

Diélectrolyse médicamenteuse ou ionophorèse

Francis CRÉPON

Kinésithérapeute,
cadre de santé
Enseignant en IFMK

Historique

Depuis la fin du 19^e siècle, on essaie d'introduire du sulfate de strychnine puis du cyanure de potassium à travers la peau du lapin en utilisant le courant continu. Les auteurs constatent des convulsions ou la mort du lapin et en déduisent qu'on peut ainsi faire pénétrer des solutions médicamenteuses dans les tissus [1].

Une « opération thérapeutique nommée diélectrolyse », étymologiquement « électrolyse à travers les tissus », a été décrite par Brondel en 1885, mais le principe est déjà contesté par la Société d'Anthropologie de Lyon en sa séance du 12 décembre 1896 [2].

Néanmoins, la diélectrolyse médicamenteuse est codifiée [3, 4], puis pratiquée pendant des décennies, voire un siècle. Et ce n'est que dans les années 1980 qu'on commence à s'interroger sur le passage transcutané et sur les effets cliniques. Les résultats de ces travaux ont mis en évidence que ces données devaient être remises en cause [5], mais n'ont pas empêché la technique de continuer à être abondamment pratiquée avec son cortège de brûlures chimiques.

Il est étonnant de constater que des expériences effectuées il y a plus d'un siècle sur de malheureux lapins massacrés à la strychnine ou au cyanure sont encore citées en référence alors que nous disposons actuellement de travaux beaucoup plus récents, beaucoup plus rigoureux et beaucoup plus adaptés à la thérapeutique puisqu'ils étudient le passage transcutané et les effets cliniques des corticoïdes ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Définitions

La diélectrolyse médicamenteuse, également appelée ionophorèse, iontophorèse ou ionisation est une technique destinée à introduire des ions médicamenteux dans les tissus en utilisant le principe de l'électrolyse [6-8].



© NiDerLander/iStockphoto

L'électrolyse est un phénomène de décomposition chimique de certaines substances en solution soumises à l'action d'un courant unidirectionnel, c'est-à-dire polarisé (courant continu ou courant d'impulsions unidirectionnelles). Elle a deux effets : le transport des ions et la formation d'acide et de base.

Les ions négatifs (ou anions) migrent vers l'anode (pôle positif). Les ions positifs (ou cations) migrent vers la cathode (pôle négatif). *In vitro*, c'est évident. Mais quand il s'agit de traverser la barrière cutanée, c'est différent.

L'électrolyse produit la formation d'acide à l'anode et de base à la cathode, entraînant ainsi de graves brûlures chimiques des tissus si l'intensité est trop élevée, si le protocole d'application, les précautions et contre-indications ne sont pas strictement respectés.

Passage transcutané

Plusieurs séries de recherches sur le passage dans la circulation générale de substances administrées par ionophorèse chez l'homme et chez l'animal ont été publiées.

Partant du principe qu'il est théoriquement possible d'administrer un soluté ionisé en utilisant un courant électrique transcutané, l'iontophorèse a été l'objet d'une étude pour évaluer si elle pouvait permettre l'administration d'insuline.

Les auteurs concluent que les tentatives faites pour administrer l'insuline par iontophorèse ont échoué [9].

Une iontophorèse de corticoïdes (dexaméthasone 3H) a été pratiquée chez 5 patients présentant un épanchement du genou d'étiologie post-traumatique, avec ponction de l'article en fin de séance. Les résultats confirment l'absence de diffusion transcutanée iontophorétique de dexaméthasone *in vivo* [10].

D'autres expérimentations *in vitro* et *in vivo* concernant le passage transcutané des corticoïdes ont été effectuées :

■ Électrophorèse sur papier des corticoïdes hydrosolubles ———

À pH physiologique, les corticoïdes utilisés ne migrent pas, soit parce qu'ils ne sont pas chargés (ionisés), soit parce qu'ils ne sont pas solubles. À pH 8,6 : les stéroïdes phosphatés solubles (Kenacort) migrent vers l'anode, mais une telle solution serait trop irritante pour la peau et créerait des lésions sérieuses.

