes qui vont suivre, nous essaierons de justifier en nous fondant sur les structures et la physiologie cutanée, les conditions d'absorption des substances chimiques. A partir de ces notions, nous définirons les avantages, les limites et les applications de ce mode d'administration particulier que constitue la voie percutanée.

### I - DEFINITION DE L'ABSORPTION PERCUTANEE

L'absorption percutanée correspond au passage d'un médicament depuis la surface de la peau jusqu'au sang. Elle comprend deux phases (figure 1) :



Représentation schématique des conditions d'absorption d'un médicament appliqué sur la peau

- une phase de pénétration dans les structures cutanées jusqu'au milieu extracellulaire ; cette phase est à l'origine des effets locaux si la concentration atteinte est suffisante ;

- une phase de résorption sanguine qui correspond au passage du milieu extracellulaire cutané dans le liquide circulant (sang ou lymph). C'est l'importance de cette résorption qui va conditionner les effets systémiques.

### II - LA PEAU : BARRIERE LIPIDIQUE

La peau se comporte comme une barrière lipidique, imperméable aux substances hydrosolubles et perméable aux molécules liposolubles et légèrement hydrosolubles.

La fonction barrière est assurée par la couche cornée (stratum corneum) dont l'élimination accroît considérablement la perméabilité de la peau.

Cette couche est constituée de cellules cornées (figure 2), cellules mortes, aplaties, comprenant une membrane externe épaisse, protéique, très résistante aux agents d'hydrolyse, dénommée exosquelette, renfermant une protéine fibreuse, la kératine, des lipides et une petite quantité de substances hydrosolubles. Les cellules cornées sont adhérentes les unes aux autres par les restes de desmosomes jusqu'au niveau de la couche desquamante et les espaces intercellulaires sont bourrés de lipides lamellaires provenant de granules libérés par exocytose au moment de la cornification.

En résumé, la couche cornée est une mosaïque de cellules capables de fixer de l'eau, noyées dans les lipides qui forment la barrière aux molécules hydrosolubles et limitent la perspiration insensible. Elle est perméable aux composés plus ou moins liposolubles mais ceux-ci ne pourront quitter la couche cornée que s'ils sont légèrement hydrosolubles pour diffuser dans le liquide extracellulaire et passer dans le sang. C'est pourquoi les excipients gras utilisés en dermatologie ne sont pas absorbés.

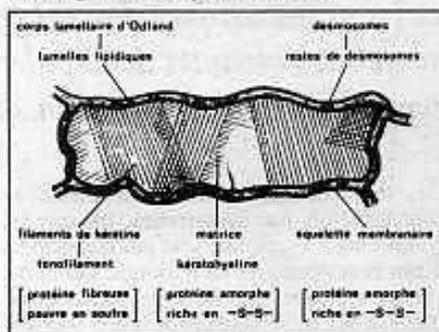


Figure 2  
Structure schématique de la cellule cornée et origine biochimique de ses différents éléments

### III - LA PEAU : BARRIERE DE HAUTE RESISTANCE A LA DIFFUSION

La pénétration des molécules à travers la couche cornée s'effectue par diffusion passive, processus réglé par la loi de Fick, dont l'intensité ne dépend que des propriétés physico-chimiques de la substance et de la barrière.

$$\frac{dQ}{dt} = K_p \cdot S \cdot \Delta C$$

La quantité absorbée par unité de temps,  $dQ/dt$  est fonction de la surface d'application  $S$ , de la différence de concentration  $\Delta C$  de part et d'autre de la barrière et d'une constante  $K_p$ , dite constante de perméabilité.

Pour la plupart des substances chimiques  $K_p$  ne dépend que de leurs caractères de solubilité et des propriétés de la couche cornée.

$$K_p = \frac{k_1 \times D}{e}$$

$k_1$  = coefficient de partage de la molécule absorbée entre la couche cornée et le véhicule appliqué sur la peau.  
 $e$  = épaisseur de la couche cornée (environ

20  $\mu$ )

$D$  = coefficient de diffusion de la molécule la couche cornée.

