

# Le test de McKenzie-Stoughton : méthode de mesure de l'effet réservoir

R. Woodford\*, J.M. Haigh\*\*, B.W. Barry\*\*\*

A la suite de l'observation que firent Mac Kenzie et Stoughton en 1962, montrant que l'application locale de corticoïdes anti-inflammatoires peut produire un blanchiment de la peau, des tests ont été mis au point pour apprécier la constitution d'une telle pâleur chez des sujets volontaires. Les techniques qui ont été publiées sont variables quant à la méthode d'application (avec ou sans occlusion), la durée d'application du corticoïde (c'est-à-dire durée brève de 6 à 8 heures ou prolongée de 16 à 20 heures) et quant à la méthode d'appréciation de la réponse, enregistrée par exemple comme étant présente ou absente, ou bien cotée, soit avec une simple lecture, soit avec des lectures répétées, pendant un certain temps. Les auteurs ont mis au point des essais standard de vasoconstriction avec et sans occlusion, pour apprécier les préparations quant à leur efficacité clinique pour déterminer la biodisponibilité des corticoïdes à partir des supports pour applications locales. A condition que l'investigateur et le volontaire se conforment strictement au protocole du test, les méthodes suivantes ont une précision surprenante d'appréciation (Barry et Woodford, 1978).

## Test avec occlusion

On sélectionne à partir d'une série expérimentée, 10 sujets volontaires de race blanche, témoignant d'une constance de réponse à une préparation standard (crème contenant 0,1 % de valérate de Bétaméthasone), quel que soit leur sexe ou

leur sensibilité aux corticoïdes. Aucun de ces sujets n'a reçu de corticoïde local depuis au moins 2 à 3 mois avant l'investigation.

On applique 5 mg de chaque préparation de corticoïde sur la surface de flexion des deux avant-bras, préalablement lavés, en évitant les vaisseaux sanguins visibles et les défauts du revêtement cutané, et on se met à distance du poignet et du coude. Les sites d'application consistent en paires de surfaces de 7 mm sur 7, délimitées avec un ruban de polyéthylène Blenderme, adhésif sur les deux côtés, sur lequel la formule à étudier est appliquée, conformément à une carte de randomisation préalablement préparée. Tous les sites d'application sont occlus pendant 6 heures avec un film de polyester Mélinex. Ils sont lavés avec du savon et de l'eau à la température de la peau, séchés lentement, et on apprécie 10 mn plus tard le degré de la pâleur dans des conditions standard d'éclairage avec une lampe fluorescente au-dessus. Le blanchiment est coté en utilisant une échelle de 0 à 4 avec des demi-points intermédiaires : 0, peau normale — 1, légère vasoconstriction — 2, vasoconstriction plus intense — 3, vasoconstriction homogène et généralisée avec blanchiment net — 4, vasoconstriction marquée avec blanchiment très net. Toutes les lectures sont faites en double aveugle sans se référer aux cartes d'application.

Les lectures sont faites ensuite 1, 2, 3, 18, 26, 40, 66, 74 et 90 heures après, pour avoir des cotations concernant le blanchiment de la peau au bout de 6, 7, 8, 9, 12, 24, 32, 48, 62, 80 et 96 heures après l'application. Les sujets volontaires évitent la chaleur, soit de l'environnement, soit en relation avec un exercice physique, et évitent que leur bras entre en contact avec de l'eau tout au long de la durée des tests.

\* School of Pharmacy, Portsmouth Polytechnic, Portsmouth, United Kingdom.

\*\* Faculty of Pharmaceutical Sciences, Rhodes University, Grahamstown, South Africa.

\*\*\* School of Pharmacy, Bradford University, Bradford, United Kingdom.

## Test sans occlusion

Le test sans occlusion est analogue à la méthode avec occlusion; les différences importantes sont les suivantes :

— la bande de Blenderme est enlevée de la peau après que les préparations aient été appliquées, sa présence, non nécessaire pouvant être éventuellement à l'origine d'une certaine irritation, et pouvant influencer les résultats obtenus (Woodford et Barry, 1973).

— le film occlusif est remplacé par un écran plastique perforé qui permet à l'air de circuler sur les sites d'application. Cet écran est maintenu en place par une bande autoadhésive. Ce test sans occlusion est destiné à éviter l'effet occlusif et hydratant du film de Mélinex.

Ces deux tests ont été utilisés pour étudier la biodisponibilité de préparations à la fois expérimentales et commercialisées de corticoïdes (par exemple Barry et Woodford, 1974-75, Woodford et Barry, 1974-1977a). Dans ce contexte, le terme de « biodisponibilité » concerne l'efficacité relative de l'absorption d'un corticoïde à partir d'une base d'application locale déterminée par la libération du médicament du véhicule, suivie de sa pénétration à travers l'épiderme dans le derme pour y réaliser l'effet caractéristique de blanchiment (Barry et Woodford, 1978). Les méthodes utilisées pour traiter les résultats ont été discutées ailleurs (Barry et Woodford, 1974).

