

MORPHINE EN GEL POUR PLAIES

Date de l'évaluation: mai 2020

La pharmacie des HUG produit une préparation magistrale de Morphine Gel 0.2% 100 g à appliquer sur les ulcères douloureux suite à une recommandation interne aux HUG établie par le réseau douleur - centre des plaies et cicatrisation (1). Elle se base sur l'observation que, malgré des soins de plaies adaptés et une antalgie par voie orale, des patients restent algiques au moment de la réfection des pansements, ainsi qu'au cours de la journée. Il est précisé que l'utilisation des opiacés topiques ne doit pas remplacer l'utilisation des opiacés par voie systémique, mais être utilisé comme un traitement antalgique supplémentaire pour les patients qui restent algiques.

L'idée que les opioïdes exercent un effet analgésique local a été développée par les travaux sur des modèles murins dans les années 90 déjà par le Dr Stein et ses collègues (2, 3).

Elle est basée sur plusieurs observations:

- Des récepteurs opioïdes ont été trouvés sur les nerfs périphériques et les tissus enflammés. Leurs ligands endogènes - les peptides opioïdes - sont exprimés par les cellules immunitaires situées dans les tissus périphériques enflammés (2). Les stimuli environnementaux et les substances endogènes, telles que la CRH (corticotropine releasing hormone) et les cytokines, peuvent stimuler la libération de ces peptides opioïdes, entraînant une analgésie locale (2). Les trois types de récepteurs sont présents (mu, delta, and kappa) en périphérie même si les ligands qui ont une préférence pour les récepteurs mu semblent être les plus efficaces au niveau antalgie
- les injections périphériques d'opioïdes pour l'analgésie locale, comme la morphine intra-articulaire après une chirurgie du genou, se sont avérées efficaces dans plusieurs essais (5-8). L'administration intra-articulaire de 1 ou 5 mg de la morphine a entraîné des concentrations plasmatiques presque non mesurables (19)
- les études animales suggèrent que les opioïdes peuvent accélérer la cicatrisation des plaies en régulant à la hausse l'oxyde nitrique synthase (9)
- la morphine et ses métabolites sont retrouvés à des concentrations plasmatiques faibles voire indétectables lorsqu'ils sont appliqués par voie topique sur des ulcères cutanés (suggérant que l'effet analgésique est principalement local). Dans une étude portant sur l'utilisation de gel de morphine 0.125% chez 6 patients avec ulcères (gel laissé 24h sur l'ulcère, taille des ulcères 4.5-60cm²), la morphine et ses métabolites ont été retrouvés au niveau systémique chez un seul patient (celui avec l'ulcère le plus grand à 60 cm² avec une Cmax à 9.4 nmol/l, soit 8x moins que la Cmax moyenne pour une administration sous-cutanée dans la même étude). Les doses administrées n'ont par contre pas été quantifiées (4).

Conformément à la physiologie de l'expression des récepteurs opioïdes en périphérie, l'utilisation de morphine topique semble être limitée aux douleurs inflammatoires. En effet, elle n'a pas montré de bénéfice dans le cadre des brûlures superficielles, des brûlures dues aux coups de soleil ou encore des douleurs neuropathiques dans un contexte oncologique (10-12).

Une revue systématique datant de 2013 a mis en évidence 27 articles pour 170 patients au total portant sur l'utilisation de morphine topique pour les ulcères oraux et cutanés (13). Aucune méta-analyse n'a pu être effectuée en raison de la grande hétérogénéité des études. 17 études de cas ont indiqué que les opioïdes topiques ont réduit la douleur chez les patients atteints d'ulcères douloureux (échelle EVA pour la plupart) sans qu'aucune autre analyse statistique des résultats n'ait été effectuée. 3 études contrôlées et 3 séries de cas avec un plus grand nombre de patients ont rapporté des réductions statistiquement significatives des scores de douleur. Ces résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous (d'après (13) et informations sources des études référencées dans la revue):

