

Analgésiques topiques et agents anesthésiques locaux pour la douleur associée aux ulcères chroniques de la jambe : Une revue systématique

RÉSUMÉ

Objectif Examiner les preuves relatives à l'efficacité des agents analgésiques topiques et des agents anesthésiques topiques locaux pour réduire la douleur associée aux ulcères chroniques de la jambe.

Méthodes Une recherche et une revue systématiques de la littérature ont été réalisées en utilisant des termes de recherche clés tels que ulcères de la jambe, anesthésiques topiques, analgésiques topiques et douleur. Des recherches ont été menées par voie électronique dans six bases de données pour en tirer des articles publiés entre janvier 1990 et août 2019.

Résultats Au total, 23 articles répondant aux critères d'inclusion ont été identifiés. Les données ont été extraites en effectuant une analyse de contenu. La plupart des études incluses étaient des essais contrôlés randomisés ; cependant, comme la méthodologie rapportée pour la plupart des études était inadéquate, la validité et la fiabilité des éléments de preuve sont incertaines. La crème de lidocaïne/prilocaine, la mousse d'ibuprofène et le gel de morphine étaient les agents topiques les plus examinés. La crème de lidocaïne/prilocaine améliorait considérablement la douleur liée aux plaies par rapport à tous les autres agents étudiés. En ce qui concerne les agents analgésiques topiques, la mousse d'ibuprofène réduisait également de manière significative la douleur des ulcères chroniques de la jambe, tandis que le gel de morphine était inefficace.

Conclusions La crème de lidocaïne/prilocaine et la mousse d'ibuprofène sont des agents efficaces pour réduire la douleur liée aux plaies associées aux ulcères chroniques de la jambe. L'utilisation efficace d'agents topiques pourrait réduire la nécessité de prendre des agents analgésiques systémiques, atténuant ainsi les effets indésirables potentiels, tout en offrant aux cliniciens une alternative de traitement pour gérer la douleur liée aux plaies associées aux ulcères chroniques de la jambe.

Mots clés analgésique, ulcère chronique, mousse d'ibuprofène, crème de lidocaïne/prilocaine, ulcères de la jambe, anesthésique local, gel de morphine, douleur, topique

Référence Purcell A et al. Topical analgesic and local anesthetic agents for pain associated with chronic leg ulcers: A systematic review. *WCET® Journal* 2020;40(2):22-34.

DOI <https://doi.org/10.33235/wcet.40.2.22-34>

Anne Purcell*

PhD, NP, RN,
Infirmière praticienne en gestion des plaies, Central Coast Local Health District Community Nursing Service, Wyong, Nouvelle-Galles du Sud, Australie
Email anne.purcell@health.nsw.gov.au

Thomas Buckley

PhD, RN,
Professeur associé, Susan Wakil School of Nursing and Midwifery, Faculté de médecine et de santé, Université de Sydney, Sydney, Nouvelle-Galles du Sud, Australie

Jennie King

PhD, RN,
Consultante en recherche en soins infirmiers et obstétrique, Nursing & Midwifery Directorate, Central Coast Local Health District, Gosford, Nouvelle-Galles du Sud, Australie, maître de conférence clinique, Susan Wakil School of Nursing and Midwifery, Faculté de médecine et de santé, Université de Sydney, Sydney, Nouvelle-Galles du Sud, Australie

Wendy Moyle

PhD, RN,
Professeur, directrice de programme, pratique de soins de santé et survie, Menzies Health Institute, Southport, Queensland, Australie

Andrea P. Marshall

PhD, RN,
Professeur en soins infirmiers aigus et complexes, Gold Coast Hospital and Health Service Nursing and Midwifery Education and Research Unit, Southport, Queensland, Australie

**Auteur correspondant*

INTRODUCTION

La douleur associée aux ulcères chroniques de la jambe peut être significative et nuire à la cicatrisation des plaies et à la qualité de vie liée à la santé. Bien que des stratégies de soulagement de la douleur par voie orale soient disponibles, elles sont parfois inefficaces. Une douleur qui dure ou qui réapparaît pendant plus de 3 mois est considérée comme chronique et peut entraîner une consommation élevée d'opiacés oraux et d'autres analgésiques, ce qui peut mener à une utilisation abusive et au développement d'effets indésirables, soulignant la nécessité de stratégies alternatives de gestion de la douleur. Les analgésiques topiques peuvent être une alternative prometteuse pour la prise en charge des ulcères douloureux chroniques de la jambe.

Deux revues précédentes^{1,2} ont fait état de l'utilisation d'agents topiques et de pansements pour la gestion de la douleur associée au débridement des ulcères chroniques de la jambe. Leurs conclusions suggèrent que la crème de lidocaïne/prilocaine topique peut être utile pour réduire une douleur aiguë dans le contexte du débridement d'un ulcère de jambe et que l'ibuprofène est efficace pour réduire la douleur d'un ulcère chronique de la jambe. Comme le suggèrent Briggs et al,¹ il y a un manque considérable de données sur l'effet des analgésiques topiques sur la cicatrisation des ulcères de la jambe et leur utilisation à long terme, ce qui les amène à recommander des recherches supplémentaires dans ce domaine.

Depuis la revue 2012 de Briggs et al,¹ le corpus de preuves pour l'utilisation d'analgésie et d'anesthésiques topiques dans la prise en charge des douleurs liées aux plaies associées aux ulcères chroniques de la jambe a continué de croître. Cette revue a pour but d'évaluer si les agents anesthésiques topiques ou analgésiques locaux confèrent un avantage quelconque à ces patients.

MÉTHODES

Une approche systématique soutenue par Pare et Kitsiou³ a été utilisée pour cette revue afin de s'assurer que la littérature pertinente a été identifiée. Les problèmes cliniques qui ont guidé la revue de la littérature sont les suivants : (1) les ulcères chroniques de la jambe sont douloureux ; (2) les stratégies pharmacologiques orales pour le traitement de la douleur liée aux plaies associées aux ulcères chroniques de la jambe ne sont pas toujours efficaces ; et (3) les agents topiques et les pansements peuvent être utiles pour gérer la douleur associée aux ulcères chroniques de la jambe. Ces problèmes cliniques ont mené à la question suivante : Chez les patients souffrant d'ulcères chroniques de la jambe, l'application d'anesthésiques ou d'analgésiques topiques locaux est-elle efficace pour réduire la douleur ?

Stratégie de recherche

Une analyse documentaire approfondie a été effectuée en utilisant les bases de données électroniques suivantes : Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica dataBASE (EMBASE), Cumulative Index of Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), Joanna Briggs Institute, PubMed, et la Cochrane Library. Pour s'assurer que la littérature pertinente n'a pas été omise par la recherche électronique, les auteurs ont effectué une recherche manuelle dans des documents

de consensus internationaux et des déclarations de position concernant la gestion des plaies et leurs listes de référence.

La recherche a couvert la période de janvier 1990 à août 2019. Cette période était censée précéder l'insertion de la crème de lidocaïne/prilocaine dans l'Australian Register of Therapeutic Goods en août 1991⁴ et son approbation par la US FDA en 1992.⁵ En outre, l'utilisation d'opioïdes topiques a été signalée pour la première fois au début des années 90.⁶

Les termes et les combinaisons de recherche étaient les suivants :

