Zeitschrift: Archives des sciences [1948-1980]
Herausgeber: Société de Physique et d'Histoire Naturelle de Genève
Band: 7 (1954)
Heft: 4

Artikel: La sécrétion sudorale et la sécrétion sébacée : méthodes et expériences

Autor: Brun, Robert

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-738929

Nutzungsbedingungen
Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation
L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use
The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 14.12.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

RECHERCHES SUR
LA SÉCRÉTION SUDORALE ET LA SÉCRÉTION SÉBACÉE

Méthodes et expériences

PAR

Robert BRUN

Introduction.

Le nombre des glandes sudoripares réparties sur toute la surface du corps est de l'ordre de 2 millions [Krause, 1]. Les glandes sébacées, elles, sont moins fréquentes; nous les avons évaluées à 500.000 environ. Aussi est-il curieux de constater que ces glandes, quoique en si grand nombre et si facilement accessibles, ne soient que relativement peu connues, surtout au point de vue physiologique. Citons, par exemple, le cas de l'adrénaline, cette hormone qui a fait l'objet de tant de tests sur différents organes d'animaux très divers et dont l'action sur la glande sudoripare de l'homme n'a été découverte qu'en 1948 [Kisin, 50]. De même de nombreuses questions concernant les glandes sébacées sont encore pendantes: fonctionnement de la sécrétion, relations éventuelles avec le système neurovégétatif, action directe des hormones, etc.

Enfin, au point de vue pratique, le problème de l'activité des glandes sudoripares et sébacées à l'état pathologique est encore à élucider.

Malgré tous les travaux déjà parus sur le sujet, nous sommes encore loin d'être au clair quant à de nombreux problèmes même très simples à première vue.

En tant que chimiste de la clinique dermatologique universitaire de Genève, notre but a été tout d'abord de mettre au point des méthodes simples et faciles permettant l'étude des glandes sudoripares et sébacées. Ces méthodes devaient satisfaire à certaines conditions comme par exemple de pouvoir être pratiquées par le médecin lui-même au chevet du malade, d'être facilement supportées, de ne nécessiter qu'un appareillage restreint et, malgré cela, d'être encore suffisamment précises et spécifiques.

Après de nombreux essais et grâce à la collaboration des médecins de la clinique, il a été possible de résoudre quelques problèmes plus ou moins complètement suivant les cas, et quoique les recherches soient toujours en cours, il nous a paru intéressant de faire le point.

I. La sécrétion sudorale.

Les raisons qui nous ont amené à faire des recherches dans le domaine de la transpiration furent tout d'abord d'ordre pratique. Nombreux étaient les patients qui se plaignaient d'une transpiration axillaire exagérée, avec tous les inconvénients que cela comporte: odeur désagréable, détérioration rapide et aspect peu esthétique des vêtements. Nous décidâmes donc, pour conseiller ces patients, d'entreprendre des expériences donnant des résultats objectifs [Manuila, 3]. Pour cela il nous fallait un test permettant de mesurer la sueur axillaire.

Technique du test.

Une balle de ping-pong est enduite d'une mince couche de vaseline blanche, puis elle est enrobée dans la poudre que P. Boymond [4] a mise au point (voir formule ci-dessous), ensuite elle est enveloppée d'un double carré de gaze de 20×20 cm. On la place dans l'aisselle à la manière d'un thermomètre et la laisse 10 minutes. En présence d'eau, la poudre, blanche à l'origine, se colore fortement en bleu. Après l'application, le carré de gaze montre une tache plus ou moins grande suivant l'abondance de la sudation (fig. 1) et nous avons ainsi un témoin qui peut se conserver longtemps.

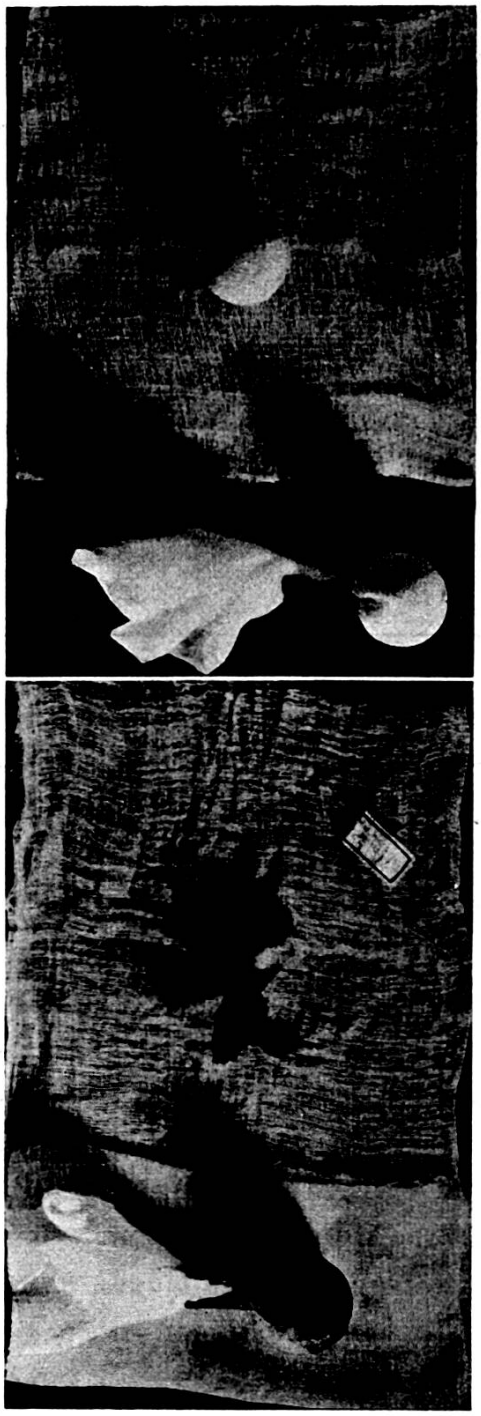


Fig. 1.

Test permettant d'évaluer la transpiration des aisselles.

a) Préparation de la balle de ping-pong;

b) Tache bleue produite par la sueur.

Formule:		
	Bleu de bromophénol	5%
	Na_2CO_3 sicc.	15% [1]
	Amidon	40%
	Gomme adragante	40%

[1] Le Na_2CO_3 s'est montré par la suite superflu car le colorant reste bleu jusqu'à un pH de 4, pH inférieur à celui de la sueur axillaire normale.

Résultats.

Dès que la technique fut au point, nous avons essayé un produit antisudorifique très connu, à base de chlorure d'aluminium. Ce produit nous donna des résultats médiocres. Nous avons alors ajouté à la solution de chlorure d'aluminium un mouillant [1] et l'effet antisudorifique dans les aisselles fut beaucoup amélioré.

TABLEAU I.

Produit employé	Bons résultats	Mauvais résultats	Total
Produit sans mouillant . . .	2	15	17
Produit avec mouillant . .	23	7	30

L'action du mouillant est surtout remarquable dans les aisselles car à cet endroit du corps le sebum relativement abondant empêche probablement la bonne pénétration d'une solution « non mouillante » (à tension superficielle élevée). Le produit que l'on trouve dans le commerce (sans mouillant) fut essayé sur 17 personnes (une aisselle traitée, l'autre aisselle servant de témoin). Une différence nette ne fut remarquée que dans 2 cas. Par contre, appliqué de la même façon sur 30 personnes, notre produit (avec mouillant) agit 23 fois avec succès. Nous avons également essayé les deux produits sur 12 mêmes sujets en laissant un intervalle suffisant entre les deux essais afin que le premier traitement n'influençât pas le second. Sur ces 12 sujets, 8 ont réagi favorablement à notre produit et défavorablement au produit du commerce; 2 ont donné de bons résultats avec les deux produits; 2 ont été réfractaires aux deux produits.

Pour faire des essais sur d'autres parties du corps où la sudation est beaucoup plus faible qu'aux aisselles, la méthode

[1] $AlCl_3$ 12,5
Triton X 100 (mouillant non ionique) . . 1,0
Eau distillée . . . . . ad 100,0
pH 1,8 (ajusté avec HCl)

décrite ci-dessus (test balle de ping-pong) n'est pas assez sensible; aussi avons-nous cherché une méthode très fine permettant de déceler d'imperceptibles gouttelettes de sueur.

Test au bleu de Prusse.

Si la littérature donne plusieurs méthodes permettant de déceler ou de mesurer approximativement la sueur, celles-ci sont toutes entachées d'inconvénients tels que: *a)* manque de sensibilité, *b)* nécessité d'appliquer un produit directement sur la peau, *c)* absence de documents conservables, *d)* méthodes délicates et longues ne permettant pas des expériences en série.

Nous rappellerons le plus brièvement possible les méthodes principales décrites dans la littérature.

Nous voyons tout d'abord des méthodes permettant de recueillir la sueur totale par imbibition de vêtements spéciaux placés à même la peau puis exprimés ensuite [Thénard 5, Arloing 6, Harnack 7, Cramer 8, Bost et Borgtrom 9, etc.), d'autres auteurs enveloppent tout ou une partie du corps dans un manchon caoutchouté [Plaggemeyer et Marshall 10, Talbert 11] et laissent ainsi la sueur s'accumuler. Une variante de cette méthode est de laisser le sujet couché sur un drap de caoutchouc [Barney 12, Moscher 13], enfin on peut laisser le sujet debout ou assis dans une cuve et laisser ruisseler la sueur [Leake 14, Favre 15, Argutinsky 16, Cramer 8, Chatron 17, Couraud 18, etc). Toutes ces méthodes se font en atmosphère saturée d'eau. Plusieurs auteurs japonais, au contraire, placent les sujets dans une atmosphère sèche et la variation de leur poids indique l'intensité de la sudation [Ito et Yabuki 19]. Les méthodes permettant de mettre en évidence ou de mesurer la transpiration locale sont actuellement plus souvent utilisées. Certaines méthodes utilisent la pesée, soit d'un papier filtre imbibé de la sueur [Dole, Stall et Schwartz 20, Adachi 21], soit d'un tube ou d'une capsule de $CaCl_2$ auquel on fait absorber la vapeur d'eau émise par une surface de peau déterminée [Kuno 22, Randall 23].

D'autres méthodes sont basées sur la mesure d'humidité (hygromètre, psychromètre) d'un courant d'air balayant la surface de peau considérée [Köcher 24].

Plusieurs auteurs emploient des méthodes microscopiques et regardent perler (sous microscope) les gouttelettes de sueur [Jürgensen 25, Saito 26, Ishihashi 27, Fröhlich 28] ou récoltent la sueur émise par une seule glande au moyen d'un tube capillaire, selon l'ingénieuse méthode de Lobitz [29]. Enfin, Takahara [30] va même jusqu'à introduire un tube capillaire très fin dans le canal d'une glande et déterminer optiquement les variations de la sécrétion. En dernier lieu, nous parlerons des méthodes colorimétriques telles celles de Minor [31] (iode-amidon), Guttmann [32] (quinizarine), Jeanselme [33] (bleu de méthylène), Iuzelewskij [34] ($COCl_2$), Rieder et Neumann [35] (tannate de fer), etc. qui impliquent le badigeonnage ou l'application sur la peau de la substance permettant de localiser la sueur. La technique de Randall [36] (badigeonnage de teinture d'iode et application d'un papier amidonné) marque un progrès, car sans avoir recours à la photographie, un cliché (papier-test) de la sudation reste comme témoin.

H. Isler [37], mon prédécesseur à la clinique dermatologique de Genève, a élaboré une technique sur papier qui élimine le badigeonnage et de ce fait le contact intime de la peau avec une substance chimique, et qui, comme pour le test de Randall [36], permet d'obtenir un document conservable. Ce papier est fabriqué de la manière suivante:

Une bande de papier auto-collant (« scotch-tape ») est saupoudrée d'un mélange (3 : 1) de ferrocyanure de potassium anhydre et de sulfate ferrique anhydre, les deux produits étant finement broyés et bien mélangés auparavant. L'excès de poudre est ensuite enlevé avec un pinceau afin que seules les particules bien adhérentes restent sur la bande, laquelle est ensuite découpée. Les papiers-tests ainsi obtenus sont appliqués 30 secondes sur la peau et chaque gouttelette de sueur se signale par un spot bleu foncé (fig. 2). Ce papier, quoique très sensible, se conserve assez bien dans des boîtes hermétiques (avant son emploi) ou collé sous une large bande de papier auto-collant (après son application sur la peau).

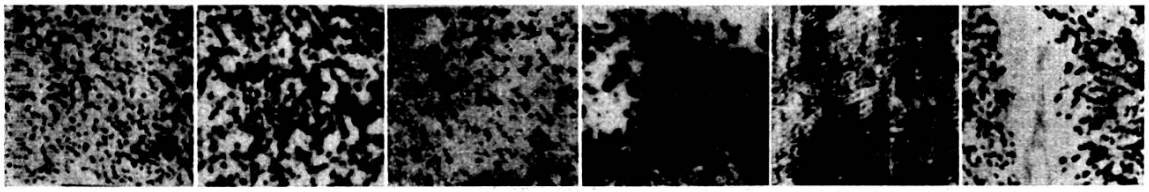
La transpiration de certaines régions du corps est très faible ou pratiquement nulle, aussi provoque-t-on la sudation au moyen d'un produit à action parasympathomimétique tel que la pilocarpine. Ce produit peut être introduit dans la peau par ionophorèse (méthode moins désagréable que l'injection).

Technique de l'ionophorèse.

L'appareil d'ionophorèse est un redresseur de courant ou une source de courant continu avec tension réglable de 0 à 150 V environ, pouvant débiter un courant d'au moins 5 mA. Cet appareil est muni d'une électrode active de 8 mm de diamètre. Cette électrode (anode) garnie de coton hydrophile est

Fig. 2.

Papiers-tests au bleu de Prusse appliqués sur diverses parties du corps d'une personne en transpiration.



a	*b*	*c*	*e*	*d*	*f*
Avant-bras	Jambe	Creux poplité	Nez	Main (paume)	Ancienne cicatrice

imbibée d'une solution à 1 $^0/_{00}$ de chlorhydrate de pilocarpine. Un courant de 2 mA est provoqué pendant 2 minutes. Après quelques instants (2 à 3 minutes) on applique pendant 30 secondes sur l'emplacement de l'ionophorèse un papier-test au bleu de Prusse. On juge de l'intensité de la sudation d'après l'aspect du papier-test (fig. 5).

Essais d'un antisudorifique sur la peau du bras.

Les expériences sur l'inhibition de la transpiration des aisselles avec le produit nommé ci-dessus ont été également faites sur la peau de la face distale du bras. Le bras droit de plusieurs personnes (réparties en deux groupes) est traité 2 fois par jour (badigeon) pendant 3 jours avec une solution de $AlCl_3$ à 12,5% pour le premier groupe et une même solution additionnée d'un mouillant pour le second groupe. Après 3 jours de traitement, deux ionophorèses de pilocarpine sont faites,

une sur le bras traité, l'autre sur le bras témoin non traité. Il est alors facile de juger (fig. 3) de l'efficacité du traitement. Le tableau II résume les résultats:

TABLEAU II.

Produit appliqué	Nombre de cas	Sudation par rapport au témoin		
		Egale	Diminuée	Supprimée
Solution $AlCl_3$ sans mouillant	5		5	
Solution $AlCl_3$ avec mouillant	11		7	5
Solution de mouillant seul	6	6		

Il est intéressant de constater que le mouillant joue un rôle beaucoup moins grand dans ces expériences que dans celles faites sur l'aisselle (tableau I). Il est probable que dans l'aisselle où la sueur est « grasse » (glandes apocrines), le mouillant est plus nécessaire à la pénétration du produit actif que sur la peau du bras où la sueur est reconnue comme « non grasse » (glandes eccrines).

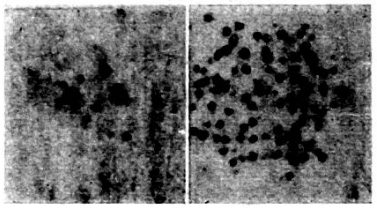


Fig. 3.

Tests au bleu de Prusse appliqués après ionophorèse de pilocarpine.

a) Bras traité avec $AlCl_3$ + mouillant;
b) Bras témoin.

Action antisudorifique de certains produits appliqués localement.

L'action antisudorifique de $AlCl_3$ est connue. Nous avons examiné pour les comparer entre eux d'autres sels d'aluminium

ainsi qu'un sel de magnésium, élément proche de l'aluminium dans le tableau de Mendeleeff. En outre, afin de préciser si l'action antisudorifique est due à la précipitation de protéines, nous avons expérimenté certaines substances employées à cet effet au laboratoire. La technique utilisée est exactement la même que celle employée dans les expériences citées ci-dessus (essais d'un antisudorifique sur la peau du bras). Les résultats obtenus sont groupés dans le tableau III.