■ Essais sur modèle réduit avec de la peau de cadavre ———

Des ionisations de cortisone ont été réalisées à différentes conditions de pH du milieu, d'intensité, de courant et de durée, sans pouvoir constater un quelconque passage transcutané des corticoïdes utilisés, quel que soit le sens du courant.

■ Étude animale ———

Sur 4 lapins, dont les poils de la cuisse ont été rasés, 2 éponges imbibées de 10 cc d'une solution de triamcinolone marquée au tritium ont été appliquées et recouvertes des électrodes positive et négative. Après ionisation avec 3 mA/cm² pendant 20 min, chaque jour pendant 10 jours, aucune trace du marqueur n'a été retrouvée dans l'urine.

Les auteurs concluent que ces travaux n'ont pas permis de mettre en évidence le passage transcutané de la cortisone par l'ionisation [11, 12].

Cependant, chez le rat, une étude sur l'effet de l'iontophorèse cathodique ou anodique du phosphate sodique de dexaméthasone a

montré que l'iontophorèse cathodique améliore l'imprégnation dans la couche cornée et la peau sous-jacente par rapport à l'application passive et à l'iontophorèse anodique [13].

Une étude vétérinaire a utilisé l'iontophorèse pour administrer de la dexaméthasone à 6 juments adultes. La dexaméthasone administrée à 10 mg/ml a été détectée dans le liquide synovial de 5 juments et dans l'urine de 4 juments, mais elle n'a pas été détectée dans le plasma. La dexaméthasone administrée à 4 mg/ml a été détectée dans l'urine de 2 juments, mais elle n'a pas été détectée dans le liquide synovial ni dans le plasma. Toutefois, les auteurs concluent que l'iontophorèse ne peut pas être considérée comme une méthode efficace pour introduire de la dexaméthasone dans le liquide synovial des chevaux, parce que les concentrations de médicament atteintes dans cette étude étaient inférieures aux concentrations thérapeutiques [14].

Le passage transcutané des anti-inflammatoires non stéroïdiens par iontophorèse a également fait l'objet de plusieurs études.

Quatre AINS ont été testés : indométacine, kétoprofène, diclofénac et phénylbutazone. Les dosages chromatographiques à haute performance n'ont décelé aucune trace de passage sérique de ces produits [15-17].

Un anti-inflammatoire non stéroïdien, le piroxicam, a été administré à des volontaires humains par iontophorèse et par diffusion passive. La quantité totale d'AINS récupérée dans la couche cornée de la peau (*stratum corneum*) après 30, 60 ou 125 min d'iontophorèse était significativement plus élevée que celle observée après une diffusion passive. Et les quantités d'AINS récupérées après 60 et 125 min d'application d'iontophorèse ont été significativement plus élevées que celles qui ont été récupérées après 30 min de traitement. Dans le cas de diffusion passive de piroxicam, l'analyse de la variance n'a pas montré de différence significative après 30, 60 ou 125 min [18].

Une étude destinée à déterminer *in vivo* la biodisponibilité du diclofénac administré par iontophorèse conclut qu'il n'y avait aucune différence significative entre l'iontophorèse de diclofénac et la pénétration percutanée passive par application de diclofénac sous une éponge [19].

Une nouvelle technique appelée « ChilDrive » consiste à combiner une hypothermie cutanée

régionale avec l'ionophorèse afin de transporter les médicaments jusqu'au liquide synovial. En effet, la biodisponibilité des médicaments dans le liquide synovial est très limitée lorsqu'ils sont administrés par voie transdermique. Une étude sur le rat montre que la technique « ChilDrive » améliore la biodisponibilité des médicaments (diclofénac et prednisolone) dans le liquide synovial [20].

Essais cliniques

Les résultats des études cliniques, comme ceux des expériences sur le passage transcutané sont très hétérogènes, parfois antinomiques. Plusieurs essais montrent qu'il n'y a pas de différence entre les groupes traités par ionophorèse et les groupes témoins, les améliorations constatées n'étant donc pas dues au traitement par ionophorèse.