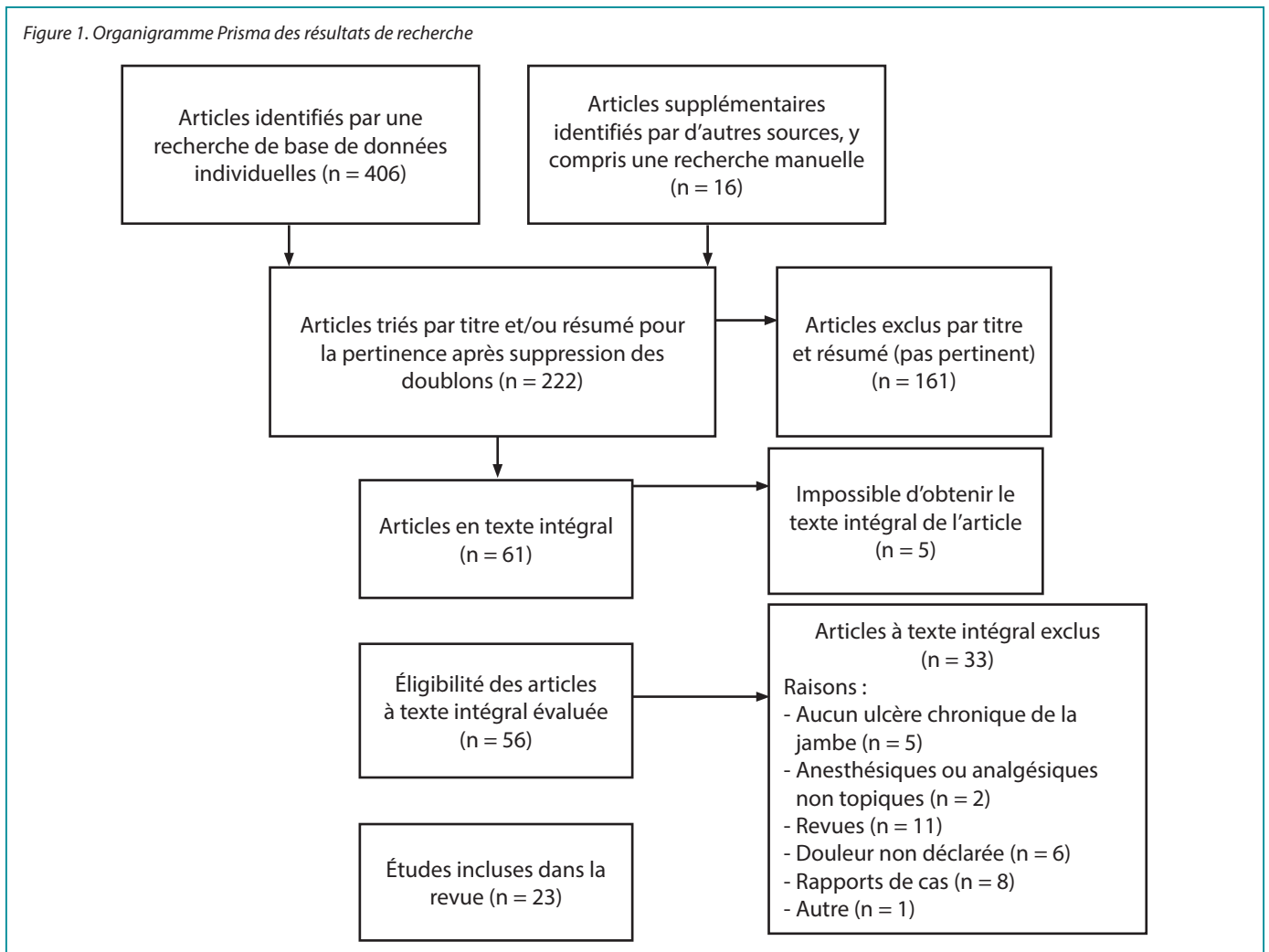
1. exp Foot Ulcer/ or Leg Ulcer/ or Varicose Ulcer/
2. (venous ulcer\$ or varicose ulcer\$ or arterial ulcer\$ or mixed ulcer\$ or leg ulcer\$ or foot ulcer\$ or stasis ulcer\$ or (feet adj ulcer\$)).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, organism supplementary concept word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]
3. 1 or 2
4. exp Anesthetics, Local/
5. Lidocaine/
6. Prilocaine/
7. topical local an?esthetics\$.mp.
8. lidocaine.mp.
9. prilocaine.mp.
10. EMLA.mp.
11. eutectic mixture local an?esthetic\$.mp.
12. 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11
13. Analgesics, Opioid/
14. exp Analgesics/
15. Administration, Topical/
16. 14 and 15
17. Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal/
18. morphine.mp.
19. amitriptyline.mp.
20. capsaicin.mp.
21. ketamine.mp.
22. NSAIDs.mp.
23. non-steroidal anti-inflammator\$.mp.
24. topical anti-inflammator\$.mp.
25. 13 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24
26. 12 or 25
27. exp Pain/
28. pain\$.mp.
29. 27 or 28
30. 3 and 26 and 29
31. limit 30 to yr="2018 - Current"

Eligibilité et évaluation de la qualité

Les titres, résumés et articles ont été soumis aux critères d'inclusion suivants :

- études portant sur les anesthésiques topiques locaux lidocaïne ou prilocaine et les analgésiques topiques tels que la kétamine, les médicaments anti-inflammatoires

Figure 1. Organigramme Prisma des résultats de recherche



non stéroïdiens, les opiacés, les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline) ou la capsaïcine chez des participants souffrant d'ulcères chroniques de la jambe ;

- douleur liée aux plaies associées à des ulcères chroniques de la jambe comme résultat primaire ou secondaire ;
- études où l'agent anesthésique local topique ou l'agent analgésique topique était l'intervention ou le contrôle ;
- des études où au moins un tiers des participants souffraient d'ulcères chroniques de la jambe ;
- études à évaluation collégiale sur les humains et les adultes publiées en anglais.

Les séries de cas et les rapports de cas ont été exclus. De plus, même si la tétracaine à 0,5 %/l'adrénaline à 0,05 %/la cocaïne à 11,8 % et la lidocaïne/épinéphrine à 0,1 %/la tétracaine à 0,1 % anesthésient également une peau non intacte, les données probantes font état de préoccupations concernant leur toxicité et leur coût,⁷ par conséquent, les études évaluant ces produits n'ont pas été incluses.

L'évaluation de la méthodologie a été guidée par les directives CONDORT (Consolidated Standards of Reporting Trials),⁸ les listes de vérification du Critical Appraisal Skills Program,⁹ et la composante de lésion de l'outil Cochrane Risk of Bias.¹⁰

RÉSULTATS

La revue de la littérature a identifié 406 articles au total. Le nombre d'articles identifiés dans chaque base de données était le suivant : MEDLINE, 69 ; EMBASE, 91 ; CINAHL, 35 ; Joanna Briggs Institute, 7 ; Cochrane, 6 ; et PubMed, 198. Seize articles supplémentaires ont été identifiés par une recherche manuelle de documents de consensus internationaux et d'énoncés de position. Le texte intégral de cinq études¹¹⁻¹⁵ n'a pas pu être obtenu malgré des tentatives répétées et n'a donc pas été inclus.

Au total, 23 articles répondaient aux critères d'inclusion et ont été inclus dans la revue en texte intégral (Figure 1). Ces études ont été classées en deux grandes catégories : les analgésiques topiques (Tableau 1) et les anesthésiques topiques locaux (Tableau 2). Il y avait 19 essais contrôlés randomisés (ECR), une étude quasi-expérimentale, deux études croisées et une revue rétrospective et observationnelle de dossiers médicaux (Figure 2). L'un des articles inclus¹⁶ a fait état d'une sous-analyse d'une étude précédente. Les analgésiques topiques ont été évalués dans 10 articles : la mousse d'ibuprofène était l'intervention dans sept articles, et le gel de morphine a été évalué dans trois articles. Les anesthésiques locaux étaient les interventions utilisées dans 13 études.

Tableau 1. Caractéristiques des articles inclus concernant les agents analgésiques topiques