TABLEAU III.

	Conc.	pH	Mouillant	Nombre de cas	Transpiration par rapport au contrôle		
					Egale	Diminuée	Annulée
$AlCl_3$	Mol.	1,8-2	1%	33	1	17	15
$Al_2(SO_4)_3$	Mol.	1,8-2	1%	6	6	—	—
$Al(NO_3)_3$	Mol.	2,6	1%	5	—	3	2
Al acéto-tartrate . . .	10%	3	1%	5	4	1	—
$MgCl_2$	Mol.	1,8-2	1%	8	4	2	2
Acide phospho-tungstique	Sat.	0,8-1	—	5	5	—	—
Acide sulfosalicylique .	10%	0,8-1	1%	4	4	—	—
Acide tannique	10%	2,7-3	0,5%	3	3	—	—

Le mouillant employé est le Triton X 100, sauf pour l'acide tannique (Aérosol OT).

Remarque: Toutes les ionophorèses ont été faites avec une électrode de 8 mm ø, courant de 2 mA pendant 2 minutes sur la partie distale du bras.

On peut donc constater que les acides connus pour leur action dénaturante sur les protéines n'ont pas agi dans notre cas [1]. Le chlorure de magnésium a eu une action inégale tandis que les sels d'aluminium ont donné une réponse curieuse: sur les trois sels d'acides forts, deux ont bien agi (nitrate et chlorure), le troisième (sulfate) est resté sans action visible [Brun, Manuila 38].

Pour essayer de donner une explication à la différence d'action entre ces trois sels, nous avons dialysé des solutions

[1] Contrairement à ce que pense Wild [105].

de concentration égale (en Al^{+++}) de chacun d'eux, le pH étant ajusté à 1,8. Après 24 heures de dialyse, le résultat fut le suivant:

Solutions	Contenu en Al+++ des solutions		% restant
	Avant dialyse	Après dialyse	
$AlCl_3$	1,35 g	0,057 g	4,2%
$Al(NO_3)_3$	1,35 g	0,0164 g	1,2%
$Al_2(SO_4)_3$	1,35 g	0,302 g	22,4%

On voit que le sulfate d'aluminium diffuse moins facilement à travers la membrane de dialyse que les deux autres sels; ce fait suffit-il à expliquer la moins bonne action du sulfate sur la glande sudoripare ? Il est probable que nous avons là une des raisons pour lesquelles ce sel ne nous a pas donné de bons résultats.

Papiers-tests pour l'analyse qualitative de la sueur.

Avec le papier-test au bleu de Prusse, l'eau de la transpiration est décelée, avant d'avoir été polluée par le ruissellement sur la peau. Il nous a été alors demandé de mettre au point des papiers-tests permettant de déceler les substances que contient cette sueur prise directement à l'embouchure du canal excréteur de la glande sudoripare.

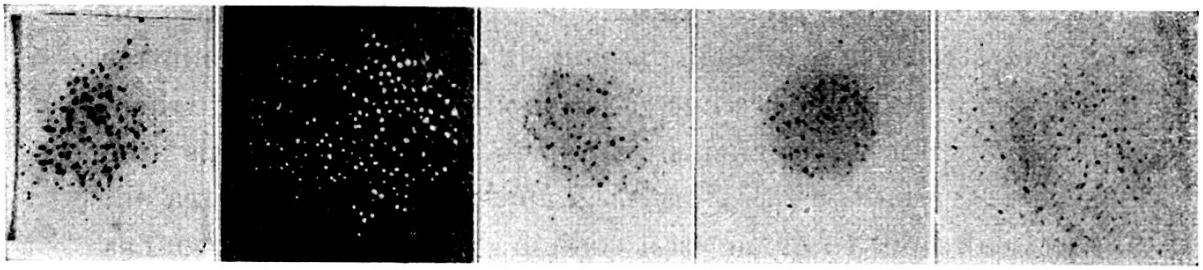
Nous avons recherché, en appliquant certaines méthodes de micro-analyse de mettre en évidence sur papier les produits susceptibles de se trouver dans la transpiration.

a) *Test Na^+.*

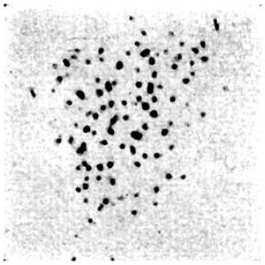
Nous avons transposé sur papier la méthode dite de « l'acétate triple ». En effet, il est connu que non seulement l'acétate de zinc uranyle et sodium est un sel peu soluble, mais encore qu'il est fluorescent [Feigl 42]. Des papiers-filtres sont imbibés du réactif [1], puis

[1] Acétate d'uranyle . . . . . 5,0 g
Acétate de zinc . . . . . 5,0 g
Acide acétique glacial . . . 10,0 cm³
Eau distillée . . . . . 90,0 cm³

séchés à l'étuve. Examiné à la lumière de Wood, le papier-test vierge ne doit pas montrer de fluorescence. Par contre, s'il a été en contact avec une solution contenant l'ion Na^+, une plage fluorescente apparaît (fig. 4*b*). La limite de sensibilité sur papier est atteinte avec une solution de NaCl contenant 0,05% Na^+.



a *b* *c* *d* *e*



f

Fig. 4.

Tests de transpiration après ionophorèse de pilocarpine.
Les gouttelettes de transpiration sont décelées par la présence de:

a) Eau (test au bleu de Prusse);
b) Na^+;
c) Cl^-;
d) PO_4^{---};
e) I^-;
f) ac. aminés.

Expériences cliniques.

Nous savons que la concentration de Na^+ dans la sueur de personnes normales oscille entre 0,054% et 0,445% [Borchardt 41]. Le papier appliqué après ionophorèse au chlorhydrate de pilocarpine (provoquant une transpiration locale)

montre une image fluorescente (fig. 4*b*) dont l'allure est semblable à celle obtenue par le papier-test au bleu de Prusse (fig. 4*a*).

Le seuil de sensibilité du test est voisin des concentrations minima de Na^+ rencontrées généralement dans la transpiration. Nous avons alors examiné des personnes soumises à un régime strict « sans sel » afin de voir s'il était possible de montrer une diminution de la concentration de Na^+ dans leur transpiration. Sur 17 personnes soumises au régime depuis une période variant de 2 jours à 2 mois, une seule montra un « test eau » positif et un « test sodium » négatif, deux personnes donnèrent un test sodium faible, tandis que les autres ne montrèrent pas de différences appréciables entre les deux tests.

L'analyse de l'urine de ces personnes a été faite parallèlement à ces expériences et a donné des résultats semblables à ceux obtenus sur la sueur, en ce sens que malgré le régime, la teneur en ion Na^+ de l'urine reste relativement élevée et varie beaucoup d'un cas à l'autre.

b) *Test Cl^-.*

Pour déceler la présence de l'ion Cl^- dans la transpiration, nous avons préparé un papier imprégné d'une solution à 4,5% de nitrate d'argent dans un mélange acétone-eau 8: 2 et séché rapidement à l'abri de la lumière. La limite de sensibilité de ce réactif sur papier est atteinte avec une solution de NaCl contenant 0,03% de Cl^-.

Après ionophorèse de nitrate de pilocarpine (pour éviter les ions Cl) le papier est appliqué sur la peau, puis exposé aux UV pendant une minute. L'image obtenue est semblable à celle du test au bleu de Prusse (fig. 4*c*).

c) *Test PO_4^{---}.*

Pour montrer la présence d'ions phosphoriques dans la transpiration, nous avons employé la méthode au molybdate d'ammonium-benzidine (d'après Wenger et Gutzeit) [43].

Un papier exempt d'ions PO_4''' est imprégné d'une solution de molybdate d'ammonium [1], puis séché. On touche ce papier avec une

[1] Réactifs:

a) Dissoudre 5 g de molybdate d'ammonium dans 10 cm³ d'eau froide, et verser cette solution dans 35 cm³ d'acide nitrique (d: 1,2);

b) 0,05 g de benzidine sont dissous dans 10 cm³ d'acide acétique concentré et dilués à 100 cm³;

c) Solution saturée d'acétate de sodium.

goutte de sueur ou bien on l'applique sur la peau après ionophorèse de pilocarpine. Puis on vaporise successivement à sa surface une solution de benzidine [1] et une solution d'acétate de sodium [1].

Une tache bleue indique l'anion phosphorique (fig. 4*d*). D'après l'intensité de la tache et en comparant avec des étalons, on peut éventuellement évaluer la quantité de phosphates.

Dilution limite: 0,001% PO_4'''.

d) *Test « acides aminés » (et substances réductrices).*

Un papier filtre imprégné d'une solution acétonique à 1% de ninhydrine, puis séché, permet de déceler les acides aminés contenus dans la sueur. Le papier-test appliqué sur un emplacement où la transpiration a été provoquée, puis passé quelques minutes dans une étuve à 60° C montre une image semblable à celle observée pour les autres papiers-tests. La limite de sensibilité de ce test est atteinte avec une solution de 0,01% de glycocolle (fig. 4*f*).

e) *Test I^-.*

Nous avons adapté à nos besoins la réaction bien connue de l'iode en présence d'empois d'amidon. Un papier est enduit d'une solution d'amidon soluble puis séché. Si on laisse tomber sur ce papier une goutte d'une solution d'iodure et que l'on passe ce papier encore humide au-dessus d'un récipient contenant de l'acide nitrique fumant, une tache violette caractéristique apparaît rapidement. La limite de sensibilité de cette méthode est atteinte avec une solution de KI à 0,01% I^-.

Expériences cliniques.

Huit personnes ont reçu 1 g d'iodure de potassium *per os*. Des tests leur ont été faits après ionophorèse de chlorhydrate de pilocarpine, 2 heures, 5 heures et 7 heures après ingestion du produit. Chez quatre de ces personnes, le test de 5 heures a montré la présence d'iodure dans la transpiration (fig. 4*e*), les tests de 2 heures et 7 heures étant soit très faibles, soit négatifs.

Les tests sur la salive et l'urine des huit personnes ayant servi à l'expérience ont toujours été fortement positifs jusqu'à 24 heures après l'ingestion d'iodure.

Méthodes n'ayant pas donné de tests positifs dans la sudation locale.

f) *Test « sucres réducteurs »*

Un papier filtre imprégné du réactif de Partridge [44] [2] permet de déceler le glucose avec une goutte d'une solution à 0,5 $^0/_{00}$. Nous

[1] Voir note p. précédente.

[2] 0,93 g aniline dans 50 cm^3 éthanol,
50 cm^3 solution aqueuse acide oxalique 0,2.

n'avons pas pu de cette façon trouver de glucose dans la transpiration, même chez des diabétiques non équilibrés. Ces résultats concordent avec ceux obtenus avec d'autres méthodes par Lobitz [45] et par Schulze et Kunz [46].

g) *Test Fe^{++} et Fe^{+++}.*

Par des papiers imprégnés soit d'o-phénanthroline (Saywell et Cunningham) [55] (limite de dilution 0,001% $FeSO_4$), soit de ferrocyanure de potassium, nous n'avons pas pu montrer la présence de fer^{++} et $^{+++}$ dans la transpiration. Les essais sont restés négatifs également chez des personnes soumises à un régime ferreux (2 × 2 comprimés Ferro-redoxon par jour).

h) *Test « protéine ».*

Par la méthode de coloration des protéines [1] employée par Cremer et Tiselius [56] pour révéler les électrophorèses sur papier, nous n'avons pas pu déceler de protéines dans la transpiration. Le seuil de sensibilité de ce test est atteint avec une goutte d'une solution de protéines (sérum) à 8 mg/100 cm^3.

i) *Test « potassium ».*

Les méthodes au cobaltinitrite et à la dipicrylamine (Poluektoff) [57] transposées sur papier n'ont pas permis de déceler le K^+ qui, d'après des dosages par la méthode habituelle (Fishberg et Bierman) [47] est pourtant présent à la dose 0,2 à $4^0/_{00}$.

j) *Test Bi^{+++}.*

Un papier-test à l'iodure de cinchonine, donnant encore une réaction positive avec une goutte d'une solution à 5.10^{-5} de Bi^{+++}/litre n'a pas permis de montrer cet élément dans la transpiration de personnes soumises à un traitement au Bi (0,15 g de Bi sous forme d'adipate de Bi en deux injections par semaine). La présence de sueur ne modifie pas la sensibilité de la réaction.

k) *Test « sulfamidés ».*

La méthode de diazotation a été transposée sur papier: le papier imprégné de la solution à examiner (ou appliqué sur la peau après ionophorèse de pilocarpine) est enduit par vaporisation d'une solution de $NaNO_2$ à 5%, puis passé 10 secondes dans les vapeurs d'un flacon contenant HCl conc. Immédiatement après le papier reçoit par vaporisation également une solution d'α-naphtol à 1% dans NaOH n/10. La coloration rouge caractéristique montre la présence de sulfamidés (non estérifiés) (limite de dilution: 0,04% de sulfanilamide). Ce test est resté négatif avec la transpiration de personnes ayant un traitement aux sulfamidés (12 g d'Elkosine par jour).

[1] 100 cm^3 solution saturée de $HgCl_2$ dans l'éthanol,
1 g bleu de bromophénol.

Les méthodes d'évaluation et de dosage de la transpiration.

La mesure de la quantité de sueur ne semble pas à première vue présenter de grandes difficultés. Il en est ainsi pour la sueur totale du corps qui est recueillie d'une façon quelconque et ensuite pesée ou mesurée volumétriquement selon les méthodes déjà citées. Par contre, la mesure d'une sudation locale sur 1 cm^2 environ est très délicate. Elle est cependant nécessaire pour des raisons pratiques, et obligatoire dans le cas de sudation provoquée artificiellement par des substances dont la toxicité n'est pas négligeable ainsi que pour distinguer la « transpiration centrale » de la « transpiration locale ».

Les méthodes principales que la littérature nous donne sont basées sur plusieurs principes:

a) pesée d'un papier filtre taré ayant été appliqué sur la peau;
b) entraînement de la sueur locale par un courant d'air sec balayant une surface délimitée par une capsule, et mesure de l'humidité soit par pesées, soit par une autre méthode physique;
c) récolte (sous microscope) des gouttelettes au moyen d'un tube capillaire calibré (ou récolte directement dans le canal excréteur);
d) mesure de la conductibilité de la surface cutanée;
e) estimation d'un papier-test coloré en comparaison avec des étalons.

Nous ne reviendrons pas sur les méthodes soit gravimétriques, soit volumétriques, car nous les avons déjà décrites plus haut. Pour ce qui est de la conductibilité, elle est employée par Chalmers et Keele [39] pour mesurer la quantité de sueur excrétée (mesure, à potentiel constant, de l'intensité d'un courant traversant la peau). Cette méthode est séduisante et certainement pratique mais elle peut être entachée de deux causes d'erreurs qui sont: les différences individuelles quant à la résistance qu'oppose la peau au passage du courant électrique et, le fait que l'intensité de courant mesurée est fonction

non pas du volume de sueur secrétée mais de la concentration en sel de celle-ci.

Il nous a semblé que la seule méthode simple correspondant à nos besoins était la colorimétrie sur papier. Nous avons alors essayé de mesurer au photocolorimètre les papiers-tests au bleu de Prusse. Malheureusement l'épaisseur de la couche colorante étant très faible, la méthode manque de sensibilité. Nous avons alors cherché à mettre au point un test permettant de déceler l'eau sur papier buvard afin que la couche colorée ait une épaisseur suffisante. Après différents essais, nous sommes arrivé à la formule suivante:

Un papier pour chromatographie (Whatman n° 2) est imbibé d'une solution à 1% d'amidon et 1% d'iodure de potassium, séché à l'étuve puis sous vide sur P_2O_5. Ce papier est ensuite imprégné d'une solution acétonique anhydre à 5% de chlorure ferrique sublimé puis séché quelques secondes à l'étuve à 60°. Par action de l'eau, le chlorure ferrique libère l'iode de l'iodure de potassium et on a formation du complexe iodo-amidonné. Ce papier est très sensible et doit être conservé dans un dessicateur. Pour la mesure colorimétrique de la transpiration, nous avons fait les manipulations suivantes (pour les détails de l'appareillage, voir plus bas la partie consacrée à la lecture des tests de sebum):

1) Mise au zéro de l'appareil avec un papier-test vierge;
2) Application du papier-test sur la peau;
3) Mesure du papier-test marqué par l'eau au moyen du photocolorimètre.