Etudes	N ¹	Type d'ulcères	intervention	Co-prescription (systémique)	EI ²	Issue principale
Abbas and Fatima	13	Escarres	1-2x/j Pansements avec 5–10 mg de diamorphine et Gel IntraSite avec un pansement 10x10cm	Opiacés systémiques	Aucun	15/17 patients ont eu une amélioration sur l'EVA à 1 semaine. EVA 9.4 à 4.6 à 1 semaine (p<0.002).
Abbas	17	Escarres (contexte palliatif)	1-2x/j Pansements avec 5–10 mg de diamorphine et Gel IntraSite avec un pansement 10x10cm	Opiacés systémiques	Non rapportés	EVA améliorée (chiffre non précisé)
Huptas et al.	30	Ulcères veineux principalement (15) mais aussi artériels, pyoderma gangrenosum, mixtes.	1x/j Morphine gel 0.1% sur une couche de 2mm d'épaisseur puis plaie recouverte d'une bande de gaze	Tout médicament analgésique préexistant laissé en place	Non rapportés	EVA 7.8 à 4.5 après 24h (p<0,0001)
Flock et al (RCT)	13	Escarres sacrées (stade II et III)	1x/j Gel de diamorphine 0,1% avec gel IntraSite	Paracétamol Opiacés	Pas de différence avec groupe contrôle	Score de douleurs améliorés (score à 5 catégories : pas de douleurs intolérable) à 1h (p<0,003) et 12 heures (p<0,005) mais pas de chiffres rapportés
Zepetella and Ribeiro (RCT)	16	Escarres chez patient avec cancer	1x/j 10 mg de sulfate de morphine dans 8 g de gel IntraSite ou placebo (eau pour injection)	Non rapporté	Aucun	Amélioration des douleurs sur échelle numérique 1-10 (p<0.001) mais pas de moyennes rapportées
Zeppetella et al (RCT)	21	Escarres principalement chez patient avec cancer	1x/j 10 mg de sulfate de morphine dans 8 g de gel IntraSite ou placebo (eau pour injection)	Morphine et diclofenac	Aucun	VAS score 47+/-11 mm (placebo) vs 15+/-11 mm (morphine) après 6 jours

¹N : nombre de patients

²EI : effets indésirables

Trois études contrôlées ont révélé que les opioïdes topiques n'étaient pas efficaces et leur résultat se trouvent dans le tableau ci- dessous (d'après (13) et informations sources des études référencées dans la revue) :

Etudes	N1	Type d'ulcères	intervention	Co-prescription (systémique)	EI2	Issue principale
Vernassiere et al. (RCT)	18	Ulcères chroniques (origine non précisée)	Fréquence non précisée 10 mg de sulfate de morphine dans 8 g de gel IntraSite ou placebo (eau pour injection)	Opiacés systémiques	Aucun	2/11 patients ont été complètement soulagés dans le groupe morphine (Echelle numérique <4 ou pas de recours à de la morphine en réserve contre 1/7 dans le groupe placebo).
Jansen et al.(RCT)	9	Ulcères d'origine artérielle	2x/j Hydrogel de morphine à 0,5% ou Chlorhydrate de morphine 6,25 g en sc. Trois différents Traitements : 1) morphine gel + placebo en sc 2) Placebo gel + morphine en sc 3) placebo en gel et en sc	AINS, paracétamol, opiacés	La plupart des patients ont rapportés des picotements et brûlures attribués au gel lui-même	Pas de différence entre les 3 groupes à 24h sur l'échelle numérique. Selon auteurs : absence d'effet lié au manque d'inflammation des plaies (expression des récepteurs opiacés diminués).
Bastami et al.	7	Ulcères veineux principalement	1x/j Environ 0,5 mg de morphine hydrogel a été appliqué sur 1 cm ² d'ulcère vs hydrogel placebo	AINS, paracétamo, opiacés	Pas de différence entre les deux groupes	Pas de différence significative sur l'échelle numérique (4.3 ± 2.8) (placebo) (3.8 ± 2.7) (morphine) (p=0.172)

¹N : nombre de patients

²EI : effets indésirables

Quatre rapports de cas (13) ont rapporté que certains patients avaient pu réduire ou retirer leurs médicaments systémiques après l'application d'opioïdes topiques.

Toutes les études souffraient de fortes limitations méthodologiques, dont de petits collectifs, une hétérogénéité dans la taille et la profondeur des plaies, des posologies peu claires (les doses totales de titration n'étant quasiment jamais rapportées) ainsi que la présence de traitements concomitants dont des opiacés systémiques.

Enfin, une étude randomisée plus récente, contrôlée contre placebo, avec un design en cross-over a étudié l'efficacité de la morphine topique en gel ou en pommade (0.2%) sur les lésions au niveau des muqueuses ou ulcères cutanées respectivement dans un centre d'oncologie ou une maison de soins palliatifs (n=35) (14). Il n'y avait pas de limite d'administration quotidienne. L'intensité douloureuse via l'échelle visuelle numérique a montré une baisse de 5.9/10 à 2.5/10 ($p < 0.0001$) et une augmentation du soulagement de la douleur (baisse de l'intensité douloureuse) de 57 à 77% à 14 jours ($p < 0.0001$). L'effet a été maintenu sur les 28 jours de suivi. Parmi les effets indésirables, on retrouve deux cas de prurit modéré. Concernant les limitations majeures de l'étude, on retrouve l'absence d'information concernant la dose de morphine reçue par jour et la posologie des opiacés utilisés par voie systémique. Même si c'est la plus grande RCT dans le domaine, sa taille reste toutefois limitée et aucune analyse multivariée n'a pu être effectuée.

Il existe également des évidences concernant les rinçages de bouche avec la morphine 0.2% dans le cadre de mucite stade 2 (15, 16, 17).

En se basant sur les études précitées, le NHS a émis une recommandation spécifique en 2012, mise à jour en 2015 (18), concernant l'utilisation de morphine topique pour les ulcères cutanés douloureux (indications, contre-indications, type de plaie, suivi) chez les patients dans le contexte de soins palliatifs.

