

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

**ANNEE : 2020**

**THESES 2020/TOU3/2077**

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement  
par

**CAMILLE GENTZBITTEL**

**LES EFFETS INDESIRABLES DES ANESTHESIQUES LOCAUX : REVUE DE LA  
BASE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE FRANÇAISE.**

Date de soutenance : 4 Décembre 2020

Directeur de thèse : Professeur Jean-Louis MONTASTRUC

**JURY**

Président : Professeur Anne ROUSSIN  
1er assesseur : Professeur Jean-Louis MONTASTRUC  
2ème assesseur : Docteur Haleh BAGHERI  
3ème assesseur : Docteur Régis FUZIER

**PERSONNEL ENSEIGNANT**  
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier  
au 14 septembre 2020

**Professeurs Emérites**

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

**Professeurs des Universités**

**Hospitalo-Universitaires**

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

**Universitaires**

Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

## Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. DELCOURT N.	Biochimie	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JUILIARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique	Mme BON C.	Biophysique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	Mme CABOU C.	Physiologie
		Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		Mme DERAÈVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme GADEA A.	Pharmacognosie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
		M. LE NAOUR A.	Toxicologie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MONFERRAN S.	Biochimie
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(\*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires		Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)	
Mme LARGEAUD L.	Immunologie	M. François-Xavier TOUBLET	Chimie Thérapeutique
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie		
M. MOUMENI A.	Biochimie		
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique		
Mme SALABERT A.S	Biophysique		
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique		

PERSONNEL ENSEIGNANT de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier (version du 14 septembre 2020)

## Remerciements

**Aux membres du jury,**

**Monsieur le Professeur Jean-Louis Montastruc**, Membre de l'Académie Nationale de Médecine, Professeur de Pharmacologie Médicale à la Faculté de Médecine de Toulouse, Médecin Pharmacologue des Hôpitaux de Toulouse, Directeur du Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Informations sur le Médicament, c'est un honneur pour moi que vous ayez accepté d'encadrer ma thèse. Je vous remercie pour votre expertise tout au long de ce travail, pour votre encadrement et votre disponibilité. Je vous remercie également pour les quatre mois d'externat de Pharmacie que j'ai pu passer au sein du CRPV de Toulouse et qui m'ont donné, non seulement de solides bases pour la suite de ma carrière professionnelle mais aussi l'envie de continuer à exercer dans le domaine de la pharmacovigilance.

**Madame le Professeur Anne Roussin**, Professeur de Pharmacologie à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse, je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury de thèse. Merci pour votre disponibilité, je vous remercie également pour la qualité de vos enseignements tout au long du cursus pharmaceutique.

**Madame le Docteur Haleh Bagheri**, je vous remercie d'avoir accepté de prendre part à ce jury, merci pour votre disponibilité. Je vous remercie également pour votre expertise en pharmacovigilance que vous m'avez transmise en tant qu'externe au CRPV, ces quatre mois ont eu une grande importance pour mon avenir professionnel.

**Monsieur le Docteur Régis Fuzier**, je vous remercie d'avoir accepté de siéger à ce jury. C'est une réelle chance d'avoir un expert clinicien sur le sujet dans mon jury de thèse.

**A ma famille,**

**A ma mère,** je te remercie pour ta patience à toute épreuve et pour m'avoir soutenue pendant ces années, particulièrement pendant les années les plus dures. Merci d'avoir toujours cru en moi et pour tout ce que tu as fait pour notre famille. Je n'en serai pas là sans toi c'est certain. Merci pour tous les moments partagés en famille qui sont si chers à mon cœur.

**A mon père,** pour m'avoir poussé à me dépasser et pour ton soutien. Merci pour l'aide que tu m'as apporté durant tout mon parcours scolaire et notamment durant la PACES. Tu as toujours été un exemple de réussite pour moi, je n'en serai pas là sans toi non plus. Je te remercie également pour tous les voyages que nous avons eu la chance de faire et nous avons hâte de découvrir la Russie avec vous.

**A mon frère,** merci d'être toi car sans toi notre famille ne serait pas la même, merci pour la joie et les débats que tu apportes à nos moments en famille. Bientôt la fin des études pour toi aussi, je suis fière de toi et de la détermination que tu as toujours montrée et encore plus dans ce contexte difficile.

**A mes grands-parents et à ma grand-mère,** je vous remercie d'être aussi présents pour moi. Merci pour tout ce que vous m'apportez, tout le savoir partagé et l'amour que vous me portez. Je garde précieusement en mémoire tous les moments partagés et espère pouvoir en créer de nombreux nouveaux très bientôt.

**A Chris,** je te remercie d'avoir été mon plus grand soutien depuis six ans. Merci de toujours me pousser à me dépasser et de croire en moi pour deux. A tes côtés je suis une meilleure personne et je n'en serai pas là sans toi. Merci pour le bonheur et l'amour que tu me portes au quotidien. Déjà six ans et ça y est nous y sommes enfin, la fin de nos études, j'ai hâte d'écrire cette nouvelle page avec toi.

**A Marie-Suzanne et Thierry,** je vous remercie pour votre bienveillance, votre présence et votre soutien pendant nos études, ainsi que pour les moments partagés. Peut-on rêver de meilleurs beaux-parents ? Je ne pense pas !

A tout le reste de ma famille, mes cousines, mon cousin, mes oncles et tantes. Promis maintenant je fais le tour de France pour venir profiter de chacun. Une pensée particulière pour Florine qui fut présente le jour des résultats du concours.

**A mes amis,**

**A mes amies de la fac,** les princesses, je vous remercie pour avoir donné à ces années d'études une si belle tournure. Tant de souvenirs partagés durant ces six ans, tellement de soirées, de TP mémorables, des heures et des heures de révisions, du fitness et beaucoup de bienveillance. Maintenant aux quatre coins de la France, et même de l'Europe, je suis heureuse que cette amitié perdure.

**A mes amies de (presque) toujours,** Audrey, Charlène, Elisa, Lou et Pénélope, je vous remercie pour ces plus de dix ans partagés. Depuis le collège jusqu'au monde du travail, nous avons construit une belle amitié, merci pour votre humour qui égaye mes journées même dans les moments difficiles. Je pourrais écrire des pages sur vous, sur tous les souvenirs que nous avons partagés depuis plus de 10 ans, sur nos vacances, sur nos milles expressions qui ne font rire que nous et sur tous les moments que nous avons passés ensemble. Je suis chanceuse de vous avoir dans ma vie.

**A mes copines de PACES,** les BDM, Clarisse, Daphnée, Mathilde et Nafissa, merci d'avoir rendu cette année de PACES mémorable. Merci d'avoir illuminé les journées d'amphis et de BU avec tellement de fous rires, sans vous, cette aventure pharmaceutique n'aurait certainement jamais vu le jour.

**A Justine,** mon acolyte de Saint-Genis Pouilly et ma coloc parisienne, merci d'avoir été là pendant nos quatre mois d'exils au fin fond de l'Ain et merci pour nos presque deux ans de colocs où ton soutien m'a été précieux.

**A mes collègues de Paris,** une pensée particulière pour vous qui avez joué un rôle si important dans ma dernière année d'étude et dans mon orientation professionnelle. Je vous remercie pour tout ce que vous m'avez apporté.

Enfin, je remercie toutes les personnes qui me sont chères que je n'ai pas citées.

# **Table des matières**

Remerciements .....	4
Table des matières .....	7
Liste des figures .....	10
Liste des annexes.....	12
Liste des abréviations .....	13
Définitions.....	14
INTRODUCTION .....	15
La Pharmacovigilance .....	15
I. Pharmacovigilance et effets indésirables médicamenteux .....	16
II. Historique .....	17
III. Organisation de la pharmacovigilance en France.....	18
A. Les acteurs du système de Pharmacovigilance .....	21
1. Les professionnels de santé.....	21
2. Les Centres Régionaux de PharmacoVigilance (CRPV).....	21
3. Les entreprises du médicament .....	22
4. Patients et associations de patients .....	22
5. L'ANSM .....	23
B. La Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) .....	23
1. La notification spontanée .....	24
2. Le traitement des notifications spontanées par les CRPV .....	24
IV. La pharmacovigilance en Europe .....	27
PREMIERE PARTIE .....	31
Physiologie et pharmacologie.....	31
I. Physiologie de la douleur .....	32
A. Définitions.....	32
1. La douleur aiguë .....	33
2. La douleur chronique .....	33
3. La douleur procédurale .....	34
B. Mécanismes physiologiques.....	35
1. La douleur somatique.....	35

2.	La douleur viscérale .....	38
3.	La douleur orofaciale.....	39
II.	Rappels sur l'anesthésie .....	39
A.	L'anesthésie générale .....	39
1.	Généralités.....	39
2.	Les anesthésiques généraux .....	40
B.	L'anesthésie locale .....	42
1.	Généralités.....	42
2.	Anesthésie de surface ou anesthésie topique.....	42
3.	Anesthésie locale ou loco-régionale.....	42
III.	Les anesthésiques locaux .....	44
A.	Généralités et caractéristiques chimiques .....	44
B.	Structures chimiques .....	45
C.	Pharmacodynamie.....	48
D.	Pharmacocinétique.....	51
1.	Absorption.....	52
2.	Métabolisation .....	53
3.	Élimination.....	55
	DEUXIEME PARTIE.....	56
	Données de la littérature .....	56
I.	Généralités .....	57
II.	Méthodologie de recherche bibliographique.....	57
III.	Effets indésirables les plus fréquemment décrits dans la littérature .....	57
A.	Effets indésirables liés à un surdosage .....	58
B.	Effets indésirables du système nerveux central .....	59
C.	Effets indésirables du système cardiovasculaire .....	60
D.	Hypersensibilité, réactions allergiques .....	62
E.	Troubles respiratoires.....	64
F.	Autres effets indésirables .....	64
1.	Méthémoglobinémie.....	64
2.	Effets indésirables au niveau des tissus.....	68
3.	Effets indésirables imputables aux vasoconstricteurs associés .....	70

TROISIEME PARTIE .....	71
Revue de la base de données de Pharmacovigilance Française .....	71
I. Introduction.....	72
II. Objectifs .....	72
III. Méthodologie .....	72
A. Source .....	72
B. Traitement des données.....	73
IV. Résultats.....	74
A. Analyse épidémiologique et démographique des résultats.....	74
1. Nombre .....	74
2. Etude de l'âge de la population .....	74
3. Etude des situations spéciales .....	75
B. Analyse des effets indésirables .....	78
1. Médicaments imputés .....	78
2. Type d'effets indésirables.....	80
3. « Gravité » des effets indésirables rapportés .....	85
4. Evolution des effets indésirables .....	90
5. Analyse des effets indésirables par médicaments .....	90
6. Analyse des effets indésirables par classe d'anesthésique.....	117
7. Effets indésirables « inattendus » .....	123
C. Discussion .....	125
Conclusion.....	131
Bibliographie.....	133
Annexes.....	140
SERMENT DE GALIEN .....	188

## **Liste des figures**

<b>Figure 1</b> : Déclaration et suivi des effets indésirables d'un médicament (pharmacovigilance) .....	20
<b>Figure 2</b> : L'environnement de la douleur .....	32
<b>Figure 3</b> : Transmission du message nociceptif.....	37
<b>Figure 4</b> : Représentation schématique d'une anesthésie péridurale .....	43
<b>Figure 5</b> : Représentation schématique de la partie commune aux anesthésiques locaux de type amide et ester.....	46
<b>Figure 6</b> : Représentation schématique des anesthésiques locaux de types amides et esters.....	47
<b>Figure 7</b> : Représentation 3D d'un canal sodique.....	49
<b>Figure 8</b> : Voies de réduction de la méthémoglobine en hémoglobine .....	65
<b>Figure 9</b> : Répartition de l'âge des patients rapportant des effets indésirables avec des anesthésiques locaux .....	75
<b>Figure 10</b> : Répartition des cas d'exposition pendant la grossesse en fonction du médicament.....	75
<b>Figure 11</b> : Notifications rapportant une erreur médicamenteuse en fonction du médicament.....	78
<b>Figure 12</b> : Nombre d'effets indésirables reçus classés par SOC .....	80
<b>Figure 13</b> : Nombre d'effets indésirables reçus classés par HLT .....	82
<b>Figure 14</b> : Nombre d'effets indésirables reçus classés par PT si $n \geq 10$ .....	83
<b>Figure 15</b> : Nombre d'effets indésirables rapportés avec la lidocaïne classés par SOC .....	91
<b>Figure 16</b> : Nombre d'effets indésirables rapportés suite à l'utilisation de ropivacaïne, classés par SOC.....	95
<b>Figure 17</b> : Nombre d'effets indésirables rapportés par SOC avec l'articaïne .....	96
<b>Figure 18</b> : Nombre d'effets indésirables rapportés classés par SOC avec l'association lidocaïne / prilocaïne.....	97
<b>Figure 19</b> : Nombre d'effets indésirables rapportés par SOC avec la bupivacaïne si $n \geq 2$ .....	99
<b>Figure 20</b> : Nombre d'effets indésirables rapportés classés par SOC avec l'association lidocaïne / ropivacaïne si $n \geq 4$ .....	101

<b>Figure 21</b> : Nombre d'effets indésirables rapportés par SOC avec la lévobupivacaïne .....	103
<b>Figure 22</b> : Nombre d'effets indésirables rapportés classés par SOC avec la tétracaïne .....	105
<b>Figure 23</b> : Nombre d'effets indésirables rapportés classés par SOC avec la prilocaïne .....	106
<b>Figure 24</b> : Nombre d'effets indésirables rapportés classés par SOC avec l'association lidocaïne / bupivacaïne .....	108
<b>Figure 25</b> : Nombre d'effets indésirables rapportés classés par SOC avec la procaïne .....	109
<b>Figure 26</b> : Nombre d'effets indésirables rapportés classés par SOC avec l'oxybuprocaïne.....	110
<b>Figure 27</b> : Nombre d'effets indésirables rapportés classés par SOC avec la mépivacaïne .....	112
<b>Figure 28</b> : Nombre d'effets indésirables rapportés classés par SOC avec la lidocaïne / articaïne.....	114
<b>Figure 29</b> : Nombre d'effets indésirables rapportés par SOC avec des anesthésiques de type amides .....	118
<b>Figure 30</b> : Nombre d'effets indésirables rapportés classés par HLT avec des anesthésiques locaux de type amides .....	119
<b>Figure 31</b> : Nombre d'effets indésirables reçus classés par PT si $n \geq 20$ avec des anesthésiques locaux de type amides .....	120
<b>Figure 32</b> : Nombre d'effets indésirables rapportés par SOC avec un anesthésique local de type ester .....	121
<b>Figure 33</b> : Nombre d'EI rapportés par HLT avec un anesthésique local de type ester .....	122
<b>Figure 34</b> : Nombre d'effets indésirables rapportés par PT avec un anesthésique local de type ester.....	122

## **Liste des annexes**

<b>Annexe I</b> : Exhaustivité du nombre d'effets indésirables par SOC, HLT et PT .....	140
<b>Annexe II</b> : Lidocaïne : Nombre d'effets indésirables classés par SOC, HLT et PT .....	152
<b>Annexe III</b> : Ropivacaïne : Nombre d'effets indésirables classés par SOC, HLT et PT .....	161
<b>Annexe IV</b> : Articaïne : Nombre d'effets indésirables classés par HLT et par PT .	166
<b>Annexe V</b> : Lidocaïne / Prilocaïne : nombre d'effets indésirables classés par SOC, HLT et par PT .....	171
<b>Annexe VI</b> : Bupivacaïne : nombre d'effets indésirables classés par HLT et par PT .....	175
<b>Annexe VII</b> : Lidocaïne / ropivacaïne : nombre d'effets indésirables classés par SOC, HLT et par PT .....	178
<b>Annexe VIII</b> : Lévocabivacaïne : nombre d'effets indésirables classés par SOC, HLT et par PT .....	180
<b>Annexe IX</b> : Mèpivacaïne / ropivacaïne : nombre d'effets indésirables classés par SOC, HLT et par PT .....	182
<b>Annexe X</b> : Prilocaïne : nombre d'effets indésirables classés par HLT et par PT .	184
<b>Annexe XI</b> : Lidocaïne / bupivacaïne : Nombre d'effets indésirables classés par HLT et par PT .....	186

## **Liste des abréviations**

<b>AFSSAPS :</b>	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
<b>AMM :</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>ANSM :</b>	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
<b>ATP :</b>	Adénosine Tri-Phosphate
<b>ATU</b>	Autorisation Temporaire d'Utilisation
<b>BNPV :</b>	Base Nationale de PharmacoVigilance
<b>CE :</b>	Commission Européenne
<b>CHMP :</b>	Committee for Medicinal Products for Human Use
<b>CMDh :</b>	Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures Human
<b>CRPV :</b>	Centre Régional de PharmacoVigilance
<b>CSP :</b>	Code la Santé Publique
<b>EI :</b>	Effet Indésirable
<b>EMA :</b>	European Medicinal Agency
<b>FDA :</b>	Food and Drug Administration
<b>HAS :</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HLT :</b>	High Level Term
<b>IASP :</b>	International Association for the Study of Pain
<b>IV :</b>	Intra-Veineuse
<b>MedDRA :</b>	Medical Dictionary for Regulatory Activities
<b>NADPH :</b>	Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate
<b>PABA :</b>	Para-Amino Benzoïque Acid
<b>PGR :</b>	Plan de Gestion des Risques
<b>PRAC :</b>	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
<b>PT :</b>	Preferred Term
<b>SOC :</b>	System Organ Class
<b>SNC :</b>	Système Nerveux Central
<b>UE :</b>	Union Européenne
<b>WHO :</b>	World Health Organisation

## **Définitions**

**Effet indésirable grave** : Selon l'article R. 5121-152 du Code de la Santé Publique (CSP), un effet indésirable grave est "un effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale". (1)

**Erreur médicamenteuse** : Selon l'article R. 5121-152 du Code de la Santé Publique, une erreur médicamenteuse est une erreur non intentionnelle d'un professionnel de santé, d'un patient ou d'un tiers, selon le cas, survenue au cours du processus de soin impliquant un médicament ou un produit de santé mentionné à l'article R. 5121-150, notamment lors de la prescription, de la dispensation ou de l'administration. (1)

**Effet indésirable attendu** : Manifestation nocive, non désirée, attribuée à un médicament, mentionné dans le Résumé des Caractéristiques du produit (RCP).<sup>1</sup>

**Effet indésirable inattendu** : Effet indésirable dont la nature, la sévérité, ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit. (2)

---

<sup>1</sup> Pr J.L. Montastruc. Lexique de pharmacologie médicale. 2017.

# **INTRODUCTION**

## **La Pharmacovigilance**

# **I. Pharmacovigilance et effets indésirables médicamenteux**

Selon la définition de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), un effet indésirable médicamenteux est une « réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique ou résultant d'un mésusage du produit de santé, constituant un syndrome de sevrage lors de l'arrêt du produit ou d'un syndrome de dépendance ainsi que toute réaction découlant d'un usage abusif. Il comprend également toute réaction nuisible pouvant découler d'une mauvaise qualité du produit de santé ». Parmi les pathologies iatrogènes, certaines sont inhérentes à l'usage des médicaments même lorsque les recommandations d'emploi sont respectées, elles sont donc inévitables. Au contraire, d'autres résultent d'une utilisation non conforme aux recommandations ou aux indications des médicaments, celles-ci sont évitables.

La pharmacovigilance se définit comme la science et les activités relatives à la détection, à l'évaluation, à la compréhension et à la prévention des effets indésirables ou de tout autre problème lié aux médicaments. (3)

Selon l'OMS, les principaux objectifs de la pharmacovigilance sont : la détection précoce des effets indésirables et des interactions indésirables nouveaux, la détection des augmentations de fréquence des effets indésirables connus, l'identification des facteurs de risque et des mécanismes pouvant expliquer les effets indésirables ainsi que l'évaluation de la balance bénéfices-risques et la diffusion de l'information nécessaire à l'amélioration de la prescription et de la réglementation du médicament.

Bien que les médicaments apportent de grands bénéfices à la société en diminuant la mortalité et en réduisant la souffrance, les effets indésirables médicamenteux représentent une cause importante de maladie et de décès. En 2007, l'étude EMIR (Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque) montre que 3,6 % [IC 95 % : 2,77-4,43] des hospitalisations en France sont dues à des événements iatrogènes. (4) Selon cette même étude, en France, le nombre annuel d'hospitalisations dues à des effets indésirables liés à des médicaments est estimé à 143 915 [IC 95 % : 112 063 – 175 766]. D'après la Commission Européenne (CE), en

2008, la iatrogénie médicamenteuse serait responsable de 5 % des hospitalisations dans l'Union Européenne (UE) et responsable de 197 000 décès par an ce qui représente un coût de 79 millions d'euros. (5)

Les risques liés aux médicaments ne sont pas tous mis en évidence dans les phases de développement du médicament, notamment lors des études cliniques sur un nombre de personnes limitées et sélectionnées. La pharmacovigilance c'est la surveillance du risque lié au médicament en vie réelle. La pharmacovigilance joue donc un rôle primordial dans la société actuelle afin de prévenir, d'informer et de surveiller le bon usage du médicament et sa balance bénéfices-risques.

## **II. Historique**

La catastrophe du thalidomide en 1961 fait prendre conscience à la communauté internationale de la nécessité de réglementer les médicaments et de contrôler leur innocuité. Dès 1962, l'OMS met en place une surveillance systématique des effets indésirables des médicaments commercialisés : ce projet pilote a été initié dans 10 pays. En 1968, l'OMS encourage la sécurité des médicaments au moyen de son programme international de pharmacovigilance. Puis, l'OMS crée, à Genève en 1971, le Centre Mondial de Pharmacovigilance (WHO Drug Monitoring Center). La WHO Collaborating Center for International Drug Monitoring est créée en 1978. Depuis, le réseau s'est considérablement développé avec la création par d'autres pays de centres de pharmacovigilance nationaux pour l'enregistrement des effets indésirables. Quatre-vingt-six pays participent actuellement au programme. Les cas d'effets indésirables déclarés sont communiqués par les Centres de pharmacovigilance nationaux au Centre collaborateur de l'OMS pour la pharmacovigilance internationale à Uppsala. Les dossiers sont ensuite conservés dans la base de données Vigibase qui regroupe plus de 3,1 millions de dossiers. Cette base de données internationales est la source la plus complète sur les effets indésirables des médicaments.

### **III. Organisation de la pharmacovigilance en France**

Dès 1973, le Centre National de Pharmacovigilance fut créé par le Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique (SNIP), les conseils nationaux de l'ordre des Pharmaciens et de l'ordre des Médecins ainsi que le centre de lutte contre les intoxications. Cette association n'était pas reconnue par l'OMS. Sa mission était de centraliser et d'analyser les notifications d'effets indésirables transmises, par les médecins, pharmaciens et l'industrie pharmaceutique. Parallèlement, à l'initiative de professeurs de pharmacologie et de toxicologie, se créent six centres hospitaliers pilotes de pharmacovigilance.