Pendant le temps nécessaire à ces manipulations, le papier se trouve à l'air libre (plus ou moins humide suivant les cas) et il peut se trouver également en contact avec l'air expiré par l'expérimentateur. En outre, la perspiration *(perspiratio insensibilis)* agit également sur le papier-test et il se peut aussi qu'une goutte de sueur ayant déjà marqué son spot, impressionne une deuxième fois le papier en s'évaporant. Comme il était impossible d'obvier à ces inconvénients sans compliquer sensiblement la méthode, nous nous sommes résigné à effectuer une évaluation des papiers-tests au bleu de Prusse (en comparaison avec des tests standards) mais sans utiliser le colorimètre.

En transposant sur papier notre « test des balles de ping-pong », Herrmann, Prose et Sulzberger [49] ont déjà employé une méthode semblable.

Examens pharmacodynamiques au niveau de la glande sudoripare.

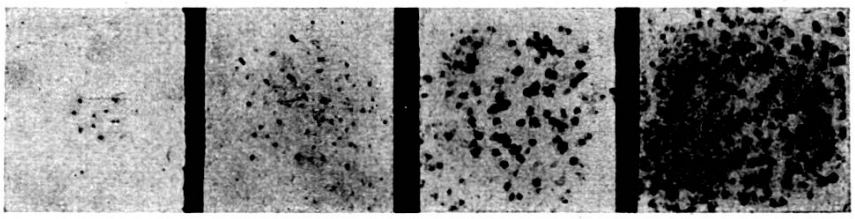
Dans les expériences précédentes, la transpiration locale a été provoquée par ionophorèse de pilocarpine. On peut à la place de pilocarpine essayer d'autres substances et connaître ainsi pour chacune d'elles l'effet sur la glande sudoripare. On pourra de cette façon classer ces différentes substances suivant qu'elles provoquent ou inhibent la sudation ou encore qu'elles n'ont aucune action. Ce test pharmacologique a le grand avantage d'être fait sur l'homme et ceci sans désagréments pour le sujet servant à l'expérience. Comme on le sait, la glande sudoripare est innervée par le système neurovégétatif et il est intéressant d'une part, de connaître la réaction de la glande sudoripare aux produits connus pour leur action sur ce système et d'autre part, d'essayer par cette méthode de nouveaux produits afin de préciser leurs propriétés.

Techniques.

Pour ces examens pharmacodynamiques, deux façons de procéder ont été utilisées:

1. *Méthode de sondage* (Kernen et Brun) [101].

Les papiers-tests au bleu de Prusse sont appliqués 3, 6 et 9 minutes après l'ionophorèse (2′, 2mA). Nous nous sommes borné à noter (de 0 à 4) l'intensité du test le plus fort au moyen



1 2 3 4

Fig. 5.

Echelle standard utilisée pour juger de l'intensité de la sudation. Lorsque la majorité des points étaient confluants, la note 5 a été attribuée.

d'une échelle comparative standard (fig. 5). Cette méthode nous donne tout d'abord un renseignement d'ordre qualitatif, puis d'après l'intensité de la sudation une idée de la valeur de l'effet. Nous avons examiné de la sorte plus de 100 substances et ceci sur un minimum de 3 personnes. Lorsque les produits ainsi testés n'ont pas fait l'objet d'une investigation plus poussée (voir ci-dessous), nous avons noté dans le tableau récapitulatif la valeur d'intensité moyenne donnée par cette méthode. C'est la raison pour laquelle le résultat de certaines substances ayant provoqué une sudation est limité à la valeur d'intensité.

2. *Méthode semiquantitative* (Brun et Favre) [102].

Ce procédé a été employé lorsque nous désirions des renseignements plus exacts sur l'action de certains produits. Cette méthode ne diffère de la précédente que par le fait que les papiers-tests sont appliqués toutes les 5 minutes jusqu'à ce que la sudation soit terminée. Cependant, lorsque la sudation a dépassé 3 heures, les papiers-tests n'ont été appliqués que toutes les heures. (Dans certains cas où la transpiration dura plusieurs jours, nous avons interrompu l'application des papiers-tests pendant le sommeil.) L'évaluation des papiers-tests au moyen de l'échelle standard a été faite par deux personnes simultanément. Afin de pouvoir comparer entre eux les effets des diverses substances et d'éviter le plus possible les variations individuelles, chaque produit a été testé deux fois sur un groupe (toujours le même) de quatre personnes.

Avec cette méthode, on obtient donc des séries de papiers-tests d'intensités diverses qui permettent de tracer des graphiques donnant une idée de l'allure de la sudation. La surface délimitée par un graphique de ce genre (intensité en fonction du temps) est une expression de la quantité de sueur totale émise au cours d'une expérience. En fait, la durée a été exprimée sous forme de logarithme du temps, ceci pour des raisons d'ordre statistique. (On avait remarqué, fait relativement fréquent, que la variabilité intra- et inter-individuelle augmentait avec la durée de la sudation; en prenant le logarithme du temps, la variabilité reste sensiblement constante.) A part cette expression de la quantité de sueur totale, il est possible

d'analyser les résultats en se basant sur d'autres critères: Intensité maximum atteinte au cours d'une expérience; durée de la sudation.

Résultats.

Les résultats donnés par la méthode semiquantitative ont été l'objet d'une analyse statistique du professeur A. Linder. Lorsqu'on classe les substances examinées par ordre d'effet croissant, et ceci en tenant compte d'une part de l'intensité maximum et d'autre part de la durée, on obtient deux listes qui ne se différencient pas statistiquement. Ceci montre qu'en *règle générale, les produits qui provoquent une sudation* intense ont également un effet prolongé.

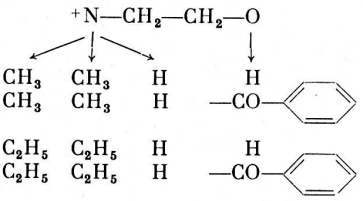
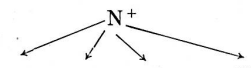
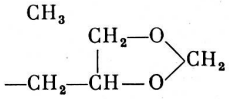
Pour l'interprétation des résultats nous ne tiendrons donc compte que des valeurs données par la surface délimitée par la courbe: Intensité en fonction du temps. Cette dernière valeur peut être considérée en effet comme plus précise du fait qu'elle résulte d'une information plus complète.

Les résultats sont donnés dans le tableau IV pour lequel les substances ont été classées par parenté chimique et dans la mesure du possible groupées sous leur étiquette pharmacologique. Dans le tableau V, les substances ayant été examinées par la méthode semiquantitative ont été classées par ordre d'effet croissant (« surface ») et groupées d'après leurs propriétés pharmacologiques.

Les remarques qui découlent des résultats obtenus peuvent être résumées de la façon suivante:

1) Les substances qui provoquent une sudation de longue durée donnent également des papiers-tests de valeur élevée.
2) Les papiers-tests dont la coloration est la plus intense apparaissent dans la règle au début de l'expérience.
3) Certaines substances provoquent des sudations ne durant que quelques minutes, d'autres agissent par contre pendant plusieurs jours.
4) Toutes les substances reconnues comme parasympathomimétiques ont provoqué la sudation.

TABLEAU IV.

Substances		Effet	Valeur moyenne de la sudation		
Nom commercial ou chimique	Formule		Intensité maximum	Durée	"Surface"
Parasympathomimétiques reconnus et apparentés chimiques.					
Pilocarpine	$C_{11}H_{16}N_2O_2$	+	4,3	2 h 40′	1522
Physostigmine	$C_{15}H_{21}N_3O_2$	+	1,3	21′	136
Prostigmine	$C_{12}H_{19}N_2O_2SO_4CH_3$	+	3,3	2 h 0′	949
Choline et dérivés					
	CH_3 CH_3 H H	0			
	CH_3 CH_3 H —CO—	0			
	C_2H_5 C_2H_5 H H	0 * "			
	C_2H_5 C_2H_5 H —CO—	0 * "			
Choline	CH_3 CH_3 CH_3 H	+	1,7	14′	381
Acétylcholine	CH_3 CH_3 CH_3 —CO—CH_3	+	3,8	30′	832
Carbaminoylcholine (Doryl)	CH_3 CH_3 CH_3 —CO—NH_2	+	4,6	47 h	2548
Benzoylcholine	CH_3 CH_3 CH_3 —CO—	+	1,7	23 h	430
	CH_3 CH_3 C_2H_5 H	+	1,4	11′	254
	CH_3 CH_3 C_2H_5 —CO—	+	0,4	5′	70
	CH_3 CH_3 C_4H_9 H	+	1,3	12′	384
	CH_3 C_2H_5 C_2H_5 H	0 * "			
	CH_3 C_2H_5 C_2H_5 —CO—	0 * "			
(Banthine) [1]	CH_3 C_2H_5 C_2H_5 —CO—	—			
	C_2H_5 C_2H_5 C_2H_5 H	0 * "			
	C_2H_5 C_2H_5 C_2H_5 —CO—	0			
	C_2H_5 C_2H_5 C_4H_9 H	0			
Mécholyl (β)	$(CH_3)_3\equiv N-CH_2-CH(CH_3)-O-CO-CH_3$	+	4,6	12 h	1979
Amines et ammoniums simples					
	H H H H	0			
	CH_3 H H H	0 *			
	C_2H_5 H H H	0 *			
	CH_3 CH_3 H H	0 *			
	CH_3 C_2H_5 H H	0			
	C_2H_5 C_2H_5 H H	0 *			
	CH_3 CH_3 CH_3 H	0 *			
	CH_3 CH_3 C_2H_5 H	0			
	CH_3 C_2H_5 C_2H_5 H	0			
	C_2H_5 C_2H_5 C_2H_5 H	0 *			
	CH_3 CH_3 CH_3 CH_3	+	3,7	26′	916
	CH_3 CH_3 CH_3 	+	4,3	36 h	2016

[1] Ce produit, quoique parasympatholytique, a été placé dans ce groupe par analogie chimique.

TABLEAU IV *(suite)*.

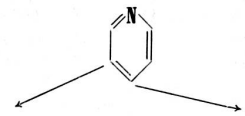
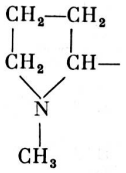
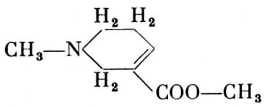
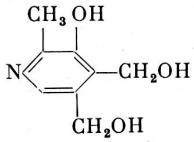
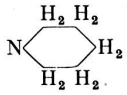
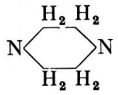
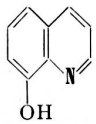
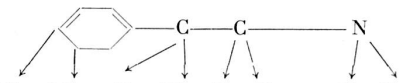
Substances		Effet	Valeur moyenne de la sudation		
Nom commercial ou chimique	Formule		Intensité maximum	Durée	" Surface "
Amines et amoniums simples (suite)	CH_3 CH_3 CH_3 C_2H_5 CH_3 CH_3 C_2H_5 C_2H_5 CH_3 C_2H_5 C_2H_5 C_2H_5 C_2H_5 C_2H_5 C_2H_5 C_2H_5	+ + 0 0 *	3,3 2,3	33′ 19′	836 414
Nicotine et dérivés. Amines cycliques.					
Pyridine	H — H	0			
Nicotine	 — H	+	2		
Acide nicotinique	—COOH — H	+	1,5		
Acide nicotinique hydrazide	—CO—NH—NH_2 — H	+	1		
Acide isonicotinique hydrazide	H — —CO—NH—NH_2	0 *"			
Trafuryl	—CO—CH_2—C_4H_7O — H	0			
Ronicol	—CH_2OH — H	+	1,5		
Nicotylamide	—C(=O)—NH_2 — H	+	2		
Coramine	—C(=O)—N$(C_2H_5)_2$ — H	+	2		
Arécoline		+	4,1	1 h 51′	1351
Pyridoxine		0			
Pipéridine		+	1		
Pipérazine		0			
Quinoléine		0			
Oxyquinoléine		0			

TABLEAU IV *(fin)*.

Substances		Effet	Valeur moyenne de la sudation		
Nom commercial ou chimique	Formule		Intensité maximum	Durée	" Surface "
Sympathomimétiques. Adrénaline et dérivés.					
					
l-adrénaline	OH OH H OH H H H CH_3	+	2,6	56′	727
d-Adrénaline	OH OH OH H H H H CH_3	+	1,9	46′	544
Nor-adrénaline (Artérénol)	OH OH H OH H H H H	+	2,5	60′	673
Isopropylnoradrénaline (Aleudrine)	OH OH H OH H H H $CH(CH_3)_2$	+	1,5		
Adrénalone	OH OH O H H H CH_3	+	2,1	39′	618
l-Glaucosan	adrénaline + adrénalone	+	2,4	81′	970
Dioxyphénylalanine (Dopa)	OH OH H H H COOH H H	0			
Sympathol (para) (synéphrine)	OH H H OH H H H CH_3	0			
Néosynéphrine	H OH H OH H H H CH_3	+	2		
Véritol	OH H H H H CH_3 H CH_3	0			
Suprifène (méthyl-sympathol)	OH H H OH H CH_3 H CH_3	0			
Tyramine	OH H H H H H H H	0			
Ephédrine	H H H OH H CH_3 H CH_3	0			
Amphétamine	H H H H H CH_3 H H	0			
Parasympatholytiques [1].					
Atropine	inhibent la sudation provoquée par la pilocarpine, mais ne modifient pas la sudation à l'adrénaline	—			
Scopolamine		—			
N-butyl-hyoscine		—			
Banthine		—			
Multergan		—			
Antrenyl		—			
Prantal		—			
Sympatholytiques.					
Dibénamine Dihydroergotamine Ergotamine Opilon Yohimbine Gravitol	pas d'effets sur la sudation à l'adrénaline				
Priscol Régitine	diminuent la sudation provoquée par l'adrénaline				
Pendiomide	diminue la sudation provoquée par la nicotine				

Substances diverses n'ayant eu aucun effet, soit provocateur soit inhibiteur, de la sudation :

Acide agaricique *, acide camphorique *, acide salicylique, acide xanthène-carboxylique *, Antistine * ", Aprésoline *, Artane *, Avil *, Benadryl *, Bentyl *, cocaïne *, Dilatol, Dolantine *, Evipan *, histamine, morphine *, Néoantergan *, papavérine *, Phénergan *, Privine, Procaïne *, Serpasil ", Trasentine *, Tubocurarine *.

Légende :

\+ A provoqué une sudation.
0 N'a pas provoqué une sudation.
— A arrêté la sudation due à la pilocarpine.
* N'a pas modifié la sudation due à la pilocarpine.
" N'a pas modifié la sudation due à la l-adrénaline.

[1] L'activité et la durée d'action de 10 parasympatholytiques a été étudiée ultérieurement. Voir R. Brun et N. Hunziker. *Dermatologica*, sous presse.

5) Pour ces dernières, l'action sur la glande sudoripare est le plus souvent parallèle à celle observée sur d'autres organes-tests.
6) Une partie seulement des substances sympathomimétiques ont provoqué la sudation.
7) Pour ces dernières on ne retrouve pas le parallélisme d'action entre le test sur la glande sudoripare et les tests sur d'autres organes.
8) Les parasympathomimétiques ont des effets dont l'intensité est très variable d'une substance à l'autre. Les sympathomimétiques, par contre, provoquent des sudations qui ne se différencient pas significativement de celle provoquée par la l-adrénaline. Ce dernier fait est à noter car sur d'autres organes-tests les substances de ce groupe ont des effets d'intensité très diverse.
9) Si on considère séparément chaque sujet testé et que pour chacun d'eux on classe par ordre d'activité les substances examinées, on remarque qu'on obtient des listes sensiblement analogues pour le groupe des parasympathomimétiques et produits apparentés [1], mais ceci n'est pas le cas pour les sympathomimétiques.
10) Lorsque, pour chaque sujet, on fait la somme des résultats obtenus avec les différentes substances de chaque groupe pharmacologique, on voit que pour le groupe des parasympathomimétiques et celui des apparentés, les quatre sujets réagissent sensiblement d'une façon proportionnelle (ainsi le sujet qui a donné les chiffres les plus forts avec le premier groupe cité donne également les chiffres les plus forts avec le deuxième groupe).

Par contre, lorsqu'on fait la comparaison entre les sympathomimétiques d'une part et les autres substances d'autre part, on constate des différences interindividuelles fortement significatives (ainsi, toute proportion gardée, une personne peut réagir fortement aux parasympatho-

[1] Sous cette dénomination nous avons groupé des ammoniums quaternaires soit non classés, soit classés à part par Bovet [53], mais proches parents au point de vue chimique de parasympathomimétiques connus.

mimétiques et faiblement aux sympathomimétiques ou vice versa).