Article	Conception	Échantillon et cadre	Type d'UCJ	Résultats (primaires ; secondaires)	Intervention et dose	Résultats
Fogh et al, 2012 ²⁰	ECR en double aveugle multicentrique	n = 120 ; hôpitaux, cliniques de soins des plaies, et cadre communautaire	Veineux	Douleur mesurée selon l'EEN ; taux de cicatrisation, condition péri-ulcéreuse, réactions indésirables et locales	Pansement de mousse d'ibuprofène 15 × 15 ; dose de 0.5 mg/cm ² contre mousse placebo	Le soulagement de la douleur était significativement plus grand dans le groupe d'intervention (P= .04)
Arapoglou et al, ^a 2011 ²²	Analyse secondaire des données d'un ECR multicentrique à groupes parallèles	n = 688 ; 12 pays, 184 centres dans des services de soins internes et externes	Veineux, artériel, mixte, vasculite et traumatisme	Douleur mesurée selon l'EEN et l'échelle de 5 points (soulagement) ; aucun	Pansement de mousse d'ibuprofène 15 × 15 ; dose de 0.5 mg/cm ² contre soins standard	Amélioration statistiquement significative du soulagement de la douleur dans tous les sous-groupes d'étiologie des plaies par rapport aux soins standard (P < .0001)
Romanelli et al, 2009 ¹⁶	Sous-analyse d'un ECR multicentrique, ouvert, comparatif, à groupes parallèles	n = 185 ; 34 cliniques ambulatoires	Veineux, artériel, mixte, vasculite	Douleur mesurée selon l'EEN et l'EVA ; QdV, innocuité	Pansement de mousse d'ibuprofène 15 × 15 contre soins standard ; dose ND	L'intervention a réduit l'intensité de la douleur dans toutes les étiologies courantes des ulcères de la jambe
Domenech et al, 2008 ¹⁹	ECR multicentrique, comparatif, à groupes parallèles	n = 853 ; 12 pays, 184 centres dans des services de soins internes et externes	Veineux, artériel, mixte et diabétique	Douleur mesurée selon l'EVA ; QdV, réactions indésirables et locales, médicaments oraux, exsudat, taux de cicatrisation, condition des tissus périphériques	Pansement de mousse d'ibuprofène 15 × 15 ; dose de 0.5 mg/cm ² contre soins standard	Les scores totaux de soulagement de la douleur étaient significativement en faveur du groupe de traitement (P < .0001) ; la réduction moyenne de l'intensité de la douleur était significativement plus élevée dans le groupe de traitement (P < .0001)
Gottrup et al, 2008 ²¹	ECR multicentrique, en double aveugle, à groupes parallèles	n = 122 ; cadre ND	Veineux	Douleur mesurée selon l'EEN et l'EMN ; QdV, réactions indésirables et locales	Pansement de mousse d'ibuprofène 15 × 15 ; dose de 0.5 mg/cm ² contre mousse placebo	Amélioration statistiquement significative et soutenue du soulagement de la douleur (P < 0.05) et de l'intensité de la douleur (P = < 0.001) dans le groupe d'intervention
Sibbald et al, 2007 ¹⁸	Étude comparative ouverte et prospective, randomisée en blocs	n = 24 ; clinique de soins des plaies ambulatoire	UCJ douloureux	Douleur mesurée selon l'EEN et l'EMN ; taux de cicatrisation, condition des tissus périphériques, tissu non viable	Pansement de mousse d'ibuprofène 15 × 15 ; dose de 0.5 mg/cm ² contre soins standard	L'intervention a diminué de manière significative la douleur aiguë (P = .0405) et chronique des plaies (P = .0217) par rapport aux soins standard
Jorgensen et al, 2006 ¹⁷	Étude croisée en simple aveugle	n = 10 + 2 ; centre de soins des plaies ambulatoire	Veineux	Résultats primaires : douleur mesurée selon l'EEV et l'EMN ; résultats secondaires : innocuité, réactions indésirables et locales	Pansement de mousse d'ibuprofène 15 × 15 ; dose 0.5 mg/cm ² tous les 2 ou 3 jours contre mousse sans ibuprofène	Les niveaux de douleur étaient significativement inférieurs durant le traitement à base de mousse d'ibuprofène qu'avant ou après le traitement à base de mousse d'ibuprofène (P ≤ .0001 ; P ≤ .005)

Tableau 1 - suite. Caractéristiques des articles inclus concernant les agents analgésiques topiques

Article	Conception	Échantillon et cadre	Type d'UCJ	Résultats (primaires ; secondaires)	Intervention et dose	Résultats
Bastami et al, 2012 ²⁶	ECR pilote croisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, unicentrique	n = 21 ; service de dermatologie et centres de soins primaires	Veineux ; deux UCJ non définis	Résultats primaires : douleur mesurée selon l'EVA ; résultats secondaires : réactions indésirables et locales	Gel de morphine 0.5 mg/cm ² pour UCJ <1 cm ² 1 à 3 mg/ml contre gel placebo	Aucune différence entre les groupes en termes de douleur (P= .172)
Jansen et al, 2009 ²⁵	ECR pilote croisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, à trois permutations	n = 10 ; deux services de dermatologie ambulatoires	Artériel	Douleur mesurée selon l'EEN ; réactions indésirables et locales	Gel de morphine (0.5 % 1 g dans de l'hydrogel) comparé à (1) une perfusion s/c de morphine (5 mg) et un gel placebo (hydrogel) (2) Gel placebo plus perfusion s/c de morphine à 5 mg (3) Gel placebo plus perfusion s/c de placebo	Aucun soulagement de la douleur chez les participants souffrant d'UCJ artériels
Vernassiere et al, 2005 ²⁷	ECR prospectif, contrôlé, en double aveugle, bicentrique	n = 24 ; deux services de dermatologie ambulatoires	Veineux, artériel et mixte	Douleur mesurée selon l'EEN ; tolérance systémique, homogénéité du mélange de morphine, caractéristiques des UCJ	Gel de morphine (10 mg morphine/gel) contre gel placebo	Aucune signification statistique concernant l'efficacité de la morphine topique en termes de douleur

Abréviations : UCJ, ulcères chroniques de la jambe ; EMN, échelle de maille numérique ; ND, non déclaré ; EEN, échelle d'évaluation numérique ; QdV, qualité de vie ; ECR, essai contrôlé randomisé ; s/c, sous-cutané ; EVA, échelle visuelle analogique ; EEV, échelle d'évaluation verbale.

^aArapoglou et al²² est une analyse secondaire d'une étude antérieure menée par Domenech et al.¹⁹

La majorité des études (n = 20) ont été menées en Europe, le plus souvent en Suède (n = 5). Les points-temps de mesure des résultats variaient de 10 minutes à 12 semaines. Les recherches actuelles sur les agents analgésiques ou anesthésiques topiques locaux pour les ulcères chroniques douloureux de la jambe étaient limitées ; la plus grande partie de la littérature datait de plus de 5 ans (83 %).

Catégorie 1 : Agents analgésiques topiques

Pour toutes les études portant sur les agents analgésiques topiques, la douleur était le résultat primaire signalé et divers outils d'évaluation de la douleur ont été utilisés pour l'évaluer, y compris l'échelle d'évaluation numérique, l'échelle analogique visuelle, l'échelle d'évaluation visuelle et l'échelle maille numérique. Les ulcères veineux de la jambe étaient le type d'ulcère prédominant, et la surface des ulcères de la jambe était inférieure à 54 cm². La taille de la plaie était reflétée dans les critères d'inclusion dans toutes les études sauf une.¹⁷

Dans six des sept études portant sur la mousse d'ibuprofène, il y avait une réduction statistiquement significative de la douleur liée à la plaie par rapport à un placebo ou à des soins standard ; l'autre étude a montré une réduction de la douleur liée à la plaie par rapport aux soins standard. La dose d'ibuprofène était la même dans toutes les études (0,5 mg/cm² = 112,5 mg), bien que la dose n'ait pas été indiquée dans une étude.¹⁶ La moitié des études comparaient la mousse d'ibuprofène à un placebo et l'autre moitié aux soins standard. Bien que les

tailles d'échantillonnage de la moitié des études de cette revue aient été importantes (plage, 120-835), certaines d'entre elles comptaient moins de 25 participants.^{17,18} Ces petites études n'étaient pas dotées d'une puissance statistique suffisante pour montrer une différence, ce qui a probablement contribué à l'erreur de type II. Seules quatre des études sur l'ibuprofène ont fait état d'un calcul a priori des tailles d'échantillonnage.^{16,19-21}

En général, la communication des méthodologies était déficiente en ce sens que des éléments importants, tels que la méthode de randomisation, la dissimulation des répartitions, la perte de vue au suivi, l'analyse de l'intention-de-traiter, la mise en aveugle et la comparabilité de référence n'étaient pas inclus. Gottrup et al²¹ était le seul groupe à avoir indiqué la méthodologie de manière appropriée par rapport aux critères recommandés,⁸⁻¹⁰ par conséquent le niveau de biais de leur étude pouvait être déterminé avec plus de précision.

Cinq des sept études dans le groupe ibuprofène ont signalé des événements indésirables^{16,17,19-21} spécifiquement liés à l'agent d'intervention. Ceux-ci comprenaient des réactions locales telles que l'infection, l'eczéma, des cloques, une augmentation de la douleur et de la taille des plaies, un érythème, des saignements et une détérioration péri-ulcéreuse. Dans une étude, aucun événement indésirable lié à la mousse d'ibuprofène n'a été signalé durant la période d'étude,¹⁸ et l'étude finale²² n'a signalé aucun effet indésirable.