L'encadrement légal du système français de pharmacovigilance a débuté avec la loi du 7 juillet 1980, mais l'acte de naissance officiel de la pharmacovigilance française est constitué par le décret 82-682 du 30 Juillet 1982. (6) D'autres décrets ont ensuite été publiés et sont venus étoffer les règles déjà établies :

- Le décret du 24 Mai 1984 a instauré deux principes fondamentaux : la déclaration obligatoire des effets indésirables au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) pour les professionnels de santé (médecin, chirurgien-dentiste et sage-femme) et l'obligation pour tout titulaire d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) de déclarer tout effets inattendus ou toxiques dont il a connaissance concernant un médicament qu'il commercialise ; (7)
- En Janvier 2004, un décret instaure un Système National de Pharmacovigilance. Ce système était composé de l'Agence du médicament devenue Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) puis Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) aujourd'hui, de la commission nationale de pharmacovigilance qui a aujourd'hui disparue, des CRPV, des professionnels de santé et des entreprises du médicament. Le champ d'action s'applique à tous les médicaments disposant d'une AMM ou d'une ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation), aux gaz médicaux, aux médicaments dérivés du sang, aux médicaments homéopathiques et aux produits mentionnés à l'article L658-11 du code de la santé publique (insecticides, acaricides...). (8) Ce décret instaure également une extension de l'obligation de déclaration à tous les professionnels de santé, qu'ils aient prescrit, dispensé, ou non le médicament et qu'ils aient constaté ou non l'effet indésirable. C'est également depuis ce décret

que les entreprises pharmaceutiques doivent signaler les effets indésirables à l'agence nationale. (9)

Aujourd'hui, le système national est composé de 31 CRPV. Les premières bonnes pratiques de pharmacovigilance ont été publiées en 1994, depuis la dernière version réactualisée a été publiée au journal officiel du 05 Février 2018. (2) Autre actualité, depuis Mars 2017, il existe un portail de signalement accessible aux professionnels de santé et aux particuliers, permettant de déclarer en ligne les effets indésirables : [signalement.social-sante.gouv.fr](http://signalement.social-sante.gouv.fr). La déclaration est ensuite transmise au CRPV de rattachement du déclarant.

Parallèlement à la mise en place d'un système national de pharmacovigilance, les entreprises du médicament ont aussi saisi l'importance de mettre en place un système de pharmacovigilance au sein de leurs structures. Ceci a commencé en 1988 avec la loi Huriet relative à la protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale, cette loi a imposé aux entreprises de mieux informer les patients et ainsi mieux évaluer la balance bénéfices-risques des médicaments tout au long de leur développement. (10) Bien que de nombreuses entreprises avaient déjà commencé à mettre en place des services de pharmacovigilance dans leurs structures, la mise en place obligatoire d'un tel service a été introduite en 1995, ce service doit être sous la responsabilité d'un médecin ou d'un pharmacien. Au fur et à mesure du temps, la législation s'est renforcée et en 2005 il est devenu obligatoire pour chaque entreprise du médicament de mettre en place des plans de gestion des risques (PGR) pour tout nouveau médicament mis sur le marché. (11–13) En 2011, il est devenu obligatoire de mener des études post-AMM de sécurité et/ou d'efficacité.(14)

Les déclarations d'effets indésirables à l'ANSM augmentent d'année en année. Selon les chiffres du LEEM, en 8 ans entre 2008 et 2016, le nombre de déclarations d'effets indésirables en provenance des CRPV a plus que doublé passant de 22 553 à 55 761. Concernant le nombre d'effets indésirables en provenance des firmes pharmaceutiques, il est passé de 21 396 à 29 963. (11) En 2018, selon le rapport d'activité de l'ANSM : (15)

- Plus de 90 000 cas d'effets indésirables ont été déclarés ;
- 71 130 cas d'effets indésirables ont été recueillis et enregistrés par les CRPV (54 %) dont 20 192 déclarés par des patients ;
- 59 371 cas d'effets indésirables ont été déclarés via les firmes pharmaceutiques.

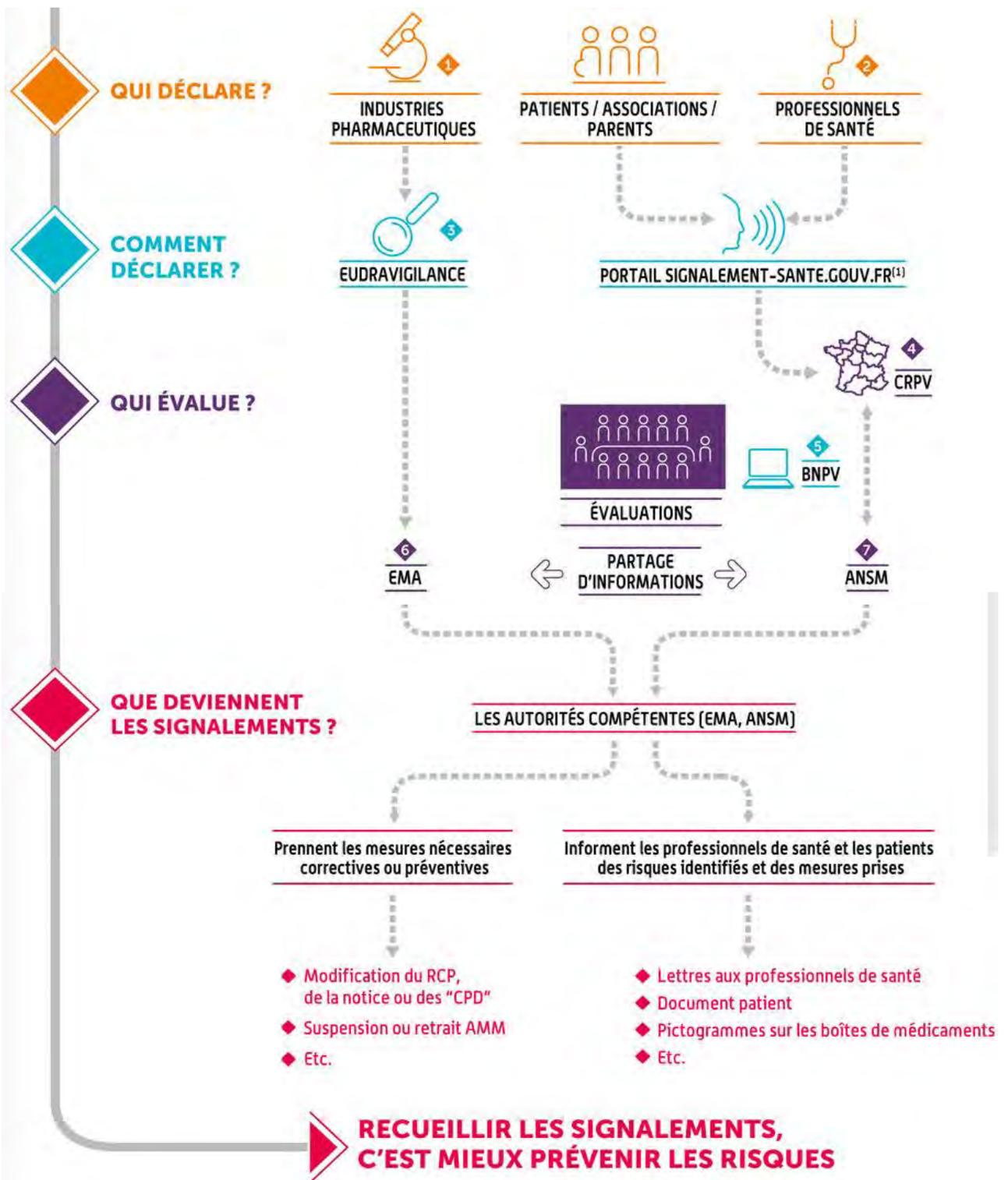


Figure 1 : Déclaration et suivi des effets indésirables d'un médicament (pharmacovigilance)

## **A. Les acteurs du système de Pharmacovigilance**

### **1. Les professionnels de santé**

La pharmacovigilance repose sur l'obligation légale pour les professionnels de santé (médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme qu'ils aient prescrit ou non le médicament concerné ou pharmacien ayant délivré ou non le médicament concerné) de notifier de façon spontanée à un CRPV tout effet indésirable grave ou inattendu (Article R 5121-170). (9) Tout membre d'une profession de santé ou paramédicale ayant fait la même constatation peut également informer le CRPV.

Les professionnels de santé sont les principaux déclarants d'effets indésirables en France à hauteur de : 64 % pour les médecins spécialistes, 21% pour les pharmaciens, 7 % pour les généralistes, 1 % pour les infirmiers et les autres professionnels de santé et 0,1 % pour les dentistes. Pour comparaison, les patients sont à l'origine d'uniquement 6% des déclarations enregistrées dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV). (11,16)

### **2. Les Centres Régionaux de PharmacoVigilance (CRPV)**

Les 31 CRPV sont implantés dans les Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) au niveau des services de Pharmacologie ou de Toxicologie et ont pour missions :

- De recueillir les notifications spontanées d'effets indésirables ;
- D'évaluer les notifications en termes de gravité, de caractère inattendu et de fréquence ;
- D'évaluer le lien de causalité entre le médicament et la survenue de l'effet indésirable grâce à la méthode française d'imputabilité officielle ;
- De les enregistrer dans la BNPV qui permet de relier les CRPV entre eux et les CRPV à l'ANSM, les CRPV doivent ensuite archiver les cas ;
- De transmettre les effets indésirables à l'ANSM par le biais de la BNPV ;
- D'informer le notificateur des conclusions ;
- De réaliser des enquêtes de pharmacovigilance afin d'assurer leur mission d'expertise ;
- De répondre aux demandes de renseignement des professionnels de santé et de participer à leurs formations. (11,16)

### **3. Les entreprises du médicament**

Dès 1988, la loi Huriet relative à la protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale introduisait la notion d'obligation d'information des patients sur les risques liés à l'utilisation d'un médicament ainsi que l'évaluation de la balance bénéfices-risques des médicaments. (10) Depuis 1995, toute entreprise ou organisme exploitant un médicament ou un produit à usage humain doit mettre en place un service de pharmacovigilance sous la responsabilité d'un pharmacien ou d'un médecin justifiant d'une expérience en matière de pharmacovigilance. De plus, toute entreprise du médicament doit avoir un responsable de pharmacovigilance européen résidant et exerçant dans un pays de l'UE et une personne de référence en matière de PV en France devant résider en France. (11,16)

Le service de pharmacovigilance doit suivre la balance bénéfices-risques des produits en recueillant, enregistrant et en élaborant une évaluation scientifique des informations relatives aux effets indésirables susceptibles d'être dus à des médicaments dans un but de prévention et de réduction des risques et si nécessaire prendre les mesures appropriées (modification indication, retrait du marché...). (11,16) Les entreprises du médicament sont aussi responsables de garantir le bon usage du médicament notamment en informant les professionnels de santé et le public sur l'utilisation et la sécurité d'emploi du médicament.

Selon le rapport d'activité 2018 de l'ANSM, les firmes pharmaceutiques sont à l'origine d'un peu moins de la moitié des effets indésirables déclarés à l'ANSM. (15)

### **4. Patients et associations de patients**

Les associations de patients depuis 2007 puis les patients depuis 2009 peuvent déclarer eux-mêmes directement un effet indésirable lié à un médicament sans avoir besoin de passer par un professionnel de santé. Les patients peuvent déclarer au CRPV ou aux firmes pharmaceutiques. En 2018 les patients étaient à l'origine d'un peu plus de 20 000 déclarations sur les 59 000 reçues par les CRPV. Les patients sont à l'origine de 6% des déclarations dans la BNPV. (15)

De nos jours, les associations de patients jouent un rôle de plus en plus important, elles sont notamment consultées lors du développement et de l'évaluation des médicaments, elles ont également un rôle dans la communication sur le médicament.

Au niveau européen, des représentants d'associations de patients sont membres du PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee).

## **5. L'ANSM**

Avant la création de l'ANSM par la loi du 29 Décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé (**LOI n° 2011-2012 du 29 décembre 2011**). (14) Les premières instances nationales de pharmacovigilance furent l'Agence du médicament de 1993 à 1999, puis l'AFSSAPS de 1999 à 2012.

L'ANSM assure la mise en œuvre et coordonne le système national de pharmacovigilance. L'Agence travaille en collaboration avec l'European Medicines Agency (EMA) qui est l'autorité européenne. Les rôles de l'ANSM s'articulent autour des principales étapes de vie des produits de santé : autoriser (AMM, ATU) et interdire (retrait de lot...), surveiller, contrôler (la qualité, l'efficacité et la sécurité), inspecter sur site et informer (bon usage, publicité...). (16)

L'ANSM évalue les informations qu'elle possède et prend les mesures préventives (information...) ou correctives (retrait de lot, modification AMM...) si nécessaire. En complément de ces signalements, l'ANSM peut réaliser ou demander des études pharmaco-épidémiologiques. D'autres mesures spécifiques pour suivre la sécurité d'emploi des produits sont prises par l'ANSM, certains produits font l'objet d'une surveillance renforcée de la part de l'ANSM et d'autres sont encadrés par un PGR. Une réévaluation systématique des AMM sur la base de la balance bénéfices-risques est également réalisée. (16)

## **B. La Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV)**

Cette base de données mise en place en 1985, se situe à l'ANSM et regroupe les observations d'effets indésirables saisies par tous les CRPV après validation et évaluation de l'imputabilité. Le système français repose sur le principe de notification spontanée. Elle représente une masse importante d'information, elle croît d'année en année : 5 000 cas en 1985, 20 648 en 2006 et 71 130 en 2018. La plupart des

observations sont signalées par les médecins spécialistes 78 %, suivi par les pharmaciens 12 %, puis les généralistes 7 %.

Cette base de données s'enrichit au fur et à mesure de l'enregistrement des notifications spontanées, elle est indispensable pour générer des alertes sur la sécurité des médicaments.

## **1. La notification spontanée**

La notification spontanée est actuellement la source majeure d'information en pharmacovigilance. La notification spontanée est par définition une méthode de surveillance passive reposant sur le recueil, au niveau des CRPV, des cas d'effets indésirables d'un médicament après son autorisation de mise sur le marché. Cette méthode est fondamentale pour générer des alertes mais trop peu exhaustive car seulement 1 à 10 % des effets indésirables graves sont notifiés. (17) En effet, dans la notification spontanée, l'observateur d'un effet indésirable doit le déclarer sur internet, par téléphone, courrier, email... au CRPV. Ceci implique qu'il soit convaincu de l'intérêt de signaler les effets indésirables observés. La méthode repose donc sur la seule motivation de l'observateur et est sujette plus particulièrement au biais de sélection. La sous-notification peut retarder la détection de signal et peut sous-estimer l'ampleur du problème. De plus, cette méthode ne fournit pas d'information sur la taille de la population exposée à ce médicament.

Cette notification doit comporter au minimum 4 éléments pour être recevable :

- Un notificateur identifiable ;
- Un patient identifiable (initiales, sexe, âge...) ;
- Un ou plusieurs médicament(s) suspect(s) ;
- Un ou plusieurs effet(s) indésirable(s).

## **2. Le traitement des notifications spontanées par les CRPV**

Pour chaque observation de pharmacovigilance reçue, les CRPV vont évaluer le lien de causalité entre l'effet indésirable rapporté et le ou les médicaments incriminés. Pour cela, ils vont se baser sur l'algorithme d'imputabilité français comme définit par Bégaud, Evreux et Jouglard.(18)

Chaque observation reçue est analysée et codée en utilisant le dictionnaire médicale MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities), ce dictionnaire médical est développé par l'International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Le but de ce dictionnaire est de faciliter le partage d'informations concernant les produits médicaux à usage humain au niveau international. Le dictionnaire MedDRA est composé de 5 niveaux, du plus précis au plus général :

- Le niveau le plus précis s'appelle LLT « Lowest Level Term », ceci correspond à la façon dont sont rapportés les effets indésirables. Il en existe plus de 70 000 LLT ;
- Ensuite, le PT ou « Preferred Term » décrit de manière un peu plus large l'effet indésirable. Chaque LLT est lié à un seul PT. Chaque PT a au moins un LLT (lui-même) ainsi que des synonymes et des variantes lexicales (par exemple, des abréviations, un ordre de mots différents) ;
- Puis, des groupes de PT sont regroupés en « High Level Term » (HLT). Les HLT, liés entre eux par l'anatomie, la pathologie, la physiologie, l'étiologie ou la fonction, sont à leur tour liés aux « High Level Group Terms » (HLGT) ;
- Enfin, les HLGT sont regroupées en « System Organ Classes » (SOC) qui sont des regroupements par étiologie (par exemple : infections et infestations), par site de manifestation (par exemple : troubles gastro-intestinaux) ou par but (par exemple : procédures chirurgicales et médicales). (19)

Une fois l'observation de pharmacovigilance codée à l'aide du dictionnaire MedDRA, l'imputabilité française selon Bégaud est réalisée. (18) L'imputabilité française distingue l'imputabilité intrinsèque et extrinsèque.

**L'imputabilité extrinsèque** correspond à l'appréciation du niveau de notoriété d'un effet indésirable. Cette imputabilité ne repose pas sur l'analyse du cas mais sur celle de données extérieures, telles que la publication de cas similaires dans la littérature ou d'autres notifications semblables faites à une structure de pharmacovigilance.

**L'imputabilité intrinsèque** évalue la relation de cause à effet entre un médicament et un effet indésirable chez un patient donné, en tenant compte uniquement des caractéristiques propres à l'observation.

Le score d'imputabilité intrinsèque est établi à partir de l'analyse successive de deux critères composés chacun de trois composantes.

- Un critère chronologique :
  - o Le caractère évocateur du délai d'apparition de l'événement indésirable ;
  - o L'évolution de l'événement en cas d'interruption du traitement ;
  - o L'éventuelle réapparition de la symptomatologie en cas de reprise du traitement.
- Un critère sémiologique :
  - o Le caractère évocateur de la symptomatologie observée ;
  - o L'existence d'un facteur favorisant la survenue d'un effet indésirable de ce type ;
  - o L'absence, après un bilan approprié, d'une autre étiologie évidente de l'événement observé ;
  - o Le résultat d'un éventuel examen complémentaire pertinent et fiable pour juger de la responsabilité du médicament dans la survenue de cet événement.

Le croisement des scores chronologies (C) et sémiologique (S) permet d'établir l'imputabilité intrinsèque (I) classée de 0 à 4 :

- I0 correspond à une imputabilité « paraissant exclue » ;
- I1 « possible » ;
- I2 « plausible » ;
- I3 « vraisemblable » ;
- I4 « très vraisemblable ».

## IV. La pharmacovigilance en Europe

La pharmacovigilance européenne a été instaurée en 1995. Depuis le 1<sup>er</sup> Mai 2004, le réseau est constitué de 25 systèmes nationaux. Chaque état membre est responsable des activités de pharmacovigilance sur son territoire. Ce réseau est coordonné par l'EMA à travers le Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP) et le groupe de travail européen de pharmacovigilance (Pharmacovigilance Working Party, PhVWP).

Le système européen de pharmacovigilance permet un partage d'informations entre les états membres et permet ainsi une identification rapide des problèmes de pharmacovigilance et une coopération pour l'évaluation des risques liés à l'utilisation des médicaments. Ce système permet donc la mise en place de mesures coordonnées pour répondre aux problèmes identifiés et délivrer une information harmonisée sur les médicaments à travers l'Europe.

L'EMA est responsable en particulier de :

- Fournir des recommandations scientifiques indépendantes sur la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments et sur des problèmes plus généraux liés à la promotion du médicament et la protection de la santé publique ;
- Implémenter des mesures pour superviser en continuité la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments autorisés afin de garantir que les bénéfices dépassent les risques ;
- Publier des informations impartiales et compréhensibles sur les médicaments et leurs usages ;
- Développer les bonnes pratiques pour l'évaluation et la surveillance des médicaments et contribuer aux côtés des Etats-Membres et de la Commission Européenne à l'harmonisation de la réglementation communautaire et internationale. L'EMA produit les Good Pharmacovigilance Practice (GVP), applicables à tous les états membres. Les GVP sont accessibles en ligne et consultables par tous : <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>

L'EMA a pour objectif de protéger et de promouvoir la santé publique, en monitorant la sécurité des produits médicaux autorisés, en détectant et confirmant tout changement de la balance bénéfices-risques. L'EMA agit également sur la

disponibilité des médicaments, y compris ceux qui répondent à des besoins médicaux non encore satisfaits. Cette structure reproduit l'organisation française : recueil et validation décentralisés au niveau de chaque état membre (comme au niveau de chaque CRPV à l'échelle nationale), évaluation, avis et/ou décision centralisés au niveau européen.

Au sein de l'EMA il existe plusieurs comités :

- Le **PRAC** (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee), qui a été créé en 2012. Il est responsable de tous les aspects liés à la gestion des risques des médicaments : la détection, l'évaluation, la minimisation et la communication des risques d'effets indésirables. Le PRAC est également en charge du suivi et de la gestion de ces risques. Le PRAC évalue les signaux émanant d'Eudravigilance et peut donner des recommandations sur la conduite à tenir. Le PRAC est également en charge au niveau européen de l'autorisation et de l'évaluation des études post-AMM. Ce comité se réunit une fois par mois. Les recommandations du PRAC sont ensuite examinées par le Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) s'il s'agit de médicaments avec une AMM centralisée ou par le CMDh (Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures Human) s'il s'agit de médicaments avec une AMM nationale. (20) Le PRAC est composé d'experts en sécurité des médicaments issus des autorités réglementaires des états membres, des experts scientifiques et des représentants de patients et des professionnels de santé nommés par la Commission Européenne (20–23) ;
- Le **CHMP** (Committee for Medicinal Products for Human Use) est en charge de préparer les avis de l'Agence sur toutes les questions concernant les médicaments à usage humain, le CHMP joue un rôle clé dans le suivi des changements de la balance bénéfices-risques des médicaments. Lorsque cela est nécessaire le CHMP émet des recommandations à la CE concernant des changements d'AMM ou la suspension voire le retrait du marché pour les médicaments à autorisation centralisée. Le CHMP peut également émettre des avis sur des problèmes de sécurité liés à l'utilisation des médicaments à autorisations centralisées ou autorisés par procédures de reconnaissances mutuelles ou décentralisées. Le CHMP s'appuie sur les recommandations du PRAC (21,23,24) ;

- Le **CMDh** (Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures Human) est responsable d'examiner chaque question en relation avec l'autorisation de la mise sur le marché et les variations d'AMM pour les médicaments autorisés via une procédure de reconnaissance mutuelle ou une procédure décentralisée. Le CMDh examine également les questions de sécurité émanant des PSUR, des études de sécurité post-autorisation non interventionnelles. Le CMDh s'appuie sur les recommandations du PRAC. (21,23,25)

En 2005, en Europe, apparaît le concept de « risk management » visant à mettre en place des PGR appliqués à l'ensemble du cycle de vie du médicament, conçu dès les phases du développement et mis en place lors de la commercialisation. Cette gestion globale du risque qui concerne tous les acteurs de la chaîne du médicament correspond à une approche plus proactive et ciblée de la surveillance du risque. (11)

Dans le cadre du renforcement de la surveillance des médicaments à usage humain, une directive (2010/84/UE) et un règlement (1235/2010) relatifs à la pharmacovigilance ont été publiés au Journal Officiel de l'Union Européenne le 15 décembre 2010 et sont entrés en vigueur en juillet 2012. (26,27) La définition d'effets indésirables a été élargie aux situations spéciales de type mésusage, abus etc. La notification d'effets indésirables a été élargie aux patients et aux associations de patients. La notion de médicament sous surveillance renforcée a également été introduite. Ce règlement vise à un renforcement de la communication à destination des professionnels de santé et du public via le portail web européen. Un système de procédure d'urgence permet également d'alerter et d'émettre des recommandations communes à tous les Etats Membres. (28,29)

Comme au niveau national, il existe une base de données européennes : EudraVigilance, elle permet une transmission électronique des observations individuelles de pharmacovigilance, elle a également pour objectif de faciliter la communication et la collaboration en pharmacovigilance entre les autorités compétentes. Le site EudraVigilance est accessible en suivant le lien suivant : <http://eudravigilance.ema.europa.eu/Decommissioned/Decommissioned.html>.