11) Toutes les substances parasympatholytiques ou réputées telles ont arrêté la sudation provoquée par un parasympathomimétique (pilocarpine) mais n'ont pas agi sur la sudation provoquée par un sympathomimétique (l-adrénaline).

12) Aucune substance renommée comme sympatholytique n'a arrêté la sudation provoquée par un sympathomimétique (l-adrénaline). Cependant deux produits (Priscol et Régitine) ont agi partiellement en diminuant la sudation provoquée par la l-adrénaline.

Comme nous l'avons déjà dit, les substances dont l'effet est de longue durée donnent également des tests maximum très intenses. La relation inverse se vérifie dans la plupart des cas (notons comme exception la plus frappante, l'acétylcholine).

Si on examine le tableau V de plus près, on voit qu'il est possible de comparer entre elles (au point de vue de leurs propriétés sudorifiques) les substances agissant sur le système neurovégétatif. Ainsi on remarque que dans le groupe des parasympathomimétiques, le Doryl a une action significativement plus forte que le Dilvasène et le Mécholyl, que ces deux derniers produits sont plus actifs que la pilocarpine et ainsi de suite jusqu'à la physostigmine, qui a montré les propriétés sudorifiques les plus faibles.

Dans le groupe des sympathomimétiques, nous ne voyons pas de différence significative entre les substances essayées et la l-adrénaline. Depuis que Kisin [50], Sonnenschein [2], Wada [48] et Manuila [40] ont trouvé, indépendamment les uns des autres, que la l-adrénaline provoquait une sudation locale, on se demande si cette substance agit par action directe sur le système sympathique ou par un autre mécanisme. Sonnenschein [51], en particulier, fait bien remarquer qu'il n'est pas encore prouvé que la sudation provoquée par l'adrénaline soit due à la propriété sympathomimétique de ce produit. Il existe, en effet, des arguments pour et des arguments contre une sudation due au système sympathique. Ainsi le fait que non

seulement la l-adrénaline mais également d'autres sympathomimétiques provoquent la sudation et le fait que l'atropine n'arrête pas cette sudation, plaident pour une sudation due au système sympathique. Il est, par contre, curieux de constater que sur la glande sudoripare, les sympathomimétiques que nous avons essayés ont tous une action semblable tandis que sur d'autres organes-tests leur activité peut être très variable; ceci est le cas, par exemple, de la l- et de la d-adrénaline; de même l'adrénalone, qui a une activité de 1/220 (Jaeger) [54] par rapport à la l-adrénaline, provoque une sudation semblable aux autres sympathomimétiques. En outre, la privine ne provoque pas de sudation, quoique son activité par rapport à la l-adrénaline soit de 1/10 (Meier et Müller) [52] et que, d'après Bovet et Bovet-Nitti [53]: « d'une manière générale le tableau des effets pharmacologiques (de la privine) ressemble fort à celui de l'adrénaline ». Remarquons encore que ni l'ergotamine ni la dihydro-ergotamine n'ont arrêté la sudation à l'adrénaline. Nous avons exposé ces arguments (pour ou contre une sudation due au sympathique) dans le but surtout de poser le problème, mais nous ne pouvons pas en tirer de conclusions pour le moment.

Relations entre la formule chimique et l'effet observé sur la glande sudoripare.

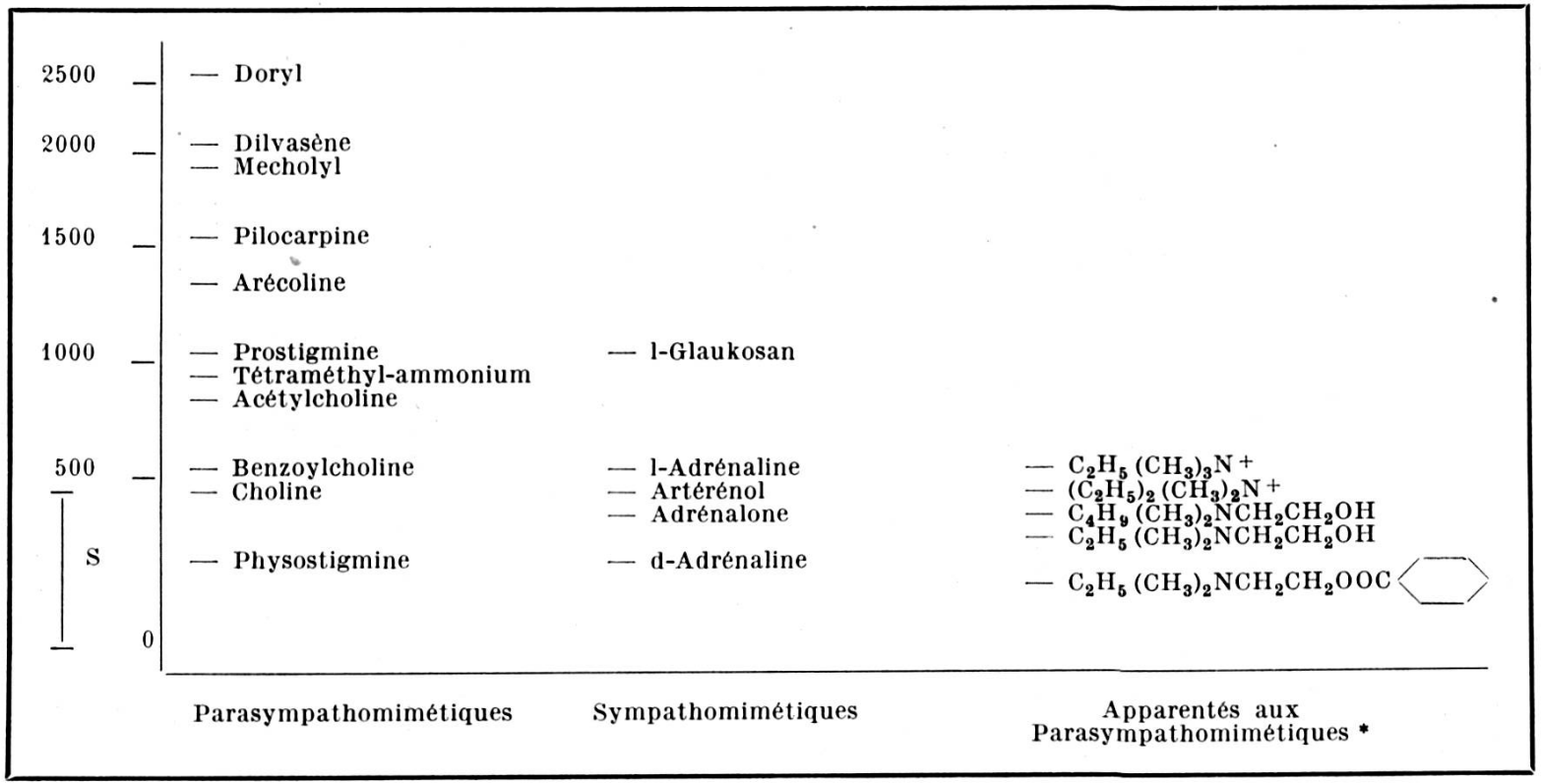
Choline et dérivés.

Les résultats obtenus avec les dérivés de la choline montrent que l'amine doit être quaternaire et que parmi ces dérivés, seuls ceux possédant deux groupes méthyle au moins provoquent une sudation locale. L'estérification de la fonction hydroxyle par l'acide benzoïque ne change pas beaucoup l'effet du produit; par contre, l'estérification par l'acide acétique et surtout l'acide carbamique augmente l'effet sudorifique de façon considérable.

Dans le but de comparer les formules, nous avons placé dans cette série la Banthine (ester xanthènecarboxylique de la diéthylcholine), produit qui a au contraire une action inhibitrice de la sudation. Cette propriété n'a été retrouvée ni dans l'acide

TABLEAU V.

Substances classées d'après la valeur moyenne de la surface de la courbe: intensité en fonction du temps (exprimé en logarithme). L'échelle est graduée en unités arbitraires. S est la plus petite différence encore significative au point de vue statistique.



* Voir note page 268.

xanthènecarboxylique et la diéthylcholine, ni dans la benzoyl-diéthylcholine.

Amines et ammoniums simples.

Dans cette série également seuls certains ammoniums quaternaires ont provoqué une sudation. Parmi ces derniers, la qualité des radicaux substituants joue un rôle important. En effet, les dérivés avec plus de deux radicaux éthyle n'ont plus d'action sudorifique.

Adrénaline et dérivés.

A part le fait déjà signalé que les deux isomères optiques de l'adrénaline ont une action sudorifique presque semblable, il est intéressant de noter l'importance du groupe hydroxy-phénolique en position méta. La dioxyphénylalanine peut être mise à part vu la présence de la fonction acide.

Obtention des substances examinées.

Les produits que nous n'avons pas trouvés dans le commerce ont été synthétisés par nos soins. Plusieurs des produits synthétisés ne donnant pas de points de fusion nets ou se décomposant avant la fusion, nous les avons caractérisés par une analyse de l'ion halogène (par gravimétrie du sel d'Ag) et quelquefois également par un dosage d'azote (micro Kjeldal).

Diéthyl (β-benzoxyéthyl) amine.

11,7 g de diéthylaminoéthanol sont additionnés de 80 cm³ de solution de NaOH 10% et de 14 g de chlorure de benzoyle et agités fortement. On extrait au benzène, sèche sur Na_2SO_4 anhydre. On fait passer un courant d'HCl gazeux sec. Obtenu 22 g cristaux. On recristallise dans méthanol-éther.

Analyse:	Cl calculé	13,84%
	Cl trouvé	13,72%

Diméthyl (β-benzoxyéthyl) amine.

Comme pour le produit précédent. 8,9 g de diméthyléthanol amine, 14 g de chlorure de benzoyle. Obtenu 15,5 g cristaux. Recristallise dans méthanol-éther.

Analyse:	Cl calculé	15,54%
	Cl trouvé	15,32%

Iodure d'éthyldiméthyl (β-benzoxyéthyl) ammonium.

3,8 g de diméthyl-(β-benzoxyéthyl)-amine base en solution benzénique sont mis en présence de 3,2 g de I C_2H_5. Obtenu 5,9 g de cristaux. (Recristallise dans méthanol.)

Analyse:	I calculé	36,38%
	I trouvé	36,71%

Iodure de méthyldiéthyl (β-benzoxyéthyl) ammonium.

2,2 g de la base de diéthyl-(β-benzoxyéthyl)-amine en solution dans le benzène sont additionnés de 1,4 g de I CH_3, à froid. Laisse réagir 48 heures. On ajoute de l'éther. Le précipité cristallin formé est filtré. Obtenu 3,4 g.

Analyse:	I calculé . .	34,98%	N calculé . .	3,85%
	I trouvé . .	34,58%	N trouvé . .	3,92%

Iodure de triéthyl (β-benzoxyéthyl) ammonium.

De la même façon que précédemment, mais en ajoutant 1,6 g de I C_2H_5. Obtient 2,9 g de cristaux.

Analyse:	I calculé	33,68%
	I trouvé	33,65%

Iodure de triéthyl (β-hydroxyéthyl) ammonium.

4,4 g de diéthylaminoéthanol en solution dans 20 cm³ de benzène sont additionnés de 3,2 g de I C_2H_5. On laisse 24 heures à température ordinaire puis filtre après avoir ajouté de l'éther. Obtenu 6,1 g de cristaux.

Analyse:	I calculé	46,52%
	I trouvé	46,41%

Iodure de méthyldiéthyl (β-hydroxyéthyl) ammonium.

On obtient ce produit de la même façon que le précédent, avec 2,8 g de I CH_3. Obtenu 6,3 g de cristaux.

Analyse:	I calculé . .	49,03%	N calculé . .	5,40%
	I trouvé . .	48,89%	N trouvé . .	5,41%

Iodure de diméthyléthyl (β-hydroxyéthyl) ammonium.

8,9 g de diméthylaminoéthanol sont dissous dans 10 cm³ éther, refroidi à la glace. On ajoute 15,6 g de I C_2H_5. On filtre, lave à l'éther-anhydre et sèche sous vide. Obtenu 23 g cristaux.

Analyse:	I calculé . .	51,83%	N calculé . .	5,71%
	I trouvé . .	51,92%	N trouvé . .	5,66%

Bromure de diméthylbutyl (β-hydroxyéthyl) ammonium.

8,9 g de diméthyl-éthanol-amine et 13,7 g de bromure de butyle sont chauffés à reflux une demi-heure au bain-marie. Après refroi-

dissement la masse cristalline est lavée par l'éther, puis recristallisée dans méthanol-éther. Obtenu 18 g.

Analyse:	Br calculé	35,39%
	Br trouvé	35,42%

Bromure de diéthylbutyl (β-hydroxyéthyl) ammonium.

De la même façon que pour le produit précédent, mais à partir de 11,7 g de diéthyl-amino-éthanol et 13,7 g de bromure de butyle. On laisse 1 heure et demie au bain-marie. Obtenu 22 g. Recristallise dans acétone anhydre.

Analyse:	Br calculé	31,49%
	Br trouvé	31,30%

Benzoylcholine.

Une solution benzénique de 9,5 g de diméthyl (β-benzoxyéthyl) amine (base) est additionnée (à froid) de 7,1 g de I CH_3. On laisse réagir 24 heures. Les cristaux formés (12,5 g) sont recristallisés dans le méthanol.

Analyse:	I calculé	37,91%
	I trouvé	37,65%

Méthyldiéthylamine.

1. Préparation de méthyltriméthylammonium hydroxyde.

A 10,1 g de triéthylamine en solution dans 50 cm³ éther refroidi à la glace, on ajoute lentement 14 g de I CH_3. On laisse réagir 24 h. On obtient 23,5 g de cristaux. 20 g de ce sel sont agités avec AgO humide, fraîchement préparé. La solution de la base est concentrée au bain-marie.

2. On décompose alors la base selon Collie et Schryver [58].

$$CH_3\,(C_2H_5)_3\,NOH \longrightarrow CH_3\,(C_2H_5)_2\,N + C_2H_4 + H_2O\ .$$

On chauffe la base à 100-120° et celle-ci se décompose, laissant distiller vers 60° à 70° (température des vapeurs) 6,4 g de méthyl-diéthylamine. On purifie par redistillation au bain-marie. Eb 65°-67°. Le picrate fond à 182°-184°. (F. 182° d'après Ries [59].)

Diméthyléthylamine.

Selon Hanhart et Ingold [60], 35 g d'éthylamine-HCl et 45 g de paraformaldéhyde sont mélangés et chauffés à reflux à 135° pendant 4 heures. On recouvre avec 100 cm³ d'éther et ajoute une solution concentrée de NaOH. Après agitation rapide, l'éther est séparé, filtré de quelques impuretés et additionné d'une solution saturée d'acide picrique dans l'éther. Le picrate cristallise. Après concentration on obtient 39 g de cristaux. F. 202-203 (litt. 202-203) [60].

Bromure de triméthyléthylammonium.

Une solution concentrée et refroidie de 4,9 g de triméthylamine. dans de l'alcool absolu est additionnée de 12 g de bromure d'éthyle. On laisse réagir à froid pendant 3 jours. On ajoute de l'éther anhydre On obtient 12,5 g de cristaux. F. du picrate 302-303° (W. Lossen [61]; F. 299-300).

Picrate de diméthyldiéthylammonium.

Selon Meyer et Lecco [62], la réaction est la suivante:

$$2\,(C_2H_5)_2\,NH + 2ICH_3 \longrightarrow (C_2H_5)_2\,(CH_3)_2\,NI + (C_2H_5)_2\,NH \cdot HI$$

7,3 g de diéthylamine sont dissous dans 50 cm³ éther anhydre et refroidis à la glace. On ajoute goutte à goutte 14 g de I CH_3 + 1 g excès et laisse reposer ensuite à la glace. Il se dépose 17 g de cristaux blancs et après 24 heures encore 4 g de cristaux brun rouge. Les cristaux blancs sont mis en solution aqueuse et alcalinisés par KOH 40%. Cette solution est chauffée jusqu'à disparition de la réaction alcaline au tournesol dans les vapeurs (séparation des amines secondaire et tertiaire). On acidifie avec HCl et concentre au bain-marie. Le magma de cristaux est épuisé par l'alcool. On précipite, par une solution alcoolique d'acide picrique, le picrate de diméthyldiéthylammonium (7,2 g). F. 285-7° conforme à la littérature (W. Lossen [61]).

Iodure de méthyltriéthylammonium.