Une étude associant l'ionophorèse d'acide acétique en solution à 5 % sur l'électrode négative, avec un courant galvanique de 5 mA pendant 20 minutes, suivie d'une application d'ultrasons continus (0,8 W/cm², 1 MHz, 5 minutes) a évalué les effets de ces techniques sur la tendinite calcifiante de l'épaule. Le groupe contrôle n'a reçu aucun traitement. Les mesures radiologiques ont montré une diminution de densité des dépôts de calcium dans les deux groupes, sans aucune différence significative. Les auteurs concluent que la réduction de densité est le résultat probable d'un processus naturel plutôt que du traitement par ionophorèse et ultrasons [21].

Les travaux de Leduc *et al.* [22] confirment les résultats de l'étude précédente. Un essai contrôlé randomisé en double aveugle a évalué les effets de l'ionophorèse d'acide acétique dans le traitement de la tendinite calcifiante de l'épaule en mesurant la douleur, le score SPADI (*Shoulder pain and disability index*), les mouvements de l'épaule et le nombre moyen de calcifications par sujet. L'analyse des résultats montre une amélioration dans les deux groupes. Les auteurs concluent que, malgré une tendance vers l'amélioration du score SPADI plus grande dans le groupe de traitement, on n'observe pas de différence significative des résultats cliniques et radiologiques entre le groupe traité par ionophorèse et le groupe traité par la physiothérapie seule.

Un essai contrôlé randomisé en double aveugle montre que l'ionophorèse de corticostéroïdes

(dexaméthasone à 0,4 %) n'est pas efficace dans le traitement des formes légères à modérées de syndromes du canal carpien [23].

Une revue Cochrane indique qu'il y a peu de preuve de l'efficacité des corticostéroïdes topiques administrés par ionophorèse pour réduire la douleur de la talagie plantaire [24].

Un essai contrôlé randomisé en double aveugle *versus* placebo sur 199 épicondylalgies traitées par ionophorèse de dexaméthasone montre que le traitement a été bien toléré par la plupart des patients, qu'il était efficace à 2 jours, mais que la différence avec le groupe placebo n'était pas significative à 1 mois [25].

L'ionophorèse de corticostéroïdes a fait l'objet d'une étude *versus* placebo sur 64 patients souffrant d'épicondylalgie latérale qui ont été répartis en deux groupes randomisés. Les résultats montrent que les deux groupes se sont améliorés au cours de l'étude mais ils ne montrent aucune différence significative entre le groupe corticostéroïdes et le groupe placebo. Les auteurs ne recommandent pas l'utilisation de l'ionophorèse de corticostéroïdes dans le traitement de l'épicondylalgie latérale [26].

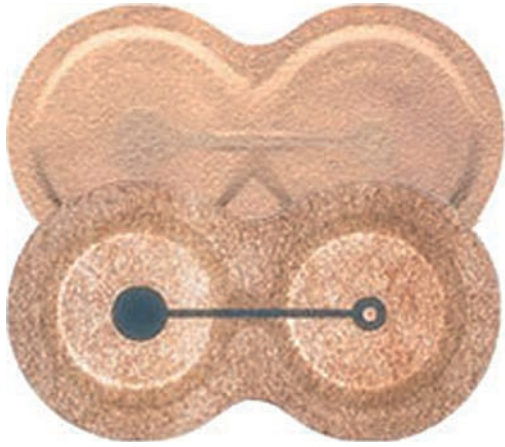
Le patch : un espoir pour l'ionophorèse ?

Une nouvelle technique d'ionophorèse ambulatoire propose d'utiliser un patch avec une batterie intégrée appliqué pendant 24 heures avec une tension d'1 Volt. Un essai comparatif a été réalisé sur des patients atteints d'épicondylalgie latérale avec des groupes qui ont reçu des injections de cortisone. Les résultats ont été évalués selon la douleur et la fonction. À 6 mois, tous les groupes ont obtenu une amélioration de la douleur et de la fonction. Cependant, à 6 semaines, seul le groupe ionophorèse s'est amélioré [27].