La centralisation de tous les effets indésirables notifiés dans une seule base de données européennes, doit permettre une détection plus rapide et plus efficace des signaux de pharmacovigilance. Depuis 2014, tous les effets indésirables des médicaments à autorisation centralisée ou nationale sont enregistrés dans cette base.

Selon le rapport d'activité de l'ANSM en 2018, 7 % des notifications en provenance de l'UE proviennent des CRPV français, soit 71 130 sur 1 028 386. (15)

Il existe également une collaboration internationale entre l'EMA et d'autres agences internationales. Notamment, la Food and Drug Administration (FDA) qui est l'agence nationale des Etats-Unis et l'OMS. Le but est une protection de la santé publique la plus rapide possible et au-delà des frontières européennes.

# **PREMIERE PARTIE**

## **Physiologie et pharmacologie**

Pour comprendre et analyser les effets indésirables des anesthésiques locaux, il convient d'abord de connaître le fonctionnement et l'utilisation des anesthésiques locaux, ainsi que les mécanismes de la douleur.

## I. Physiologie de la douleur

### A. Définitions

Selon l'Association Internationale d'Etude de la douleur (International Association for the Study of Pain, IASP) la douleur se définit comme « une sensation et une expérience émotionnelle désagréable en réponse à une atteinte tissulaire réelle ou potentielle ou décrite en ces termes ». (30)

La douleur est une manifestation subjective, complexe et multidimensionnelle. Il existe un lien étroit entre la douleur ressentie et le contexte psycho-social de l'individu. (31) La douleur c'est la détection, la perception et la réaction à des stimulations potentiellement nocives.

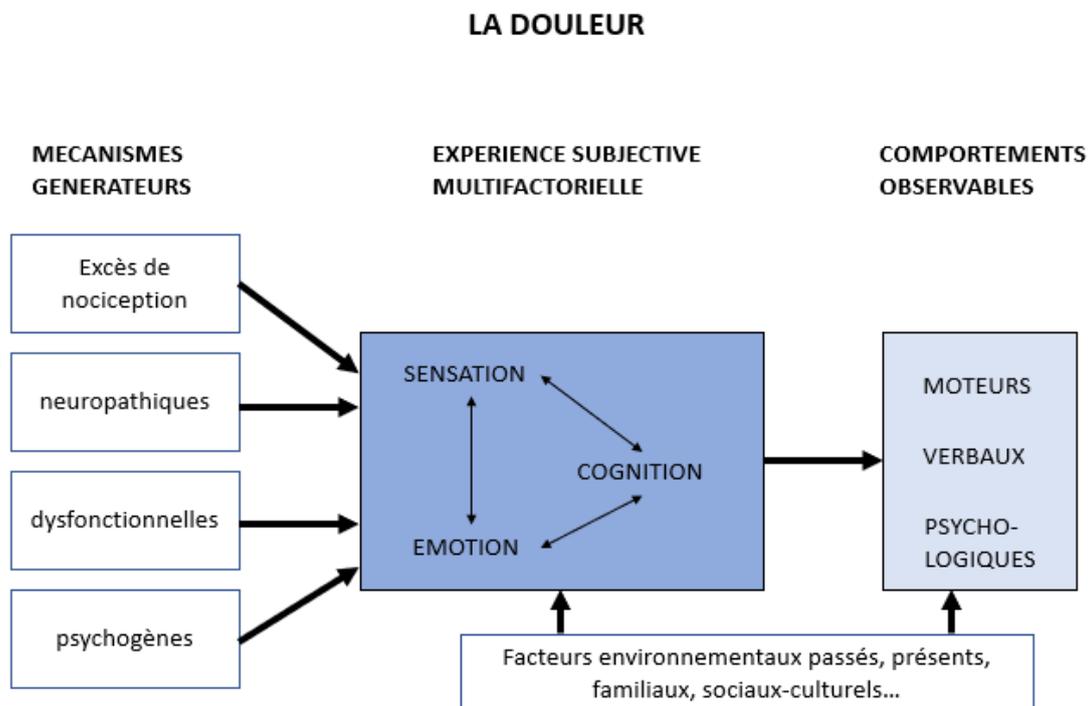


Figure 2 : L'environnement de la douleur<sup>2</sup>

<sup>2</sup> Cours magistraux du Pr Roussin

Il est possible de caractériser trois types de douleurs : la douleur aiguë, la douleur chronique et la douleur procédurale.

## **1. La douleur aiguë**

La douleur aiguë peut être considérée comme un signal d'alarme face à une agression, elle se manifeste lors d'une atteinte tissulaire brutale (exemple : brûlure, traumatisme, lésion inflammatoire...). La douleur aiguë est souvent associée à des manifestations neurovégétatives (sueurs, élévation de la pression artérielle, tachycardie) ainsi qu'à de l'anxiété. La finalité de ce type de douleur est d'informer l'organisme d'un danger pour son intégrité, dans le but de diminuer la cause et donc d'en limiter les conséquences. (32)

## **2. La douleur chronique**

Selon la Haute Autorité de Santé (HAS) la douleur chronique se définit comme un syndrome multidimensionnel exprimé par la personne qui en est atteinte. En France, selon l'Inserm, 30 % de la population adulte souffrirait de douleur chronique. (31) Les femmes semblent être plus touchées que les hommes, et la prévalence augmente avec l'âge.

Pour être qualifié de chronique, l'événement douloureux doit présenter plusieurs des caractéristiques suivantes :

- Persistance ou récurrence, qui dure au-delà de ce qui est habituel pour la cause initiale présumée, notamment si la douleur évolue depuis plus de 3 mois ;
- Réponse insuffisante au traitement ;
- Détérioration significative et progressive du fait de la douleur, des capacités fonctionnelles et relationnelles du patient dans ses activités de la vie quotidienne, au domicile comme au niveau scolaire ou professionnel.

Dans cette situation, la douleur perd sa finalité protectrice et devient pathologique, c'est une maladie à part entière.

La douleur chronique peut être causée par différents mécanismes neurophysiologiques :

- La douleur par excès de nociception, ou douleur inflammatoire. C'est une douleur qui peut être de type mécanique, donc liée à une stimulation persistante et excessive des récepteurs périphériques de la douleur (nocicepteurs). Elle peut aussi être de type inflammatoire donc liée aux phénomènes inflammatoires, par exemple les douleurs articulaires, les rhumatismes ;
- La douleur neuropathique est définie selon l'IASP comme une douleur liée à une lésion ou une maladie affectant le système somato-sensoriel. Ce type de douleur est caractéristique au niveau périphérique de la douleur de la neuropathie diabétique ou suite à un zona, au niveau central cela peut être lié à des lésions suite à un AVC ;
- Les douleurs mixtes associent une composante inflammatoire et une composante neuropathique, c'est le cas par exemple des douleurs cancéreuses.

### **3. La douleur procédurale**

La douleur procédurale est la douleur induite par les soins. La prévention de la douleur procédurale est quelque chose de primordial, elle peut être prévenue par une anesthésie locale injectable ou topique. La prise en charge de la douleur procédurale est un facteur clé de la réussite des soins.

Les anesthésiques locaux sont principalement utilisés pour prévenir la douleur procédurale et prévenir la survenue de douleurs aiguës. Les anesthésiques locaux sont de nos jours parfois utilisés pour la prise en charge de la douleur chronique, comme par exemple les emplâtres à la lidocaïne pour les douleurs neuropathiques liées au zona.

## **B. Mécanismes physiologiques**

### **1. La douleur somatique**

Le stimulus douloureux est créé suite à une agression mécanique, chimique ou thermique, et ceci au niveau des terminaisons nerveuses du premier neurone (**protoneurone**) situées au niveau de la peau, des muscles et des viscères, ce protoneurone est un nocicepteur. Le protoneurone peut également être activé par des substances dites **algogènes** qui sont libérées suite à une lésion tissulaire par un certain nombre de cellules. Les cellules lésées libèrent des ions H<sup>+</sup> ainsi que de l'ATP. Les plaquettes libèrent de la sérotonine, les mastocytes libèrent l'histamine, les macrophages libèrent eux le TNF- $\alpha$ , les leucocytes libèrent l'interleukine IL-6. Parmi les substances algogènes la phospholipase A2 et le facteur de croissance nerveux (NGF) sont également retrouvés. Les nocicepteurs peuvent libérer des neuromédiateurs ainsi que la substance P qui a une action vasodilatatrice et favorise la sécrétion d'histamine et de sérotonine sensibilisant les nocicepteurs voisins.

Trois types de fibres sensorielles afférentes (primaires) peuvent être distinguées en fonction de leur calibre et de leur myélinisation.

Deux types de fibres sont impliquées dans la nociception :

- Les **fibres A $\delta$**  sont peu myélinisées, de faible diamètre et conduisent l'influx nerveux à une vitesse moyenne. Elles transmettent une sensation douloureuse brève, tolérable, bien localisée, comparable à une piqûre. Pour les fibres A $\delta$ , au niveau cutané deux types de récepteurs sont majoritaires : les mécanorécepteurs et les thermorécepteurs qui sont sensibles aux températures < 10°C et > 45°C ;
- Les **fibres C**, sont de petit calibre et non myélinisées, elles conduisent l'influx nerveux lentement. Les fibres C sont le principal véhicule de la nociception. Elles transmettent une douleur sourde, mal localisée à type de brûlure prolongée et diffuse. (32) Les fibres C constituent 60 à 90 % des fibres afférentes cutanées et la quasi-totalité des fibres afférentes viscérales. (32)

Au sein des fibres C deux types de fibres se distinguent :

- o Les fibres sensorielles amyéliniques peptidergiques. Elles synthétisent la substance P et le calcitonin generelated peptide (CGRP), elles sont

sensibles au facteur de croissance nerve growth factor (NGF). Ces fibres sont à l'origine de l'inflammation neurogène.

- Les fibres sensorielles amyéliniques non-peptidergique. Elles n'expriment pas les peptides précédemment cités, elles expriment le proto-oncogène tyrosine-kinase (Trk) RET, également le glial derived neurotrophic factor (GDNF) et une sous-classe de récepteurs purinergiques (P2X3).

Ces deux sous-classes de fibres se projettent différemment dans la corne postérieure de la moelle épinière (I et Ilo pour les peptidergiques, et Iii pour les non-peptidergiques).

Ces deux types de fibres expliquent la sensation de double douleur : la première ressentie plutôt comme une piqûre, apparaissant rapidement et correspondant à l'activation des fibres A $\delta$  ; la seconde plus tardive, évocatrice d'une brûlure, correspondant à l'activation des fibres C.

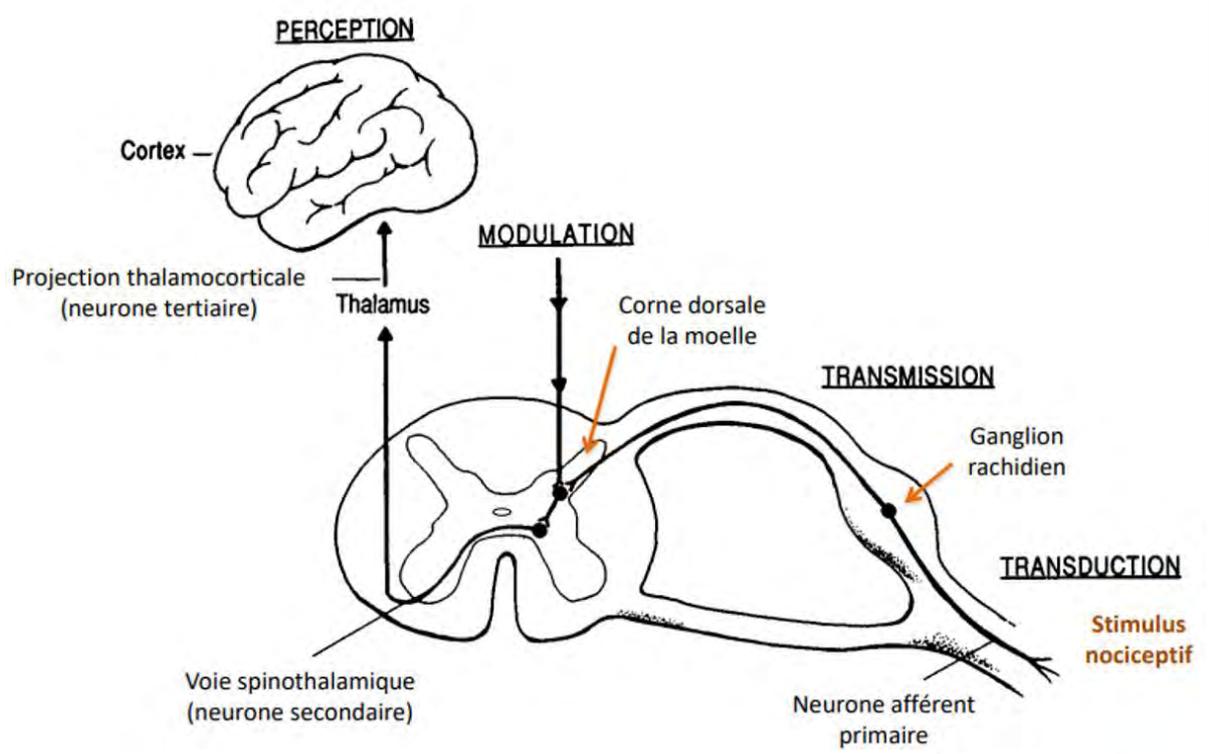
Il existe ensuite les fibres A $\beta$ , elles possèdent une importante gaine de myéline et conduisent rapidement l'influx nerveux. Elles sont impliquées dans les stimulations de faible intensité du type toucher, pression et véhiculent une sensation tactile non douloureuse. (32) Au niveau cutané, orofacial, y compris dans la pulpe dentaire, des nocicepteurs polymodaux A $\delta$  et C sont retrouvés. Au niveau articulaire et musculaire ce sont des récepteurs polymodaux aussi bien A $\delta$  que C qui sont retrouvés, cependant leur caractère nociceptif n'est pas établi. Quant au niveau viscéral, les fibres afférentes sont quasiment constituées dans leur quasi-totalité de fibres C.

La sensibilité au bloc anesthésique augmente avec la diminution du calibre des fibres, en effet, bien que le bloc de conduction induit par les anesthésiques locaux touche toutes les fibres, sensorielles, sensibles, motrices ou autonomes, les fibres les plus fines sont les plus sensibles à leurs actions. En premier lieu les fibres touchées par les anesthésiques locaux sont les fibres amyéliniques ou fibres C, et les fibres de petits calibres peu myélinisées de type A $\delta$ . Par conséquent les fibres de gros calibres fortement myélinisées seront moins affectées par l'anesthésie.

Le potentiel d'action remonte ensuite jusqu'à la corne postérieure de la moelle épinière au niveau de laquelle le protoneurone fera synapse avec le second neurone (**deutoneurone**). Les neurotransmetteurs qui permettent la transmission du signal à ce niveau-là sont la substance P, les neurokinines A et B et la bradykinine.

Le deutoneurone ira ensuite se projeter sur le thalamus qui sera responsable du ressenti brut de la douleur : il s'agit de la douleur protopathique. A ce niveau-là le deutoneurone formera également une synapse avec un troisième **neurone thalamo-cortical** qui ira se projeter au niveau du cortex, qui lui prendra en compte les souvenirs et l'affect de la personne.

Parallèlement à la transmission de la douleur, il existe une régulation des messages nociceptifs, des rétrocontrôles avec des voies inhibitrices descendantes via des neurones noradrénergiques et sérotoninergiques.



**Figure 3** : Transmission du message nociceptif (33)

Entre le message douloureux et la perception de la douleur, il existe une cascade électrique et chimique qui se divise en 4 étapes distinctes : transduction, transmission, modulation et perception.

La **transduction** correspond au codage du message sensoriel pour l'acheminement de l'information nociceptive vers la corne postérieure de la moelle épinière. La transduction est réalisée par des récepteurs canaux qui dépolarisent la terminaison libre des nocicepteurs, activant ainsi des canaux sodiques voltages dépendants. Ceci permet la génération et la propagation de potentiels d'action. Des potentiels d'action vont provoquer l'entrée de calcium au niveau de la terminaison

centrale du nocicepteur dans la corne postérieure de la moelle épinière. L'entrée de calcium permet la libération de nombreux neuromodulateurs dans la fente synaptique. Ceci permet également une modulation du signal nociceptif de type excitateur ou inhibiteur.

Lors de la **transmission**, le potentiel d'action chemine dans le nocicepteur jusqu'à la corne dorsale de la moelle où il sera transmis à un neurone de second ordre spinothalamique. Le neurone secondaire croise immédiatement dans la moelle en passant sous le canal de l'épendyme pour former la voie spinothalamique en position ventrolatérale de la moelle et conduit l'information jusqu'à différentes régions des complexes ventrobasal et centromédian du thalamus somatosensoriel où il fera un relais synaptique avec le neurone tertiaire.

Vient ensuite l'étape de **modulation**, qui correspond à l'ensemble des mécanismes par lesquels le message nerveux des nocicepteurs peut être modulé au niveau spinal mais aussi central. En particulier, il existe des contrôles inhibiteurs descendants issus du tronc cérébral qui s'exercent sur la transmission spinale des messages nociceptifs : après stimulation nociceptive périphérique, un contrôle inhibiteur diffus nociceptif provenant de nombreuses régions du tronc cérébral et mettant en jeu des voies noradrénergiques, sérotoninergiques et enképhalinergiques est mis en place.

La **perception** de la douleur est effective lorsque l'information nociceptive atteint le cerveau par les voies thalamocorticales. Le neurone tertiaire ou thalamocortical conduit ensuite les informations nociceptives vers différentes régions du cortex somatosensoriel et certaines structures limbiques.

## 2. La douleur viscérale

La douleur viscérale présente une particularité avec l'existence d'une double innervation par le système parasympathique. Les fibres afférentes seront de types A $\delta$  et C, il n'y a pas de fibres A $\beta$ . Ces fibres sont chimiosensitives, mécanosensitives et thermosensitives. Au sein des viscères, il existe deux classes de nocicepteurs, des **nocicepteurs à seuil d'activation bas** au niveau de la vessie, du colon et de l'estomac, et des **nocicepteurs à seuil d'activation élevé** que l'on retrouve au niveau des poumons, du cœur, des reins et de l'uretère.

### 3. La douleur orofaciale

La sensibilité cutanéomuqueuse orofaciale est médiée essentiellement par les trois branches du nerf trijumeau V : le nerf ophtalmique V1, le nerf maxillaire V2 et le nerf mandibulaire V3. Les fibres nociceptives de cette région sont les fibres A $\delta$  et C. Ces fibres nociceptives se projettent au niveau du tronc cérébral sur le complexe sensitif du trijumeau. Le noyau sensitif du trijumeau est divisé en deux : le noyau principal et le noyau spinal, lui-même subdivisé en trois sous-noyaux.

## II. Rappels sur l'anesthésie

### A. L'anesthésie générale

#### 1. Généralités

Durant une anesthésie générale, les potentiels d'action nociceptifs se propagent le long des neurones jusqu'au cerveau. Cependant, en raison de la dépression du système nerveux induite par les anesthésiques généraux, le patient ne peut pas réagir à cette stimulation, aucun mouvement n'est visible. Les fonctions vitales, telles que la pression artérielle, le rythme cardiaque et le rythme respiratoire peuvent eux répondre suite aux manipulations chirurgicales entraînant la formation de messages nociceptifs. Une élévation peut être observée lors de l'incision par exemple. Pour éviter cela, il est possible d'augmenter les concentrations d'anesthésique inhalé ou la dose d'anesthésique injectable, mais en augmentant ces doses le risque d'effets indésirables augmente de façon significative.

Il existe plusieurs stades d'anesthésie générale : le **stade I ou stade d'analgésie** qui est un stade sans amnésie, puis le **stade II d'excitation**, ensuite le **stade III de tolérance** qui est le stade chirurgical, et enfin le **stade IV d'asphyxie** qui est le stade toxique. (34)

## 2. Les anesthésiques généraux

Les anesthésiques généraux sont des médicaments qui ont la capacité d'induire une perte de conscience et qui entraînent une incapacité à percevoir la douleur. Les effets sont puissants sur le Système Nerveux Central (SNC) et sont observés dans un délai très rapide.

Dans le cas d'une anesthésie générale l'objectif est de mettre le patient dans un état qui permettra la chirurgie. Il faut donc que l'anesthésique entraîne une relaxation musculaire en inhibant les réflexes moteurs, une perte de conscience en inhibant la sensation douloureuse et une stabilisation végétative en inhibant les réflexes végétatifs et surtout une analgésie. L'objectif est de contrecarrer les effets provoqués par le stimulus douloureux.

Les anesthésiques généraux représentent une classe thérapeutique de très grande diversité chimique. Ce sont des médicaments à fenêtre thérapeutique étroite. On distingue les anesthésiques volatiles, gazeux et les non volatiles, non gazeux. (34)

- Anesthésiques volatiles :
  - o Gaz : protoxyde d'azote ;
  - o Ether oxyde : éther diéthylique ;
  - o Alcanes halogénés : halothane, isoflurane, enflurane, sévoflurane, desflurane.
- Anesthésiques non-volatiles :
  - o Barbituriques : thiopental, méthohéxital, pentobarbital ;
  - o Cyclohexanone : kétamine ;
  - o Phénol : propofol ;
  - o Butyrate : hydroxybutyrate NA ;
  - o Imidazolé : étomidate ;
  - o Benzodiazépines : midazolam, diazepam.

**Au niveau du SNC**, il est observé une perte de conscience contrôlée, une amnésie et une analgésie.

**Au niveau du système respiratoire**, une dépression du rythme et de l'amplitude respiratoire peut être observée. Les halothanes agissent sur les chémorécepteurs du glomus carotidien et le protoxyde d'azote sera le seul à stimuler la fréquence respiratoire.

**Au niveau du système cardiovasculaire**, une dépression du fonctionnement cardio-vasculaire ainsi qu'une « paralysie » des barorécepteurs et des boucles réflexes cardio-vasculaires sont observées. Les halothanes eux, auront une action directe sur le muscle cardiaque.

**Au niveau du système musculaire**, une dépression des mouvements et du tonus des muscles striés est attendue.

Concernant la pharmacocinétique, la disponibilité systémique sera immédiate quand l'anesthésique sera inhalé. Concernant la distribution, ces molécules vont aller dans les tissus (graisses et muscles) et constituer un réservoir d'anesthésique qui sera évacué au fur et à mesure. Leurs demi-vies sont rapides.

a) Effets indésirables des anesthésiques généraux.

Les effets indésirables attendus résultent de l'excès des effets recherchés, avec une dépression des différents systèmes et notamment du système respiratoire et cardiocirculatoire. Les effets indésirables des anesthésiques généraux sont différents par inhalation et par injection.

Pour la **voie inhalée** une dépression circulatoire et respiratoire, des frissons, des tremblements, des vomissements et des céphalées sont attendus. Certains effets indésirables sont spécifiques aux classes d'anesthésiques généraux :

- Pour les halothanes : l'atonie utérine et l'hépatotoxicité ;
- Concernant l'enflurane : les myokymies et les contractions tonico-cloniques ;
- Le methoxyflurane : l'insuffisance rénale à haut débit urinaire ;
- Le protoxyde d'azote augmente le volume des cavités aériennes des organes, l'agranulocytose, des symptômes neurologiques.

Concernant la **voie injectable** il est possible d'observer des dépressions respiratoires et cardiocirculatoires, des céphalées, des vertiges, des convulsions et des douleurs au site d'injection.