Voir la première partie de la préparation de méthyldiéthylamine. Les cristaux d'iodure de méthyltriéthylammonium sont recristallisés dans alcool-éther. Le picrate a été obtenu à partir de la base. F. picrate 268-270° (W. Lossen [61], 267-268°].

Résumé de la première partie.

Nous avons décrit plusieurs méthodes permettant de mettre en évidence et d'évaluer une transpiration locale. Au moyen de ces méthodes, divers antisudorifiques locaux sont étudiés. De même, l'effet pharmacodynamique de plus de 100 substances est examiné sur la glande sudoripare.

Des papiers-tests permettant de déceler des produits se trouvant naturellement ou sous certaines conditions dans la sécrétion sudorale sont également décrits.

II. La sécrétion sébacée.

Méthodes employées pour recueillir le sebum.

Les méthodes utilisées pour recueillir la sécrétion des glandes sébacées normales peuvent être classées en trois groupes:

1) Extraction directe de la peau au moyen d'un solvant. Généralement on utilise de petits appareils de verre (entonnoirs, cylindres ouverts, etc.), lesquels sont appliqués fermement sur la peau puis remplis d'un solvant, qui en quelques instants aura dissous les lipides se trouvant sur la surface choisie. Ce système a été utilisé, par exemple avec quelques variantes suivant les cas par Pachur [63], Emanuel [64], Butcher et Parnell [65], Carrié [66], Kvorning [67], Hermann et Prose [68]. On peut également extraire le sebum par immersion d'une partie du corps (bras, jambe, ...) dans un récipient contenant le solvant, comme l'ont fait MacKenna, Wheatley et Wormalls [69];
2) L'enlèvement mécanique du sebum au moyen de papiers filtres, de tampons d'ouate, de peau de chamois ou de sous-vêtements (par frottement ou simple application) a été pratiqué par Leubucher [97], Rabbeno [70], Schur et Goldfarb [71], Miescher et Schönberg [72], Lincke [73], Sazuki [74];
3) La combinaison des deux méthodes précédentes, soit l'action d'un tampon imbibé de solvant a été utilisée par Engman et Kooyman [75], Dünner [76], Rothman [77], etc.

Dosage du sebum recueilli.

Les quantités de lipides extraites sont généralement très petites (obligation de travailler sur de petites surfaces de peau). Aussi le dosage est-il relativement délicat. Certains auteurs procèdent par gravimétrie (Hermann et Prose [68], Miescher et Schönberg [72], Lincke [73], etc.). On peut aussi utiliser: une méthode néphélométrique (Emanuel) [64], un dosage par titri-

métrie après oxydation des lipides à l'acide chromique (Carrié) [66], (Neuhaus) [78] ou une méthode utilisant la mesure de surface du film monomoléculaire des lipides à doser (Jones, Spencer, Sanchez) [79]. Ces méthodes ont toutes des avantages et des inconvénients. Notre rôle n'est pas de les comparer entre elles ou de les discuter, choses qui ont déjà été faites (Hodgson-Jones et Wheathley) [80], cependant on peut remarquer qu'aucune de ces méthodes ne tient compte de la répartition et de la localisation du sebum. En résumé, les méthodes que l'on trouve dans la littérature sont très utiles et nécessaires pour avoir des chiffres absolus mais elles ne sont pas suffisantes pour étudier certains phénomènes de la sécrétion sébacée et de la répartition des lipides sur la peau. D'autre part, beaucoup de ces méthodes nous paraissent difficiles à appliquer lors d'expériences en séries.

Parallèlement à nos recherches sur les papiers-tests permettant de déceler la transpiration, nous avons donc travaillé à la mise au point d'une méthode permettant de mettre en évidence sur papier, les lipides de la peau.

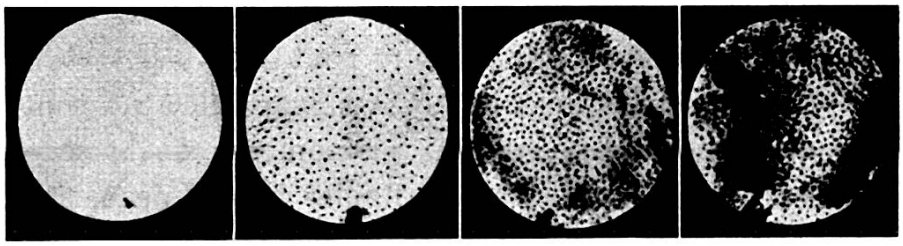
Sebum-test à l'anthracène.

Après avoir essayé sans succès des papiers à base de divers colorants lipophiles (mélange de poudre de talc et de colorant étendu sur un papier autocollant) nos essais ont porté sur des papiers fluorescents. Nous avions remarqué que la fluorescence d'un papier de ce genre était éteinte ou fortement atténuée lorsqu'il y avait eu contact avec des lipides (ou des solvants à basse tension de vapeur: paraffines, alcools gras, etc.). Le produit fluorescent idéal doit être évidemment insoluble dans l'eau (pour éviter les perturbations provoquées par la sudation) et bien soluble dans les lipides. Après avoir essayé des dérivés de l'acide salicylique, le salacétol entre autres (encore trop soluble dans l'eau), nous avons fixé notre choix sur l'anthracène (Brun, Meyer) [99].

Technique du test.

Des papiers-filtres (S & S 597) sont immergés dans une solution éthérée à 0,5 $^0/_{00}$ d'anthracène. On retire les papiers

un à un avec une pincette en les agitant à l'air, de façon que le solvant s'évapore rapidement et que la plage fluorescente soit uniforme. Le papier-test est alors prêt à l'emploi; il est conservé à l'abri de la lumière et peut être utilisé tant que sa fluorescence est encore vive et uniforme. Lorsque ce papier fluorescent a été en contact avec des lipides, des taches noires (visibles seulement sous la lumière de Wood) apparaissent.



a *b* *c* *d*

Fig. 6.

Sebum-tests à l'anthracène.
Exemple de papiers-tests de différentes intensités.
a = — *b* = + *c* = ++ *d* = +++

Par contre, la sueur, celle provoquée par une ionophorèse de pilocarpine, par exemple, est sans effet sur le papier-test.

Pour déceler le sebum, le papier-test fluorescent est appliqué sur la peau pendant un certain laps de temps, qui peut être variable suivant les cas. Pour nos essais, la durée d'application a été fixée à une demi-heure.

Ce test ne donne pas des résultats quantitatifs absolus; par contre, il permet de faire des comparaisons soit entre des emplacements différents sur le corps d'une même personne, soit entre des emplacements identiques chez des personnes différentes. On peut très bien classer les papiers-tests en les comparant à une échelle étalon établie une fois pour toutes (fig. 6).

Comparaison entre des personnes de sexe et d'âge différents.

Nous avons appliqué ce papier-test sur le front de 146 personnes. Les résultats, résumés dans le tableau ci-dessous,

montrent que jusqu'à la puberté le test reste négatif, que de 15 à 50 ans il est positif dans 97 à 100% des cas et que chez les personnes de plus de 50 ans il est positif pour 90% des hommes examinés tandis que pour les femmes le taux des tests positifs descend à 32%.

Ainsi il a été possible de démontrer par une méthode simple l'influence des hormones naturelles sur la sécrétion sébacée. En même temps et indépendamment de nous, Kvorning [81] a montré le même résultat mais au moyen d'une méthode d'extraction directe.

TABLEAU VI.

Pourcentage des tests positifs dans différents groupes d'âge.

Age	♂	♀
0-10 ans	0%	0%
10-15 ans	12,5%	8,3%
15-50 ans	100%	97%
Plus de 50 ans	90%	32,5%

Action des rayons X sur la glande sébacée.

Dans une autre série d'expériences, nous avons montré que des doses[1] faibles de rayons X diminuaient la sécrétion sébacée.

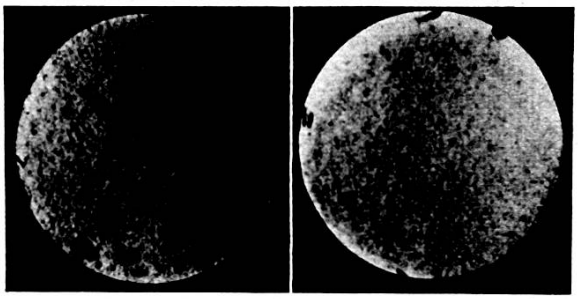


Fig. 7.

Sebum-tests à l'anthracène.

A gauche: Test sur la partie témoin;
A droite: Test sur la partie irradiée.

[1] Voir doses page 295.

Ces examens ont été faits symétriquement sur les régions subclaviculaires gauches et droites de sept personnes. Un des côtés a été irradié et l'autre gardé comme témoin. Les différences entre les papiers-tests appliqués sur les parties irradiées et ceux appliqués sur les parties « témoin » ont été très nettes pendant deux à trois mois en moyenne (fig. 7).

Réflexions sur le sebum-test à l'anthracène.

Le papier-test que nous venons de décrire a déjà des avantages sur les méthodes habituelles de détection et dosage de sebum. Cette méthode peut être très facilement mise en pratique, sans l'aide d'appareils de précision ou d'un laboratoire spécialisé. Cependant nous avons trouvé que sa sensibilité était trop petite, c'est-à-dire que le temps d'application sur la peau était trop long. D'autre part, on peut reprocher à ce papier-test de n'être lisible que sous la lumière de Wood et de ne se conserver que relativement peu de temps. Aussi tout en conservant le principe du test sur papier, nous avons cherché une nouvelle méthode.

Les différentes façons d'évaluer l'activité des glandes sébacées.

L'activité des glandes sébacées peut être mesurée de diverses manières; on peut se borner à montrer la présence ou l'absence des lipides sur la peau comme le faisaient vers 1877 Charpy [82] et vers 1892 d'Arnezan [83]. On peut également, suivant des techniques diverses, mesurer la quantité de matières grasses présente sur une surface de peau déterminée. Il a été montré (Hermann et Prose) [68] que la quantité trouvée pouvait varier suivant que la peau était préalablement dégraissée puis protégée pendant 24 heures (total level) ou que la mesure était faite sans précautions spéciales (casual level). Miescher et Schönberg [72], Dünner [76] ont montré que les quantités trouvées de cette façon ne correspondent ni au pouvoir sécréteur, ni au volume des glandes. C'est pour cette raison qu'ils ont introduit un test fonctionnel (Produktionskapazität). Ce test consiste à enlever

les lipides produits au même endroit, plusieurs fois en deux heures, et à en calculer la somme.

Un autre moyen d'évaluer l'activité des glandes sébacées est d'étudier la façon dont les lipides se régénèrent après un seul dégraissage (test de récupération). Tandis que pour la « Produktionskapazität » on enlève les lipides au fur et à mesure de leur formation, pour le « test de récupération » on suit les différentes phases de la régénération et on peut ainsi déterminer le moment où le *statu quo ante* est atteint. Des études de ce genre ont été faites par Kvorning [84] et Neuhaus [78]. La méthode du premier s'étalant sur plusieurs jours et celle du second nécessitant une grande surface de peau, nous avons cherché à mettre au point une technique permettant de faire rapidement plusieurs mesures de lipides sur une petite surface de peau.

Sebum-test à l'acide osmique.

L'acide osmique est employé en histologie pour colorer les lipides. Charpy [82] (1877), Serrati [85], Butcher et Parnell [65], Melczer et Deme [86] l'ont utilisé pour mettre le sebum en évidence. Nous avons remarqué que lorsqu'un morceau de papier est appliqué sur le front puis développé dans des vapeurs d'acide osmique, il se colore fortement (Brun, Enderlin, Kull) [100]. Partant de ce fait, nous avons établi différentes façons de procéder soit au point de vue qualitatif, pour localiser le sebum, soit pour déterminer les lipides quantitativement. L'acide osmique n'est pas un réactif spécifique des lipides et en présence de beaucoup de corps organiques il se réduit en divers oxydes inférieurs qui sont colorés en brun-noir, et en osmium métallique noir. Cependant la vitesse de réaction est différente suivant les qualités des corps organiques et en particulier la réaction est très rapide avec les substances grasses: graisses, alcools et acides gras (surtout les composés non saturés [87]).

Ainsi nous avons trouvé qu'un papier imprégné de sebum et placé dans les *vapeurs* d'acide osmique se colore immédiatement, tandis qu'un papier imprégné de sueur ne se colore qu'après quelques heures.

Technique de la coloration.

On place dans un flacon rodé de 1 litre à col large, 25 cm³ d'une solution aqueuse fraîche d'acide osmique à 2%. Après avoir agité le flacon pour que l'air intérieur soit saturé de vapeurs d'acide osmique, on peut commencer les colorations. Pour cela les papiers à développer sont attachés à un fil au moyen d'une pincette à ressort, suspendus dans le flacon et exposés aux vapeurs d'acide osmique pendant 2 minutes (fig. 8). Le flacon ainsi préparé peut servir à de nombreuses colorations sans que son activité s'affaiblisse sensiblement. Cependant, au bout d'un certain temps et à force d'ouvrir le flacon, son activité diminue et il est obligatoire de renouveler la solution d'acide osmique. Il a donc été nécessaire de tester de temps à autre l'activité du flacon. Pour cela, nous avons préparé des papiers (papier Whatman nº 2) standards au moyen d'une solution benzénique d'adeps lanae à 10 %. Ce contrôle de l'activité du flacon n'est obligatoire que lorsqu'on fait des mesures quantitatives.

Fig. 8.

Flacon de coloration des papiers-tests à l'acide osmique.

Choix du papier.

On peut employer en principe différentes sortes de papiers. Le papier glacé permet d'obtenir une image très précise de la répartition des lipides à la surface de la peau. Ce moyen est particulièrement intéressant lorsqu'on désire étudier la façon dont les lipides s'étalent sur la peau à partir de l'orifice de la glande sébacée. Cependant, pour le test quantitatif, il est nécessaire d'avoir un papier bien absorbant comme le papier

buvard ou le papier filtre. Notre choix s'est porté sur le papier standardisé Whatman (nº 2) pour chromatographie, dont la trame est très régulière et le pouvoir absorbant suffisamment constant. Lorsque le papier absorbant a été placé sur la peau, on le laisse pendant 24 heures au repos avant de le colorer, afin que les lipides se répartissent le plus possible d'une façon homogène. Ainsi la coloration est beaucoup plus régulière et se prête mieux à une mesure colorimétrique.

Emploi du colorimètre.

Pour mesurer le « noircissement » des papiers nous avons utilisé un colorimètre Klett-Summerson que nous avons modifié de la façon suivante:

1º Un châssis a été construit ainsi qu'une glissière permettant l'introduction et la mesure du papier coloré (fig. 9).

2º Le bouton de mise à zéro a été muni d'une échelle de telle façon que sa position puisse être facilement repérée.

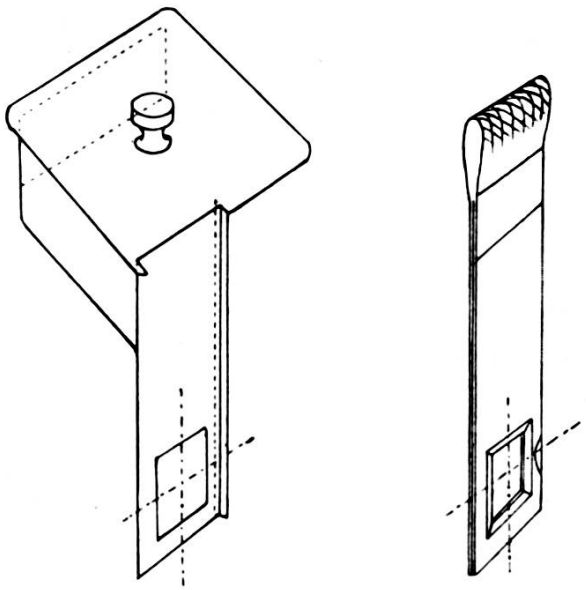


Fig. 9.

Châssis et glissière permettant l'utilisation du colorimètre Klett-Summerson pour la lecture de papiers-tests.

Nous avons utilisé un filtre Wratten nº 54.

Pour que la manipulation des papiers-tests soit réduite au minimum, nous découpons ceux-ci en carrés réguliers de

1,5×1,5 cm au moyen d'une coupeuse pour photos modifiée pour ce but. Si nous introduisons ces papiers vierges dans l'appareil, nous remarquons leur grande homogénéité: leur transparence est constante. Par contre, une fois appliqués sur la peau, les papiers (encore non colorés) sont d'autant plus transparents qu'ils sont plus riches en lipides. C'est alors que nous établissons le point zéro pour chaque papier séparément. Les papiers sont ensuite colorés et après un laps de temps déterminé ils sont replacés dans le colorimètre qui donne un chiffre correspondant au noircissement. Le noircissement obtenu sur les papiers-tests pendant l'exposition aux vapeurs d'acide osmique n'est pas définitif mais augmente après la coloration, surtout dans les premières heures qui la suivent. C'est pour cela que nous avons mesuré nos papiers 24 heures après le passage dans l'acide osmique; à ce moment-là les variations de ton sont minimes. Par contre, si l'on veut mesurer les papiers tout de suite après la coloration proprement dite, on doit se plier à un minutage assez précis.