Tableau 2. Classification des études incluses concernant les agents anesthésiques topiques locaux

Article	Conception	Échantillon et cadre	Type d'UCJ	Résultats (primaires ; secondaires)	Intervention et dose	Résultats
Purcell et al, 2017 ²⁸	ECR	n = 60 ; six cliniques dans un cadre communautaire	Ulcères du pied veineux, artériels, mixtes	Douleur mesurée selon l'EEN ; cicatrisation des plaies, QdV	Crème de lidocaïne/prilocaine, 1-2 g pour 10 cm ² contre soins des plaies habituels	Pendant le changement de pansement, les scores de douleur moyens pendant la période d'intervention de 4 semaines étaient significativement plus bas dans l'intervention (médiane, 3.39 [écart type, 2.16]) contre le témoin (médiane, 4.82 [écart type, 2.27] ; P= .02).
Traber et al, 2017 ³⁶	Étude de conception croisée, prospective, contrôlée, unicentrique	N= 21 ; unité ambulatoire clinique de soins des veines spécialisée	Ulcères du pied, veineux	Douleur mesurée selon l'EVA ; douleur après débridement, durée des séances de traitement	Crème de lidocaïne/prilocaine, dose ND pendant 30 min contre N ₂ O/O ₂ à 50 % sur demande	La crème de lidocaïne/prilocaine était plus efficace pour réduire la douleur durant le débridement chirurgical des UCJ par rapport au gaz inhalé (P= .001)
Effendy et al, 2015 ³⁰	Étude quasi-expérimentale	n = 25 ; cinq services ambulatoires	Ulcères veineux, mixtes, vasculitiques d'au moins 50 cm ²	Concentrations plasmatiques ; douleur mesurée selon l'EVA	Crème de lidocaïne/prilocaine 10 g par jour	Les concentrations plasmatiques étaient similaires aux jours 1 et 10 pour la lidocaïne, la prilocaïne et les deux ; la taille de l'ulcère avait un effet significatif sur les valeurs maximales (P < .01) ; la douleur était significativement plus faible au jour 10 (P < .01)
Cuomo et al, 2014 ³¹	ECR	n = 50 ; cadre ND	Veineux	Douleur mesurée selon l'EVA ; aucun	Crème de lidocaïne/prilocaine (dose ND) appliquée pendant 10 min contre spray de lignocaïne topique à 10 % (1 spray tous les 3 cm ² ; chaque spray est égal à 10 mg)	Le spray a un effet anesthésique plus immédiat (bien que superficiel) ; la crème de lidocaïne/prilocaine pénètre plus profondément dans les tissus lorsqu'elle est appliquée sous occlusion avec un film, mais le temps d'attente est plus long
Claeys et al, 2011 ³⁷	ECR pilote multicentrique, prospective, en ouvert	n = 4 ; cadre ND	Veineux, artériel, mixte	Douleur selon l'EVA et l'EEV ; taux de cicatrisation et qualité du débridement	Inhalation d'un mélange de N ₂ O/O ₂ , dose : 9-12 l, 15 min avant le débridement contre la crème de lignocaïne/prilocaine, dose : maximum de 10 g pendant 30 min	La crème de lidocaïne/prilocaine était supérieure à l'inhalation de N ₂ O/O ₂ pour réduire la douleur (P < .001)

Tableau 2 (suite). Classification des études incluses concernant les agents anesthésiques topiques locaux

Article	Conception	Échantillon et cadre	Type d'UCJ	Résultats (primaires ; secondaires)	Intervention et dose	Résultats
Blanke et al, 2003 ³⁹	Étude observationnelle rétrospective	N = 1084, y compris UCJ et ulcères diabétiques (n = 360) ; la taille des UCJ était de 5 à 360 cm ²	UCJ, ulcères diabétiques, ulcères de décubitus, reprises d'abcès, fistules anales et du coccyx, plaies post-opératoires, brûlures	Douleur (mesure -ND) ; effets indésirables, dose, durée de l'application	Crème de lidocaïne/prilocaine Dose : 3-150 g par application ; durée de l'application : 45-60 min	Pour tous les participants sauf trois (UCJ artériels), l'analgésie était adéquate pour le débridement ; l'élimination prématurée de la crème de lidocaïne/prilocaine n'était pas nécessaire
Rosenthal et al, 2001 ³⁴	ECR parallèle, multicentrique, en double aveugle, contrôlé par placebo	n = 101 ; quatre centres de dermatologie ambulatoires	Veineux, artériel, mixte	Douleur mesurée selon l'EVA ; réactions indésirables et locales	Crème de lidocaïne/prilocaine contre crème placebo ; deux doses d'environ 2 g/10 cm ² , maximum de 10 g pendant 30 min (plage, 25-37)	La crème de lidocaïne/prilocaine réduisait significativement les scores de douleur par rapport au placebo (<i>P</i> < .0001)
Agrifoglio et al, 2000 ³⁵	ECR à double insu, contrôlé par placebo	n = 110 ; sept centres d'angiologie et de chirurgie vasculaire ambulatoires	Veineux	Douleur mesurée selon l'EVA ; jugement du clinicien pour la difficulté du débridement	Crème de lidocaïne/prilocaine contre crème placebo ; les deux doses environ 2.5 g/10 cm ² , maximum de 10 g pendant 30-45 min	Amélioration statistiquement significative des scores de douleur observée dans le groupe de crème de lidocaïne/prilocaine (<i>P</i> < .00001) ; par conséquent, les cliniciens ont trouvé le débridement moins difficile à réaliser (<i>P</i> < .01)
Lok et al, 1999 ²⁹	ECR placebo en double aveugle, multicentrique	N= 69 ; services de dermatologie ou de phlébologie ambulatoires	Veineux	Nombre de débridements nécessaires pour nettoyer l'UCJ ; douleur mesurée selon l'EVA et durée du débridement, réactions indésirables et locales, concentrations plasmatiques	Crème de lidocaïne/prilocaine contre crème placebo ; dose pour les deux, 1-2 g/10 cm ² , max 10 g appliqués à l'UCJ pendant 30-45 min avant le débridement	La crème de lidocaïne/prilocaine a réduit de manière significative de 50 % les scores de douleur pour le débridement par rapport au placebo (<i>P</i> = .003)
Holst et al, 1998 ⁴⁰	ECR en simple aveugle, à trois bras et à groupes parallèles	n = 59 ; patients hospitalisés	Veineux, artériel, diabétique	Douleur mesurée selon l'EVA ; durée de la procédure	Temps d'application de crème de lidocaïne/prilocaine comparés à des points-temps différents (10, 20 ou 60 min de traitement) ; dose : 2 g/10 cm ² , maximum 10 g	L'intensité de la douleur a diminué de façon significative avec l'augmentation du temps d'application de la crème de lidocaïne/prilocaine (<i>P</i> = .001)
Hansson et al, 1993 ³⁸	ECR ouvert, à dose répétée et à groupes parallèles	n = 43 ; services de dermatologie et de chirurgie ambulatoires, multicentriques	Veineux	Douleur mesurée selon l'EVA ; charge bactérienne, efficacité du débridement, taux de cicatrisation, réactions indésirables et locales	Crème de lidocaïne/prilocaine à 5 % ; dose, couche épaisse, 5 g maximum pendant 30 min vs inconnu	La crème de lidocaïne/prilocaine réduisait significativement les scores de douleur du débridement (<i>P</i> = .0008) ; et la douleur post-débridement contre le groupe témoin (<i>P</i> = .021)

Tableau 2 (suite). Classification des études incluses concernant les agents anesthésiques topiques locaux