Ce coefficient est 1000 à 10.000 fois plus faible pour la couche cornée qu'au niveau des autres membranes biologiques.

Cette résistance particulière se comprend lorsqu'on considère la structure très dense des cellules cornées qui sont bourrées de fibres de kératine étroitement enchevêtrées et imprégnées de lipides. En outre, la couche cornée est épaisse (20 ou 30 assises cellulaires), ce qui accroît encore son efficacité.

Trois conséquences découlent de cette haute résistance à la diffusion : taux de pénétration réduit ; temps de latence important ; effet réservoir.

#### III - I. Taux de pénétration

Les pourcentages d'absorption et les constantes de perméabilité des médicaments appliqués sur la peau sont cent à mille fois plus faibles que ceux obtenus par les autres voies d'administration (tableau 1).

Aussi, pour obtenir des effets systémiques par voie percutanée, il sera nécessaire d'utiliser des doses beaucoup plus élevées que

Tableau I : constantes de perméabilité et pourcentage d'absorption de quelques médicaments chez l'Homme

Médicament	Constante de perméabilité $K_p$ in vitro en $\text{cm} \cdot \text{h}^{-1} \cdot 10^{-6}$ *	Référence	% maximum d'absorption par heure **	Référence
Progestérone	1500	1	0,3	2
Cortisone	0,97	1	0,05	2
Testostérone	10	1	0,3	2
Estradiol	300	1	0,1	2
Ac. Benzoïque	100	personnel	3	3
Trichlorocarbanilide	0,2	personnel	—	—
Hexachlorophène	0,12	4	0,08	4
Ac. linoléique	4,6	personnel	0,02	personnel

\* Les constantes de perméabilité sont inférieures à  $1 \text{ cm} \cdot \text{h}^{-1} \cdot 10^{-6}$  pour les produits très peu absorbés et elles dépassent  $1000 \text{ cm} \cdot \text{h}^{-1} \cdot 10^{-6}$  pour les molécules bien absorbées.  
\*\* Les doses appliquées sont variables et les pourcentages d'absorption ne peuvent être comparés entre eux. Ils indiquent toutefois la faible intensité de l'absorption percutanée.

1) SCHEUPLEIN R.J., BLANK H.I., BRAUNER G.J. & McFARLANE D.J.

*Percutaneous absorption of steroids - J. Invest. Dermatol.* 1969, 52, 63-70

2) FELDMAN R.J. & MAIBACH H.I.

*Percutaneous penetration of steroids in man. J. Invest. Dermatol.* 1969, 52, 89-94

3) FELDMAN R.J. & MAIBACH H.I.

*Absorption of some organic compounds through the skin in man. J. Invest. Dermatol.* 1970, 54, 399-404

4) MARZULLI F.N. & MAIBACH H.I.

*Relevance of animal models: the hexachlorophene story - In animal models in dermatology. (Ed. H.I. MAIBACH) - p. 156-157. Churchill Livingstone - New York (1975)*

celles couramment utilisées par les autres voies.

### III - 2. Temps de latence

Le temps de latence est le délai nécessaire à l'établissement d'un gradient de diffusion stable à travers la peau. Au-delà de ce temps, la vitesse d'absorption est maximum et constante (figure 3).

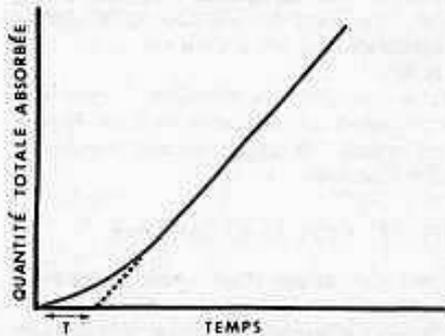


Figure 3 - Cinétique d'absorption d'un médicament à travers la peau et temps de latence (T)

Compte tenu de l'épaisseur de la couche cornée et de sa résistance à la diffusion, le délai d'apparition des effets d'un médicament est parfois considérable.