## **B. L'anesthésie locale**

### **1. Généralités**

L'anesthésie locale se définit comme une perte réversible de la sensibilité d'une partie du corps proche du site d'injection ou d'application sans perte de conscience. L'action des anesthésiques locaux est limitée à la région d'administration, elle peut être au point d'application/d'injection de l'anesthésique comme dans le cas de l'anesthésie topique, ou peut s'étendre à une région un peu plus vaste, on parlera d'anesthésie loco-régionale.

### **2. Anesthésie de surface ou anesthésie topique**

L'anesthésie de surface est appliquée le plus fréquemment sous forme de gel, crème ou de pommade. L'anesthésique topique peut être appliqué sur la peau ou les muqueuses. L'anesthésie topique est particulièrement utilisée lors de la pose de sondes urétrale, de fibroscopie bronchique ou gastrique. Elle est également utilisée en ophtalmologie, par exemple pour les chirurgies de la cataracte. Depuis une vingtaine d'années, des patchs d'anesthésiques locaux ont été développés, ils ont pour but d'anesthésier la peau avant une piqure, une ponction, un vaccin... Ces patchs sont particulièrement utilisés chez les enfants.

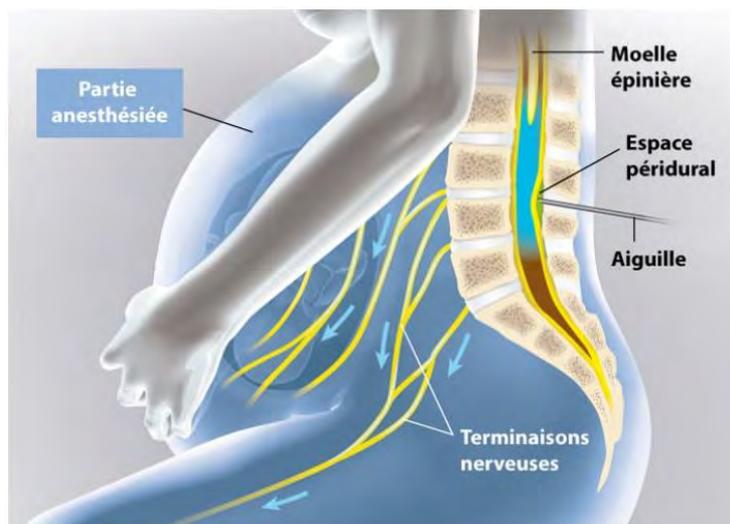
### **3. Anesthésie locale ou loco-régionale**

L'anesthésie locale est le plus fréquemment réalisée par infiltration : l'anesthésique est injecté dans un espace sous-cutané, sous-muqueux, musculo-aponévrotique ou dans une séreuse à proximité du ou des nerfs à anesthésier et donc du site opératoire.

L'anesthésie loco-régionale permet d'anesthésier une région plus importante que lors d'une anesthésie locale. Souvent lors d'une chirurgie, l'anesthésie est réalisée sur une zone plus importante que la zone chirurgicale concernée directement. Les anesthésies loco-régionales ne nécessitent pas une grande quantité d'anesthésique local pour une grande efficacité. Il existe plusieurs types d'anesthésies loco-régionales répartis dans deux grandes classes : les blocs centraux et les blocs périphériques.

Dans les blocs centraux il existe :

- La rachianesthésie, cela consiste à injecter un anesthésique local dans le liquide céphalo-rachidien. La rachianesthésie entraîne une anesthésie de la moitié inférieure du corps ;
- L'anesthésie épidurale ou périurale, consiste à injecter dans l'espace périural entre deux vertèbres lombaires. L'espace périural se situe entre les ligaments vertébraux et l'enveloppe nerveuse du canal rachidien. En fonction du plexus infiltré, il peut y avoir une anesthésie de la moitié inférieure du corps entièrement ou simplement de plusieurs métamères.



**Figure 4** : Représentation schématique d'une anesthésie périurale  
(27)

Dans les blocs périphériques :

- Les blocs tronculaires, qui consistent à infiltrer un tronc nerveux entraînant l'anesthésie de son territoire. Par exemple un bloc du nerf ulnaire entraîne une anesthésie sensitive de la partie médiale de la main, de la moitié interne du quatrième doigt et du cinquième doigt ;
- Les blocs plexiques, qui consistent à infiltrer un plexus pour obtenir une anesthésie d'une région entière. Par exemple, une infiltration du plexus brachial est réalisée, cela entraîne une anesthésie de tout le membre supérieur.

### **III. Les anesthésiques locaux**

#### **A. Généralités et caractéristiques chimiques**

Le premier anesthésique local identifié fut la cocaïne à la fin du 19<sup>ème</sup> siècle (35,36), mais en raison de sa toxicité et de son potentiel addictif un substitut synthétique de la cocaïne fut recherché. C'est ainsi que fut synthétisée la procaïne qui a été majoritairement utilisée pendant presque un demi-siècle. Les anesthésiques locaux ont révolutionné la chirurgie, en proposant une alternative à l'anesthésie générale pour maîtriser la douleur liée à la chirurgie. De nos jours les anesthésiques locaux les plus utilisés sont la lidocaïne, la bupivacaine et la tétracaine. (35,37)

Les indications thérapeutiques des anesthésiques locaux sont principalement l'odontostomatologie, la chirurgie des membres inférieurs et supérieurs, l'urologie, la gynécologie et l'obstétrique avec une anesthésie péridurale, la chirurgie esthétique et l'ophtalmologie. Les anesthésiques locaux peuvent parfois être utilisés en injection intra-veineuse (IV) pour les troubles du rythme.

Ils sont également parfois utilisés dans le cadre d'anesthésie générale combinées associant une anesthésie générale et une anesthésie loco-régionale au niveau du site opératoire. Cette technique a plusieurs avantages, elle permet de diminuer les besoins en agents anesthésiants peropératoires et en analgésiques et elle permet également de diminuer la profondeur de l'anesthésie générale diminuant ainsi le risque d'effets indésirables tout en permettant une rapidité au réveil et une analgésie de qualité. (38,39)

La durée d'action des anesthésiques locaux est en règle générale courte. En réalité, au sein des anesthésiques disponibles à ce jour il existe une très grande diversité au niveau des temps d'actions, ce temps varie également selon la formulation du médicament et la technique d'injection. Cette durée d'action est un des critères de choix principal dans la sélection de l'anesthésique local à utiliser. Le but est d'obtenir une anesthésie suffisante pour permettre de réaliser correctement et confortablement la procédure souhaitée, mais pas trop longue pour ne pas entraîner un temps de retour à la normale trop long. L'anesthésique local parfait devrait aussi :

- Être efficace à des doses faibles afin de ne jamais utiliser de doses potentiellement délétères ;

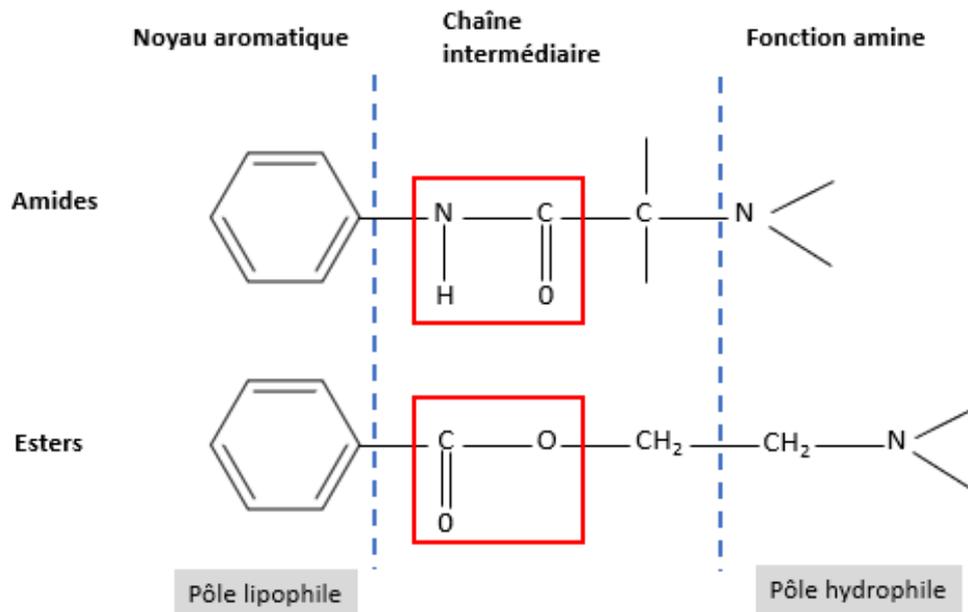
- Provoquer peu de réactions allergiques ;
- Être stable en solution et avoir une biotransformation facile dans le corps.

Les anesthésiques locaux peuvent tous agir au niveau systémique, même les anesthésiques locaux utilisés en topique. En effet, une partie de ces anesthésiques peut être absorbée et atteindre le système cardiovasculaire notamment. Ceci sera développé dans la Deuxième partie. (40,41)

## **B. Structures chimiques**

Contrairement aux anesthésiques généraux, il existe une analogie structurale très marquée au sein des anesthésiques locaux, ils représentent une classe pharmacothérapeutique très homogène. Il existe une relation structure-activité importante.

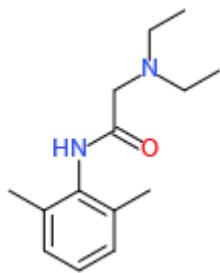
Les anesthésiques locaux sont composés d'une partie hydrophile et d'une partie hydrophobe. La partie hydrophile est un groupement aminé ionisable, le plus souvent c'est une amine tertiaire mais cela peut également être une amine secondaire. Cette partie hydrophile est reliée par une chaîne intermédiaire, ester ou amide, à un noyau aromatique, hydrophobe (Figure 5). (35) La chaîne intermédiaire ester ou amide détermine certaines propriétés pharmacologiques et permet de séparer les anesthésiques locaux en deux grandes familles : les esters et les amides. La métabolisation des esters et des amides sera également différente.



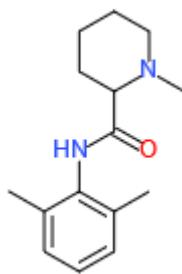
**Figure 5 :** Représentation schématique de la partie commune aux anesthésiques locaux de type amide et ester

Parmi les amides il existe la lidocaïne, la mépivacaïne, la prilocaïne, la bupivacaïne et la ropivacaïne, et pour les esters la cocaïne, la procaine, la tétracaïne et la chloroprocaine.

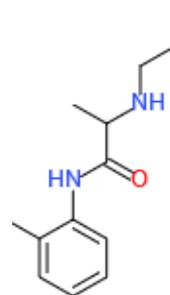
**Amides** Lidocaïne



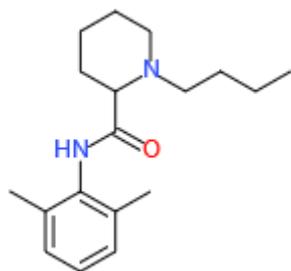
Mépipacaïne



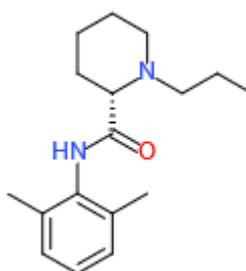
Prilocaïne



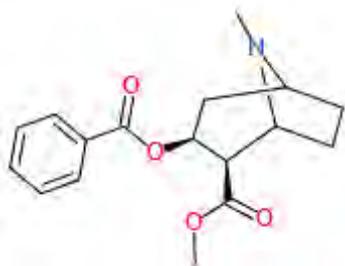
Bupivacaïne



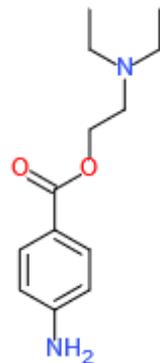
Ropivacaïne



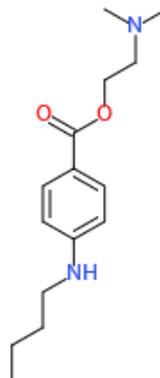
**Esters** Cocaïne



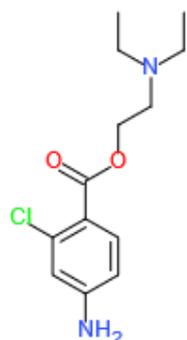
Procaïne



Tétracaïne



Chloroprocaine



**Figure 6** : Représentation schématique des anesthésiques locaux de types amides et esters

## C. Pharmacodynamie

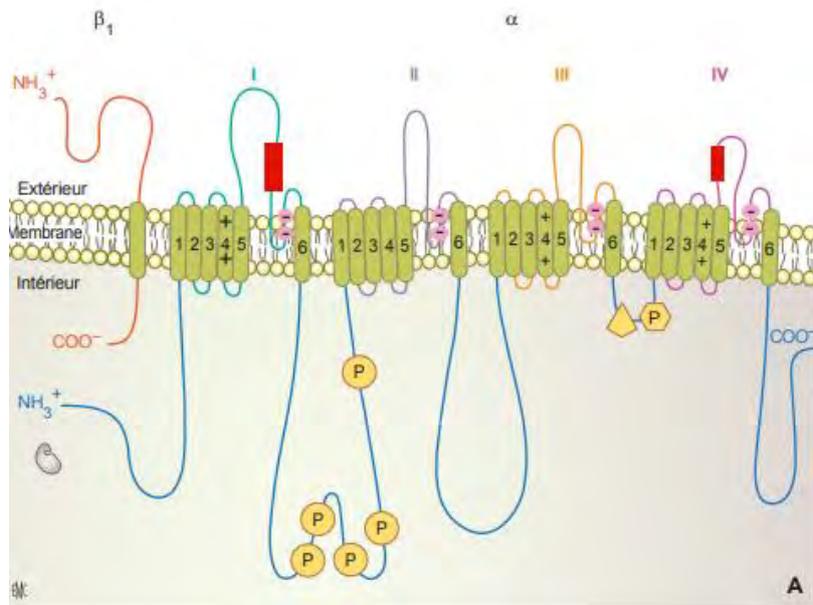
Concernant leurs mécanismes d'actions, les anesthésiques locaux bloquent les potentiels d'actions de toutes les membranes excitables, ils empêchent la genèse et la transmission de ces potentiels d'action. Ces médicaments ralentissent la vitesse de dépolarisation des fibres nerveuses et l'entrée du sodium. Ils bloquent de façon réversible les canaux sodiques voltage-dépendants. En effet, ils diminuent ou empêchent la forte augmentation transitoire de la perméabilité des membranes excitables au  $\text{Na}^+$  qui est normalement produite par une légère dépolarisation de la membrane. Les anesthésiques locaux stabilisent le canal dans l'état inactivé et retardent le retour à l'état de repos. Ils diminuent la propagation de l'influx nerveux.

Les anesthésiques locaux sont des petites molécules capables de se fixer sur un seul domaine, une seule hélice transmembranaire ce qui provoque le blocage de ce canal. Ces canaux permettent, lorsqu'ils sont ouverts, de faire entrer le  $\text{Na}^+$  et d'activer la fibre nerveuse. (42)

Les canaux  $\text{Na}^+$  sont des complexes de glycoprotéines formés de sous-unités  $\alpha$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\beta_3$ ,  $\beta_4$ . La sous-unité  $\alpha$ , est une large sous-unité du canal  $\text{Na}^+$ , elle est constituée de quatre domaines homologues (I, II, III et IV), chaque domaine est lui-même constitué de six domaines transmembranaires (S1 à S6) et une boucle de pore membranaire réentrant. Le pore transmembranaire sélectif  $\text{Na}^+$  de la chaîne réside dans le centre d'une structure presque symétrique formée par les autres domaines homologues.

L'action de l'anesthésique se développe progressivement dans le nerf, ainsi le seuil pour l'excitation électrique augmente progressivement lui aussi.

Il est intéressant de noter que ce mécanisme d'action est partagé avec d'autres médicaments comme certains antiarythmiques et anticonvulsivants. Ainsi, certains anesthésiques locaux ont des applications en cardiologie, notamment dans le traitement des troubles du rythme. Ceci permet aussi de comprendre que les anesthésiques locaux vont avoir des effets indésirables, parfois graves, au niveau du système nerveux central et du système cardiovasculaire.



**Figure 7 :** Représentation 3D d'un canal sodique  
(43)

Il existe une forte relation structure activité : l'hydrophobicité de la molécule augmente sa puissance et également sa durée d'action. En effet, le site d'action des anesthésiques locaux est hydrophobe, ainsi, l'affinité du récepteur pour l'anesthésique sera d'autant plus grande que l'anesthésique sera hydrophobe. Plus l'anesthésique local sera liposoluble, plus le délai d'action sera court et plus la durée d'action sera longue. Un anesthésique local liposoluble traversera plus efficacement la bicouche lipidique de la membrane neuronale et pourra se déposer le long de l'axoplasme. La taille de la chaîne intermédiaire influence la liposolubilité, plus la chaîne intermédiaire est longue, plus la molécule sera hydrosoluble. Ainsi, plus la chaîne intermédiaire est longue, plus l'anesthésique local est puissant. La bupivacaïne a une chaîne intermédiaire plus longue que la lidocaïne, elle est également trois à quatre fois plus puissante. Cependant, l'hydrophobicité augmente également le risque d'effets indésirables, l'index thérapeutique sera donc inversement proportionnel à la lipophilie.  
(35)

Il existe également une relation structure-activité en fonction de la taille de la molécule, ceci influencera sur le taux de dissociation. Les plus petites molécules pourront se libérer plus rapidement du site d'action.

Les anesthésiques locaux sont des bases faibles, au pH physiologique, l'anesthésique se trouve sous forme ionisée et non-ionisée. La proportion de ces deux formes dépend du pKa du médicament et du pH des liquides environnant du site

d'injection/d'application. Le pKa de la majorité des anesthésiques locaux se situe entre 7,5 et 9,0, ainsi au pH physiologique (7,4) la forme prédominante des anesthésiques locaux sera la forme ionisée cationique. (43)

La forme ionisée est la forme responsable de l'action anesthésiante, c'est la forme la plus active au niveau du site récepteur, la forme non-ionisée a elle une importance capitale car elle permet de traverser les membranes cellulaires et d'accéder jusqu'au site d'action. (37,44) Plus le pKa est bas, plus la fraction non-ionisée est présente pour un pH donné et donc plus le délai d'action est rapide. Au contraire lorsque le pH du milieu est bas c'est la fraction ionisée qui prédomine et la fraction non-ionisée est moindre. Dans cette situation, l'anesthésique local est moins disponible pour traverser la bicouche lipidique et atteindre les canaux sodiques voltages-dépendants. C'est ce qui est observé en odontologie en cas d'injection de l'anesthésique local dans une zone infectée et/ou inflammée. En effet, les tissus infectés et inflammés ont un pH extracellulaire bas ce qui entraîne une très faible proportion d'anesthésique sous forme non-ionisée pour diffuser dans la cellule. (37,44)

Attention cependant en cas d'injections répétées, l'anesthésique perdra en efficacité en raison d'une acidose extracellulaire locale. Les anesthésiques locaux sont injectés à un pH compris entre 4 et 6, suite à de multiples injections les capacités de tampon locale vont s'épuiser et une acidose extracellulaire apparaîtra. (37)

Les deux formes, ionisées ou non, ont donc une importance capitale pour l'action des anesthésiques locaux. Les anesthésiques locaux sont le plus souvent disponibles sous forme de sels afin d'augmenter la stabilité et de garantir la stabilité. (37,44)

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est directement lié à la durée d'action, les molécules fortement liées aux protéines plasmatiques auront en règle générale une plus longue durée d'action.

Bien que la durée d'action des anesthésiques locaux soit proportionnelle au temps de contact avec le nerf, les anesthésiques locaux peuvent être à plus ou moins longue durée d'action. La tétracaïne, la bupivacaïne, la ropivacaïne et l'éthidocaïne sont des médicaments à longue durée d'action, la lidocaïne et la mépivacaïne à durée d'action intermédiaire tandis que la procaine et la chloroprocaine à brève durée d'action. (37)

Pour augmenter ce temps d'action, un vasoconstricteur, l'adrénaline, peut être ajouté à l'anesthésique local. Ce vasoconstricteur a deux objectifs, à la fois diminuer le taux d'absorption pour permettre à l'anesthésique local d'agir au lieu d'action désiré, et également diminuer le risque d'effets indésirables systémiques. L'utilisation du vasoconstricteur est à prendre en considération car il existe une possibilité d'absorption systémique pouvant entraîner des effets indésirables. Le vasoconstricteur peut également entraîner des effets indésirables locaux de type œdème tissulaire ou nécrose.

## **D. Pharmacocinétique**

La durée de l'anesthésie se quantifie en minutes, c'est un effet local qui est recherché. Pour maintenir l'anesthésique le plus longtemps possible dans la zone d'injection, un vasoconstricteur peut être utilisé, le plus souvent l'adrénaline, ceci diminue considérablement le taux d'absorption. La bupivacaïne a une longue durée d'action, le délai d'action est lui aussi plutôt long (autour de 6 à 10min), la mépivacaïne 3 % a une courte durée d'action.

Les anesthésiques locaux injectés agissent sur les vaisseaux à proximité du site d'injection. La plupart entraînent une vasodilatation plus ou moins importante au site d'injection, cependant certains peuvent entraîner, à l'inverse, une vasoconstriction, c'est le cas de la cocaïne qui dans un premier temps produit une vasodilatation suivie par une importante et longue vasoconstriction. La vasodilatation augmente la perfusion du site entraînant une augmentation du taux d'absorption de l'anesthésique local dans le système cardiovasculaire ce qui amplifie sa redistribution, et peut donc accroître les taux plasmatiques d'anesthésique local et ainsi augmenter le risque de surdosage. Cette vasodilatation engendre également une diminution de la force et de la durée de l'anesthésie car l'anesthésique local diffuse rapidement ailleurs. Des saignements plus importants peuvent survenir. L'utilisation de vasoconstricteur sera donc intéressante pour limiter le passage systémique et limiter le risque de surdosage. L'usage d'un vasoconstricteur permet de maintenir la concentration en anesthésique local la plus élevée possible au site d'injection et d'augmenter la durée d'action des anesthésiques. Le vasoconstricteur permet la diminution des saignements au site d'administration, cela peut s'avérer très utile pour garder un champ opératoire propre dans les chirurgies dentaires par exemple. La procaïne semble être la plus vasodilatatrice, selon certains

auteurs, lors de chirurgie des doigts ou des orteils, en cas de vasoconstriction périphérique suite à l'injection intra-artérielle accidentelle d'un anesthésique local avec vasoconstricteur, la procaïne pourra être utilisée pour rétablir une vasodilatation correcte. (45)

La concentration systémique atteinte après l'injection d'un anesthésique local repose sur différentes variables : le lieu et la technique d'injection, ainsi que la dose et la vitesse d'injection. (44) La demi-vie des anesthésiques locaux est très variable, mais en règle générale courte.