Article	Conception	Échantillon et cadre	Type d'UCJ	Résultats (primaires ; secondaires)	Intervention et dose	Résultats
Enander et al, 1990 ³²	Partie 1 : étude observationnelle des concentrations plasmatiques ; partie 2 étude croisée en double aveugle de l'effet analgésique sur quatre périodes	Partie 1 n = 8 ; partie 2 n = 10 ; cadre unicentrique ND	Veineux, origine immunologique	Deux résultats primaires : concentrations plasmatiques et douleur mesurée selon l'EVA ; effets indésirables	Partie 1 : 8-10 g de crème de lidocaïne/prilocaine à 2 % appliquée pendant 60 min Partie 2 : crème de lidocaïne/prilocaine à 2 % contre crème de lidocaïne/prilocaine à 5 % - chaque participant a reçu les deux concentrations une fois durant le premier et le deuxième traitement et une fois durant le troisième et le quatrième traitement ; dose : une couche épaisse pendant 30 min avant le débridement	Partie 1 : concentrations plasmatiques individuelles maximales - lidocaïne : 205 ng/ml prilocaine : 79 ng/ml, 20 fois plus faibles que celles associées à la toxicité Partie 2 : aucune différence entre l'effet analgésique de la crème de lidocaïne/prilocaine à 2 % et 5 % ; l'intensité de la douleur était plus faible durant le troisième et le quatrième débridements comparé au premier et au deuxième (P= .039)
Holm et al, 1990 ³³	Deux parties consécutives : (1) étude ouverte non randomisée et (2) ECR en double aveugle, contrôlé par placebo	(1) n = 50 (2) n = 30 ; service ambulatoire	Veineux, artériel	Douleur mesurée selon l'EVA ; concentrations plasmatiques ; réactions indésirables et locales	Crème de lidocaïne/prilocaine pour tous les participants ; dose : 5-10g ; temps d'application : 10, 20, et 30 min	(1) Sur les 50 participants, 41 ont signalé une douleur légère ou l'absence de douleur ; (2) la crème de lidocaïne/prilocaine a réduit considérablement les scores de douleur par rapport au groupe placebo (P < .01)

Abréviations : UCJ, ulcères chroniques de la jambe ; LMX-4, crème de lidocaïne liposomale N₂O/O₂, mélange de protoxyde d'azote/oxygène ; ND, non déclaré ; EEN, échelle d'évaluation numérique ; QdV, qualité de vie ; ECR, essai contrôlé randomisé ; EVA, échelle visuelle analogique ; EEV, échelle d'évaluation verbale.

On ne sait pas très bien si le gel topique de morphine était efficace pour réduire la douleur associée aux ulcères veineux, artériels ou mixtes de la jambe en raison de la petite taille des échantillons dans les trois études connexes. Le gel de morphine (injection de sulfate de morphine mélangé à un hydrogel) est généralement appliqué quotidiennement sur les plaies palliatives ou chroniques douloureuses pour soulager la douleur,^{23,24} bien qu'une application biquotidienne soit souvent nécessaire.²⁵ Toutes les études sur le gel de morphine ont utilisé un gel placebo comme comparateur.²⁵⁻²⁷ Une gamme de doses a été signalée, y compris 0,5 mg/cm², 10 mg et 0,5 %/g. Toutes ces études comptaient moins de 25 participants (Tableau 1), par conséquent, une erreur de type II était probable. Aucune n'a signalé avoir effectué un calcul a priori des tailles d'échantillonnage, et la communication des méthodologies était déficiente.

Les trois études portant sur le gel de morphine ont signalé des événements indésirables liés à l'intervention.²⁵⁻²⁷ Les effets indésirables locaux étaient des démangeaisons, une sensation de brûlure, des picotements, de l'eczéma, un soulagement inefficace de la douleur et une infection. Les effets indésirables

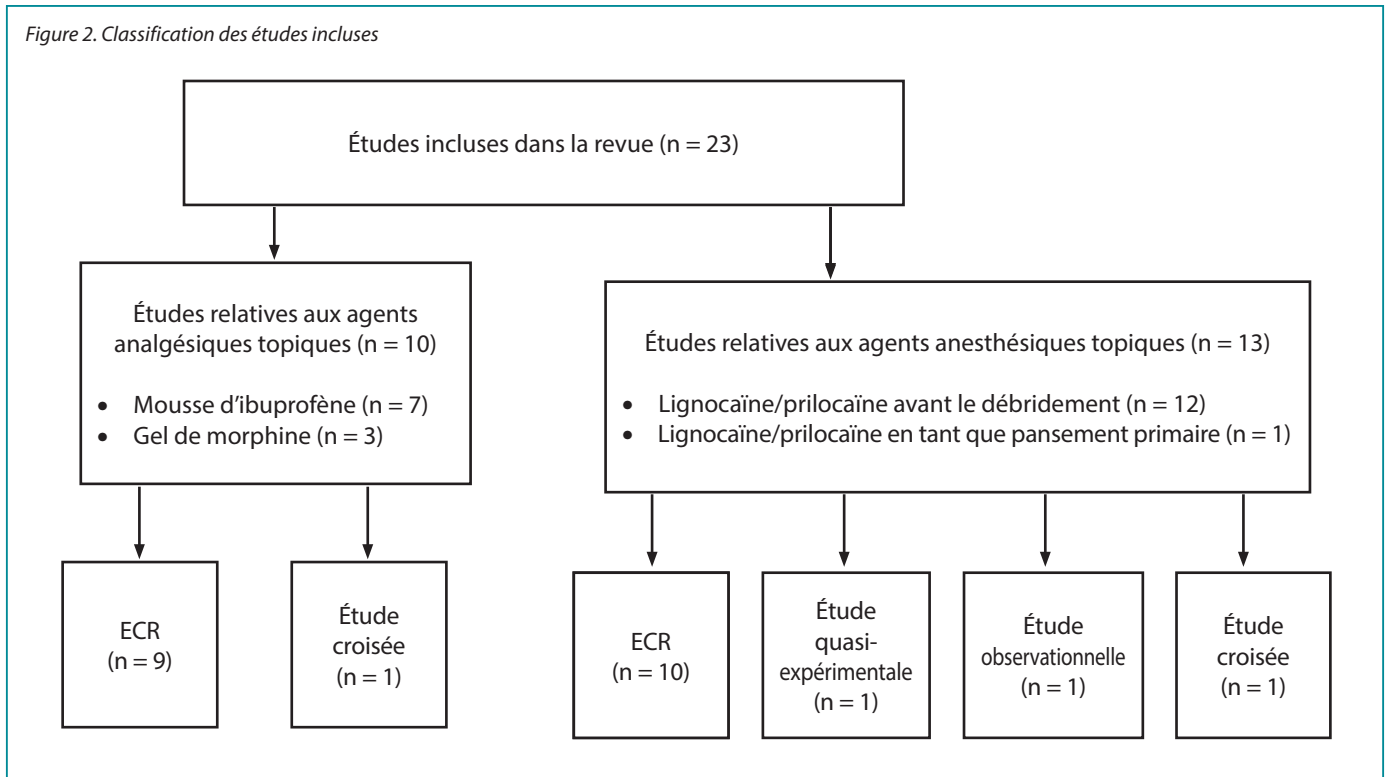
systemiques étaient des étourdissements, des nausées, des vomissements et de la somnolence.

Catégorie 2 : Agents anesthésiques topiques locaux

Douze études ont examiné la crème de lidocaïne/prilocaine (EmlA 5 %) dans le contexte du débridement des ulcères chroniques de la jambe (Tableau 2), et une étude²⁸ a étudié la crème de lidocaïne/prilocaine pour la douleur chronique associée aux ulcères chroniques de la jambe. La douleur était le résultat primaire dans toutes les études sauf deux,^{29,30} et l'échelle visuelle analogique était le principal outil d'évaluation de la douleur utilisé. Les résultats de ce groupe suggèrent que la crème de lidocaïne/prilocaine était efficace pour réduire la douleur liée aux plaies associée au débridement des ulcères chroniques de la jambe dans toutes les études sauf deux,^{31,32} bien que la communication des méthodologies dans toutes les études sauf une²⁸ était déficiente.

Les ulcères veineux de la jambe étaient encore une fois le type d'ulcère de la jambe prédominant dans les études incluses dans ce groupe. La surface de chaque ulcère chronique de la jambe était inférieure à 50 cm² (86 %) dans la plupart des études.