Deux nouvelles publications viennent étayer l'usage du patch.

Chez le rat, le patch ionophorétique peut être utilisé pour dispenser le diclofénac dans le tissu sous-cutané à des concentrations plus élevées que la diffusion transdermique passive ou la voie intraveineuse (fig. 1) [28].

Le patch a été testé, toujours sur le rat, afin d'évaluer l'ionophorèse de donépézil destinée ensuite



► **Figure 1**

Patch WEDD®

(Wearable Electronic Disposable Drug)

Ce patch jetable est porté sur la surface de la peau et utilise des courants continus de faible intensité destinés à administrer des médicaments par voie transdermique

(Teikoku Pharma USA - San Jose, CA)

www.teikokuusa.com/wedd.html

aux patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Les résultats montrent que le donépézil a été administré avec succès par ionophorèse avec des niveaux suffisants pour produire un effet pharmacodynamique [29].

Conclusion

La diélectrolyse médicamenteuse ou ionophorèse, telle qu'elle est pratiquée depuis plus d'un siècle n'a donc pas fait la preuve de son efficacité. Et elle est responsable d'un grand nombre de brûlures galvaniques. Ces brûlures chimiques ont été pendant longtemps la principale cause d'accident dans les cabinets de kinésithérapie. Pour ces raisons, la diélectrolyse médicamenteuse n'a jamais été recommandée par les différentes conférences de consensus. Dans le traitement des affections de l'appareil locomoteur, il est préconisé de privilégier l'électrostimulation antalgique pour laquelle on constate, en pratique courante, une innocuité et une efficacité nettement supérieures.

Néanmoins, la recherche continue dans ce domaine et de nouvelles techniques telles que le patch pourraient peut-être donner un nouvel essor à l'ionophorèse. Mais il est encore trop tôt pour se prononcer et, selon la formule consacrée, des études complémentaires sont nécessaires... ✕