## 1. **Absorption**

**Par voie systémique**, l'anesthésique local diffuse à l'ensemble de l'organisme. Les organes les plus perfusés sont les premières cibles (cerveau, foie, reins, poumons, rate...). Les muscles squelettiques qui ne sont pas autant perfusés, contiennent pourtant le pourcentage le plus élevé d'anesthésique local car ils représentent la masse la plus importante du corps. (45) Les anesthésiques locaux en IV peuvent être utilisés dans certaines circonstances pour traiter des arythmies ventriculaires. Mais l'injection IV, surtout lorsqu'elle est rapide, est responsable d'effets indésirables systémiques potentiellement graves. Cette technique, peu fréquemment utilisée, doit être mise en application uniquement lorsque le bénéfice dépasse clairement le risque d'effets indésirables. (45)

**Par voie orale**, les anesthésiques locaux sont très peu absorbés, à l'exception de la cocaïne. Ils présentent un effet de premier passage hépatique important. La lidocaïne en particulier a une biodisponibilité par voie orale très faible, en effet 72 % de la dose est transformée en métabolite inactif dans le foie. Ceci a limité son usage en tant qu'antiarythmique. (45)

**Par voie topique**, les anesthésiques locaux sont absorbés à des taux différents selon le tissu d'application. Lors d'une application sur la muqueuse trachéale, l'absorption est presque aussi rapide que lors d'une injection IV, pour la muqueuse pharyngale l'absorption est un peu plus lente. (45)

## 2. Métabolisation

De grandes différences de métabolisation existent entre les esters et les amides.

Les esters sont hydrolysés par les pseudo-cholinestérasas plasmatiques. Le taux d'hydrolyse de chaque anesthésique local varie grandement, ce taux a un impact sur l'action systémique de l'anesthésique. La chloroprocaine est l'ester connu le plus rapidement hydrolysé, elle aura une faible toxicité, contrairement à la tétracaïne qui est hydrolysée beaucoup plus lentement (16 fois plus lentement), cette dernière est beaucoup plus toxique. (35,44,45) Certains anesthésiques locaux de type ester, comme la procaine, donnent de l'acide para-amino benzoïque (PABA) et de l'alcool diéthylamine après hydrolyse, le PABA est éliminé sous forme inchangée dans les urines, l'alcool diéthylamine subira une biotransformation avant élimination. Cette étape est importante car dans le cas d'allergie aux anesthésiques de type esters, en réalité l'allergie n'est que rarement dû à la molécule mère (par exemple la procaine) mais plutôt au métabolite PABA. Il est également important de noter qu'un nombre non négligeable de personnes possèdent une forme atypique de pseudo-cholinestérase, de ce fait, l'hydrolyse de l'anesthésique est impossible. Ceci entraîne un taux sanguin d'anesthésique local élevé et augmente le risque de développer des effets indésirables. En cas d'injection de l'anesthésique local dans le liquide spinal, il faut savoir que le liquide spinal ne contient que très peu voir aucune estérase, ainsi, une injection intratéchale peut persister jusqu'à ce que l'anesthésique local soit dans la circulation générale.

Concernant la métabolisation des amides, elle est plus complexe que celle des esters. Le premier site de biotransformation des anesthésiques locaux de type amides est le foie via le cytochrome P450, la réaction initiale comprend une N-dealkylation suivie d'une hydrolyse consécutive. (43) La fonction et la perfusion hépatique influence donc grandement le taux de biotransformation des anesthésiques locaux de type amide, un peu moins pour l'articaïne. Pour la lidocaïne, par exemple, environ 70 % de la dose injectée est biotransformée dans le foie des patients.

Par conséquent, l'utilisation chez les patients atteints de pathologies hépatiques sévères requière des précautions. Les patients ayant un flux sanguin hépatique inférieur à la normale, comme c'est le cas lors d'insuffisance cardiaque congestive par exemple, ou ayant des fonctions hépatiques diminuées, ce qui est retrouvé chez les patients cirrhotiques, ne sont pas en mesure de biotransformer l'amide à un taux

normal. (45) Cette biotransformation diminuée pourrait entraîner un risque accru d'effets indésirables.

L'articaïne, qui est une molécule hybride contenant à la fois les caractéristiques amide et ester est métabolisée à la fois dans le sang et dans le foie. Ceci lui permet d'avoir une demi-vie plus courte que les autres anesthésiques de son groupe.

Les produits de biotransformation de ces médicaments peuvent parfois avoir une activité clinique significative en cas d'accumulation dans le sang, ce qui peut être le cas en présence d'insuffisance rénale ou cardiaque. C'est ce qui est observé par exemple lors de la survenue de méthémoglobinémie chez des patients ayant reçu de la prilocaïne. En effet, dans cette situation, ce n'est pas la molécule mère (la prilocaïne) qui est responsable de cet effet mais un de ses métabolites, l'orthotoluidine, qui est méthémoglobinisante. Quand les taux de méthémoglobine atteignent plus de 1-2 % dans le sang, une méthémoglobinémie clinique se manifeste. (45) Un autre exemple est celui de deux métabolites de la lidocaïne : la monoethylglycinexylidide et la glycine xylidide qui ont une action sédatrice contrairement à la molécule mère, la lidocaïne. (45)

L'insuffisance hépatique (Stades de l'American Society of Anesthesiologists Physical Status classification system [ASA] 4 à 5) et l'insuffisance cardiaque de stade 4 à 5 selon l'ASA représentent des contre-indications relatives à l'administration d'anesthésiques locaux de type amide.

Les anesthésiques locaux de type amide sont fortement liés aux protéines plasmatiques, de l'ordre de 55 à 95 %, particulièrement à l' $\alpha$ 1-acid glycoprotéine. Il est important de noter que beaucoup de facteurs peuvent augmenter le taux de cette glycoprotéine, entraînant ainsi un changement de la quantité d'anesthésique local délivrée au foie pour métabolisme et ainsi influencer les effets systémiques. (44) L'âge est un facteur de modification du taux de glycoprotéine, notamment chez les nouveau-nés, une relative déficience en protéine plasmatique pouvant lier l'anesthésique local est remarquée, les nouveau-nés sont donc plus sensibles aux effets indésirables des anesthésiques locaux.

La toxicité des anesthésiques locaux est due à la fraction libre non-liée aux protéines plasmatiques, ainsi, la liaison de l'anesthésique aux protéines au niveau du sérum et des tissus diminue le risque d'effets indésirables. Le devenir métabolique des anesthésiques locaux est directement corrélé avec la survenue d'effets indésirables.

### 3. Elimination

Les reins sont les premiers organes excrétoires pour les anesthésiques locaux et les métabolites. Un pourcentage de la dose d'anesthésique local injecté se retrouvera sous forme inchangée dans les urines. Pour les esters, le pourcentage sera très faible car les molécules mères sont hydrolysées presque complètement dans le plasma en amont. La forme inchangée dans les urines reste faible mais est plus importante pour les amides que pour les esters.

L'élimination rénale des molécules mères ainsi que de certains métabolites est à prendre en considération chez les patients atteints d'une insuffisance rénale significative, comme par exemple les patients dialysés. Cela peut représenter une contre-indication relative.

**DEUXIEME PARTIE**  
**Données de la littérature**

## **I. Généralités**

Les anesthésiques locaux sont de très vieux médicaments, sûrs d'utilisation. Cependant, bien que les anesthésiques locaux soient utilisés, comme leur nom l'indique, de façon locale, ils peuvent entraîner des effets indésirables systémiques. Ils sont rares si l'anesthésique est utilisé selon une méthode appropriée et un dosage correct, mais ils sont tout de même à prendre en considération. Les anesthésiques locaux peuvent être injectés selon plusieurs méthodes, mais certains peuvent également être utilisés en topique sous forme de pommade, crème ou de patch. Les anesthésiques topiques peuvent également entraîner des effets indésirables.

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés font suite à une utilisation d'une dose trop importante d'anesthésique, on est en situation d'overdose. Une méthode décrite par certains auteurs, pour reverser le surdosage en anesthésiques locaux, est l'utilisation d'émulsion lipidique intraveineuse. (35,46,47)

## **II. Méthodologie de recherche bibliographique**

La recherche bibliographique a été réalisée sur PubMed à l'aide des termes MESH suivants : Anesthetics, Local/adverse effect ; drug related side effects and adverse reactions ; Pharmacovigilance ; Anesthesia, local ; Lidocaine/adverse effect ; Anesthetics, Local [Pharmacological Action] ; Amide local an\*esthetic ; Ester local an\*esthetic ; Prilocaine ; Bupivacaïne ; Tetracaine ; Bupivacaïne ; Oxybuprocaine ; Mepivacaine ; Procaine. Toutes les publications pertinentes publiées jusqu'à Octobre 2019, en lien avec les effets indésirables des anesthésiques locaux ont été analysées.

## **III. Effets indésirables les plus fréquemment décrits dans la littérature**

Concernant les anesthésiques locaux, la majorité des effets indésirables décrits dans la littérature sont des manifestations suite à un surdosage relatif ou absolu en anesthésique local amenant à une augmentation des concentrations sanguines.

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté après l'utilisation d'anesthésiques locaux est la somnolence. Selon Fuzier *et al.* 2010 (47) les effets neurologiques, plus particulièrement les convulsions et les effets cardiovasculaires, en particulier les arrêts cardiaques, représentent les effets indésirables critiques les plus fréquents aussi bien dans la population âgée que chez les jeunes adultes. Selon cette même étude entre 1995 et 2006, les effets indésirables les plus rapportés dans la base nationale de pharmacovigilance sont les manques d'efficacité, les convulsions, les arrêts cardiaques et les réactions anaphylactiques. (47)

### **A. Effets indésirables liés à un surdosage**

Le surdosage peut être dû à une dose injectée trop importante, une injection intravasculaire accidentelle, une injection trop rapide ou des injections répétées. (47,48)

L'injection de l'anesthésique ne doit pas avoir lieu dans un site inflammé ou infecté. En effet, le pH d'une solution d'anesthésique locale ainsi que le pH du tissu dans lequel est injectée la solution influencent son action de blocage nerveux. L'acidification des tissus diminue l'efficacité de l'anesthésique locale. Le processus inflammatoire génère des produits acides (pH du tissu normal : 7,4 ; pH de la zone enflammée : 5 à 6), de ce fait, l'anesthésie est insuffisante lorsque des anesthésiques locaux sont injectés dans des zones enflammées ou infectées. Mais surtout, l'injection dans les tissus enflammés ou infectés peut entraîner une absorption plus rapide et une diffusion systémique plus importante ce qui peut entraîner les effets indésirables correspondants. (49)

Les symptômes d'une concentration élevée en anesthésique dans le sang sont liés à l'extension directe des actions pharmacologiques normales du médicament dans ses organes cibles. Les effets indésirables sont dose-dépendant ; plus le volume d'anesthésique local injecté est important, plus le nombre de milligrammes injectés et donc le taux sanguin circulant en produit qui en résulte est élevé. Le surdosage en anesthésiques locaux commence classiquement par une phase d'excitation du SNC qui peut être brève voire inexistante, suivi par des manifestations vasculaires et enfin par des manifestations cardiaques avec des signes tels que l'hypotension, la bradycardie, l'arythmie et l'arrêt cardiaque. (50,51)

Si l'anesthésique local n'est pas associé à un vasoconstricteur, le risque de passage dans la circulation systémique et donc d'effets indésirables systémiques est plus grand. Cependant, l'adrénaline contenue dans le produit peut elle aussi causer des désordres cardiaques, notamment en cas d'injection intravasculaire. L'adrénaline ne passe pas la barrière encéphalique, ainsi, ces effets centraux seront largement une réponse somatique. (48,50,52)

## **B. Effets indésirables du système nerveux central**

Les anesthésiques locaux, après absorption, peuvent entraîner une stimulation du système nerveux central responsable d'agitations et de tremblements pouvant évoluer en convulsions. La stimulation du SNC est suivie d'une dépression de ce même système, ces effets sont le plus souvent dus à une dépression de l'activité neuronale. (35,45)

Lors de la phase de stimulation du SNC, des symptômes pré-convulsifs peuvent apparaître incluant agitations, tremblements, contractions et raideurs musculaires, sensation générale de mal être ou malaises. Des acouphènes et des troubles visuels peuvent également être observés. Ces manifestations durant l'injection de l'anesthésique sont un signe d'alerte et l'injection doit être stoppée immédiatement. Si l'augmentation des taux plasmatiques continue, une activité musculaire non contrôlée peut survenir, amenant à des crises tonico-cloniques généralisées et une perte de connaissance. Les crises épileptiques peuvent durer de quelques secondes à plusieurs minutes, en raison d'une activité musculaire accrue et d'une ventilation insuffisante, elles peuvent rapidement conduire à l'hypoxie et à l'hypercapnie. Dans les cas graves, un arrêt respiratoire peut survenir. (48,51,53–55) De manière générale, concernant l'activité convulsive, la durée est proportionnelle au taux d'anesthésique local dans le sang et est inversement proportionnelle à la pression partielle en CO<sub>2</sub>. (45) Avec la lidocaïne, à une pCO<sub>2</sub> normale, les convulsions apparaissent autour de 7.5-10 µg/ml, par contre si le taux en CO<sub>2</sub> augmente, le taux sanguin en anesthésique local provoquant des convulsions sera plus bas et la durée des convulsions augmentera.

Les effets des anesthésiques locaux sur le système nerveux central peuvent être importants et graves, mais ces situations s'observent le plus souvent dans le cas d'injection intravasculaire accidentelle, de dose trop élevée ou d'injection dans une

zone infectée ou inflammée. Dans le cadre d'une utilisation normale des anesthésiques locaux, les effets indésirables d'une telle gravité sont rares.

Les effets indésirables touchant le système nerveux central seront souvent les premiers signes en cas de surdosage aux anesthésiques locaux. (45) Une sédation peut être observée à la place des signes excitateurs. Une sédation ou des signes d'excitation sont observés dans les 5 à 10 premières minutes suivant l'injection de l'anesthésique local, cela doit alerter le praticien d'un possible taux trop élevé d'anesthésique local dans le sang, ainsi des effets indésirables plus sérieux peuvent être évités. (45) La phase d'excitation du SNC peut ne pas être présente ou être seulement très brève, dans certains cas une administration systémique rapide peut entraîner la mort sans que la phase de stimulation n'ait été observée. (35)

Bien que les anesthésiques locaux aient une très forte homogénéité de structure, certains effets indésirables sont observés spécifiquement ou plus fréquemment avec un médicament qu'un autre. Ainsi, la lidocaïne peut entraîner la survenue d'une dysphorie, d'euphorie, de contractions musculaires et d'une perte de connaissance précédée uniquement par des signes de sédation. (35,45) Il semblerait que les effets toxiques de la lidocaïne soient observés à partir de concentration de 4.5-5µg/ml mais les convulsions ne seraient observées qu'à partir de 7-8µg/ml. La cocaïne quant à elle semble avoir des effets plus importants sur le comportement et l'humeur que les autres anesthésiques locaux.

### **C. Effets indésirables du système cardiovasculaire**

Le système cardiovasculaire est moins sensible à l'action des anesthésiques locaux que le système nerveux central. En effet, les réactions cardiovasculaires indésirables se produisent à des taux plasmatiques plus élevés que ceux induisant des effets indésirables au niveau du SNC et sont donc généralement précédées par les symptômes d'une neurotoxicité. Les réactions cardio-vasculaires peuvent être provoquées soit par l'adjonction d'un vasoconstricteur à la solution anesthésique, soit par l'anesthésique lui-même, particulièrement à haute dose. (48,50,56)

Il est important de noter que les anesthésiques locaux sont des antiarythmiques de la classe I (inhibition du courant sodique lors de la phase de dépolarisation). Ils sont aussi de puissants inotropes négatifs (effet anticalcique, inhibition du métabolisme

énergétique de la cellule myocardique). De nombreux facteurs aggravent ces effets : hypoxie, hypercapnie, acidose, hyperkaliémie, hyponatrémie, hypothermie, grossesse,  $\beta$ -bloquants, inhibiteurs calciques, antidépresseurs tricycliques.

Après une absorption systémique, le premier site d'action des anesthésiques locaux est le myocarde, où ils entraînent une diminution de l'excitabilité électrique, du taux de conduction et de la force de contraction. (35,45)

De même que leurs actions sur les nerfs périphériques, les anesthésiques locaux lorsqu'ils se retrouvent dans la circulation systémique vont agir sur les membranes des cellules excitables et ainsi entraîner une diminution du seuil de plusieurs phases de dépolarisation du myocarde. Aucune modification du potentiel de repos de membrane, et pas non plus de changement significatif sur la prolongation des phases de repolarisation. (45) Dans ce cadre-là, une excitation cardiaque et une diminution de la conduction ont lieu, ceci se manifeste par des palpitations, une tachycardie, une arythmie. Si le taux plasmatique continue d'augmenter une vasodilatation massive peut avoir lieu et entraîner une hypotension artérielle et une bradycardie, avec un risque d'arrêt cardiaque. (48,50,56) Limiter la dose totale d'anesthésiques locaux, réaliser une injection lente et répéter l'aspiration du sang au moment de l'injection semble limiter le risque d'arrêt cardiaque. (47)

A dose non-excessive, il est possible d'observer une légère augmentation de la pression sanguine qui a lieu en raison d'une augmentation du débit cardiaque et du rythme cardiaque suite à l'augmentation de l'activité sympathique entre autres.

Les anesthésiques locaux agissent également sur le réseau vasculaire périphérique où ils entraînent une vasodilatation qui contribuera à l'hypotension observée avec l'administration de doses importantes. (44,45) Tous les anesthésiques locaux produisent une vasodilatation périphérique à l'exception de la cocaïne qui à l'inverse produit une vasoconstriction. L'effet premier des anesthésiques locaux sur la pression sanguine est l'hypotension due à la dépression directe du myocarde et à la relaxation des muscles lisses de la paroi des vaisseaux. Si la dose est un peu augmentée, une hypotension moyenne peut être observée suite à l'action directe des anesthésiques locaux sur les muscles lisses des parois vasculaires. Lorsque la dose toxique est atteinte, une hypotension profonde est provoquée par la diminution de la contractilité du myocarde, du débit cardiaque et de la résistance périphérique. En cas de dose létale, la mort peut être entraînée par collapsus cardiovasculaire. Ce collapsus

fait suite à une vasodilatation périphérique massive et une diminution de la contractilité du myocarde et du rythme cardiaque.

A l'image des troubles du SNC, certains effets indésirables sont plus fréquemment rencontrés avec certains produits que d'autres. C'est le cas pour la tachycardie et la fibrillation ventriculaire, plus fréquemment observées avec la bupivacaïne. De même, la lidocaïne possède des effets antiarythmiques plus marqués. Un article de littérature intéressant rapporte deux cas de manifestations cardiaques après surdosage de crème anesthésiante à base de lidocaïne et de prilocaïne, les deux femmes ont présenté des palpitations. (57)

En conclusion, les effets indésirables de type troubles cardiovasculaires ne sont généralement observés qu'en cas de forte absorption systémique, comme dans le cas d'une injection intravasculaire accidentelle et apparaissent chronologiquement après les troubles du système nerveux central. Cependant, il est possible dans de rares occasions, que des doses plutôt faibles d'anesthésiques locaux entraînent un collapsus cardiovasculaire entraînant un décès.

#### **D. Hypersensibilité, réactions allergiques**

Les allergies et réactions d'hypersensibilité sont rares avec les anesthésiques locaux. Il semblerait que les anesthésiques locaux de types esters soient plus fréquemment incriminés dans des réactions de type allergique que les anesthésiques de type amides. (35,58–61) Cette plus grande prévalence de réactions allergiques avec les esters est causée par un métabolite PABA. Les amides eux ne passent pas par ce métabolite, mais attention, certains conservateurs utilisés pour les amides, tel que le méthylparabène, sont eux métabolisés en PABA. Ainsi, si un patient est allergique aux anesthésiques de type esters, il sera préférable de lui administrer un anesthésique de type amide sans conservateur. (11, 36) De même, dans le cas de l'usage d'un anesthésique local associé à un vasoconstricteur, des sulfites sont fréquemment ajoutés en tant qu'antioxydants pour le vasoconstricteur, cependant ces sulfites ont un potentiel allergène important. (35)

Théoriquement, il n'existe pas de réactions croisées entre les anesthésiques locaux de type amide et ceux de type ester. (63) Cependant, de rares cas de réactions croisées entre deux anesthésiques locaux de même classe sont retrouvés dans la littérature. Dans une étude de 2005, conduite par Gunera-Saad et ses collègues, un cas de réaction croisée entre la lidocaïne et la mépivacaïne a été rapporté. (63) De même, une analyse de la base de données de pharmacovigilance française et de la base de données GERAP (Groupe d'Etudes des Réactions Anaphylactoïdes Peranesthésiques) réalisée sur une période de 11 ans de 1995 à 2006 a mis en évidence six cas de réactions croisées parmi les seize cas d'allergies avec des anesthésiques locaux. Ces six cas rapportent des réactions croisées entre anesthésiques locaux de type amides dont quatre sont décrits comme des réactions allergiques de type I. Dans tous les cas, les réactions croisées ont été observées entre la lidocaïne et la mépivacaïne. (61) Ceci confirme les travaux de Nettis et son équipe qui ont observé des cas de réactions croisées entre la bupivacaïne et la mépivacaïne. Il semblerait que l'articaïne, elle, ne soit pas responsable de réactions croisées, une des explications réside dans le fait que bien qu'elle soit considérée comme un amide elle possède un anneau thiophène alors que les autres anesthésiques de la classe des amides ont un cycle phényl méthylé. (64) Une publication de 2018 a rapporté un cas d'hypersensibilité retardée à l'articaïne avec une réaction croisée avec la bupivacaïne et la lidocaïne mais aucune réaction indésirable avec la mépivacaïne. Aucun autre cas de réaction croisée avec l'articaïne n'avait été rapporté jusque-là, ainsi, les auteurs n'excluent pas un patch test faux positif pour la réaction à la lidocaïne et la bupivacaïne. (65) En raison de la rareté des réactions allergiques les réactions croisées au sein de cette classe sont mal connues. (61)

L'hypersensibilité aux anesthésiques locaux se manifeste classiquement par une dermatite allergique ou une crise d'asthme typique, mais de nombreux autres effets indésirables peuvent être observés tel que de la fièvre, un angioœdème, une photosensibilité, une anaphylaxie... (35)

Il est important de distinguer une vraie réaction allergique des effets indésirables résultant d'un surdosage en anesthésiques locaux. Dans le cas d'un surdosage, les effets indésirables qui se manifestent sont reliés directement à l'effet pharmacologique du médicament tandis que les manifestations allergiques sont produites par une exagération de la réponse du système immunitaire du patient. De plus, comme son nom l'indique, dans le cas d'un surdosage en anesthésique local, la

dose d'anesthésique local est très importante, tandis que lors de réaction allergique, même une petite quantité de produit peut entraîner des effets indésirables importants. Les effets indésirables en cas de surdosage sont doses dépendants, leur sévérité est directement liée aux taux sanguins en anesthésiques alors que pour les réactions allergiques non.