Figure 2. Classification des études incluses



Neuf études ont comparé la crème de lidocaïne/prilocaine à 5 % à un placebo topique,^{29,33-35} un spray de lidocaïne à 10 %, ³¹ une crème de lidocaïne/prilocaine à 2 %, ³² ou à l'inhalation d'un mélange d'oxyde nitreux et d'oxygène,^{36,37} le comparateur était inconnu dans une étude.³⁸ Un ECR a comparé la crème de lidocaïne/prilocaine aux soins habituels des plaies.²⁸ Une étude observationnelle rétrospective³⁹ a évalué l'efficacité de la crème de lidocaïne/prilocaine à 5 % dans un échantillon de 1084 participants présentant divers types de plaies, y compris des ulcères chroniques de la jambe. Le nombre total d'applications de la crème variait de 1 à 28, et elle a été appliquée 30 minutes avant le débridement dans la plupart des études. Deux études ont prolongé la durée d'application à 45 minutes,^{29,35} et deux études à 60 minutes.^{39,40} Une étude a appliqué la crème de lidocaïne/prilocaine pendant seulement 10 minutes,³¹ et une autre a répété des doses quotidiennes de 24 heures pendant 4 semaines.²⁸ La dose maximale était de 10 g dans 69 % des études.^{28,30,32-35,37,40} Cependant, dans l'examen de dossiers médicaux mené par Blanke et Hallern³⁹, certains participants ont reçu jusqu'à 150 g de crème de lidocaïne/prilocaine par voie topique.

Les résultats de trois études mesurant les concentrations plasmatiques de lidocaïne et de prilocaïne dans les crèmes à 5 % et à 2 % ont indiqué que les niveaux toxiques ne sont pas atteints après des applications répétées pour le débridement.^{30,32,33} Dans Enander et al,³² les concentrations plasmatiques étaient plus élevées chez les personnes présentant des ulcères de jambe artériels que chez celles présentant des ulcères de jambe veineux. Cependant, cette conclusion n'est pas corroborée par une étude plus récente par Effendy et al,³⁰ qui a indiqué que le type d'ulcère n'a aucun impact sur les concentrations plasmatiques, bien que la taille

de l'ulcère de jambe ait eu un impact significatif.

Plus de la moitié des études ont signalé des réactions indésirables mineures, qui étaient pour l'essentiel des réactions cutanées locales telles que brûlures, pâleur, érythème, démangeaisons, picotements et œdème.^{28,29,32-34,37-39} Aucune réaction indésirable majeure à la crème de lidocaïne/prilocaine n'a été signalée.

Dans la majorité des études, les échantillons étaient de petite taille (plage, 10-110), et il y avait moins de 70 participants dans 9 des 13 études de ce groupe. Seules deux études ont indiqué avoir effectué un calcul a priori des tailles d'échantillonnage.^{35,37} Cependant, une réduction statistiquement significative de la douleur pendant le débridement a été observée dans toutes les études sur le débridement, sauf deux,^{31,32} et une réduction statistiquement significative de la douleur chronique liée à la plaie pendant et après le changement de pansement a été observée dans une étude.²⁸

Évaluation de la qualité méthodologique

Dix-neuf des 23 études incluses dans cette revue étaient des ECR. La qualité méthodologique des ECR ayant trait aux agents analgésiques et anesthésiques topiques est présentée dans les Tableaux 3 et 4, respectivement.

Deux études, une dans le groupe d'analgésiques topiques¹⁷ et une dans le groupe d'anesthésiques locaux topiques,³⁶ étaient des études croisées. Une étude dans le groupe d'anesthésiques locaux topiques³⁰ était une étude quasi-expérimentale, et la seule à signaler une comparabilité des données de référence.³⁰ Une étude a utilisé une conception croisée pour comparer la mousse d'ibuprofène avec la mousse placebo comme pansement primaire pour les ulcères chroniques douloureux de

la jambe ;¹⁷ une autre étude a comparé la crème de lidocaïne/prilocaine et l'inhalation d'un mélange d'oxyde nitreux-oxygène³⁶ comme traitement des ulcères chroniques de la jambe avant le débridement. Deux ECR^{32,33} incluaient les données de petites études observationnelles préliminaires. L'un de ces essais a étudié les temps d'application de la crème de lidocaïne/prilocaine,³³ et l'autre, les concentrations plasmatiques.³²

DISCUSSION

Ces résultats suggèrent que la mousse d'ibuprofène peut réduire avec succès la douleur des ulcères chroniques de la jambe ; les données étaient toutefois insuffisantes pour suggérer une efficacité similaire pour l'application de gel de morphine. La crème de lidocaïne/prilocaine était l'agent anesthésique local utilisé dans toutes les études du groupe d'anesthésiques topiques et a été appliquée aux ulcères chroniques de la jambe pour prévenir la douleur aiguë associée au débridement dans tous les cas sauf un. Ces résultats suggèrent que la crème de lidocaïne/prilocaine est efficace lorsqu'elle est utilisée à cette fin. Une étude suggère que la crème de lidocaïne/prilocaine peut également être efficace pour réduire la douleur chronique associée aux ulcères chroniques de la jambe lorsqu'elle est utilisée quotidiennement comme pansement primaire.

La majorité des études de cette revue n'étaient pas conformes aux exigences de compte-rendu CONDORT,⁸ , par conséquent, il était souvent impossible de déterminer le risque de biais de sélection, de détection et de performance. Les informations insuffisantes fournies dans la plupart des articles mène à la prémisse que les essais sont de mauvaise qualité, mais cela ne peut pas vraiment être évalué.⁴¹ Néanmoins, seulement 43 % des ECR ont mis les participants et les enquêteurs en aveugle, 12 % ont indiqué comment leur séquence de répartitions a été générée et seulement 30 % ont fait état d'une dissimulation des répartitions. Le risque de biais d'attrition était également élevé, moins de 30 % des ECR indiquant si les participants avaient été pris en compte dans une analyse d'intention de traiter, et moins de 15 % signalant les retraits des participants. Dans ce groupe, une étude avait un taux d'abandon de 29 %. en outre, la plupart des études incluses dans cette revue datent de plus de 5 ans, bien qu'il soit reconnu que l'évaluation de preuves récentes de préférences aux preuves solides peut fausser la pratique.⁴²

Une taille d'échantillon appropriée est importante pour améliorer la validité d'un essai clinique. Une petite taille d'échantillon augmente le risque d'erreur de type II, réduisant l'applicabilité et l'utilité des résultats dans le contexte clinique.⁴³ Inversement, les essais cliniques dont les échantillons sont de plus grande taille peuvent entraîner

Tableau 3. Évaluation de la qualité méthodologique des essais contrôlés randomisés : agents analgésiques topiques

ECR	Randomisé (Méthode)	Dissimulation des répartitions	Perte de vue au suivi	Analyse IDT	Double aveugle	Comparabilité aux données de référence
Fogh et al, 2012 ²⁰	Non	Oui (système téléphonique)	27	ND	Oui	Oui - âge, sexe, taille, poids, taille de l'UCJ, durée de l'ulcère et type de compression ; taille de l'UCJ statistiquement différente en conditions basales (P= .0009)
Arapoglou et al, 2011 ²²	Non	ND	ND	ND	Non	Oui—type d'UCJ
Romanelli et al, 2009 ¹⁶	Oui (randomisation en blocs)	ND	22	Oui	Non	Oui—âge ; sexe ; taille, durée et type d'UCJ
Domenech et al, 2008 ¹⁹	Non	Oui (enveloppes scellées)	87	Oui	Non	Oui—âge ; sexe ; durée et taille de l'UCJ
Gottrup et al, 2008 ²¹	Oui (randomisation en blocs)	Oui (enveloppes scellées)	29	Oui	Oui	Oui—âge, sexe, taille, poids, antécédents médicaux
Sibbald et al, 2007 ¹⁸	Oui (randomisation en blocs)	ND	1	ND	Non	Oui—âge ; durée, taille et type d'UCJ ; analgésiques et intensité de la douleur ; lit de la plaie ; peau périlésionnelle
Bastami et al, 2012 ²⁶	Non	ND	4	ND	Oui	ND
Jansen et al, 2009 ²⁵	Non	ND	1 ; 17 avant l'entrée dans l'étude	ND	Oui	ND
Vernassiere et al, 2005 ²⁷	Non	ND	10	Oui	Oui	Oui—sexe, âge, type et durée de l'UCJ, intensité de la douleur

Abréviations : UCJ, ulcère chronique de la jambe ; IDT, en intention de traiter ; ND, non déclaré ; ECR, Essai contrôlé randomisé.

un gaspillage de ressources, ce qui diminue la validité ou la précision en raison des faibles taux de réponse et de la difficulté à maintenir la qualité des données.⁴³ Dans cette revue, 14 des 23 études avaient un échantillon de moins de 100. Les tailles d'échantillon de 3 études portant sur le gel de morphine étaient inférieures à 25, tout comme 2 des 7 études sur la mousse d'ibuprofène et 9 des 13 études sur la crème de lidocaïne/prilocaine. Même si la revue rétrospective et observationnelle des dossiers médicaux³⁹ incluse dans cette analyse avait une très grande taille d'échantillon, la conception de l'étude a d'autres limites méthodologiques inhérentes que la taille de l'échantillon à elle seule ne pouvait pas surmonter.