Signification des chiffres obtenus avec le colorimètre.

Les résultats numériques obtenus avec le procédé que nous venons de décrire ne correspondent pas exactement à la mesure de la quantité totale des lipides se trouvant sur l'emplacement testé. En effet, le degré de dégraissage obtenu par simple pression de papier filtre sur la peau n'est évidemment pas assez élevé pour que l'on puisse admettre à priori que la mesure de noircissement de nos papiers corresponde à la quantité totale des lipides. Nous avons donc fait des mesures comparatives en utilisant une méthode classique d'extraction des lipides par l'éther et pesées, méthode employée entre autres par Prose, Baer et Herrmann [98]. Les résultats obtenus montrent un parallélisme assez net entre les deux méthodes, confirmé par l'analyse statistique (Enderlin et Brun) [103].

D'autre part, nous avons contrôlé la méthode colorimétrique de la façon suivante:

Des feuilles de papier Whatman de surface connue (15×15 cm) sont pesées, puis immergées dans des solutions

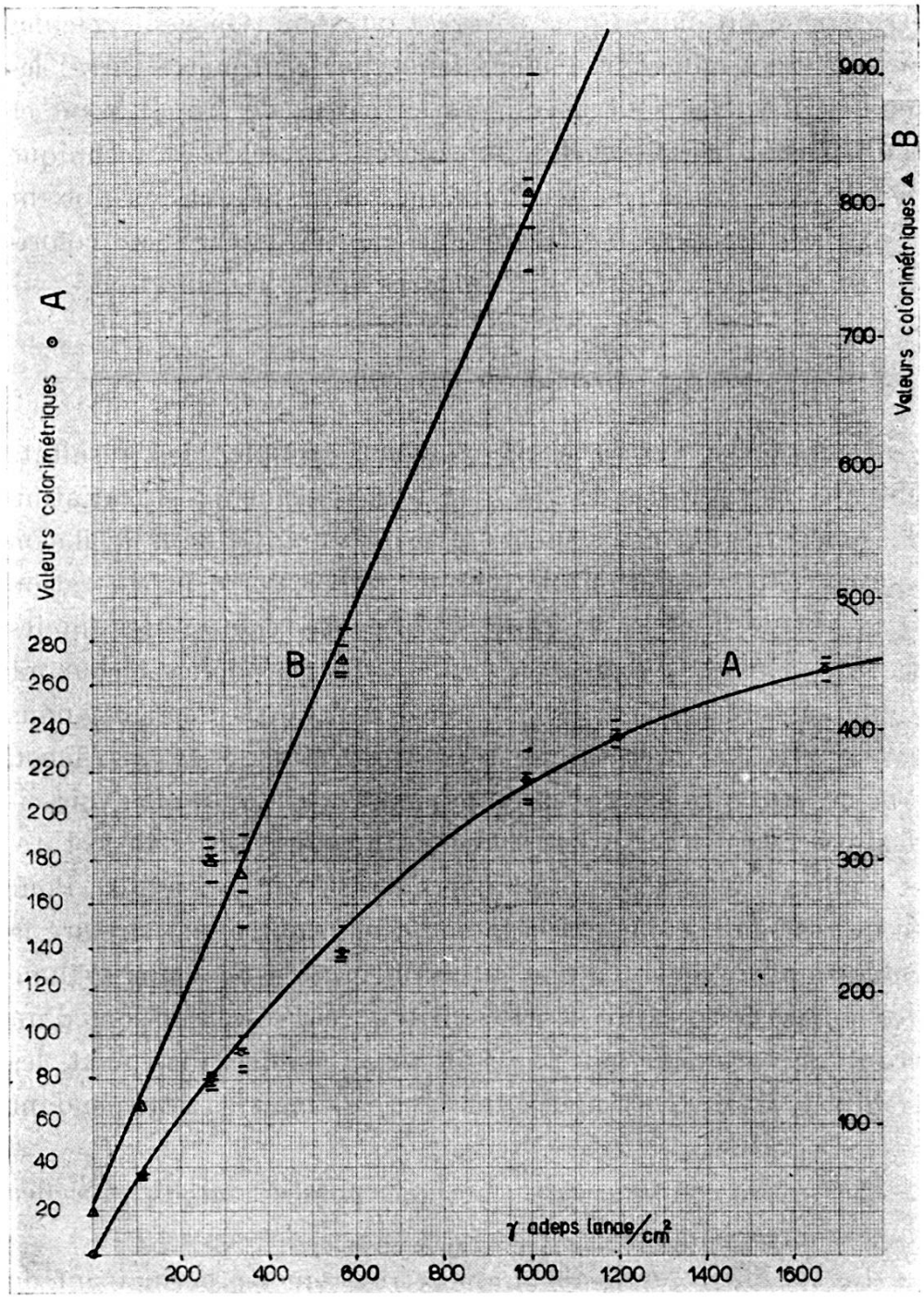


Fig. 9 *bis*.

Graphique montrant le rapport entre la valeur colorimétrique et la quantité d'*adeps lanae* par centimètre carré (voir texte p. 284). Courbe A: lecture colorimétrique tout de suite après la coloration. Courbe B: lecture colorimétrique 24 heures après la coloration.

benzéniques d'adeps lanae [1] de concentrations diverses. Après les avoir placées entre deux buvards et essorées au moyen d'un rouleau, les feuilles de papier sont séchées (à température et pression ordinaire) puis pesées à nouveau. On peut calculer ainsi la dose moyenne d'adeps lanae par centimètre carré; les feuilles obtenues sont découpées en carrés de 1,5×1,5 cm et ceux-ci sont colorés et lus au colorimètre selon la technique décrite. En portant les résultats sur un graphique, on obtient deux courbes (fig. 9 *bis*) suivant que la lecture au colorimètre est faite de suite ou 24 heures après la coloration.

Critique de la méthode.

Les *causes d'erreurs* qui peuvent troubler les résultats obtenus par cette méthode sont principalement: la variation de concentration des vapeurs d'acide osmique dans le flacon servant à la coloration; le laps de temps entre la coloration et la lecture dans le colorimètre; la contamination des lipides par la sueur et la manière avec laquelle les papiers-tests sont appliqués sur la peau. Pour parer à ces causes d'erreurs, nous avons pris les précautions suivantes: étalonnage du flacon d'acide osmique au moyen de papiers-tests standards (voir ci-dessus), attente de 24 heures entre la coloration et la lecture, et application standard des papiers-tests (voir ci-dessous). Pour ce qui est de l'erreur due à la sudation, nous avons mesuré la coloration provenant d'une sécrétion profuse de sueur (paume des mains) et trouvé que les chiffres qui en résultent sont d'un ordre de grandeur ne pouvant pas troubler fortement les résultats. Malgré cela, nous avons évité de faire les tests pendant l'été.

Les avantages que cette méthode possède sur les procédés déjà connus sont:

La simplicité de la technique et sa rapidité permettant de faire des mesures sur un grand nombre de personnes; la petitesse de la surface testée (1,5×1,5 cm), ce qui permet d'effectuer plusieurs dosages sur un emplacement restreint; la possi-

[1] Graisse de laine anhydre Ph. H. V.

bilité d'étudier non seulement la quantité mais aussi la répartition des lipides sur la peau, et enfin le fait que la peau n'est pas mise en contact avec un solvant qui pourrait par irritation fausser les résultats.

Pour les expériences que nous avons entreprises, les quantités absolues de lipides ne nous sont pas nécessaires car seules les valeurs relatives sont intéressantes. Mais il est possible d'établir le cas échéant une courbe étalon permettant de passer des lectures du colorimètre à la quantité réelle de lipide (voir fig. 9 *bis*).

Résultats [1].

1. Pour étudier les diverses possibilités de la méthode, nous avons tout d'abord appliqué des papiers-tests (papier glacé) sur différentes parties du corps (sans dégraissage préalable) (fig. 10: peau saine, fig. 11: lésions cutanées). Les papiers les plus

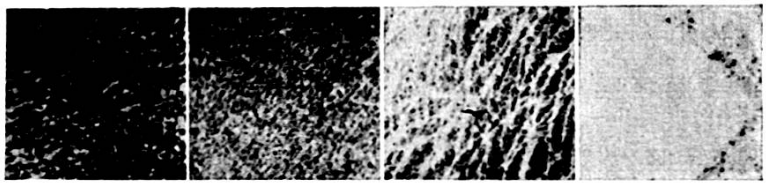


Fig. 10.

Tests appliqués sur la même personne.

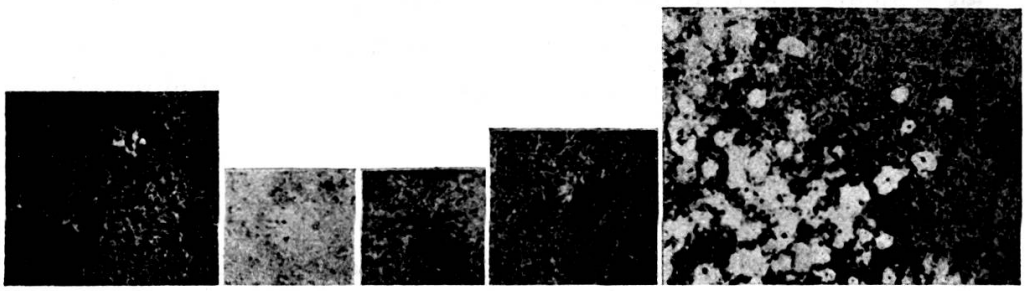
Sebum-tests à l'acide osmique appliqués sur diverses régions du corps.

a) Front, face externe.
b) Poitrine.
c) Bras.
d) Bras, face interne.

colorés furent ceux provenant du cuir chevelu et du front; suivent dans l'ordre de coloration décroissante: le visage (joues et nez), le dos et la poitrine, particulièrement la partie médio-thoracique et paravertébrale, les aisselles et le pubis, le cou, l'abdomen, les parties proximales des membres, particulière-

[1] Tous les résultats obtenus avec la méthode colorimétrique ont été l'objet d'une analyse statistique par le professeur A. Linder (voir ENDERLIN ET BRUN) [103].

ment les faces extensives, les avant-bras et les jambes, et enfin le dos des mains et le cou de pied. (Les tests sur les paumes des mains et plantes des pieds furent en revanche négatifs). La diminution de l'intensité de la coloration semble provoquée d'une part par une sécrétion moins abondante de chaque



a *b* *c* *d* *e*

Fig. 11.

Sebum-tests à l'acide osmique.

Papiers-tests appliqués sur des lésions cutanées.

a) Lichen plan.
b) Psoriasis.
c) Verrue séborrhéique.
d) Naevus pigmentaire.
e) Eczéma séborrhéique.

Les efflorescences correspondent aux taches claires sur les papiers *a*, *b* et *e*, et aux taches foncées sur les papiers *c* et *d*.

glande en particulier et par une densité de glandes actives moins importante.

2. Nous avons également constaté que, suivant les parties du corps considérées (le visage, par exemple), les orifices des glandes sont répartis d'une façon homogène tandis que sur l'abdomen et les cuisses, entre autres, les orifices sont souvent groupés par deux ou trois.

3. D'autres recherches ont été destinées à l'étude de la formation du film sébacé après dégraissage. Pour cela le front de plusieurs personnes a été lavé soigneusement à l'alcool-éther aa, puis des papiers-tests (papier glacé) ont été appliqués périodiquement à des endroits différents mais à proximité

cependant les uns des autres. Les papiers-tests n'ont été appliqués que pendant une minute, puis ont été développés immédiatement. Leur examen montre que l'on peut schématiquement décomposer la formation du film sébacé en trois phases. On remarque tout d'abord l'apparition de points bien circonscrits marquant l'orifice des glandes actives (première phase). Dans la seconde phase, les lipides se propagent le long des petites rides, dessinant ainsi une sorte de trame fine. La troisième phase

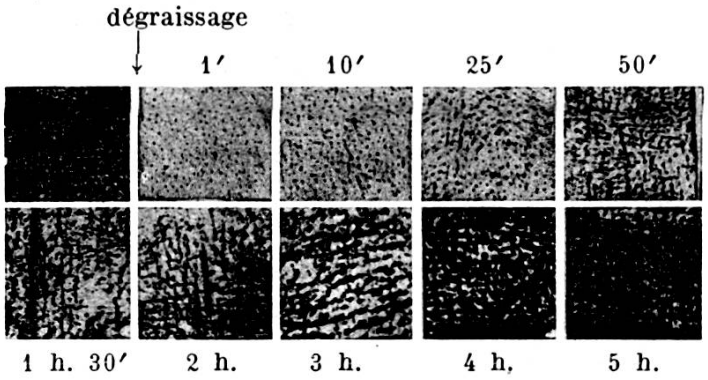


Fig. 12.

Formation du film sébacé telle qu'elle est révélée par le papier-test à l'acide osmique (front).

est marquée par l'épaississement de cette trame jusqu'à formation d'un film homogène (fig. 12).

4. L'examen des lipides du front de personnes d'âge et de sexe différents a montré des tests négatifs chez les enfants jusqu'à la puberté, des tests forts chez les adultes et une baisse des valeurs chez les personnes âgées, surtout chez les femmes ménopausées. Ces résultats correspondent à nos recherches faites avec le test à l'anthracène et à celles de Kvorning [84]. Les variations individuelles de la même classe d'âge sont assez élevées, comme on le sait depuis longtemps.

5. Pour juger du rôle éventuel que jouent les muscles pilomoteurs dans la sécrétion sébacée, nous avons produit chez deux sujets, par un bain froid, une réaction prononcée de chair de poule *(cutis anserina)*. Un test fait immédiatement après n'a pas montré de différence avec le test témoin, par contre, après

une demi-heure on a pu constater une poussée nette de sebum. Il ne nous est pas possible de dire si cette poussée est la suite d'une contraction du muscle errecteur ou si ce phénomène est dû à une autre cause [1].

Examen du temps de régénération après dégraissage.

6. Nous avons mesuré sur différentes parties du corps le temps que mettait le film sébacé à se reconstituer après dégraissage à l'alcool-éther (temps de récupération). Celui-ci est sensiblement égal, d'après quelques essais préliminaires, sur le front, la poitrine et la cuisse, sa valeur est comprise en moyenne entre 3 et 4 heures (expériences faites sur des adultes normaux (fig. 13).

7. Nous nous sommes ensuite demandé si le produit dégraissant pouvait jouer un rôle sur le temps de régénération. Pour cela nous avons établi un procédé spécial.

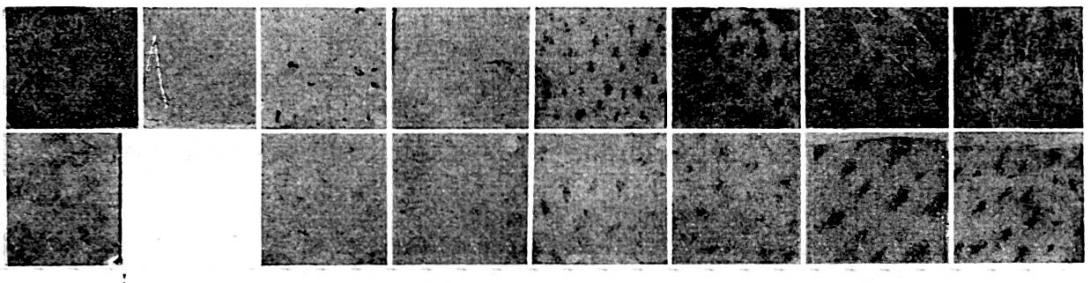


Fig. 13.

Régénération du sebum.

a) Poitrine. *b)* Cuisse.

[1] Nous avons examiné également l'effet de quelques substances agissant sur le système neuro-végétatif. Nous avons appliqué par ionophorèse (2 mA, 2′, électrode de ø 8 mm) de la pilocarpine, de l'adrénaline et de l'atropine. L'emplacement a été ensuite dégraissé et la sécrétion étudiée après un certain laps de temps. Les résultats obtenus n'ont pas été suffisamment nets pour affirmer une action du système neuro-végétatif sur la glande sébacée.