Il est de quelques minutes pour les molécules diffusibles : diméthylsulfoxyde, méthanol : il atteint quelques heures pour l'œstradiol, la progestérone ou la testostérone et peut dépasser plusieurs jours pour certains corticoïdes.

Pour ces derniers, l'absorption transépidermique n'a pas lieu. Nous verrons qu'elle est transfolliculaire.

Ainsi, par voie percutanée, il est rarement possible d'obtenir des effets en profondeur immédiats : ceux-ci n'apparaissent qu'après plusieurs heures ou même plusieurs jours.

### III - 3. Effet réservoir

De nombreux colorants ou l'iode ont la propriété de se fixer sur la couche cornée de manière prolongée sans diffuser dans la profondeur de la peau. Ces composés ne sont éliminés que par lavages successifs ou

au moment de la desquamation. Une telle fixation peut se produire avec divers médicaments, elle a été mise en évidence par Vickers pour les corticoïdes.

Ainsi, après une seule application et lavage de la zone traitée, l'action vasoconstrictive locale des corticoïdes qui apparaît sous pansement occlusif peut être reproduite pendant plusieurs jours ou même plusieurs semaines. Cette propriété dénommée effet réservoir est liée à la capacité de stockage de la couche cornée, elle a été retrouvée pour de nombreux médicaments tels que la griséofulvine, l'acide salicylique, la testostérone, les antibiotiques, des produits cosmétiques.

Ce phénomène a trois conséquences : effet prolongé, substantivité, risques de sensibilisation.

Une seule application d'une préparation dermatologique entraîne des effets de longue durée et certains auteurs considèrent que la voie percutanée permet d'obtenir une vitesse d'absorption stable, assimilable à une perfusion par voie intraveineuse, durant une période allant de quelques heures à quelques jours. Ainsi lors d'un traitement par voie percutanée, il sera inutile de traiter plusieurs fois par jour ; une seule application journalière est presque toujours suffisante.

La substantivité est la propriété que possèdent certaines molécules de persister dans les structures superficielles de la peau malgré des lavages successifs. Ce caractère est utile pour les antiseptiques, les antibiotiques, les anhydrotiques ou les produits anti-solaires dont l'action purement superficielle doit être maintenue aussi longtemps que possible.

Enfin le maintien au contact de la peau de certaines substances même peu absorbées peut être néfaste en favorisant l'apparition d'irritations ou de phénomènes de sensibilisation.

### IV - RESORPTION PAR LES LIQUIDES CIRCULANTS

La résorption des médicaments appliqués sur la peau s'effectue par voie sanguine et lymphatique. Comme pour la voie parenté-

rale, les petites molécules sont surtout résorbées par voie sanguine à la suite d'une diffusion au sein de la substance fondamentale du tissu conjonctif dermique et d'une filtration à travers la paroi des capillaires. La vitesse de passage dans le sang est d'autant plus rapide que les molécules sont davantage hydrosolubles. Les grosses molécules et les composés fortement lipophiles sont résorbés lentement et de manière prépondérante par voie lymphatique.

Comme les substances capables de traverser la couche cornée sont lipophiles, leur résorption sera toujours assez lente et parfois insuffisamment rapide par rapport à l'absorption, si bien qu'une accumulation de la molécule dans le derme et les tissus sous cutanés sous la zone d'application peut

être observée.

La persistance des médicaments dans les régions profondes de la peau a été démontrée pour certains corticoïdes, la thyroxine, l'œstradiol, le 8-méthoxy-psoralène (tableau II et figure 4).