Dans cette revue, les résultats liés aux agents analgésiques topiques et aux agents anesthésiques topiques locaux pour le soulagement de la douleur des ulcères chroniques de la jambe indiquent que les agents topiques (à l'exception du gel de morphine) sont efficaces. Ce que cette revue a ajouté

à l'ensemble des connaissances, est qu'à ce jour, les seules formulations topiques utilisées comme pansements primaires pour la douleur des ulcères chroniques de la jambe ont été la mousse d'ibuprofène et le gel de morphine, et rarement, la crème de lidocaïne/prilocaine. Pendant des décennies, la crème de lidocaïne/prilocaine a été le soulagement topique prédominant et de plus longue date de la douleur pour le soulagement de la douleur opératoire associée au débridement des ulcères chroniques de la jambe. Ce n'est que récemment qu'elle a été étudiée comme pansement primaire pour soulager la douleur chronique liée aux plaies.

Limitations

Le biais linguistique était une limitation de cette revue et le biais de publication n'était pas clair. Par ailleurs, des entretiens avec les investigateurs des essais auraient pu permettre d'évaluer la qualité des études avec plus de précision ;⁴¹ ils n'ont pas eu lieu.

Tableau 4. Évaluation de la qualité méthodologique des essais contrôlés randomisés : agents anesthésique topiques locaux

ECR	Randomisé (Méthode)	Dissimulation des répartitions	Perte de vue au suivi	Analyse IDT	Double aveugle	Comparabilité aux données de référence
Purcell et al, 2017 ²⁸	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui—âge ; type, durée et surface des UCJ ; sexe ; si les patients ont subi un débridement chirurgical et/ou un traitement de compression ; analgésiques
Cuomo et al, 2015 ³¹	ND	ND	ND	ND	Non	ND
Claeys et al, 2011 ³⁷	Oui (randomisation en blocs)	Oui (processus centralisé, randomisé)	12	Oui	Non	Oui —âge ; sexe ; SMM, type, taille et durée de l'UCJ ; type de tissu non viable ; EVA ; EEV
Rosenthal et al, 2001 ³⁴	ND	ND	ND	Pas clair	Oui	Oui—sexe, âge, poids, durée du traitement, taille et durée de l'UCJ, diabète, analgésiques. et antibiotiques
Agrifoglio et al, 2000 ³⁵	ND	ND	ND	ND	Oui	Oui—âge, sexe, poids
Lok et al, 1999 ²⁹	Non	Non	ND	Non	Oui	Oui—âge ; sexe ; type et taille de l'UCJ
Holst et al, 1998 ⁴⁰	ND	Oui (enveloppes scellées)	ND	ND	En simple aveugle (les évaluateurs ignorent le temps d'application)	Oui— taille et durée de l'UCJ
Hansson et al, 1993 ³⁸	ND	Oui (enveloppes scellées)	3	ND	Non	Oui—âge ; sexe ; type et emplacement de l'UCJ, diabète, antibiotiques
Holm et al, 1990 ³³	Non (ulcère partie 2)	Non	Non	ND	Oui (partie 2)	Oui— durée, emplacement et taille de l'UCJ
Enander et al, 1990 ³²	ND	ND	ND	ND	Oui—effet analgésique uniquement	Oui—âge ; taille, type et durée de l'UCJ

Abréviations : UCJ, ulcère chroniques de la jambe ; ND, non déclaré ; SMM, score mini-mental ; ECR, essai contrôlé randomisé ; EVA, échelle visuelle analogique ; EEV, échelle d'évaluation verbale.

Lacunes dans la littérature

Les analgésiques et les anesthésiques topiques fournissent un soulagement de la douleur alternatif important lorsque l'analgésie orale est inefficace ou entraîne des effets indésirables importants. Le nombre d'études examinant l'utilisation de ces agents pour gérer la douleur des ulcères chroniques de la jambe est limité. Les études disponibles sont limitées principalement par la petite taille des échantillons et la mauvaise qualité méthodologique. Une évaluation précise de la qualité méthodologique a été défavorisée par les remontées d'informations de piètre qualité décrites dans la littérature disponible.

Les preuves les plus solides disponibles soutiennent des applications brèves et intermittentes de crème de lidocaïne/prilocaine avant le débridement pour le soulagement de la douleur opératoire, ce qui s'est avéré être sûr sur le plan systémique sans impact négatif sur la cicatrisation des plaies. Les preuves de l'efficacité de la crème de lidocaïne/prilocaine dans le débridement, ainsi qu'un ECR pilote l'utilisant comme pansement primaire, suggèrent qu'elle peut être efficace pour gérer la douleur chronique chez les personnes présentant des ulcères chroniques de la jambe. Cette stratégie entraînerait une réduction de la douleur liée aux plaies pendant de plus longues périodes, ce qui pourrait à son tour avoir un impact positif sur la cicatrisation des plaies et la qualité de vie liée à la santé.

CONCLUSIONS

Cette revue a identifié des preuves limitées et incohérentes pour l'utilisation d'agents analgésiques topiques et d'agents anesthésiques topiques locaux pour traiter les ulcères chroniques douloureux de la jambe. Bien qu'il soit nécessaire de poursuivre des recherches sur l'utilisation d'agents topiques pour soulager la douleur chronique liée aux plaies, la crème de lidocaïne/prilocaine et la mousse d'ibuprofène semblent être des agents efficaces pour réduire la douleur liée aux plaies associées aux ulcères chroniques de la jambe. L'utilisation efficace d'agents topiques pourrait réduire la nécessité d'administrer des agents analgésiques systémiques et d'atténuer les effets indésirables potentiels.

PERLES CLINIQUES

- La douleur associée aux ulcères chroniques de la jambe peut être significative et nuire à la cicatrisation des plaies et à la qualité de vie liée à la santé.
- La crème de lidocaïne/prilocaine topique à 5 % est efficace pour soulager la douleur durant le débridement des ulcères chroniques de la jambe.
- La crème de lidocaïne/prilocaine topique à 5 % et la mousse d'ibuprofène sont des alternatives prometteuses aux analgésiques oraux pour traiter la douleur chronique associée aux plaies.
- Les preuves à l'appui de l'utilisation d'analgésiques topiques et d'agents anesthésiques locaux pour traiter les ulcères chroniques douloureux de la jambe ne sont pas cohérentes. Des recherches supplémentaires s'imposent.

CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts.

FINANCEMENT

Les auteurs n'ont reçu aucun financement pour cette étude.