## **E. Troubles respiratoires**

Les anesthésiques locaux sont des dépresseurs du système respiratoire, il est important de prendre cela en considération, notamment lors de l'administration concomitante de sédatifs ou d'opioïdes avec lesquels des effets dépresseurs pourraient être additifs et entraîner des effets indésirables importants. (44)

A faible dose, les anesthésiques locaux ont une action de relaxation du muscle lisse bronchique, à des doses élevées, ils peuvent entraîner une dépression respiratoire pouvant aller jusqu'à l'arrêt respiratoire si les doses d'anesthésiques locaux sont importantes. (45)

En cas de surdosage aux anesthésiques locaux, les effets sur le système respiratoire apparaissent généralement à des doses supérieures à celles induisant des effets indésirables sur le système nerveux central. (45)

## **F. Autres effets indésirables**

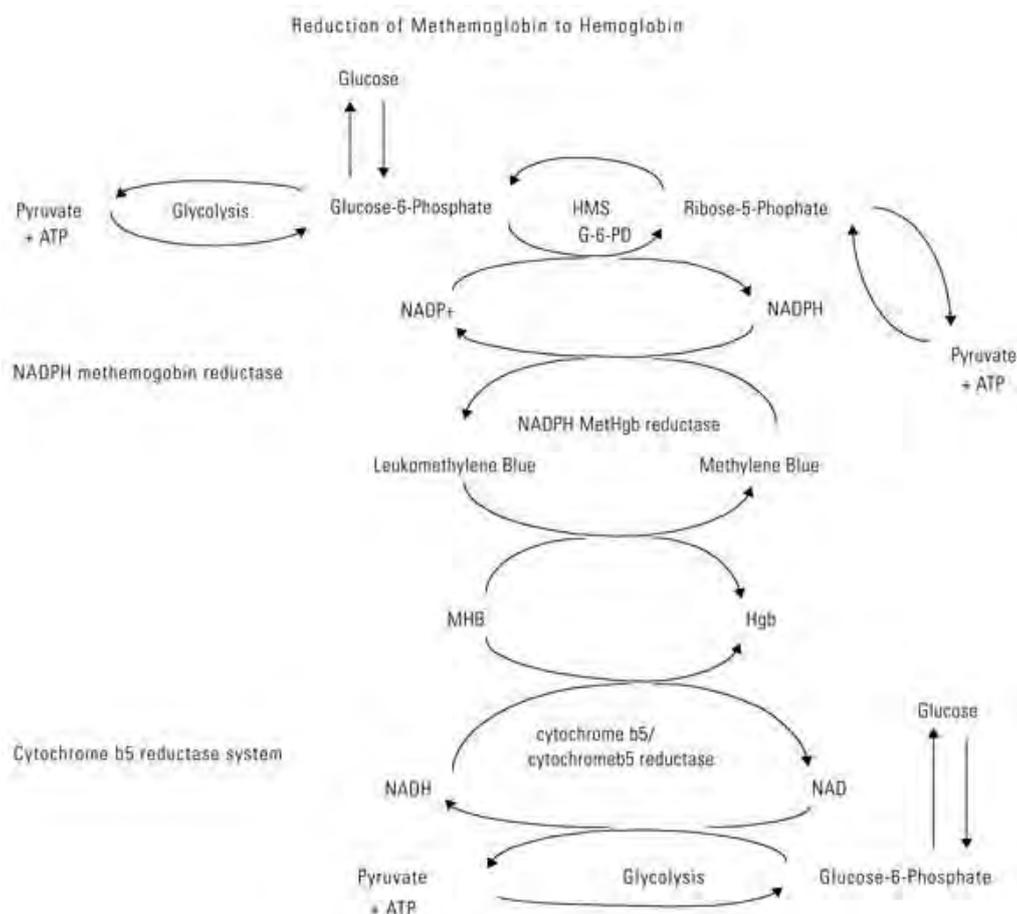
### **1. Méthémoglobinémie**

La méthémoglobinémie est une diminution de la capacité des globules rouges à transporter l'oxygène, elle se manifeste quand la quantité de méthémoglobine atteint les 1 % de l'hémoglobine totale.

L'hémoglobine est la métalloprotéine en charge du transport du dioxygène dans le sang de l'organisme, depuis l'appareil respiratoire jusque dans les organes. Elle est constituée de quatre chaînes peptidiques identiques deux à deux, c'est une protéine hétérotétramérique, chacune de ses chaînes est associée à un groupe prosthétique appelé hème, composé d'un cation de fer complexé à une porphyrine. Le cation fer peut être à l'état d'oxydation +2, il s'agit alors de l'ion ferreux ( $Fe^{2+}$ ), ou à l'état

d'oxydation +3, alors appelé ion ferrique ( $\text{Fe}^{3+}$ ). Lorsque le cation est sous forme ferrique on parle de méthémoglobine et non d'hémoglobine. Cette méthémoglobine a une affinité moindre pour l'oxygène que l'hémoglobine et se lie de façon moins réversible à l'oxygène ce qui entraîne une diminution de l'accessibilité de l'oxygène aux tissus.

Les globules rouges sont continuellement exposés à des radicaux libres et à des oxydants il existe donc toujours un niveau basal de méthémoglobine. Le taux de méthémoglobine est maintenu à un seuil d'environ 1 % de l'hémoglobine totale, ce taux est maintenu grâce à différentes enzymes, notamment la b-5-reductase responsable de 95 % à 99 % de l'activité réductrice qui convertit le  $\text{Fe}^{3+}$  en  $\text{Fe}^{2+}$ . Ce circuit utilise le NADPH comme co-facteur majeur. Le circuit du NADPH-MetHb réductase est quant à lui responsable d'environ 5 % de l'activité réductrice de conversion du  $\text{Fe}^{3+}$  en  $\text{Fe}^{2+}$ . (66–68)



**Figure 8 :** Voies de réduction de la méthémoglobine en hémoglobine (68)

Les symptômes sont proportionnels au taux de méthémoglobine. On observe une hypoxie, une cyanose et une décoloration de la peau pour des taux de méthémoglobine jusqu'à 15-20 %. Viennent ensuite les symptômes neurologiques et

cardiaques tels que l'anxiété, les maux de têtes, les étourdissements et la tachycardie. A partir d'un taux d'environ 30 % et jusqu'à 50 %, les symptômes neurologiques et cardiaques s'aggravent avec l'apparition de fatigue, de confusion, de malaise, de tachypnée et d'une aggravation de la tachycardie. A partir de 50 % de méthémoglobine, un coma, des convulsions, une arythmie et une acidose métabolique pourront être observés. (66,67) Les taux supérieurs à 70 % sont habituellement létaux.

Le développement de méthémoglobinémie après l'administration d'anesthésique locaux est bien décrit dans la littérature, une recherche dans la littérature médicale a été conduite en 2009, par Guay J., l'auteur a trouvé un résultat de 242 épisodes de méthémoglobinémie. Selon cette étude, l'anesthésique local le plus fréquemment impliqué est la benzocaïne responsable de plus de 43% des cas de méthémoglobinémie quand elle est utilisée seule et de 22 % des cas en association, vient ensuite la prilocaïne avec environ 18% des cas seule et 10 % des cas en association, la lidocaïne seule est responsable de 4 % des cas rapportés et en association de 0,8 %. La tétracaïne et la cocaïne sont rapportées uniquement dans un cas chacune. (69)

Pour de nombreux médicaments, ce ne sont pas les molécules primaires qui sont responsables de la méthémoglobinémie mais leurs métabolites, c'est le cas pour la prilocaïne et la lidocaïne. En raison des capacités de métabolisation différentes chez chaque individu, cela peut expliquer pourquoi une méthémoglobinémie ne va pas se développer chez tous les individus. (68)

Dans le cas d'une méthémoglobinémie suite à l'injection ou l'application de prilocaïne, c'est le métabolite o-toluidine qui est responsable de la méthémoglobinémie. En effet, l'o-toluidine va oxyder l'ion Fer de l'hémoglobine de ferreux ( $Fe^{2+}$ ) à ferrique ( $Fe^{3+}$ ), l'hème perd alors sa capacité de fixation à l'oxygène et une méthémoglobinémie se manifeste. La méthémoglobinémie peut se manifester aux doses usuelles de prilocaïne. Il faut prendre en considération des éventuels facteurs qui pourraient prolonger le temps d'élimination du médicament comme par exemple des pathologies hépatiques et les patients ayant une déficience en glucose-6-phosphate déshydrogénase. Les pathologies impliquant un défaut du transport d'oxygène, tel que les anémies, les pathologies cardiaques et les pathologies pulmonaires (BronchoPneumopathie Chronique Obstructive (BPCO), pneumonie) sont également des facteurs favorisant l'apparition de méthémoglobinémie. (67) De nombreuses publications existent sur le lien entre prilocaïne et méthémoglobinémie et

de récentes publications continuent à rapporter des cas de méthémoglobinémie suite à l'utilisation de prilocaïne sous différentes formes et à différentes concentrations comme par exemple en topique à 2 % (70), en topique en association avec la lidocaïne (lidocaïne 2,5 %, prilocaïne 2,5 %) (71), en injection sous-cutanée (72) et en infiltration. (73)

La lidocaïne semble elle aussi avoir un potentiel méthémoglobinisant. A l'image de la o-toluidine pour la prilocaïne, selon certaines sources il semblerait que ce soit le métabolite 2,6-xylidine de la lidocaïne qui soit responsable de son effet méthémoglobinisant. (74) Plusieurs publications récentes rapportent des cas, après application sur la muqueuse endobronchiale (75) et en gynécologie (67) notamment. Il existe de nombreux cas rapportés dans la littérature. Une étude rétrospective conduite sur une période de 1999 à 2005, s'intéresse à 50 enfants ayant subi une opération chirurgicale crânio-faciale sous anesthésie générale supplémentée d'une anesthésie locale par infiltration de lidocaïne 1 % avec épinéphrine 1 : 200 000 avant l'incision. Les résultats montrent que 20 % des enfants ont présenté un taux de méthémoglobine élevé, compris entre 2,2 % et 18 %. Uniquement deux enfants ont nécessité l'administration de l'antidote bleu de méthylène, les autres cas de méthémoglobinémie ont été spontanément résolutif. (76) L'occurrence d'une méthémoglobinémie après l'utilisation de lidocaïne est très rare mais doit tout de même être pris en considération.

Une autre étude rétrospective conduite en 2011, suggère que la benzocaïne semble être plus méthémoglobinisant que la lidocaïne en cas d'endoscopie. (77) De nombreuses publications rapportent des cas de méthémoglobinémie suite à l'utilisation de benzocaïne pour l'endoscopie, la coloscopie et pour les échocardiographies transœphagiennes que ce soit avec de la benzocaïne en spray ou topique. (78–80) Selon une étude conduite par Novaro *et al.* en 2003, l'incidence de méthémoglobinémie induite par la benzocaïne dans le cadre d'échocardiographie transœphagienne serait de 0,115 %. (81)

Les enfants étant particulièrement sensible à la méthémoglobinémie, il faut être prudent sur l'utilisation des gels dentaires contenant un anesthésique local, ils ne doivent pas être utilisés chez l'enfant de moins de 2 ans. Des cas de méthémoglobinémie suite à l'utilisation de ces gels dentaires chez de jeunes enfants ont déjà été rapportés, comme dans la publication de 2004 de Balizer *et al.* rapportant la survenue d'une méthémoglobinémie chez une enfant de 2 ans suite à l'application

d'une dose importante de gel contre la douleur dentaire contenant de la benzocaïne. (82) En Mai 2018, la FDA a émis des recommandations sur la dangerosité et le manque d'efficacité de l'utilisation de gels à la benzocaïne pour les poussés dentaires et demandé l'arrêt de l'autorisation de ces produits chez les jeunes enfants. (83) En France, il n'y a plus sur le marché de gel buccaux à la benzocaïne. Désormais sont autorisés en France ORAQIX à la lidocaïne / prilocaïne chez l'adulte, le RCP de ORAQIX mentionne le risque de méthémoglobinémie, DYNEXAN (lidocaïne) chez l'enfant de plus de 6 ans, XYLOCAINE visqueuse 2 % (lidocaïne) chez l'adulte, XYLOCAINE 5 % à la naphazoline (lidocaïne / naphazoline) chez l'enfant de plus de 6 ans.

De même des cas de méthémoglobinémie suite à l'application de gel à base de lidocaïne et de prilocaïne sur de grandes parties du corps notamment avant l'épilation laser ont été rapportés. En 2018 Caré *et al.* rapportaient deux cas de méthémoglobinémie chez des femmes après surdosage en crème anesthésique à base de lidocaïne et de prilocaïne avant épilation au laser, les deux cas ont eu une évolution favorable, un cas ayant nécessité l'administration de bleu de méthylène. (57)

En cas de méthémoglobinémie avérée, le traitement est l'injection IV de bleu de méthylène et l'oxygénation du patient. Le bleu de méthylène utilise le système de la réductase NADPH-MetHb dans lequel le G6PD est un cofacteur majeur, ainsi, les patients atteints de déficience en G6PD ne répondront pas au bleu de méthylène. (67) Attention également si la méthémoglobinémie se manifeste chez une patiente enceinte, le bleu de méthylène est potentiellement tératogène, son usage chez une femme enceinte doit donc être discuté, une alternative étudiée est l'injection IV d'acide ascorbique. (73,84)

## **2. Effets indésirables au niveau des tissus**

Les anesthésiques locaux peuvent être irritants pour les tissus dans lesquels ils sont injectés. Le muscle squelettique semble être particulièrement sensible à cet effet irritant des anesthésiques locaux, ceci peut être observé en cas d'injection intramusculaire mais également en cas d'injection intraorale dans les procédures dentaires. Il semblerait que les anesthésiques locaux à longue durée d'action soient plus susceptibles d'engendrer ce type d'effets indésirables que ceux à courte durée d'action. (45)

Lors de l'injection d'un anesthésique local il peut y avoir des dommages créés directement par une technique d'injection inadaptée. Si l'aiguille servant à l'injection de l'anesthésique lèse le nerf, on peut voir apparaître des paresthésies transitoires ou dans le pire des scénarios des paresthésies permanentes. Ceci est souvent rapporté dans le cadre d'anesthésie locale dentaire notamment car l'anatomie de la région bucco-dentaire est particulièrement compliquée et c'est le nerf lingual qui est le plus fréquemment touché. Les paresthésies suite à l'injection d'un anesthésique local dans la région bucco-dentaire peuvent aussi être dues à une toxicité directe de l'anesthésique local ou à une compression du nerf par un hématome. Dans la sphère dentaire, il est aussi parfois retrouvé un trismus<sup>3</sup> suite à l'injection d'anesthésiques locaux et des paralysies des nerfs faciaux.

Suite à une anesthésie pour une chirurgie dentaire, le risque d'auto-blessure par morsure des lèvres, des joues et de la langue est important, en effet, le patient étant parfois encore anesthésié pendant quelques minutes ou quelques heures après l'intervention peut se blesser sans s'en rendre compte, ceci est particulièrement important chez les enfants. De même, il est conseillé de ne pas boire et de ne pas manger tant que les sensations ne sont pas revenues complètement car il y peut y avoir un risque d'étouffement. (85)

Si l'injection n'est pas réalisée dans des conditions d'asepsie adaptées des infections peuvent se développer au site d'injection de l'anesthésique local.

D'autres effets indésirables locaux peuvent également apparaître, comme des hématomes pouvant être dus à une lésion d'un vaisseau au moment de l'injection et favorisés par l'effet vasodilatateur de l'anesthésique en lui-même. Les patients rapportent parfois des douleurs au point d'injection et des sensations de brûlures associées à l'injection. Une injection trop rapide de l'anesthésique peut entraîner des douleurs, de même si la solution anesthésiante est trop froide ou au contraire trop chaude, cela peut être inconfortable pour le patient, le pH de la solution semble également avoir une incidence sur la sensation douloureuse et notamment la sensation de brûlure. Un léger œdème peut également être retrouvé, un gonflement des tissus au site d'injection, l'œdème peut accompagner les effets indésirables détaillés précédemment, les hématomes, une infection, un traumatisme durant l'injection. Dans de rares cas l'œdème peut être un des signes d'une hypersensibilité

---

<sup>3</sup> Trismus : « constriction des mâchoires due à la contracture des muscles masticateurs » (*Larousse*)

ou d'une allergie au produit, il sera alors accompagné de signes systémiques ou cutanés plus importants.

### **3. Effets indésirables imputables aux vasoconstricteurs associés**

Les effets indésirables liés aux vasoconstricteurs seront principalement observés en cas d'injection dans un vaisseau sanguin par inadvertance. Les manifestations cliniques d'un surdosage d'épinéphrine se manifestent par une stimulation du SNC et incluent : anxiété, agitations, nervosité, maux de têtes lancinants, tremblements, faiblesse musculaire, sensation de malaise, pâleur, difficultés respiratoires et palpitations. Avec des taux plus importants d'épinéphrine apparaissent des arythmies cardiaques, particulièrement ventriculaires. Des augmentations très importantes de la pression à la fois systolique (> 300 mm Hg) et diastolique (> 200 mm Hg) ont parfois été relevées et peuvent entraîner des hémorragies cérébrales.

L'utilisation d'un anesthésique local avec vasoconstricteur est à réfléchir chez les patients présentant une insuffisance coronarienne en raison du risque de provocation d'un épisode angineux par le vasoconstricteur. (86)

## **TROISIEME PARTIE**

### **Revue de la base de données de Pharmacovigilance Française**

## **I. Introduction**

La BNPV regroupe tous les cas déclarés par les professionnels de santé et les patients aux 31 CRPV ainsi que les notifications d'effets indésirables récupérées lors d'enquêtes des CRPV.

Les effets indésirables directement déclarés par les professionnels de santé et les patients aux firmes pharmaceutiques, ne sont pas enregistrés dans cette base et seront directement déclarés à l'EMA via EudraVigilance.

## **II. Objectifs**

L'objectif principal de cette étude est de déterminer les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés suite à l'utilisation d'anesthésiques locaux dans la BNPV. Les objectifs secondaires sont de déterminer quels médicaments sont le plus souvent imputés, regarder la concordance avec les données de la littérature et identifier si des effets indésirables « inattendus » ont été rapportés.

## **III. Méthodologie**

L'étude réalisée est rétrospective de Janvier 2008 à Décembre 2018.

### **A. Source**

L'extraction de la BNPV des cas d'effets indésirables liés à l'utilisation d'un ou plusieurs anesthésiques locaux a été faite par nom de substance active : articaïne, benzocaïne, bupivacaïne, chloroprocaïne, lévobupivacaïne, lidocaïne, mépivacaïne, oxybuprocaïne, pramocaïne, prilocaïne, procaïne, quinisocaïne, ropivacaïne et tétracaïne. Cette liste de substances actives a été établie à partir de la classification Anatomique Thérapeutique et Chimique (ATC) N01B : anesthésiques locaux du Vidal 2018.

Nous avons choisi d'analyser les effets indésirables graves. Un effet indésirable est considéré comme « grave » lorsqu'il est létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, lorsque l'effet indésirable entraîne une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou lorsqu'il provoque ou prolonge une hospitalisation, ou si l'effet indésirable se manifeste par une anomalie ou une malformation congénitale. Peut également être considéré comme grave tout effet indésirable jugé comme tel par un professionnel de santé. (2)

Nous avons également exclu les effets indésirables pour lesquels l'anesthésique local avait une imputabilité intrinsèque I0, c'est-à-dire « paraissant exclue ». Ainsi, sont étudiés les effets indésirables pour lesquels une imputabilité au moins I1, I2, I3 ou I4 a été attribuée. La méthode d'imputabilité française utilisée par tous les CRPV est présentée en **Introduction partie III.B.2.** (18)

Nous avons ainsi obtenu 2 821 notifications. Nous avons ensuite exclu les cas où l'anesthésique local n'était qu'un solvant, comme c'est par exemple le cas pour certains antibiotiques par voie intra-musculaire. Après ce tri, nous avons retenu 851 notifications d'effets indésirables liées aux anesthésiques locaux rapportant 1 737 effets indésirables.

## **B. Traitement des données**

- Médicaments imputés : en nombre et pourcentage par DCI (Dénomination Commune Internationale), association ou non.
- Effets indésirables : en nombre et pourcentage par PT, HLT et SOC.

L'analyse descriptive a été faite grâce au tableur Excel 2013.

## **IV. Résultats**

### **A. Analyse épidémiologique et démographique des résultats**

#### **1. Nombre**

Cette étude recense un total de 851 notifications d'effets indésirables liées à l'utilisation d'au moins un anesthésique local.

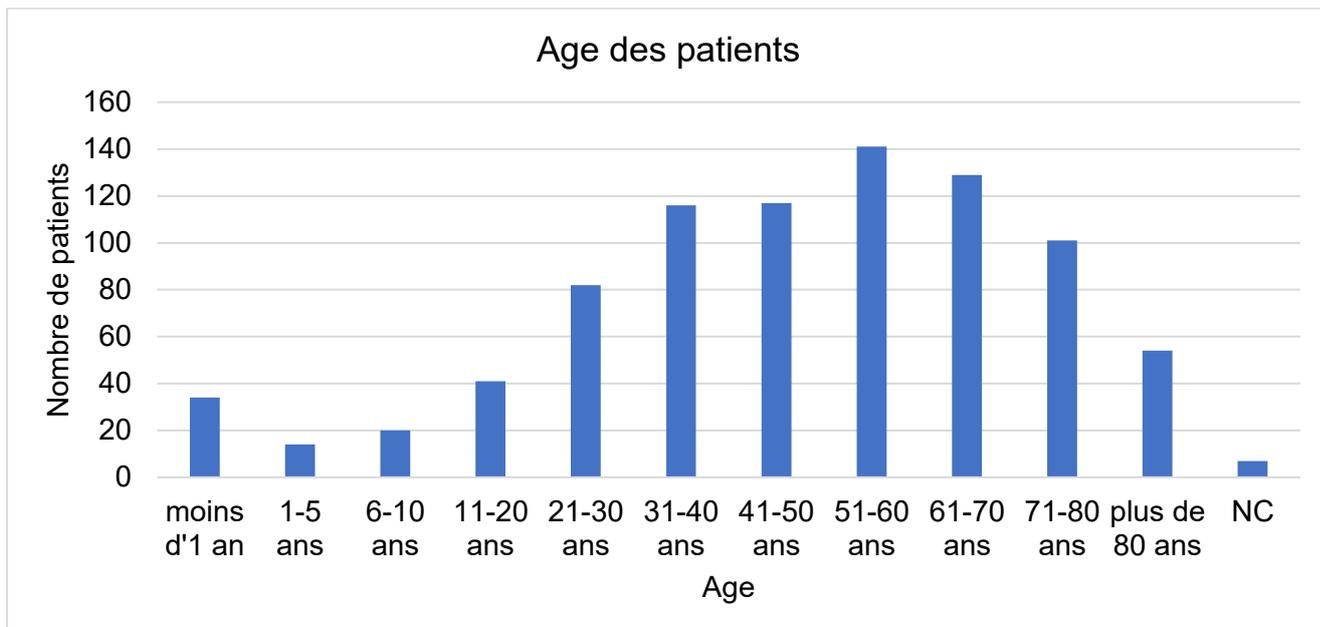
109 notifications sont liées à l'usage de deux anesthésiques locaux en association. Ces 851 notifications d'effets indésirables rapportent 1 737 effets indésirables.

Il est important de noter que de nombreux effets indésirables rapportés font suite à l'usage d'anesthésiques locaux en combinaison avec une anesthésie générale.

#### **2. Etude de l'âge de la population**

Les données concernant l'âge de la population sont :

- Les femmes sont plus représentées dans la population analysée, 503 femmes pour 346 hommes et dans deux notifications l'âge n'est pas précisé.
- La moyenne d'âge de la population étudiée est de 48,3 ans.
- L'écart-type est de 22,9 ans.
- Le patient le plus jeune enregistré est un nouveau-né de quelques heures et le plus patient le plus âgé a 98 ans.
- La classe d'âge la plus représentée est la tranche des 50-65 ans.