Ce phénomène est encore mal connu, il s'explique en tenant compte du débit sanguin cutané qui est réduit, du faible coefficient d'extraction tissulaire des substances absorbées par le sang et de l'effet réservoir de la couche cornée qui entretient un gradient de concentration élevé au sein des structures cutanées.

Certains médicaments peuvent également être retenus à la suite d'une fixation plus ou moins spécifique sur des macromolécules solubles ou des fractions cellulaires des cellules épidermiques et dermiques (cas de la corticostérone, de la dexaméthasone et de l'œstradiol par exemple).

La rétention dans les structures cutanées et sous cutanées permet au médicament de demeurer concentré sous la zone d'application et d'entraîner des effets pharmacologiques locaux tandis que sa diffusion périphérique reste réduite et n'entraîne pas d'action systémique. L'existence d'un tel phénomène pour un médicament constitue une preuve pharmacocinétique contribuant à la démonstration de son action localisée.

Après résorption, les médicaments mis en circulation retournent directement au cœur sans traverser le foie : il n'y a pas de premier passage hépatique. Celui-ci entraîne l'inactivation partielle de nombreux médicaments délivrés par voie orale et limite parfois ce mode d'administration (hormones stéroïdes naturelles) ou pour le moins en rend la posologie imprécise. Ainsi dans certains cas, la voie percutanée peut

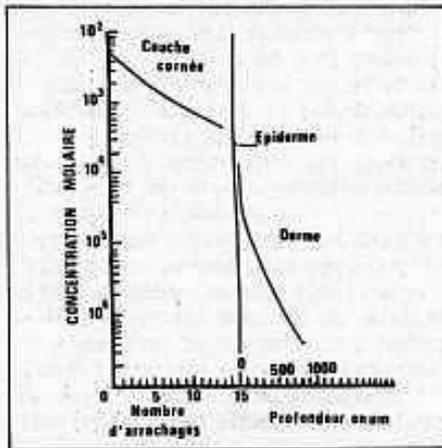


Figure 4  
Concentration du 8-méthoxy-psoralène dans les assises cutanées après application d'une pommade renfermant 1% de principe actif (from Kammerau B., Klebe U., Zesch A. et Schaefer H. Penetration, permeation and resorption of 8-methoxy-psoralen. Arch. Derm. Res. 255, 31-42, 1976).

Tableau II - rétention localisée de quelques médicaments chez le rat

	Temps application	Concentration plasmatique ng/g	Rapport tissu/plasma	
			Conjonctif sous cutané	Muscle sous zone d'application
Thyroxine	4 h	5,8 ± 1,4	35	3,5
Œstradiol	2 h	1,9 ± 0,2	75	11
Progestérone	2 h	15 ± 1,1	200	19
Dexaméthasone	6 h	0,34 ± 0,1	15	4

présenter les mêmes avantages que la voie parentérale lorsqu'il s'agit d'éviter le premier passage hépatique.

### V - ROLE DES APPAREILS PILO-SEBACES DANS L'ABSORPTION PERCUTANEE

Les appareils pilo-sébacés, zone de moindre résistance à la diffusion ont longtemps été considérés comme la voie de passage préférentielle des substances chimiques. Ainsi les follicules pileux (fig. 5) ne comportent une gaine épithéliale externe cornée que dans son tiers supérieur. A partir de la gaine épithéliale interne et au niveau des glandes sébacées, seul le sébum est interposé entre le milieu extérieur et les cellules vivantes. Celui-ci, plus ou moins émulsionnable, constitue une barrière peu efficace pour retarder la diffusion des substances chimiques. Leur coefficient de diffusion y est 1000 à 10000 fois plus élevé qu'au sein de la couche cornée. Ainsi les appareils pilo-sébacés constituent des shunts qui permettent d'éviter l'épiderme.