Le papier employé est le papier Whatman nº 2; les papiers ont été appliqués pendant 2 minutes sur la peau du front (aucune précaution spéciale n'a été prise pour la protection du front sinon que les sujets ne se sont pas lavé le visage au moins 24 heures auparavant). Pour tenir les tests sur le front et les appliquer régulièrement, nous les avons maintenus au moyen d'un ruban lesté de sacs de plomb (½ kilo) à ses extrémités et muni de trois plots d'aluminium (fig. 14). Ce mode de faire

Fig. 14.

Mode d'application des papiers-tests sur le front.

nous permet d'appliquer les papiers d'une façon assez égale sans que les autres parties du front soient touchées.

On applique tout d'abord trois papiers-tests afin d'avoir une base de départ bien établie. Ensuite on procède au dégraissage, lequel est contrôlé par un test appliqué immédiatement après. Les papiers-tests permettant de mesurer la régénération sont ensuite appliqués après 1, 2 et 3 heures; ceux-ci sont évidemment posés à des endroits différents de la région dégraissée mais cependant à proximité les uns des autres. Les tests sont colorés après 24 heures de telle façon que les sept papiers provenant d'un même sujet soint placés en même temps dans le flacon d'acide osmique. La lecture au colorimètre est faite

24 heures après la coloration (fig. 15 montre les papiers colorés d'un test de récupération).

Nous avons comparé au moyen de cette technique la régénération après dégraissage avec plusieurs substances (savon, détergents, solvants) et en outre nous avons essayé un mode de dégraissage mécanique (papier buvard).

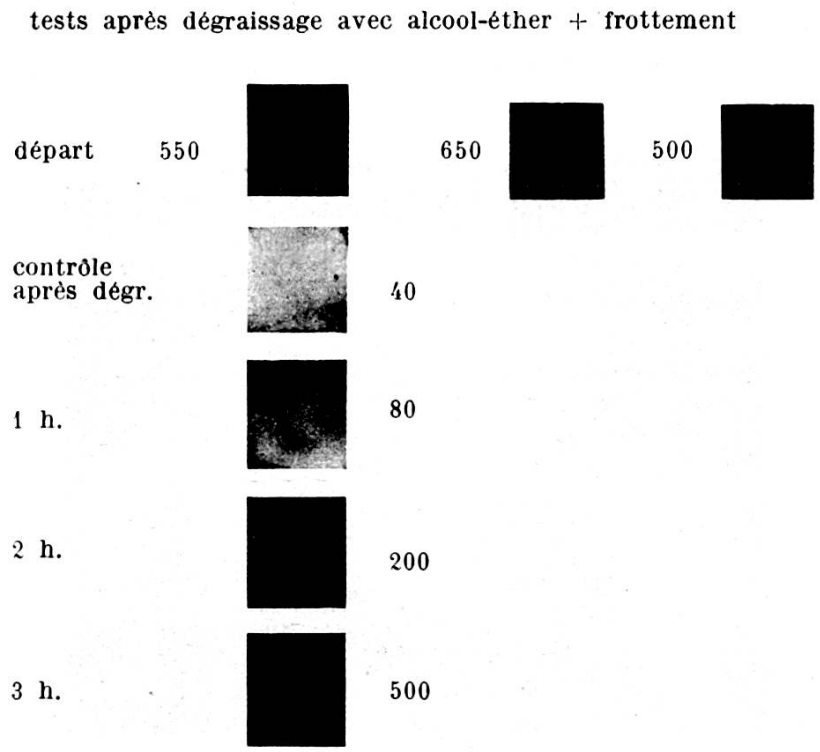


Fig. 15.

Ensemble des papiers-tests d'une expérience de récupération (les chiffres lus sont ceux donnés par le colorimètre). Pour avoir un chiffre de départ bien établi, trois papiers sont appliqués simultanément sur le front.

Les substances que nous avons employées sont:

1° Alcool 95° — éther $\bar{a}\bar{a}$;
2° Oléate de Na 1% dans de l'eau distillée;
3° Triton X 100 (mouillant non ionique) sol. à 1% dans de l'eau distillée pH 6;
4° Id. avec pH ajusté à 8,4 avec du Na_2CO_3;
5° Aérosol OT (mouillant anionique) sol. à 1% dans de l'eau distillée;

6° Oléate de Na 1% + « Physioregen »[1] 1% dans de l'eau distillée;
7° Acétone pure;
8° Papier buvard.

Le dégraissage a été fait en frottant légèrement le front au moyen d'un tampon de gaze imbibé de la solution ou du

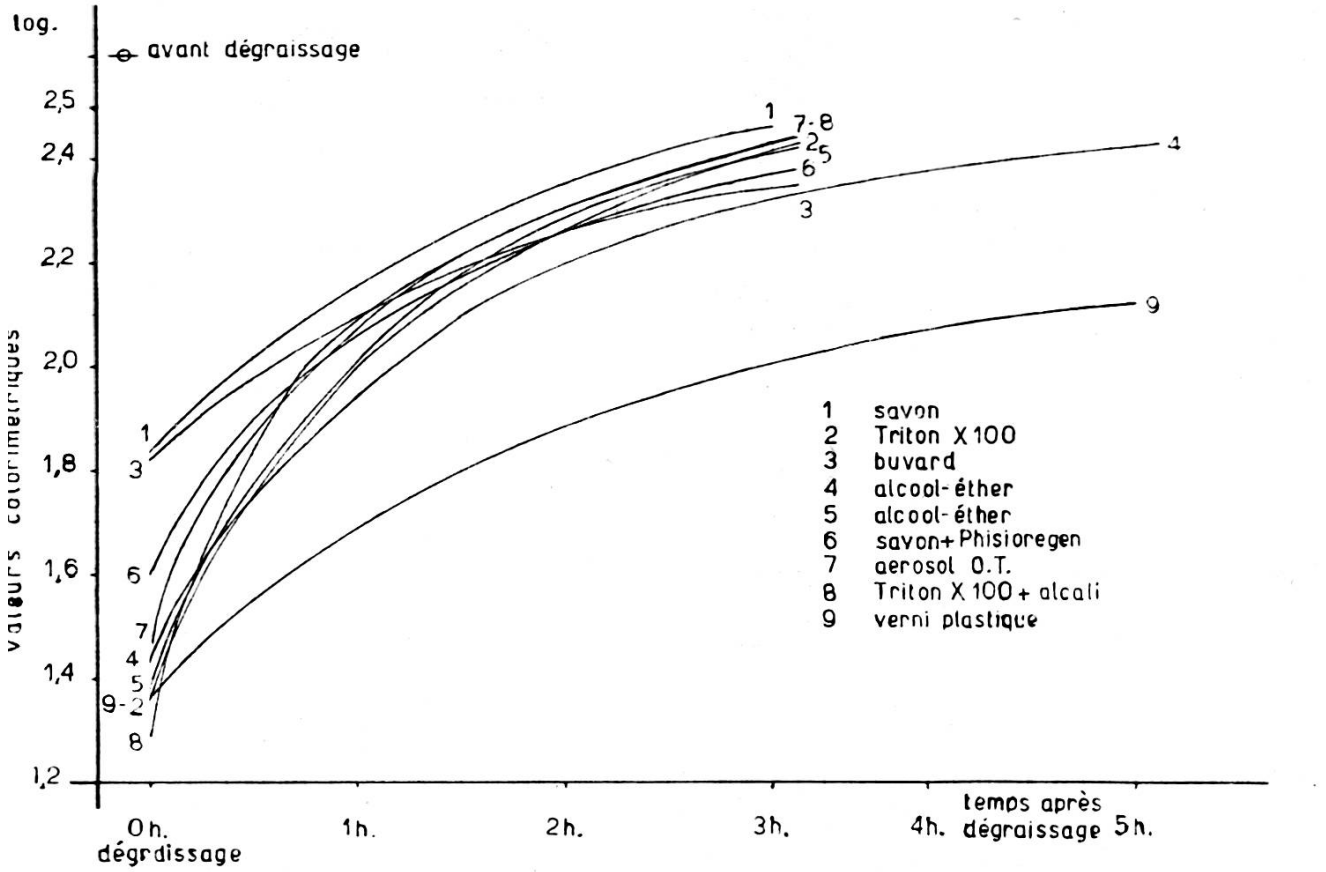


Fig. 16.

Courbes de récupération après dégraissage.

Chaque courbe représentant un moyen de dégraissage a été ajusté d'après les résultats obtenus sur dix personnes.

La courbe n° 9 est à considérer séparément, le dégraissage ayant été suivi d'une application d'un vernis plastique. On remarque que quel que soit le dégraissage ou le moyen employé pour enlever la couche de sebum, la régénération s'accomplit dans le même laps de temps.

Les valeurs obtenues après 3 heures ne sont pas différentes statistiquement de la valeur avant dégraissage (pour les courbes 1 à 8).

[1] Voir ad 7, p. 297-298.

solvant considéré. Pour le dégraissage avec le papier buvard, celui-ci a été appliqué sur le front en larges bandes (1 bande toutes les minutes pendant 5 minutes). Ces expériences ont été faites du mois de décembre au mois de mars.

Pour chacun des moyens de dégraissage cités nous avons pris 9 à 11 sujets différents. Ces individus dont la peau testée était saine et l'état général satisfaisant, ont été choisis des deux sexes et leur âge variait de 16 à 76 ans.

Les résultats obtenus ont montré que ni le degré de dégraissage, ni le produit employé pour dégraisser ne jouent de rôle quant au temps nécessaire à la régénération jusqu'au *statu quo ante*. Pour chaque série, le temps de régénération a été de 3 à 4 heures en moyenne. Bien entendu, nous avons constaté des variations individuelles, certaines personnes régénérant plus vite que d'autres. Il est à remarquer que le temps de régénération ne dépend pas de la quantité de lipides encore présente après le dégraissage (fig. 16).

Dans le but de contrôler si nos résultats étaient reproductibles, nous avons à 6 mois d'intervalle mesuré le temps de régénération de 10 sujets (dégraissage par alcool-éther). Les deux courbes obtenues sont presque superposables.

8. Pour étudier le rôle que joue la nature physique et chimique de la surface cutanée, nous avons appliqué sur le front de 10 sujets, après dégraissage à l'alcool-éther, un vernis plastique (solution de plexiglas à 15% dans acétate d'éthyle). Après application de ce vernis, nous avons continué notre test de régénération comme si de rien n'était. Bien que la sécrétion de sueur et de sebum ne soit pas empêchée par la couche de matière plastique, le *statu quo ante* n'a pas été atteint même après 5 heures. La restitution complète de la couche lipidique ne s'effectue seulement qu'environ 24 heures plus tard lorsque la couche plastique s'est écaillée complètement ou a été décollée par le sebum. Le même effet a été trouvé lorsque la peau est recouverte d'une couche de mastisol.

Expériences sur l'effet des rayons X sur la sécrétion sébacée.

9. Comme nous l'avons déjà montré avec le test à l'anthracène (voir p. 279), de faibles doses de rayons déjà peuvent pro-

voquer un abaissement temporaire de la quantité des substances lipidiques. Afin de voir si notre nouvelle méthode était adéquate à ce genre d'expériences, nous avons suivi deux sujets ayant eu trois séances de rayons X à une semaine d'intervalle (par séance 100 r, 1 mm/Al., 70 kV, 3 mA, distance foyer-peau 24 cm). Nous avons irradié la moitié du front seulement afin de garder un emplacement de comparaison comme contrôle. Puis les semaines suivantes nous avons fait des tests de régénération simultanément des deux côtés du front.

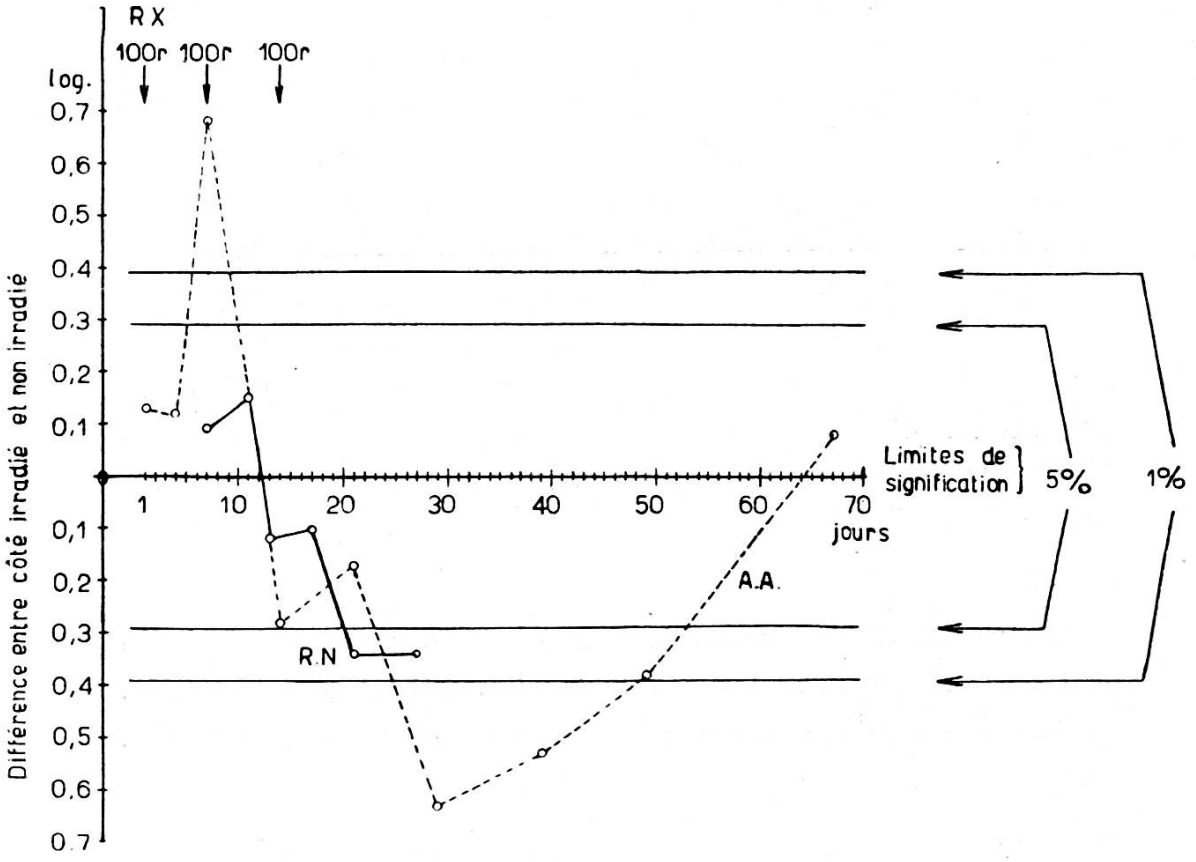


Fig. 17.

Effet des rayons X.

Courbe montrant la variation de l'activité des glandes sébacées après irradiation. Les chiffres portés en ordonnées expriment les différences entre les valeurs trouvées sur les parties irradiées et témoins.

Sujet A.A. examiné pendant 68 jours.
Sujet R.N. examiné pendant 28 jours.

Les limites de signification statistique ont été calculées par le professeur A. Linder.

Nous avons remarqué que dans un cas la quantité de lipides a tout d'abord augmenté du côté irradié (à la deuxième séance), puis une diminution nette a été constatée (fig. 17). Quant à l'effet des rayons X sur le temps de régénération, nous n'avons pas assez d'expériences pour tirer une conclusion certaine.

Discussion des résultats obtenus

Par des sondages préalables, nous avons montré que la méthode mise au point permet de confirmer certaines données déjà connues par la littérature, faisant ainsi la preuve de sa valeur pratique (ad 1, ad 3, ad 4 et ad 9).

D'autres recherches effectuées sur un petit nombre de sujets ne seront discutées qu'avec certaines restrictions vu leur caractère préliminaire (ad 2, ad 3, ad 5, ad 6).

Enfin les principales expériences ont été entreprises dans un but pratique. En effet, si un produit dégraissant accélérait la régénération, il serait très utile pour le lavage des parties du corps fréquemment en contact avec certaines substances irritantes ou eczématogènes. D'autre part, pour les personnes présentant une sécrétion sébacée abondante, il serait très pratique d'avoir un produit affaiblissant l'activité des glandes sébacées (ad 7, ad 8).

ad 1.

Les résultats concernant la répartition du sebum sur le corps ont été conformes aux données de la littérature (Hermann et Prose [68], Hodgson-Jones [88], Arnozan [83], Emanuel [89], Johnsen [90].

ad 2.

La répartition des orifices des glandes, telle que nos papiers-tests l'ont montrée, correspond à la répartition des poils, telle que Pinkus [103] l'a décrite.

ad 3.