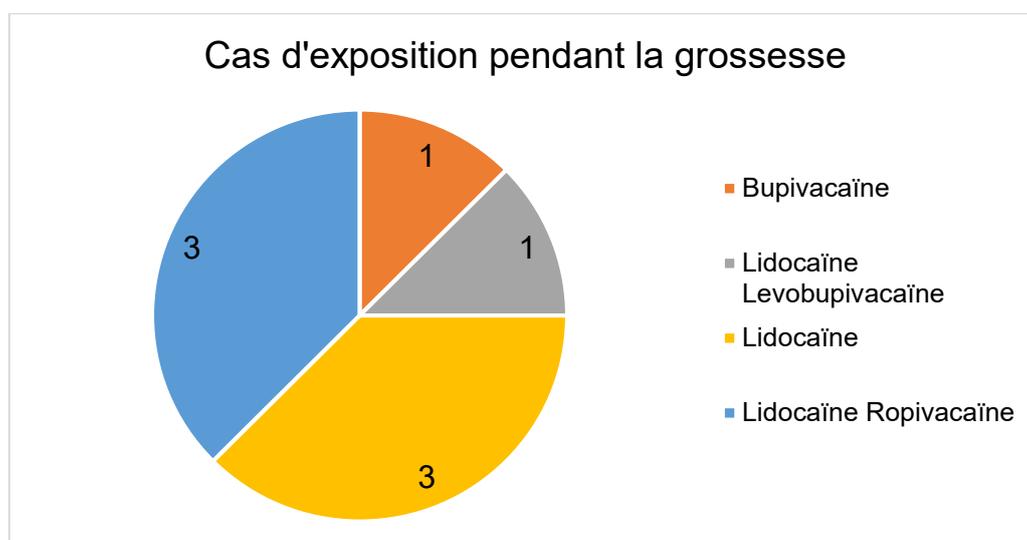
**Figure 9** : Répartition de l'âge des patients rapportant des effets indésirables avec des anesthésiques locaux

### 3. Etude des situations spéciales

#### a) Exposition pendant la grossesse

Parmi les données récoltées, 8 cas d'expositions pendant la grossesse sont rapportés :

- 3 cas sont liés à l'utilisation de la lidocaïne ;
- 3 à l'association lidocaïne / ropivacaïne ;
- 1 à la bupivacaïne et 1 à l'association lidocaïne / lévobupivacaïne.



**Figure 10** : Répartition des cas d'exposition pendant la grossesse en fonction du médicament

Concernant les cas survenus après l'utilisation de lidocaïne pendant la grossesse :

- Un cas rapporte des lésions dentaires et une exposition fœtale. La patiente a reçu de la lidocaïne dans le cadre de soins dentaires. Aucune information sur le fœtus n'est disponible.
- Un autre cas rapporte une anomalie de la paroi abdominale et un méningomyélocèle non résolu. Dans ce cas, les effets indésirables se sont déclarés 82 jours après l'utilisation de lidocaïne, la patiente a subi une anesthésie générale supplémentée par de la lidocaïne pour pose d'un implant cochléaire.

Pour ces deux cas, les effets indésirables se sont déclarés après l'utilisation de lidocaïne et de multiples autres médicaments sont aussi suspectés : dropéridol, néfopam, paracétamol (PERFALGAN), tramadol etc. L'imputabilité a été évaluée en I1 entre la lidocaïne et la survenue des effets indésirables.

- Le troisième cas rapporte un syndrome de sevrage chez un nouveau-né, syndrome de Pierre Robin<sup>4</sup>, rétrognathie<sup>5</sup> et fente palatine après utilisation de lidocaïne. Dans ce cas de pharmacovigilance l'imputabilité pour la lidocaïne est I1 tandis qu'elle est de I2 pour les autres médicaments pris au cours de la grossesse : oxazépam (SERESTA), quétiapine et tramadol (CONTRAMAL).

Le cas d'exposition pendant la grossesse survenue suite à l'utilisation de l'association lidocaïne / lévobupivacaïne rapporte une hypotonie du nouveau-né, rétablie. La patiente présente dans son historique médical du surpoids avec un IMC supérieur à 38, une allergie à la bétadine et des malaises sous paracétamol (DI-ANTALVIC). La patiente a reçu de la lidocaïne et de la lévobupivacaïne en anesthésie épidurale, l'imputabilité a été évaluée en I2 entre ces deux médicaments et la survenue des effets indésirables.

Concernant les cas survenus suite à l'utilisation de l'association lidocaïne / ropivacaïne :

- Un cas rapporte une perforation intestinale néonatale, résolu avec séquelles. Cet effet indésirable s'est produit chez un nouveau-né prématuré né entre la

---

<sup>4</sup> Le syndrome de Pierre Robin (SPR ou séquence de Pierre Robin) se caractérise par la présence à la naissance de trois anomalies de la bouche et du visage : une mâchoire inférieure plus petite que la normale avec un menton en retrait, une tendance de la langue à chuter en arrière dans la gorge et l'absence de fermeture à l'arrière du palais.

<sup>5</sup> Position de la mâchoire inférieure rentrée par rapport au profil.

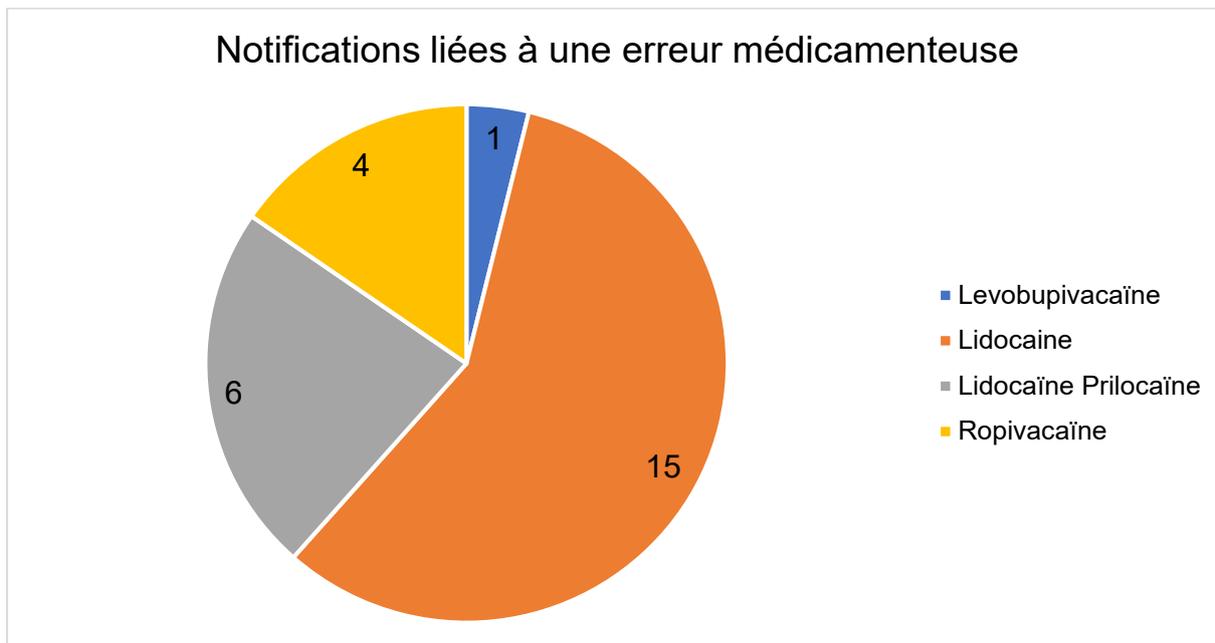
26<sup>ème</sup> et la 32<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée. L'imputabilité entre l'effet indésirable rapporté et le médicament a été évaluée à I1.

- Un autre cas rapporte une insuffisance circulatoire du nouveau-né et une mort apparente. Ce cas est rapporté dans le cadre d'une anesthésie générale pour césarienne suite à un échec de l'anesthésie péridurale. La patiente a reçu : propofol (DIPRIVAN), sufentanil (SUFENTA), atracrium bésilate (TRACRIUM), suxaméthonium (CELOCURINE) et également d'autres médicaments tels que la nicardipine (LOXEN), le propranolol (AVLOCARDIL) et l'épinéphrine. L'enfant né à 36 semaines d'aménorrhée est décédé. La mère avait développé un diabète gestationnel, son historique médical mentionne également deux avortements spontanés. L'imputabilité a été évaluée en I2.
- Le dernier cas est un cas de vertige et de fourmillements rétablis. La patiente a reçu la lidocaïne et la ropivacaïne en anesthésie intratéchale, l'imputabilité a été évaluée en **I3**.

Le cas lié à la bupivacaïne rapporte lui une tachycardie ventriculaire, un œdème pulmonaire aigu, une entérocolite hémorragique et un choc cardiogénique résolu. La patiente n'a reçu que la bupivacaïne par rachianesthésie dans le cadre d'un cerclage du col utérin. L'imputabilité a été évalué à **I3** pour la bupivacaïne et la survenue des effets indésirables.

#### b) Erreurs médicamenteuses

Vingt-six déclarations sont associées à des erreurs médicamenteuses. Quinze sont associées à l'utilisation de la lidocaïne, six à l'association lidocaïne prilocaïne, quatre à la ropivacaïne et une à la lévobupivacaïne.



**Figure 11** : Notifications rapportant une erreur médicamenteuse en fonction du médicament

## **B. Analyse des effets indésirables**

### **1. Médicaments imputés**

Parmi les 851 notifications d'effets indésirables reçues sur la période étudiée du 1<sup>er</sup> Janvier 2008 jusqu'au 31 Décembre 2018, les médicaments les plus souvent incriminés sont ceux contenant de la lidocaïne, à hauteur de 49,1 % (418 notifications) des déclarations.

Vient ensuite la ropivacaïne à 13,9 % (118), puis l'articaïne 10,6 % (90), la bupivacaïne 7,2 % (61), et l'association lidocaïne / prilocaïne à 5,5 % (47).

Concernant les médicaments représentant moins de 5 % se trouvent l'association lidocaïne / ropivacaïne avec 3,3 % (28) et l'association mépivacaïne / ropivacaïne avec 1,8 % (15).

La lévobupivacaïne et la tétracaïne représentent chacune respectivement 1,4 % (12) et 1,5 % (13) des notifications reçues.

Enfin, les médicaments pour lesquels moins de 10 notifications par produit ont été enregistrées sur la période étudiée sont : prilocaïne (n = 9), procaïne (n = 8), mépivacaïne (n = 6), oxybuprocaïne (n = 4), benzocaïne (n = 2). Ensemble, ils représentent seulement environ 3 % des notifications.

Il en est de même pour les autres associations d'anesthésiques locaux qui représentent toutes ensemble environ seulement 1 % des notifications :

- Lidocaïne / bupivacaïne (n = 5),
- Mèpivacaïne / tétracaïne (n = 3),
- Lidocaïne / lévobupivacaïne (n = 3),
- Lidocaïne / articaïne (n = 2),
- Lidocaïne / mèpivacaïne (n = 2),
- Articaïne / mèpivacaïne (n = 1),
- Bupivacaïne / ropivacaïne (n = 1),
- Oxybuprocaïne / mèpivacaïne (n = 1),
- Tétracaïne / ropivacaïne (n = 1),
- Lidocaïne / oxybuprocaïne (n = 1).

DCI	Nombre de notifications reçues du 01/01/2008 au 31/12/2018	Pourcentage
Lidocaïne	418	49,2 %
Ropivacaïne	118	13,8 %
Articaïne	90	10,6 %
Bupivacaïne	61	7,2 %
Lidocaïne / prilocaïne	47	5,5 %
Lidocaïne / ropivacaïne	28	3,3 %
Mèpivacaïne / ropivacaïne	15	1,8 %
Tétracaïne	13	1,5 %
Lévobupivacaïne	12	1,4 %
Prilocaïne	9	1,0 %
Procaïne	8	0,94 %
Mèpivacaïne	6	0,70 %
Lidocaïne / bupivacaïne	5	0,58 %
Oxybuprocaïne	4	0,47 %
Mèpivacaïne / tétracaïne	3	0,35 %
Lidocaïne / lévobupivacaïne	3	0,35 %
Benzocaïne	2	0,23 %
Lidocaïne / articaïne	2	0,23 %
Lidocaïne / mèpivacaïne	2	0,23 %
Articaïne / mèpivacaïne	1	0,12 %
Bupivacaïne / ropivacaïne	1	0,12 %
Oxybuprocaïne / mèpivacaïne	1	0,12 %
Tétracaïne / ropivacaïne	1	0,12 %
Lidocaïne / oxybuprocaïne	1	0,12 %
<b>TOTAL</b>	<b>851</b>	<b>100 %</b>

**Tableau 1** : Nombre de cas de pharmacovigilance reçus par DCI

## 2. Type d'effets indésirables

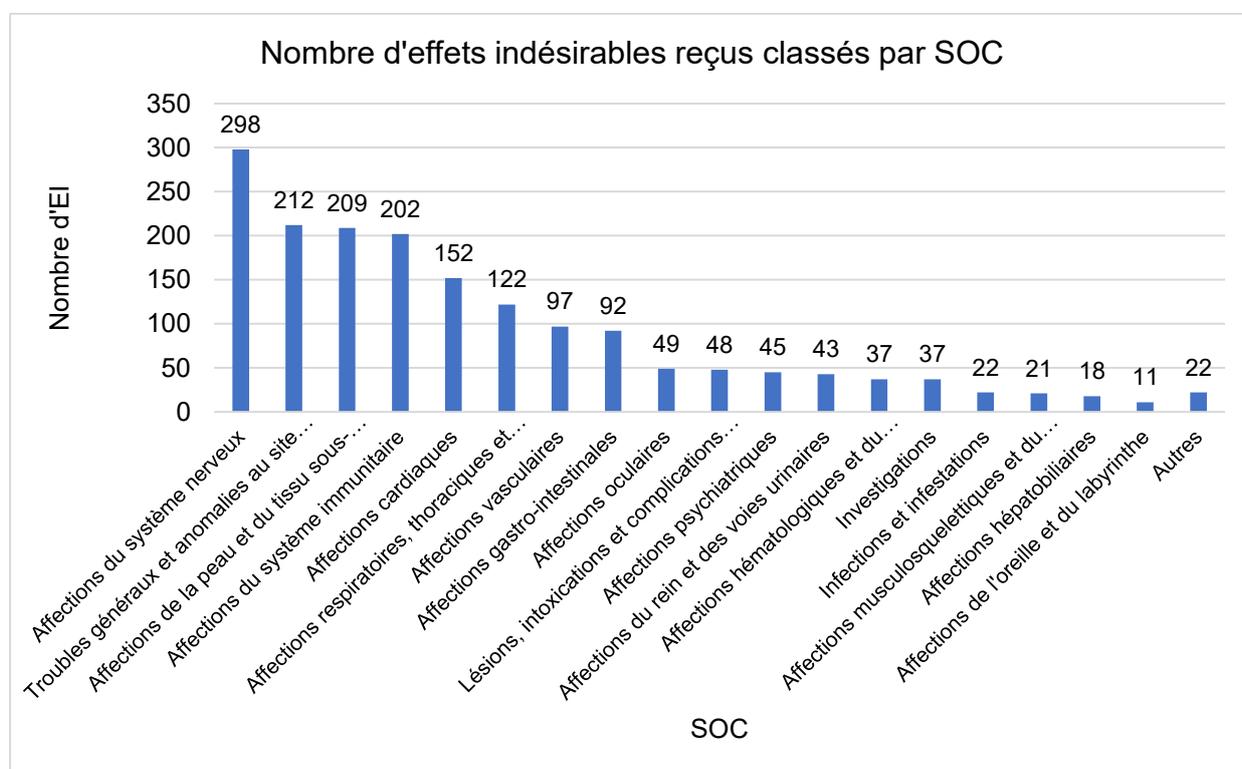
Les 851 notifications de pharmacovigilance décrivent 1 737 effets indésirables (EI). Les effets indésirables rapportés sont assez hétérogènes. L'ensemble des résultats est présenté en **Annexe I**.

### a) System Organ Class (SOC)

Au niveau des SOC, de nombreuses SOC sont mises en causes, néanmoins quatre SOC se distinguent. Ces quatre SOC rapportent plus de 200 effets indésirables sur les 1 737 totaux :

- « Affections du système nerveux » n = 298, soit 17,1 % de la totalité des effets indésirables rapportés ;
- « Troubles généraux et anomalies au site d'administration » n = 212, soit 12,2 % de la totalité des effets indésirables rapportés ;
- « Affections de la peau et du tissu sous-cutané » n = 209, soit 12,0 % de la totalité des effets indésirables rapportés ;
- « Affections du système immunitaire » n = 202, soit 11,6 % de la totalité des effets indésirables rapportés.

L'ensemble des effets indésirables classés par SOC sont présentés en **Annexe I.1**.



**Figure 12** : Nombre d'effets indésirables reçus classés par SOC

b) High Level Term (HLT)

Concernant les High Level Term (HLT), le HLT « réponses anaphylactiques » se démarque des autres avec 174 EI sur 1 737 rapportés, soit 10,0 %.

Ensuite, 6 HLT rapportent plus de 50 EI :

- « Troubles du rythme ventriculaire et arrêt cardiaque », n = 65 soit 3,7 % ;
- « Crises convulsives et troubles convulsifs NCA », n = 62, soit 3,5 % ;
- « Etats asthéniques », n = 56, soit 3,2 % ;
- « Troubles du rythme et de la fréquence cardiaque NCA », n = 56, soit 3,2 %.
- « Troubles hypotensifs vasculaires », n = 52, soit 2,9 % ;
- « Perturbations de la conscience NCA », n = 51, soit 2,9 % ;

Viennent ensuite les HLT rapportant 30 EI ou plus :

- « Rash, éruptions et exanthème NCA », n = 49, soit 2,8 % ;
- « Anomalies respiratoires », n = 44, soit 2,5 % ;
- « Erythèmes », n = 44, soit 2,5 % ;
- « Réponses thérapeutiques et non thérapeutiques », n = 41, soit 2,3 % ;
- « Symptômes de nausées et vomissements », n = 41, soit 2,3 %.
- « Urticaires », n = 34, soit 2,0 % ;
- « Œdèmes NCA », n = 32, soit 1,8 % ;
- « Bronchospasme et obstruction des voies aériennes », n = 30, soit 1,7 %.

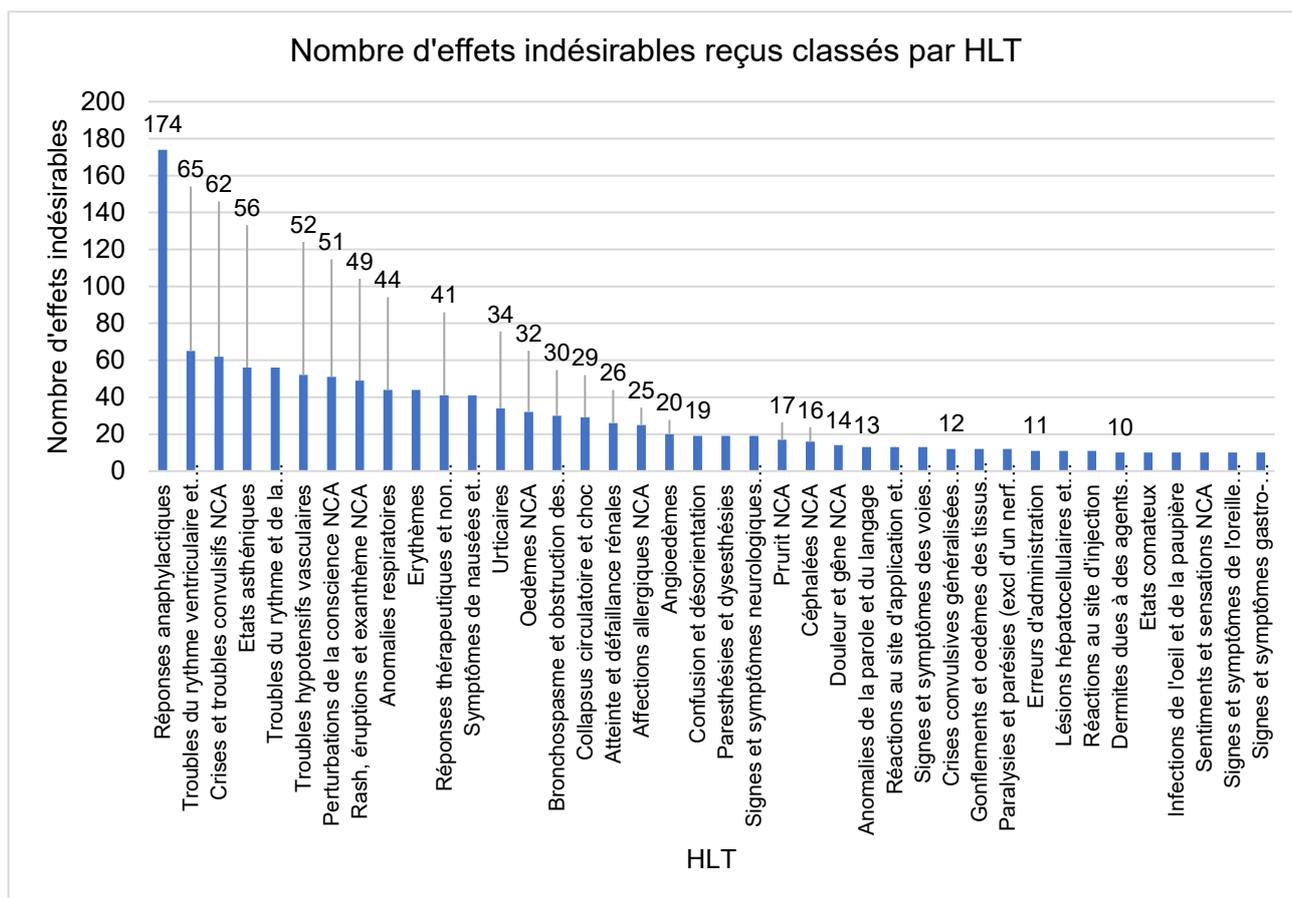
Entre 29 et 20 EI :

- « Collapsus circulatoire et choc », n = 29, soit 1,7 % ;
- « Atteinte et défaillance rénales », n = 26, soit 1,5 % ;
- « Affections allergiques NCA », n = 25, soit 1,4 % ;
- « Angioœdèmes », n = 20, soit 1,1 %.

Enfin les HLT rapportant plus de 15 EI :

- « Confusion et désorientation », n = 19, soit 1,1 % ;
- « Paresthésies et dysesthésies », n = 19, soit 1,1 % ;
- « Signes et symptômes neurologiques NCA », n = 19, soit 1,1 % ;
- « Prurit NCA », n = 17, soit 0,9 % ;
- « Céphalées NCA », n = 16, soit 0,9 %.

L'ensemble des effets indésirables classés par HLT sont présentés en **Annexe I.2**.



**Figure 13** : Nombre d'effets indésirables reçus classés par HLT

c) Preferred Term (PT)

Concernant les PT, c'est-à-dire le terme analysé le plus précis de la terminologie MedDRA, une grande disparité est observée. Le PT « choc anaphylactique » est celui qui est le plus rapporté, avec 122 notifications, soit 7,0 %.