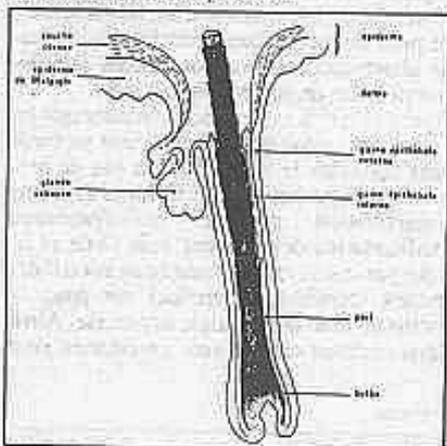


Figure 5  
Représentation schématique d'un appareil pilo-sébacé

Chez l'homme la surface relative des annexes par rapport à l'épiderme est réduite, elles ne représentent que 0,5 à 1% de la surface cutanée dans presque toutes les régions du corps. Dans ces conditions la voie transfolliculaire n'est pas prépondérante.

Les appareils pilo-sébacés et l'épiderme participent chacun pour une part variable à l'absorption des substances chimiques.

La réalité est toutefois plus complexe et il est nécessaire de faire la distinction entre les molécules très diffusibles qui ont un temps de latence réduit à travers l'épiderme et les annexes et les molécules peu diffusibles dont le temps de latence est très long à travers l'épiderme et relativement plus réduit au niveau des appareils pilo-sébacés.

Pour les petites molécules non électrolytes, diffusibles, tels que les alcools appliqués sur la peau, le temps de latence est toujours réduit et bien qu'il soit plus important au niveau de l'épiderme que les appareils pilo-sébacés, il ne dépasse pas quelques minutes. Le flux devient rapidement constant et l'importance de chacune des voies est uniquement fonction de la pilosité de l'endroit considéré. Pour les molécules peu diffusibles telles que la plupart des stéroïdes, la période de latence qui précède l'établissement d'un flux constant à travers l'épiderme atteint plusieurs heures. Cette latence est plus réduite au niveau des follicules et dans ce cas l'absorption de la molécule s'effectue d'abord par voie transfolliculaire puis peu à peu également au niveau de l'épiderme. Enfin pour les molécules dont la constante de diffusion est très réduite et conduit à une latence de plusieurs jours (stéroïdes à nombreuses fonctions hydroxyles), le gradient de diffusion au niveau de l'épiderme ne s'établit pas et l'absorption s'effectue presque exclusivement par les appareils pilo-sébacés.

Chez l'animal, la surface des follicules peut devenir importante par rapport à celle de l'épiderme. L'absorption à travers les annexes est alors prépondérante et ceci explique partiellement pourquoi la peau des animaux à fourrure est 3 à 10 fois plus perméable que la peau humaine.

### VI - LA PEAU ORGANE METABOLIQUE

Les microorganismes présents à la surface de la peau sont capables d'hydrolyser ou de modifier certaines substances chimiques.

Ainsi les glycérides donnent lieu à la formation d'acides gras à l'origine de l'acidification de la peau. De même les sécrétions des glandes sudoripares et des glandes apocrines qui sont inodores au moment de leur émission prennent une odeur désagréable à la suite de la dénaturation en amines des protéines qu'elles contiennent sous l'influence de la flore cutanée.

A l'intérieur de la peau et en particulier au niveau des glandes sébacées existent des enzymes capables de modifier certains médicaments au cours de leur pénétration. Ces transformations métaboliques sont encore mal connues et les exemples peu nombreux. Parmi les anciens médicaments, citons le cas du mercure qui donnerait lieu à la formation de savons mercuriels en présence des acides gras de la surface cutanée. Ces savons bien absorbés auraient été à l'origine des intoxications par les pommades au mercure. Le cas de testostérone est également intéressant à signaler. Cette hormone est inactive sur la glande sébacée, elle n'agit sur la sécrétion du sébum qu'après transformation en dihydrotestostérone sous l'influence de la 5- $\alpha$  réductase présente dans la glande. Sur ce principe, la progestérone qui est un inhibiteur de la 5- $\alpha$  réductase et empêche l'activation métabolique de la testostérone a été essayée par voie percutanée, malheureusement sans grand succès, contre la séborrhée et l'acné.