RÉFÉRENCES

1. Briggs M, Nelson EA, Martyn-St James M. Topical agents or dressings for pain in venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2012(11):CD001177.
2. Vanscheidt W, Sadjadi Z, Lillieborg S. EMLA anesthetic cream for sharp leg ulcer debridement: a review of the clinical evidence for analgesia efficacy and tolerability. *Eur J Emerg Med* 2001;11:90-6.
3. Pare G, Kitsiou S. Methods for literature reviews. In: Lau F, Kuziemsky C, eds. *Handbook of eHealth Evaluation: An Evidence-Based Approach*. Victoria, BC, Canada: University of Victoria; 2017:157-80.
4. Australian Department of Health Therapeutic Goods Administration. Public Summary. 2018. [www.ebs.tga.gov.au/servlet/xmlmillr6?dbid=ebs/PublicHTML/pdfStore.nsf&docid=FD3D09E3800470D2CA25821F003C9C0C&agid=\(PrintDetailsPublic\)](http://www.ebs.tga.gov.au/servlet/xmlmillr6?dbid=ebs/PublicHTML/pdfStore.nsf&docid=FD3D09E3800470D2CA25821F003C9C0C&agid=(PrintDetailsPublic)). Last accessed February 19, 2020.
5. Food and Drug Administration. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations. 40th ed. 2020. www.fda.gov/media/71474/download. Last accessed February 19, 2020.
6. Weinberg L, Peake B, Tan C, Nikfarjam M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lignocaine: a review. *World J Anesthesiol* 2015;4(2):17-29.
7. Kumar M, Chawla R, Goyal M. Topical anesthesia. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2015;31(4):450-6.
8. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Group C. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Br Med J* 2010;340:c332.
9. Critical Appraisal Skills Programme. CASP Checklists. 2018. <https://casp-uk.net/casp-tools-checklists>. Last accessed February 4, 2020.
10. Cochrane Wounds. Table 8.5.d: criteria for judging risk of bias in the 'risk of bias' assessment tool. 2011. https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_8/table_8_5_d_criteria_for_judging_risk_of_bias_in_the_risk_of_bias.htm. Last accessed February 4, 2020.
11. Johns BA. EMLA cream for the debridement of venous leg ulcers. *J Fam Pract* 1999;48(5):332.
12. Johnson C, Repper J. A double blind placebo controlled study of lidocaine/prilocaine cream (EMLA 5%) used as a topical analgesic for cleansing and redressing of leg ulcers. *Astra Pain Control AB (Confidential Report)*; 1992.
13. Larsson-Stymne B, Rostein A, Widman M. An open clinical study on plasma concentrations of lidocaine and prilocaine after application of EMLA 5% cream to leg ulcers. *Clin Dermatol* 2000;1990(22-25 May).
14. Slawson D. How effective is an eutectic mixture of local anesthetics (EMLA) cream in reducing the pain of repeated mechanical debridement of venous leg ulcers? *Evid Based Pract* 1999;2(5).
15. Wanger L, Eriksson G, Karlsson A. Analgesic effect and local reactions of repeated application of EMLA lidocaine prilocaine cream for the cleansing of leg ulcers. Paper presented at the Clinical Dermatology in the Year 2000; London, England.
16. Romanelli M, Dini V, Polignano R, Bonadeo P, Maggio G. Ibuprofen slow-release foam dressing reduces wound pain in painful exuding wounds: preliminary findings from an international real-life study. *J Dermatological Treat* 2009;20(1):19-26.

17. Jorgensen B, Friis GJ, Gottrup F. Pain and quality of life for patients with venous leg ulcers: proof of concept of the efficacy of Biatain-Ibu, a new pain reducing wound dressing. *Wound Repair Regen* 2006;14(3):233-9.
18. Sibbald RG, Coutts P, Fierheller M, Woo K. A pilot (real-life) randomized clinical evaluation of a pain-relieving foam dressing: (ibuprofen-foam versus local best practice). *Int Wound J* 2007;4 Suppl 1:16-23.
19. Domenech RPi, Romanelli M, Tsiftsis DD, et al. Effect of an ibuprofen-releasing foam dressing on wound pain: a real-life RCT. *J Wound Care* 2008;17(8):342-8.
20. Fogh K, Andersen MB, Bischoff-Mikkelsen M, et al. Clinically relevant pain relief with an ibuprofen-releasing foam dressing: results from a randomized, controlled, double-blind clinical trial in exuding, painful venous leg ulcers. *Wound Repair Regen* 2012;20(6):815-21.
21. Gottrup F, Jorgensen B, Karlsmark T, et al. Reducing wound pain in venous leg ulcers with Biatain Ibu: a randomized, controlled double-blind clinical investigation on the performance and safety. *Wound Repair Regen* 2008;16(5):615-25.
22. Arapoglou V, Katsenis K, Syrigos KN, et al. Analgesic efficacy of an ibuprofen-releasing foam dressing compared with local best practice for painful exuding wounds. *J Wound Care* 2011;20(7):319-20, 322-5.
23. Northamptonshire Healthcare. MMG029 Guidelines for the Use of Topical Morphine for Painful Skin Ulcers in Specialist Palliative Care. November 2019. www.nhft.nhs.uk/download.cfm?doc=docm93jjjm4n1573. Last accessed February 19, 2020.
24. Shanmugam VK, Couch KS, McNish S, Amdur RL. Relationship between opioid treatment and rate of healing in chronic wounds. *Wound Repair Regen* 2017;25(1):120-30.
25. Jansen MM, van der Horst JC, van der Valk PG, Kuks PF, Zyllics Z, van Sorge AA. Pain-relieving properties of topically applied morphine on arterial leg ulcers: a pilot study. *J Wound Care* 2009;18(7):306-11.
26. Bastami S, Frodin T, Ahlner J, Uppugunduri S. Topical morphine gel in the treatment of painful leg ulcers, a double-blind, placebo-controlled clinical trial: a pilot study. *Int Wound J* 2012;9(4):419-27.
27. Vernassiere C, Cornet C, Trechot P, et al. Study to determine the efficacy of topical morphine on painful chronic skin ulcers. *J Wound Care* 2005;14(6):289-93.
28. Purcell A, Buckley T, Fethney J, King J, Moyle W, Marshall AP. The effectiveness of EMLA as a primary dressing on painful chronic leg ulcers—a pilot randomized controlled trial. *Adv Skin Wound Care* 2017;30(8):354-63.
29. Lok C, Paul C, Amblard P, et al. EMLA cream as a topical anesthetic for the repeated mechanical debridement of venous leg ulcers: a double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 1999;40(2 Pt 1):208-13.
30. Effendy I, Gelber A, Lehmann P, Huledal G, Lillieborg S. Plasma concentrations and analgesic efficacy of lidocaine and prilocaine in leg ulcer-related pain during daily application of lidocaine-prilocaine cream (EMLA) for 10 days. *Br J Dermatol* 2015;173(1):259-61.
31. Cuomo R, D'Aniello C, Grimaldi L, et al. EMLA and lidocaine spray: a comparison for surgical debridement in venous leg ulcers. *Adv Wound Care* 2015;4(6):358-61.
32. Enander M, Nilsen T, Lillieborg S. Plasma concentrations and analgesic effect of EMLA (lidocaine/prilocaine) cream for the cleansing of leg ulcers. *Acta Derm Venereol* 1990;70(3):227-30.
33. Holm J, Andren B, Gafford K. Pain control in the surgical debridement of leg ulcers by the use of a topical lidocaine-prilocaine cream, EMLA. *Acta Derm Venereol* 1990;70(2):132-6.
34. Rosenthal D, Murphy S, Gottschalk R, Baxter M, Lycka B, Nevin K. Using a topical anesthetic cream to reduce pain during sharp debridement of chronic leg ulcers. *J Wound Care* 2001;10(1):503-5.
35. Agrifoglio G, Domanin M, Baggio E, et al. EMLA anesthetic cream for sharp debridement of venous leg ulcers: a double masked placebo controlled study. *Phlebology* 2000;15(2):81-3.
36. Traber J, Held U, Signer M, Huebner T, Arndt S, Neff TA. Analgesic efficacy of equimolar 50% nitrous oxide/oxygen gas premix (Kalinox®) as compared with a 5% eutectic mixture of lidocaine/prilocaine (EMLA®) in chronic leg ulcer debridement. *Int Wound J* 2017;14(4):606-15.
37. Claeys A, Gaudy-Marqueste C, Pauly V, et al. Management of pain associated with debridement of leg ulcers: a randomized, multicentre, pilot study comparing nitrous oxide-oxygen mixture inhalation and lidocaine-prilocaine cream. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25(2):138-44.
38. Hansson C, Holm J, Lillieborg S, Syren A. Repeated treatment with lidocaine/prilocaine cream (EMLA) as a topical anesthetic for the cleansing of venous leg ulcers. A controlled study. *Acta Derm Venereol* 1993;73(3):231-3.
39. Blanke W, Hallern B. Sharp wound debridement in local anaesthesia using EMLA cream: 6 years' experience in 1084 patients. *Eur J Emerg Med* 2003;10(3):229-31.
40. Holst RG, Kristofferson A. Lidocaine-prilocaine cream (EMLA cream) as a topical anesthetic for the cleansing of leg ulcers. The effect of length of application time. *Eur J Dermatol* 1998;8(4):245-7.
41. Soares HP, Daniels S, Kumar A, et al. Bad reporting does not mean bad methods for randomized trials: observational study of randomized controlled trials performed by the Radiation Therapy Oncology Group. *Br Med J* 2004;328(7430):22-4.
42. Shorten A. When is the evidence too old? *BMJ Blogs*. 2013. <https://blogs.bmj.com/ebn/2013/09/26/when-is-the-evidence-too-old>. Last accessed February 4, 2019.
43. Kumar GS. Importance of sample size in clinical trials. *Int J Clin Exp Physiol* 2014;1(1):10-2.