RÉFÉRENCES

- [1] Leduc S. Introduction des substances médicamenteuses dans la profondeur des tissus par le courant électrique. *Ann Electrobiol* 1900;3: 545-60.
- [2] http://www.archive.org/stream/bulletindelasoc06lyon-goog/bulletindelasoc06lyongoog_djvu.txt
- [3] Bourguignon G. La diélectrolyse. *Arch Elect Méd* 1932;58:249-72.
- [4] Humbert R. L'électrolyse. *Sciences* 1938;18:456-72.
- [5] Crépon F. Diélectrolyse : du scepticisme au pragmatisme. *Kiné actualité* 1992;445:8-9.
- [6] Teyssandier MJ, Ziegler G. *La diélectrolyse médicamenteuse*. Éditions Médicales Spécia, 1982.
- [7] Crépon F, Dary M. *Courants unidirectionnels et diélectrolyse*. Lyon : Aron-Médicia, 2^e édition, 1990.
- [8] Crépon F. *Électrothérapie et physiothérapie. Applications en rééducation et réadaptation*. Paris : Elsevier-Masson, 2012.
- [9] Stephen RL, Petelenz TJ, Jacobsen SC. Potential novel methods for insulin administration: I. Iontophoresis. *Biomed Biochim Acta* 1984; 43(5):553-8.
- [10] Gobelet C, Follonier A, Meylan F, Maeder E. Iontophorèse aux corticoïdes. *Cinésiologie* 1982;21:279-84.
- [11] Chantraine A, Ludy JP, Berger D. L'ionisation à la cortisone est-elle possible ? In: Simon L. *Act Rééd Fonct Réadapt*, 9^e série. Paris : Masson, 1984 : 271-6.
- [12] Ludy JP, Berger D, Chantraine A. Ionisation à la cortisone : mythe ou réalité ? *Rhumatologie* 1986;38/2:45-8.
- [13] Paturi J, Kim HD, Chakraborty B, Friden PM, Banga AK. Transdermal and intradermal iontophoretic delivery of dexamethasone sodium phosphate: quantification of the drug localized in skin. *J Drug Target* 2010;18(2):134-40.
- [14] Kaneps AJ, Craig AM, Walker KC, True JE. Iontophoretic administration of dexamethasone into the tarsocrural joint in horses. *Am J Vet Res* 2002;63(1):11-4.
- [15] Allas T, Solassol A. L'ionisation aux anti-inflammatoires : des interrogations. *Sem Hôp Paris* 1986;62/33:2693-4.
- [16] Solassol A, Allas T, Benard V, Moulin M, Bouvard G, Debruyne D. Le passage dans la circulation générale de substances administrées par ionophorèse chez l'homme. *Ann Réadapt Méd Phys* 1986;28:395-407.
- [17] Solassol A, Allas T, Benard V et coll. L'ionisation des anti-inflammatoires. In: Simon L. *Act Rééd Fonct Réadapt*, 11^e série. Paris : Masson, 1986 : 398-403.
- [18] Curdy C, Kalia YN, Naik A, Guy RH. Piroxicam delivery into human stratum corneum *in vivo*: iontophoresis versus passive diffusion. *J Control Release* 2001 Sep 11;76(1-2):73-9.
- [19] Lambrecht R, Clarys P, Clijnsen R, Barel AO. Determination of the *in vivo* bioavailability of iontophoretically delivered diclofenac using a methyl nicotinate skin inflammation assay. *Skin Res Technol* 2006 Aug;12(3):211-6.
- [20] Sammeta SM, Murthy SN. « ChilDrive »: A technique of combining regional cutaneous hypothermia with iontophoresis for the delivery of drugs to synovial fluid. *Pharm Res* 2009;26(11):2535-40. doi: 10.1007/s11095-009-9977-0.
- [21] Perron M, Malouin F. Acid acetic iontophoresis and ultrasound for the treatment of calcifying tendinitis of the shoulder: A randomized control trial. *Arch Phys Med Rehabil* 1997;78:379-84.
- [22] Leduc BE, Caya J, Tremblay S, Bureau NJ, Dumont M. Treatment of calcifying tendinitis of the shoulder by acetic acid iontophoresis: A double-blind randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2003;84(10):1523-7.
- [23] Amirjani N, Ashworth NL, Watt MJ, Gordon T, Chan KM. Corticosteroid iontophoresis to treat carpal tunnel syndrome: A double-blind randomized controlled trial. *Muscle Nerve* 2009;39(5):627-33.
- [24] Crawford F, Thomson CE. Interventions for treating plantar heel pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Jan 20;(1):CD000416.
- [25] Nirschl RP, Rodin DM, Ochiai DH, Maartmann-Moe C, DEX-AHE-01-99 Study Group. Iontophoretic administration of dexamethasone sodium phosphate for acute epicondylitis. A randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Am J Sports Med* 2003 Mar-Apr; 31(2):189-95.
- [26] Runeson L, Haker E. Iontophoresis with cortisone in the treatment of lateral epicondylalgia (tennis elbow): A double-blind study. *Scand J Med Sci Sports* 2002 Jun;12(3):136-42.
- [27] Stefanou A, Marshall N, Holdan W, Siddiqui A. A randomized study comparing corticosteroid injection to corticosteroid iontophoresis for lateral epicondylitis. *J Hand Surg (Am)* 2012;37(1):104-9.
- [28] Kasha PC, Anderson CR, Morris RL, Sembrowich WL, Chaturvedula A, Banga AK. Subcutaneous concentrations following topical iontophoretic delivery of diclofenac. *Drug Discov Ther* 2012 Oct;6(5):256-62.
- [29] Saluja S, Kasha PC, Paturi J, Anderson C, Morris R, Banga AK. A novel electronic skin patch for delivery and pharmacokinetic evaluation of donepezil following transdermal iontophoresis. *Int J Pharm* 2013 Sep 10;453(2):395-9.