## VII - VARIABILITE DE LA PERMEABILITE CUTANEE

La perméabilité de la peau est variable d'un individu à l'autre, la peau des noirs est moins perméable que la peau des blancs et même chez le même individu cette perméabilité diffère de manière importante selon les régions cutanées considérées.

Par ordre de perméabilité décroissante, le classement suivant peut être envisagé : plante des pieds, paume des mains, dos de la main, scrotum, partie postérieure de l'oreille, régions axillaires et cuir chevelu, bras, jambes, tronc. Ces différences sont fonction de l'épaisseur de la couche cornée, de la structure régionale des cellules cornées et de la pilosité.

Les variations de perméabilité de la peau en fonction de l'âge ont été peu étudiées, mais il est maintenant démontré que la peau des très jeunes enfants est beaucoup plus perméable que la peau des adultes. Des intoxications ont été constatées chez les nouveaux-nés avec des produits parfaitement supportés par l'adulte (acide borique, camphre, hexachlorophène, éthanol).

Les lésions cutanées telles que les plaies, les brûlures ou les irritations créent des zones de discontinuité dans la couche cornée et rendent la peau très perméable. L'accroissement de perméabilité se manifeste surtout à l'égard des substances hydrosolubles qui ne sont normalement pas absorbées au niveau de la peau. Il est à noter que la sensibilité de la peau des nouveaux-nés à l'irritation est un facteur supplémentaire qui est intervenu dans les cas d'intoxications cités plus haut.

En ce qui concerne la pathologie cutanée, peu d'études ont été effectuées. Il est connu que la peau des psoriatiques est très perméable. Il en est de même dans l'herpès, l'eczéma et toutes les dermatoses qui altèrent l'intégrité de la couche cornée.

Enfin la perméabilité cutanée peut être accrue dans de notables proportions en augmentant l'hydratation de la couche cornée. Ce phénomène physiologique parfaitement réversible est obtenu par l'utilisation des pansements occlusifs empêchant l'évaporation de l'eau provenant de la perspiration insensible ou par l'emploi de véhicules occlusifs tels que la vaseline, les huiles ou certaines émulsions qui constituent un film imperméable à la surface de la peau.

L'action favorisant de l'hydratation, par exemple, est mise à profit en dermatologie avec les stéroïdes anti-inflammatoires lorsqu'il s'agit d'obtenir une action en profondeur.

Ces divers facteurs intervenant sur la perméabilité cutanée ont un certain nombre de conséquences.

1) La posologie par voie percutanée est imprécise

2) Il serait nécessaire de distinguer les préparations dermatologiques destinées à être appliquées sur la peau normale de celles utilisées sur la peau lésée. L'utilisation inconsiderée des premières pouvant en effet

conduire à des effets secondaires systémiques et parfois toxiques.

3) L'absorption percutanée peut être modulée en variant la zone d'application mais surtout en modifiant l'hydratation de la peau.

### VIII - APPLICATIONS DE LA VOIE PERCUTANÉE, PERSPECTIVES DE DEVELOPPEMENT

Ces différentes notions nous permettent d'expliquer de manière logique les principales applications de la voie percutanée et de justifier ce mode d'administration souvent mal connu et négligé. Elles nous permettent également de prévoir un certain nombre de nouvelles utilisations qui sont encore du domaine de l'expérimentation.

La voie percutanée peut être mise à profit pour obtenir des effets superficiels, des effets localisés profonds, des effets systémiques.

Les médicaments destinés à exercer des effets purement superficiels ne doivent pas être absorbés, ils sont en général hydrosolubles. Ce sont surtout les antiseptiques, les bactéricides et les antibiotiques. Leurs effets sont assez prolongés dans la mesure où il apparaît une rétention dans la couche cornée.

