

MORPHINE EN GEL POUR PLAIES

Date de l'évaluation: mai 2020

L'intérêt d'une préparation magistrale de Morphine Gel 0.2% à appliquer sur les ulcères douloureux (1) 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. 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) :

- 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 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, la morphine et ses métabolites ont été retrouvés au niveau systémique chez un seul patient (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 (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). 17 études de cas ont indiqué que les opioïdes topiques ont réduit la douleur chez les patients atteints d'ulcères douloureux. 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. Trois études contrôlées ont révélé que les opioïdes topiques n'étaient pas efficaces. 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 ($p < 0.0001$).

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 (18), concernant l'utilisation de morphine topique pour les ulcères cutanés douloureux 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. 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