Les figures obtenues (sur papier) des différentes phases de l'étalement du sebum correspondent aux clichés pris par Butcher et Parnell [65]; ceux-ci avaient exposé la peau directement aux vapeurs d'acide osmique.

ad 4.

Les résultats trouvés après examen des lipides du front de personnes d'âge et de sexe différents concordent à nos recherches faites avec le test à l'anthracène et à celles de Emanuel [64], Kirk [91] et Kvorning [81].

ad 5.

D'après Stein [92] et Bregman [93], les muscles pilo-moteurs joueraient un rôle dans l'expulsion du sebum de la glande. Nos expériences préliminaires nous ont donné des résultats inattendus et ne peuvent pas être interprétées facilement. Elles n'infirment ni ne confirment la thèse des auteurs cités ci-dessus.

ad 6.

Le temps de régénération après dégraissage trouvé par nous ne correspond pas forcément aux données de la littérature établies avec des méthodes connues. Les chiffres les plus divers sont cités: Schur et Goldfarb [71], 15 minutes (endroit ?); Carrié et Neuhaus [94, 95], 60 minutes (cuisse); Emanuel [89], 4 heures (front); Kvorning [84], 8 heures (front); Carrié [96], 2 à 5 jours (cuisse).

D'après nos recherches, la régénération de la couche sébacée du front est pratiquement accomplie après 3 à 4 heures. Il est possible qu'après cette durée la couche continue à augmenter légèrement; nous ne pouvons cependant le prouver car la valeur atteinte après 3 heures n'est plus significativement différente de celle trouvée avant dégraissage. Ces résultats sont semblables à ceux déjà trouvés par Emanuel [89].

ad 7.

Le temps de régénération devrait, d'après Pachur [63], dépendre du degré de dégraissage et de la façon dont ce dégraissage est fait. Ceci est, en partie, en contradiction avec nos résultats qui montrent un temps de régénération pratiquement toujours semblable. En particulier, ni la nature du solvant (solvant organique ou solution aqueuse), ni des différences entre les agents mouillants (mouillant non ionique, mouillant anionique, savon), ni une élévation du pH (mouillant + alcali) n'ont joué de rôle déterminant sur le temps de régénération.

Il en est de même pour un dégraissage mécanique très doux (papier buvard).

Nos résultats obtenus avec un nouveau produit (Physioregen) permettant d'après Neuhaus [78] une régénération accélérée n'ont pas confirmé les expériences de ce dernier.

Nous avons remarqué que plus le dégraissage est complet, plus la poussée de sebum consécutive à ce dégraissage est forte.

ad 8.

Nous pouvons interpréter nos expériences faites avec application de vernis plastique dans le sens que la nature de la surface cutanée semble être un facteur pour l'étalement des lipides, comme l'ont déjà montré Jones, Spencer et Sanchez [79].

ad 9.

Quant à l'examen de l'effet des rayons X, nos expériences ont confirmé les résultats obtenus précédemment par nous et par Prose, Baer et Herrmann [98]. Ainsi, les doses de rayons X employées à la Clinique dermatologique de Genève pour le traitement de l'acné vulgaire ont une action nette sur la sécrétion sébacée.

Résumé de la deuxième partie.

Une première méthode (test à l'anthracène) est décrite permettant d'évaluer au moyen d'un papier-test la quantité de lipide se trouvant sur la peau. Cette méthode nous a permis d'examiner les lipides du front d'environ 150 sujets et de trouver des différences en rapport avec l'âge et le sexe des personnes étudiées.

La seconde méthode exposée (test à l'acide osmique) permet au moyen de papiers-tests de juger de la répartition des lipides sur la peau et de les mesurer colorimétriquement. Par cette méthode, il a été possible de mesurer le temps que prennent les glandes sébacées pour régénérer le film sébacé après des dégraissages divers.

L'effet de faibles doses de rayons X sur la glande sébacée a été étudié au moyen de ces deux méthodes.

Clinique universitaire de Dermatologie, Genève.
(Dir.: Prof. W. Jadassohn.)

BIBLIOGRAPHIE

1. KRAUSE, W. *Handwörterbuch der Physiologie*, vol. *2*, p. 31, Braunschweig, 1844, cité par M. FREY et H. REIN, *Handb. Haut. Geschl.*, 1/2, Berlin, 1929.
2. SONNENSCHEIN, R. H. KOBRIN et M. GROSSMANN. *J. Physiol.*, *159*, 591, 1949.
3. MANUILA, L. *Dermatologica*, *100*, 304, 1950.
4. BOYMOND, P. *Pharm. Acta Helv.*, *23*, 207, 1948.
5. THÉNARD. *Traité de chimie élémentaire théorique et pratique*, 1836, t. V, 5e éd., p. 163, cité par J.-P. COURAUD.
6. ARLOING, S. *Lyon Médical*, *83*, 505, 1896, cité d'après J.-P. COURAUD.
7. HARNACK, E. *Fortschr. d. Med.*, *2*, 91, 1893, cité d'après J.-P. COURAUD.
8. CRAMER, E. *Arch. f. Hyg.*, *10*, 231, 1890, cité d'après J.-P. COURAUD.
9. BOST, R. W. et P. BORGSTROM. *Am. J. Physiol.*, *79*, 242, 1926.
10. PLAGGEMEYER, H. W. et E. K. MARSHALL. *Arch. of Int. Med.*, *13*, 159, 1914.
11. TALBERT, G. A. *Am. J. Physiol.*, *49*, 127, 1919.
12. BARNEY, E. *J.A.M.A.*, *85*, 1373, 1925.
13. MOSHER, H. H. *J. Biol. Chem.*, *99*, 781, 1932-1933.
14. LEAKE, C. D. *Am. J. Physiol.*, *58*, 540, 1923.
15. FAVRE, P. A. *C. R. Ac. Sc.*, *35*, 721, 1852.
16. ARGUTINSKY, P. *Pflüger's Archiv*, *46*, 594, 1890, cité d'après J.-P. COURAUD.
17. CHATRON, M.-M. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, *15*, 1107, 1933.
18. COURAUD, J.-P. *Contribution à l'étude chimique de la sueur humaine*, thèse, Bordeaux, 1935.
19. ITO, S. et T. YABUKI. *J. Orient. Med.*, *22*, 102, 1935 (japonais), référ. *Zblt. Haut.- u. Geschl.*, *52*, 492, 1936.
20. DOLE, V. P., B.G. STALL, I. L. SCHWARTZ. *Proc. Soc. Exp. Biol.*, *77*, 412, 1951.
21. J. ADACHI. *J. Orient. Med.*, *25*, 95, 1936, référ. *Zblt. Haut.- u. Geschl.*, *56*, 523, 1937.
22. KUNO, Y. *Trans. far. east. assoc. trop. med.*, *2*, 685, 1935, référ. *Zblt. Haut.- u. Geschl.*, *52*, 207, 1936.
23. RANDALL, W. C. et W. MACCLURE. *J. Appl. Physiol.*, *2*, 72, 1949.
24. KOCHER, Z. *Cas. Lék. Cesk.*, *1937*, p. 165, référ. *Zblt. Haut.- u. Geschl.*, *58*, 12, 1938.
25. JURGENSEN, E. *Dtsch. Arch. Klin. Med.*, *144*, 193, 1924 et *144*, 248, 1924, référ. *Zblt. Haut.- u. Geschl.*, *18*, 30 et 768, 1925-26.
26. SAITO, K. *J. Orient. Med.*, *22*, 100, 1935 (japonais), référ. *Zblt. Haut.- u. Geschl.*, *52*, 492, 1936.
27. ICHIHASHI, T. *J. Orient. Med.*, *25*, 107, 1936, référ. *Zblt. Haut.- u. Geschl.*, *56*, 363, 1937.

28. Froehlich, A. et E. Zak. *Naumyn-Schmiedeberg Arch.*, *168*, 620, 1932, référ. *Zblt. Haut.- u. Geschl.*, *45*, 562, 1933.
29. Lobitz, W. C. et A. E. Osterberg. *J. Invest. Derm.*, *6*, 63, 1945.
30. Takahara, K. *J. Orient. Med.*, *24*, 4, 1936, référ. *Zblt. Haut.- u. Geschl.*, *54*, 309, 1937.
31. Minor, V. *Verh. 1. Internat. Neur. Kongr.*, p. 341, 1932, référ. *Zblt. Haut.- u. Geschl.*, *44*, 727, 1933.
32. Guttmann, L. *Post Graduate Medic. J.*, August 1947.
33. Jeanselme, E. et R. Giraudeau. *Ann. Derm. Syph.*, *2*, 177, 1931.
34. Juzelevskij, A. *Sovet. Psichonevr.*, *9*, 94, 1933, référ. *Zblt. Haut.- u. Geschl.*, *50*, 106, 1935.
35. Rieder, W. et A. Neumann. *Klin. Wschr.*, 1027, *1932/I.*
36. Randall, W. C., I. Dougherty et R. Deering. *Am. J. Physiol.*, *151*, 576, 1947.
37. Manuila, L. et H. Isler. *Dermatologica*, *102*, 302, 1951.
38. Brun, R. et L. Manuila. *Dermatologica*, *104*, 267, 1952.
39. Chalmers, T. M. et C. A. Keele. *Brit. J. Derm.*, *64*, 43, 1952.
40. Manuila, L. *J. Suisse Méd.*, *82*, 104, 1952.
41. Borchardt, W. *Pflügers Archiv*, *214*, 169, 1926, d'après *Handb. Haut.- u. Geschl.*, I/2, Springer, Berlin, 1929.
42. Feigl, F. *Qualitative Analyse mit Hilfe von Tüpfeltreaktionen*, Leipzig, 1935.
43. Wenger, P. et G. Gutzeit. *Manuel de chimie analytique qualitative minérale*, p. 478, Georg, Genève, 1933.
44. Partridge, S. M. *Partition Chromatography*, *Biochemical Society symposia*, nº 3, Cambridge, University Press, 1949.
45. Lobitz, W. C. et A. E. Osterberg. *Arch. of Derm. and Syph.*, *56*, 819, 1947.
46. Schulze, W. et K. Kunz. *Arch. f. Derm.*, *181*, 486, 1940.
47. Fishberg, E. H. et W. Bierman. *J. Biol. Chem.*, *97*, 433, 1932.
48. Wada, M. *Science*, *111*, 376, 1950.
49. Herrmann, Fr., P. H. Prose et M. Sulzberger. *J. Invest. Derm.*, *17*, 241, 1951.
50. Kisin, E. E. *Vestrik, Venereol i Dermatol.*, *5*, 27, 1948, référ. *A. Chem. Abstr.*, *43*, 2323, 1949.
51. Sonnenschein, R. R., H. Kobrin, H. D. Janowitz et M. I. Grossmann. *J. appl. Physiol.*, *3*, 573, 1951.
52. Meier, R. et R. Mueller. *Schweiz. med. Wschr.*, *71*, 554, 1951.
53. Bovet, D. et F. Bovet-Nitti. *Médicaments du système nerveux-végétatif*, Karger, Bâle, 1948.
54. Jaeger, Ed. *C. R. Soc. Biol.*, *85*, 432, 1921.
55. Saywell, L. G. et B. B. Cunningham. *Ind. eng. Chem.*, *9*, 67, 1937.
56. Cremer, H. D. et A. Tiselius. *Biochem. Z.*, *320*, 273, 1950.
57. Poluektoff, N. S. *Microchem.*, *14*, 265, 1934.
58. Collie, N. et S. B. Schryver. *Soc.*, *57*, 767, 1890.
59. Ries. *Z. Kr.*, *55*, 474, cité d'après Beilstein, IV (3), 593.
60. Hanhart, W. et C. K. Ingold. *Soc.*, *1927*, 1005.

61. Lossen, W. *A.*, *181*, 364, 1876.
62. Meyer, V. et M. Lecco. *A.*, *180*, 177, 1875.
63. Pachur, R. *Arch. f. Derm.*, *162*, 253, 1930.
64. Emanuel, S. *Acta Derm.-Ven.*, *17*, 444, 1936.
65. Butcher, E. O. et J. P. Parnell. *J. Invest. Derm.*, *10*, 31, 1948.
66. Carrie, C. *Arch. f. Derm.*, *188*, 241, 1949.
67. Kvorning, S. A. *Acta Pharmacol.*, *5*, 248, 1949 (Copenhague).
68. Herrmann, F. et P. H. Prose. *J. Invest. Derm.*, *16*, 217, 1951.
69. Mackenna, R. M. B., V. R. Wheatley et A. Wormall. *J. Invest. Derm.*, *15*, 33, 1950.
70. Rabbeno, A. *Giorn. ital. Ven. Pelle*, *65*, 1509, 1924.
71. Schur, H. et L. Goldfarb. *Wien. klin. Wschr.*, *40*, 1255, 1927.
72. Miescher, G. et A. Schoenberg. *Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss.*, *1*, 101, 1944.
73. Lincke, H. *Arch. f. Derm.*, *188*, 453, 1949.
74. Sazuki, S. *Jap. J. Derm.*, *40*, 203, 1936, référ. *Zbl. Haut.- u. Geschl.*, *56*, 299, 1937.
75. Engman, M. F. et D. J. Kooyman. *Arch. of Derm.*, *29*, 12, 1934.
76. Duenner, M. *Dermatologica*, *93*, 249, 1946.
77. Rothman, S. *Arch. of Derm.*, *62*, 814, 1950.
78. Neuhaus, H. *Zschr. Haut.- u. Geschl.*, *12*, Heft 12, 1, 1952.
79. Jones, K. K., M. G. Spencer et S. A. Sanchez. *J. Invest. Derm.*, *17*, 213, 1951.
80. Hodgson-Jones, I. S. et V. R. Weatley. *Biochem. J.*, *52*, 460, 1952.
81. Kvorning, S. A. *Acta Pharmacol.* (Copenhague), *5*, 562, 1949, référ. *Zbl. Haut.- u. Geschl.*, *78*, 280, 1952.
82. Charpy, M. Cité par Aubert, P. *Ann. Derm. & Syph.*, *9*, 359, 1877-78.
83. Arnozan, X. *Ann. Derm. & Syph.*, 3e série, t. III, p. 1, 1892.
84. Kvorning, S. A. *Acta Derm.-Ven.*, *32*, suppl. 29, 201, 1952.
85. Serrati, B. *Riv. Pat. nerv.*, *52*, 377, 1938.
86. Melczer, N. et S. Deme. *Dermatologica*, *86*, 24, 1942.
87. Gmelins. *Handb. Syst. Num.*, *66*, p. 45-49, Verlag Chemie, Berlin, 1939.
88. Hodgson-Jones, J. S., M. B. Mackenna et W. R. Wheatley. *Acta Derm.-Ven.*, *32*, suppl. 29, 155, 1952.
89. Emanuel, S. *Acta Derm.-Ven.*, *19*, 1, 1938.
90. Johnsen, S. G. *Acta Derm.-Ven.*, *32*, 168, 1952 et *Brit. J. Derm.*, *65*, 246, 1953.
91. Kirk, E. J. *Gerontol.*, *3*, 251, 1948.
92. Stein, R. O. *Wien. klin. Wschr.*, 917-919, 1949, référ. *Zbl. Haut.- u. Geschl.*, *77*, 407, 1951/52.
93. Bregman, A. Cité par Kile, Snyder et Haefele. *Arch. of Derm.*, *36*, 758, 1937.
94. Carrie, C. et H. Neuhaus. *Arch. f. Derm.*, *192*, 261, 1950.
95. Carrie, C. et H. Neuhaus. *Arch. f. Derm.*, *193*, 170, 1951/52.
96. Carrie, C. *Arch. f. Derm.*, *189*, 331, 1949.
97. Leubucher, G. *Verh. Kongr. inn. Med.*, *17*, 457, 1899.

98. Prose, P. H., R. L. Baer et F. Herrmann. *J. Invest. Derm.*, *19*, 227, 1952.
99. Brun, R. et G. Meyer, *Dermatologica*, *103*, 178, 1951.
100. Brun, R., K. Enderlin et E. Kull. *Dermatologica*, *106*, 165, 1953.
101. Kernen, R. et R. Brun. *Dermatologica*, *106*, 1, 1953.
102. Brun, R. et F. Favre. *Dermatologica*, *108*, 257, 1954.
103. Enderlin, K. et R. Brun. *Dermatologica*, *108*, 235, 1954.
104. Jadassohn, W. *Arch. Belges Derm. Syph.*, *8*, 179, 1952.
105. Wild, E. O. *Hautarzt*, *4*, 439, 1953.
106. Pinkus, F. *Handb. Haut.- u. Geschl.*, éd. J. Springer, Berlin, 1927, I/1, p. 247.