Les antifongiques, les parasitocides, les anesthésiques locaux, les kératolytiques sont également destinés à produire des effets à la surface de la peau ou tout au moins au niveau des premières assises de l'épiderme. Une action plus profonde jusqu'au derme est recherchée avec les rubéfiants (salicylates, essences), les hormones, les vitamines, les antihistaminiques, les corticoïdes anti-inflammatoires (hydrocortisone, dexaméthasone, triamcinolone et leurs esters), les antipsoriasisiques, les antiacnéiques avec les antiandrogènes et de nombreux médicaments destinés à traiter la pathologie cutanée. Pour tous ces médicaments, la voie percutanée est intéressante. Elle constitue une thérapeutique évitant la majorité des effets secondaires liés à une administration orale. Elle permet également de prescrire des molécules normalement toxiques

par voie générale. Pour ces dernières la concentration sanguine demeure faible et bien tolérée si elles sont peu absorbées ou rapidement dégradées par le foie après passage dans le sang. Toutefois les effets locaux ne peuvent pas être obtenus si l'absorption ou la rétention localisée est insuffisante pour donner des concentrations actives, c'est le cas de la griséofulvine ou du méthotrexate qui doivent malgré leurs inconvénients être actuellement prescrits par voie générale.

Au cours des prochaines années, compte tenu des progrès de nos connaissances, une thérapeutique systémique par voie percutanée devrait se développer. Ce mode d'administration peut s'appliquer aux médicaments puissants, non irritants ni sensibilisants et dans la mesure où l'on peut se contenter d'une posologie assez imprécise. Ce procédé est justifiable dans trois cas :

- pour les substances inactives par voie orale
- pour obtenir des effets prolongés
- pour éviter le « first pass effect » hépatique qui conduit à l'inactivation presque complète de nombreux médicaments délivrés per os.

Ainsi l'œstradiol appliqué sur la peau conduit à des concentrations sanguines et à des effets pharmacologiques et cliniques voisins de ceux observés sous forme injectable. De même la trinitrine a récemment été introduite en thérapeutique en application topique, elle améliore les réponses hémodynamiques à l'exercice de l'angineux. Son action est prolongée et semble particulièrement favorable chez les malades qui présentent des crises nocturnes.

Un système adhésif et occlusif susceptible de libérer progressivement de l'éphedrine ou de la scopolamine durant plus d'une semaine a récemment été développé. Le dispositif renfermant de la scopolamine appliqué au niveau du lobe de l'oreille est capable de prévenir le mal des transports.

Enfin, il est possible d'espérer que des accélérateurs seront prochainement mis au point et capables comme le décyl-méthylsulfoxyde à faible concentration, sans léser le tégument, de favoriser l'absorption percutanée des médicaments. ■

### BIBLIOGRAPHIE

1) SCHEUPLEIN R.J. & BLANK I.H.  
*Permeability of the skin - Physiol. Rev.* 1971, 51, 700-747

2) TREGGAR R.T.  
*Physical functions of skin - Academic Press-London 1966*

3) WEPIERRE J. & MARTY J.P.  
*Absorption des médicaments par l'épiderme - In Pharmacologie clinique, bases de la thérapeutique - (E. Giroud J.P., Mache G. et Meynard G.) p. 51-56. Expansion scientifique française Paris 1978*

4) WEPIERRE J.  
*Facteurs physiques et physiologiques intervenant dans l'absorption percutanée des médicaments. Actualités pharmacologiques. Sév. sér. p. 100-200 - Masson Paris 1979*

5) WEPIERRE J. & MARTY J.P.  
*Percutaneous absorption of drugs. Trends in pharmaceut. Sci.* 1979, 1, p. 23-26

Les données bibliographiques concernant les informations données dans cet article peuvent être entièrement retrouvées dans la référence n° 4.