En conclusion, il existe des évidences modérées (RCT de petite taille avec absence de contrôle sur le traitement concomitant, en particulier la prise d'autres antalgiques) montrant un effet bénéfique de l'utilisation de morphine topique dans le cadre d'ulcères inflammatoires cutanés douloureux d'origine mixte (escarre, veineux, artériels, mixtes) dans un contexte palliatif ou non. Des concentrations de morphine 0.1 à 0.2% semblent être efficace mais nous ne connaissons pas la dose administrée précise car elle n'est que rarement rapportée et dépend de la taille de la lésion. La fréquence d'administration la plus souvent rapportée est de 1x/j. Il est important de noter que l'application de morphine topique ne se substitue pas à l'administration systémique d'opiacés même s'il existe des évidences très faibles (quelques rapports de cas) de réduction de dose d'opiacés systémiques après utilisation de la voie topique.

Références :

1. www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/reseau_douleur_/documents/morphine_topique_nov_2015vfinale.pdf
2. Stein C. The control of pain in peripheral tissue by opioids. *N Engl J Med* 1995;332:1685–1690.
3. Stein C. Peripheral mechanisms of opioid analgesia. *Anesth Analg* 1993;76:182–191.
4. Ribeiro MD, Joel SP, Zeppetella G. The bioavailability of morphine applied topically to cutaneous ulcers. *J Pain Symptom Manage*. 2004;27(5):434-439. doi:10.1016/j.jpainsymman.2003.09.011
5. Kalso E, Tramer MR, Carroll D et al. Pain relief from intra-articular morphine after knee surgery: a qualitative systematic review. *Pain*. 1997; 71:127-34.
6. Stein C, Comisel K, Haimerl E, et al. Analgesic effect of intraarticular morphine after arthroscopic knee surgery. *N Engl J Med* 1991;325:1123-1126
7. Heard SO, Edwards WT, Ferrari D, et al. Analgesic effect of intraarticular bupivacaine or morphine after arthroscopic knee surgery: a randomized, prospective double-blind study. *Anesth Analg* 1992;74:822-826
8. Joshi GP, McCarroll SM, Cooney CM, Blunnie WP, O'Brien TM, Lawrence AJ. Intra-articular morphine for pain relief after knee arthroscopy. *J Bone Joint Surg Br* 1992;74:749-751
9. Poonawala T, Levay-Young BK, Hebbel RP, Gupta K. Opioids heal ischemic wounds in the rat. *Wound Repair Regen*. 2005;13(2):165-174. doi:10.1111/j.1067-1927.2005.130207.x
10. Welling A. A randomised controlled trial to test the analgesic efficacy of topical morphine on minor superficial and partial thickness burns in accident and emergency departments. *Emerg Med J* 2007; 24: 408-12.
11. Draxler J, Schuch M, Paul A, et al. Topical application of morphine and buprenorphine gel has no effect in the sunburn model [German]. *Schmerz* 2008; 22: 571-4.
12. Mercadante S, Portenoy RK. Opioid poorly-responsive cancer pain. Part 1: clinical considerations. *J Pain Symptom Manage* 2001; 21: 144-50.
13. Graham, T., P. Grocott, S. Probst, et al., How are topical opioids used to manage painful cutaneous lesions in palliative care? A critical review. *Pain* 2013. 154: 1920-8.
14. Ciałkowska-Rysz A, Dzierżanowski T. Topical morphine for treatment of cancer-related painful mucosal and cutaneous lesions: a double-blind, placebo-controlled cross-over clinical trial. *Arch Med Sci*. 2019;15(1):146-151. doi:10.5114/aoms.2018.72566
15. Vayne-Bossert, P., M. Escher, C.G. de Vautibault, et al., Effect of topical morphine (mouthwash) on oral pain due to chemotherapy- and/or radiotherapy-induced mucositis: a randomized double-blinded study. *J Palliat Med*. 13: 125-8.

16. Cerchietti LC, Navigante AH, Bonomi MR, Zaderajko MA, Menéndez PR, Pogany CE, Roth BM: Effect of topical morphine for mucositis-associated pain following concomitant chemoradiotherapy for head and neck carcinoma. *Cancer* 2002;95:2230–2236. Crossref, Medline
17. Cerchietti LC, Navigante AH, Körte MW, Cohen AM, Quiroga PN, Villaamil EC, Bonomi MR, Roth BM: Potential utility of the peripheral analgesic properties of morphine in stomatitis-related pain: A pilot study. *Pain* 2003;105:265–273. Crossref, Medline
18. www.palliativedrugs.com/download/150303_Topical_morphine_guideline_FINAL_dec_2013a%5B1%5D.pdf
19. Brandsson S, Karlsson J, Morberg P, Rydgren B, Eriksson BI, Hedner T. Intraarticular morphine after arthroscopic ACL reconstruction: a double-blind placebo-controlled study of 40 patients. *Acta Orthop Scand*. 2000;71(3):280-285. doi:10.1080/000164700317411889