## Appréciation de l'effet réservoir

Vickers (1963-1980) a montré qu'un effet réservoir ou retard est réalisé dans la couche cornée à la suite de l'application locale d'un corticoïde. Il semble que l'importance de cet effet retard dépende de la méthode utilisée à l'origine pour le test, (c'est-à-dire avec ou sans occlusion)

de la durée, (c'est-à-dire de 6 heures à plus de 12 heures d'application,) et de la durée de la ré-occlusion, (c'est-à-dire de 6 à 12 heures) (Vickers, 1972, Woodford, résultats non publiés). Les auteurs de cette communication ont utilisé des périodes de ré-occlusion de 12 heures, 4 jours après la dernière lecture (96 heures), dans leur effet standardisé de vasoconstriction chez des sujets volontaires sélectionnés en vue de détecter de manière reproductible l'effet réservoir.

## Résultats obtenus avec des préparations d'amcinonide

Deux préparations expérimentales d'amcinonide à 0,1 %, une crème d'amcinonide et une crème d'amcinonide combinée à une base, ont été comparées à différentes préparations hydrophiles du commerce contenant de l'acétonide de Triamcinolone à 0,1 %, du valérate de Bétaméthasone à 0,1 % ou de l'acétonide de Fluocinolone à 0,025 %, en utilisant l'essai décrit ci-dessus avec occlusion (Woodford et Barry, 1977b). Les préparations d'amcinonide se sont avérées avoir une puissance d'action équivalente, la crème d'amcinonide étant statistiquement plus active ( $p = 0.05$ ) que la plupart des préparations du commerce.

Des travaux complémentaires (Woodford et Haig, 1979) ont permis de confirmer que la crème d'amcinonide, la crème combinée d'amcinonide et la pommade combinée d'amcinonide, ces deux dernières contenant des agents anti-infectieux, avaient une puissance d'action équivalente et que la crème d'amcinonide était équivalente à la crème contenant 0,5 % de propionate de Clobétasol et la crème contenant 0,1 % d'halcinonide, deux formules « très puissantes » (MIMS, 1981) qui se trouve sur le marché au Royaume-Uni.

Toutes les préparations d'amcinonide qui ont été étudiées témoignaient d'un effet réservoir manifeste au niveau de la couche cornée, qui se prolonge sur au moins huit jours. ●

## Bibliographie

Barry, B.W. and Woodford, R. (1974). Comparative bioavailability of proprietary topical corticosteroid preparations; vasoconstrictor assays on thirty creams and gels. *British Journal of Dermatology*, *91*, 323-338. Barry, B.W. and Woodford, R. (1975). Comparative bioavailability and activity of proprietary topical corticosteroid preparations; vasoconstrictor assays on thirty-one ointments. *British Journal of Dermatology*, *93*, 563-571.

Barry, B.W. and Woodford, R. (1978). Activity and bioavailability of topical steroids. *In vivo/in vitro* correlations for the vasoconstrictor test. *Journal of Clinical Pharmacy*, *3*, 43-65.

McKenzie, A.W. and Stoughton, R.B. (1962) Method for comparing percutaneous absorption of steroids. *Archives of Dermatology*, *86*, 608-610. Mims (Monthly Index of Medical Specialities) (1981) (C. Duncan, ed.), 1981, April, p. 236-237, Medical Publications Ltd., London.

Vickers, C.F.H. (1963). Existence of reservoir in the stratum corneum — experimental proof. *Archives of Dermatology*, *88*, 20-23.

Vickers, C.F.H. (1972). Stratum corneum reservoir for drugs, in « Pharmacology and the Skin » (W. Montagna, E.J. van Scott and R.B. Stoughton, eds.), *Advances in Biology of Skin*, *12*, Appleton-Century-Crofts, New York, N.Y.

Vickers, C.F.H. (1980) Reservoir effect of human skin : pharmacological speculation, in « Percutaneous Absorption of Steroids » (P. Mauvais-Jarvis, C.F.H. Vickers and J. Wepierre, eds.), Academic Press, London.

Woodford, R. and Barry, B.W. (1973) The placebo response to white soft paraffin/propylene glycol in the skin blanching test. *British Journal of Dermatology*, *89*, 53-59.

Woodford, R. and Barry, B.W. (1974) Bioavailability and activity of betamethasone 17-benzoate in gel and cream formulations : comparison with proprietary topical corticosteroid preparations in the vasoconstrictor assay. *Current Therapeutic Research*, *16*, 338-345.

Woodford, R. and Barry, B.W. (1977a) Bioavailability and activity of topical corticosteroids from a novel drug delivery system, the aerosol quick-break foam. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *66*, 99-103.

Woodford, R. and Barry, B.W. (1977b) Activity and bioavailability of amcinonide and triamcinolone acetonide in experimental and proprietary topical preparations. *Current Therapeutic Research*, *21*, 877-886.

Woodford, R. and Haig, J.M. (1979) Bioavailability and activity of 0,1 % amcinonide preparations : comparison with proprietary topical corticosteroid formulations of differing potencies. *Current Therapeutic Research*, *26*, 301-310.