Les PT rapportés 10 fois ou plus sont présentés dans le tableau ci-dessous :

PT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Choc anaphylactique	122	7,0 %
Hypotension	52	3,0 %
Malaise	47	2,7 %
Convulsion	43	2,5 %
Réaction anaphylactique	38	2,2 %
Inefficacité médicamenteuse	37	2,1 %
Tachycardie	36	2,1 %

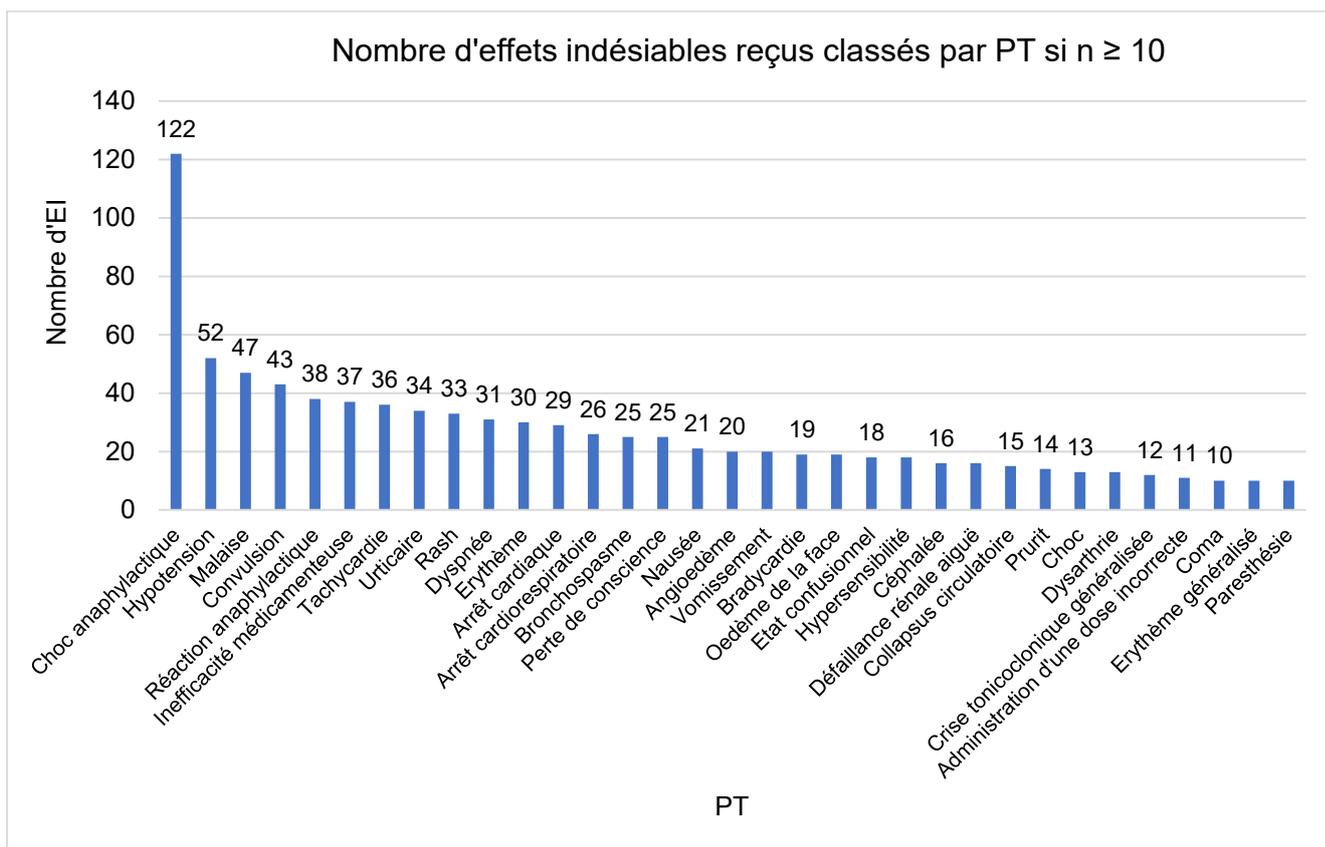
PT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Urticaire	34	2,0 %
Rash	33	1,9 %
Dyspnée	31	1,8 %
Erythème	30	1,7 %
Arrêt cardiaque	29	1,7 %
Arrêt cardiorespiratoire	26	1,5 %
Bronchospasme	25	1,4 %

PT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Perte de conscience	25	1,4 %
Nausée	21	1,2 %
Angioedème	20	1,1 %
Vomissement	20	1,1 %
Bradycardie	19	1,1 %
Œdème de la face	19	1,1 %
Etat confusionnel	18	1,0 %
Hypersensibilité	18	1,0 %
Céphalée	16	0,9 %
Défaillance rénale aiguë	16	0,9 %
Collapsus circulatoire	15	0,9 %

PT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Prurit	14	0,8 %
Choc	13	0,7 %
Dysarthrie	13	0,7 %
Crise tonico-clonique généralisée	12	0,7 %
Administration d'une dose incorrecte	11	0,6 %
Coma	10	0,6 %
Erythème généralisé	10	0,6 %
Paresthésie	10	0,6 %

**Tableau 2 :** Nombre d'effets indésirables rapportés par PT si n ≥ 10.

L'ensemble des effets indésirables classés par HLT sont présentés en **Annexe I.3**.



**Figure 14 :** Nombre d'effets indésirables reçus classés par PT si n ≥ 10

d) Effets indésirables liés à un anesthésique local utilisé dans le cadre d'une anesthésie générale

Il est intéressant de noter que sur les 1 737 effets indésirables rapportés, au moins 316 ont eu lieu dans le cadre où l'anesthésique local est utilisé en combinaison d'une anesthésie générale soit 18,2 %.

**Concernant les PT :**

Plus particulièrement, sur les 122 « chocs anaphylactiques » rapportés, au moins 64 ont eu lieu dans le cadre d'une anesthésie générale, soit 52,5 %.

Sur les 6 « chocs anaphylactoïdes », au moins 3 (50,0 %) ont eu lieu dans le cadre d'une anesthésie générale. Concernant les « réactions anaphylactiques », au total 38 ont été rapportées dont au moins 19 (50,0 %) dans le cadre d'une anesthésie générale. Sur les 8 « réactions anaphylactoïdes », 4 (50,0 %) sont liées à une anesthésie générale. Sur les 25 « bronchospasmes » rapportés, au moins 16 (64,0 %) ont eu lieu dans le cadre d'une anesthésie générale. Concernant les 52 « hypotensions », au moins 12 (23,0 %) ont eu lieu lors d'une anesthésie générale. Pour les « arrêts cardiaques », ce sont 8 sur les 29 (27,6 %) qui ont eu lieu dans le cadre d'une anesthésie générale. Sur les 28 « arrêts cardiorespiratoires », au moins 7 (25,0 %) sont liés à une anesthésie générale. Concernant les « tachycardies », ce sont 7 tachycardies sur 36 (19,4 %) qui ont eu lieu dans le cadre d'une anesthésie générale. Les 16 « défaillances rénales aiguës » rapportées ont eu lieu dans le cadre d'une anesthésie générale (100 %).

**Au niveau des HLT :**

Concernant le HLT « atteinte et défaillance rénales », 24 des 26 effets indésirables sont liés à une utilisation lors d'une anesthésie générale, soit 92,3 % des événements indésirables.

Concernant les « réponses anaphylactiques », parmi les 174 rapportés, au moins 92 ont eu lieu dans le cadre d'une anesthésie générale soit 52,8 %.

Pour les « bronchospasmes et obstructions des voies aériennes », 30 ont été rapportés, parmi eux, au moins 17 (56,6 %) ont eu lieu dans le cadre d'une anesthésie générale.

Parmi les 65 effets indésirables de « troubles du rythme ventriculaire et arrêt cardiaque », 18 (27,7 %) ont eu lieu dans le cadre d'une anesthésie générale.

56 effets indésirables du HLT « troubles du rythme et de la fréquence cardiaque NCA » ont été rapportés, 11 (19,6 %) ont eu lieu dans le cadre d'une anesthésie générale.

Pour le HLT, « troubles hypotensifs vasculaires » 52 effets indésirables ont été rapportés, dont au moins 12 (23,0 %) ayant eu lieu lors d'une anesthésie générale.

Sur les 44 effets indésirables rapportés dans le HLT « érythèmes », 10 (22,7 %) sont liés à une anesthésie générale.

Concernant le HLT « affections allergiques NCA », 25 effets indésirables ont été rapportés dont 8 (22,7 %) liés à une anesthésie générale.

### **En regardant les SOC :**

Dans la SOC « affections du système immunitaire » 100 des 202 effets indésirables rapportés dans cette SOC sont liés à une anesthésie générale (49,5 %).

Dans la SOC « affections cardiaques » 152 effets indésirables ont été rapportés, parmi eux, 34 (22,3 %) sont liés à une anesthésie générale.

Concernant la SOC « affections de la peau et du tissu sous-cutané » 31 des 209 effets indésirables rapportés ont eu lieu dans le cadre d'une anesthésie générale (14,8 %).

### **3. « Gravité » des effets indésirables rapportés**

Parmi les 851 notifications, les critères de gravités sont :

- « Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation » dans 357 cas, soit 41,9 % ;
- « Autres situations médicales graves » dans 227 notifications, soit 26,6 % ;
- « Mise en jeu du pronostic vital » dans 160 cas, soit 18,8 % ;
- « Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation » et « mise en jeu du pronostic vital » dans 47 cas, soit 5,5 % ;
- « Décès » dans 31 cas, soit 3,6 % ;
- « Incapacités et/ou invalidités » dans 18 notifications, soit 2,1 % ;
- « Hospitalisations ou prolongation d'hospitalisation et autre situation médicale grave » dans 4 cas, soit 0,5 % ;
- « Malformations ou anomalies congénitales » dans 3 cas, soit 0,3 % ;

- « Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation » et « incapacité ou invalidité » dans 1 cas, soit 0,1 % ;
- « Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation », « incapacité ou invalidité » et « autre situation médicale grave » dans 1 cas, soit 0,1 % ;
- « Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation » et « mise en jeu du pronostic vital » dans 1 cas, soit 0,1 % ;
- « Mise en jeu du pronostic vital » et « autre situation médicale grave » dans 1 cas, soit 0,1 %.

**Concernant les cas de décès**, 16 ont eu lieu avec la lidocaïne, 8 avec la ropivacaïne, 4 avec l'articaïne, 2 avec l'association lidocaïne / ropivacaïne et 1 avec la lévobupivacaïne.

Cas de décès suite à l'utilisation de lidocaïne :

- 5 cas rapportent des décès suite à des chocs anaphylactiques. L'ensemble des cas se sont produits dans le cadre d'une anesthésie générale. Les patients sont âgés de 50, 55, 69, 64 et 63 ans. Dans deux cas l'imputabilité a été évaluée en **I3** pour la lidocaïne et la survenue du choc anaphylactique, dans deux cas en I2 et dans un cas en I1. Deux patients avaient des antécédents médicaux notables, notamment un patient qui avait déjà fait une réaction anaphylactique de grade 2 un mois plus tôt lors d'une anesthésie générale, l'autre patient avait des antécédents de multiples allergies : iodes, roxithromycine, aspirine.
- 4 cas rapportent des décès suite à des arrêts cardiaques et 2 arrêts cardiorespiratoires. Parmi ces 6 cas, 2 ont eu lieu dans le cadre d'une anesthésie générale, les patients étaient âgés respectivement de 69 et 55 ans. Dans un cas l'imputabilité a été évaluée en I1 et en **I3** pour l'autre cas avec la kétamine et midazolam (HYPNOVEL). Pour les 4 cas n'ayant pas eu lieu dans le cadre d'une anesthésie générale, les patients étaient âgés de 89, 65, 77 et 52 ans. Dans deux cas la lidocaïne était le seul médicament suspect, dans ces cas l'imputabilité a été évaluée en I1 et en I2. Concernant les deux autres cas, un a été évalué en I1 et l'autre en I3. Le cas rapportant une **imputabilité I3** concerne un patient avec des antécédents médicaux de syndrome coronarien aigu et d'œdème aigu du poumon.
- Un cas rapporte la mort subite d'un patient de 63 ans. Ce patient a reçu de la lidocaïne (XYLOCAINE) un mois et demi avant son décès. D'autres médicaments sont également suspectés topiramate (EPITOMAX), rizatriptan

(MAXALTLYO), zolmitriptan (ZOMIGORO), vérapamil. Une imputabilité I1 a été attribuée à l'ensemble des médicaments.

- Un cas rapporte le décès d'une patiente de 75 ans sans autre précision. Ce cas très peu documenté, rapporte la prise de plusieurs médicaments entre trois et cinq jours avant son décès : lidocaïne (XYLOCAINE), carbocistéine (BRONCHOKOD), budésonide (PULMICORT), doxycycline et prednisolone. Une imputabilité I1 a été attribuée à l'ensemble des médicaments.
- Un cas rapporte le décès d'une patiente suite à une nécrolyse épidermique toxique. Dans ce cas 24 médicaments sont suspectés. Une imputabilité I1 a été attribuée à la lidocaïne.
- Un patient de 46 ans est décédé des suites d'une insuffisance hépatorénale et de lésions hépatocellulaires suite à la prise de lidocaïne, codéine, méthadone, oxazépam, néfopam, paracétamol et tramadol. L'imputabilité pour la lidocaïne a été évaluée en I1 et pour les autres médicaments sauf le paracétamol pour lequel l'imputabilité a été évaluée en I3. Ce patient avait également de nombreux facteurs de risques dans son historique médical : hépatite C chronique, alcoolisme, insuffisance hépatocellulaire et hépatite cytolytique.
- Un cas rapporte le décès d'un patient de 71 ans des suites d'une myocardite, d'insuffisance cardiaque aiguë, d'infarctus du myocarde et de choc septique. Dans ce cas de pharmacovigilance 11 médicaments sont suspectés dont le VERSATIS qui est un patch à la lidocaïne. Une imputabilité I1 a été attribuée à l'ensemble des médicaments. Ce patient avait un historique médical notable : VIH au stade SIDA, insuffisance rénale chronique, cardiopathie ischémique stentée, sténose carotidienne gauche...

Cas de décès survenus avec la ropivacaïne :

- Deux cas rapportent des décès suite à des arrêts cardiorespiratoires et un cas suite à un arrêt cardiaque. Pour ces trois cas, les patients âgés de 42, 58 et 57 ans ont subi des anesthésies générales. De multiples médicaments étaient suspectés en plus de la ropivacaïne (NAROPEINE). L'imputabilité a été évaluée en I2 pour la ropivacaïne dans deux cas, en I1 dans un cas. L'imputabilité des autres médicaments a été évaluée en I1.
- Un cas rapporte le décès d'un patient de 54 ans suite à un syndrome de détresse respiratoire aiguë. Le patient avait reçu de la ropivacaïne (NAROPEINE) ainsi que du sufentanil pour une chirurgie thoracique. Le patient

avait des antécédents d'hypertension artérielle et de tabagisme. L'imputabilité a été évaluée à I1 pour les deux médicaments.

- Un cas rapporte le décès d'un patient de 13 ans suite à une chirurgie de la hanche pour laquelle il a reçu de la ropivacaïne ainsi que d'autres médicaments (midazolam (HYPNOVEL), hydroxyzine (ATARAX), levomopromazine (NOZINAN), tramadol (TOPALGIC), nalbuphine). Ce patient a des antécédents médicaux d'autisme, d'apnée du sommeil, d'hypertension artérielle et de tachycardie sinusale. L'imputabilité a été évaluée à I1 pour l'ensemble des médicaments.
- Un cas rapporte le décès d'une patiente de 35 ans suite à une opération pour une prothèse de hanche pour laquelle elle a reçu de la ropivacaïne (NAROPEINE) et du cefuroxime. La patiente est décédée d'un syndrome de défaillance multiviscérale faisant suite à une hypotension, un coma, un choc et une altération de l'état de conscience. La patiente a de multiples antécédents médicaux : drépanocytose, beta-thalassémie, un déficit en G6PD, une hépatite auto-immune, cholécystectomie, une fistule artérioveineuse et une thrombose. Une imputabilité I2 a été attribuée pour les deux médicaments.
- Un cas rapporte le décès d'un patient de 63 ans suite à un hématome intracrânien et une chute. Le patient avait reçu deux jours avant son décès de la ropivacaïne (NAROPEINE) en intratéchale pour des douleurs. D'autres médicaments sont suspectés avec une imputabilité I1 et l'imputabilité pour la ropivacaïne a été évaluée en I2.
- Un cas rapporte le décès d'une patiente de 81 ans aux antécédents d'atopie et de lymphome non hodgkinien. La patiente est décédée d'un choc anaphylactique rapidement après l'administration de midazolam, de ropivacaïne (NAROPEINE) et de kétamine. Une **imputabilité I3** a été évaluée pour ce cas entre la ropivacaïne et la survenue du choc anaphylactique.

Cas de décès survenus suite à l'administration d'articaïne :

- Un cas rapporte le décès d'une patiente de 63 ans après un choc anaphylactique suite à une injection de SEPTANEST (articaïne / adrénaline) pour des soins dentaires. La patiente avait pourtant déjà reçu ces produits par le passé sans problème. Une **imputabilité I3** a été attribuée à SEPTANEST dans la survenue du choc anaphylactique fatal. Aucun autre médicament n'est suspecté.

- Une autre notification rapporte le décès d'une patiente de 76 ans après une injection d'articaïne adrénalinée pour des soins dentaires. Une mort subite a été observée. La patiente avait des antécédents médicaux d'AVC, d'extrasystoles et d'injection de toxine botulinique. Une **imputabilité I3** a également été attribuée.
- Le troisième cas concerne une patiente de 36 ans sans antécédents médicaux rapportés. Cette patiente est décédée d'un œdème laryngé et d'un œdème pulmonaire aigu le lendemain d'une intervention dentaire pour une pose d'implant dentaire, lors de cette intervention dentaire, la patiente a reçu une injection d'articaïne. Elle a également été traitée par prednisone et amoxicilline. Une imputabilité I1 a été attribuée à tous les médicaments dans la survenue de ces effets indésirables.
- Le quatrième cas de décès rapporté avec l'articaïne concerne une femme de 75 ans décédée suite à un arrêt cardiorespiratoire et un arrêt cardiaque. La patiente avait reçu du SEPTANEST (articaïne / adrénaline) pour des soins dentaires 30 minutes avant la survenue des effets indésirables. La patiente avait également pris de l'hydroxyzine (ATARAX), du diazépam (VALIUM) et de la propofénone (RYTHMOL). Une imputabilité I2 a été attribuée à SEPTANEST et I1 pour tous les autres médicaments.

Cas de décès survenus suite à l'utilisation de lidocaïne et de ropivacaïne :

- Un cas a déjà été décrit dans la section sur les cas d'exposition pendant la grossesse. Il s'agit du cas d'un nouveau-né décédé après une césarienne suite à un échec de la péridurale. Une imputabilité I2 a été attribuée à la lidocaïne et à la ropivacaïne dans la survenue de ces effets indésirables.
- Le deuxième cas concerne une patiente de 98 ans décédée après une administration de lidocaïne et de ropivacaïne pour une cimentoplastie. La patiente a également reçu du diazépam en IV. Une imputabilité I1 a été attribuée à la lidocaïne et à la ropivacaïne ainsi qu'au diazépam. La patiente a eu une perte de connaissance, des myoclonies, un clonus, un arrêt respiratoire et un arrêt cardiaque. La patiente avait plusieurs antécédents médicaux dont un antécédent d'allergies sans plus de précisions.

Le cas avec la lévobupivacaïne concerne une patiente de 87 ans ayant eu un arrêt cardiorespiratoire compliqué d'un état de mal épileptique après injection de

lévobupivacaïne (CHIROCAÏNE) pour une chirurgie du canal carpien. Aucun autre médicament n'était suspecté, une imputabilité I2 a été attribuée pour ce cas entre la CHIROCAÏNE et les effets indésirables. La patiente avait comme antécédents médicaux une hypertension artérielle, un syndrome du canal carpien et une arthroplastie du genou.

En conclusion, les causes de décès sont variées mais les arrêts cardiaques et cardiorespiratoires ainsi que les chocs anaphylactiques sont les causes de décès les plus rapportées dans la BNPV. Dans uniquement 4 cas l'anesthésique local est le seul médicament suspect. L'imputabilité intrinsèque entre les anesthésiques locaux et les effets indésirables responsables du décès a été évaluée en I1 dans la majorité des cas (14 ; 45,1 %), en I2 dans 10 cas (32,2 %) et en I3 dans 7 cas (22,6 %).

#### **4. Evolution des effets indésirables**

Concernant l'évolution des effets indésirables rapportés, la majorité, 79,4 % (1 380), sont résolus au moment de la déclaration. Soixante-deux effets indésirables sont reliés à un décès, 74 EI sont en cours de rétablissement, 111 EI ne sont pas résolus, 26 EI sont résolus avec séquelles, 1 380 EI sont rétablis, 84 évolutions sont inconnues.

#### **5. Analyse des effets indésirables par médicaments**

##### **a) Lidocaïne**

Pour la lidocaïne, entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2008 et le 31 Décembre 2018, 418 cas de pharmacovigilance ont été notifiés rapportant, 818 effets indésirables.

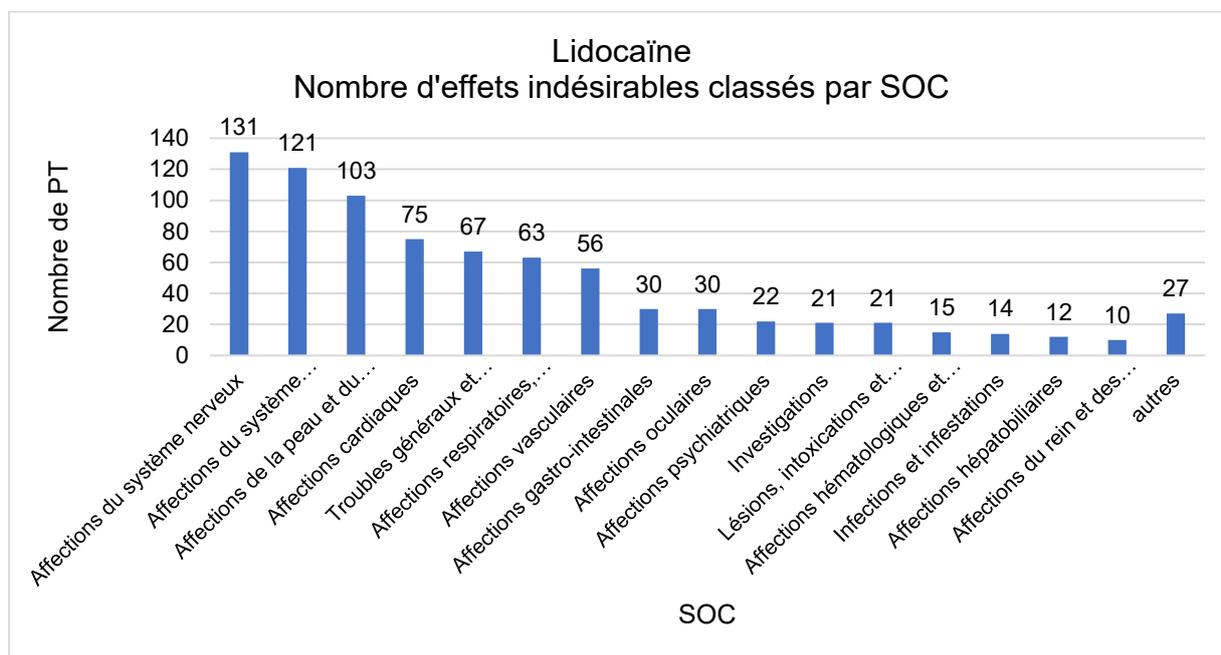
**L'analyse des résultats par SOC** montre qu'ils sont dispersés, néanmoins, la SOC « affections du système nerveux » est la plus rapportée, avec 131 EI rapportés, soit 16,0 % de l'ensemble des EI rapportés.

Ensuite ce sont les SOC :

- « Affections du système immunitaire » avec 121 EI rapportés, soit 14,8 % de l'ensemble des EI rapportés ;
- « Affections de la peau et du tissu sous-cutané » avec 103 EI rapportés, soit 12,6 % de l'ensemble des EI rapportés ;

- « Affections cardiaques » avec 75 EI rapportés, soit 9,1 % de l'ensemble des EI rapportés ;
- « Troubles généraux et anomalies au site d'administration » avec 67 EI rapportés, soit 8,2 % de l'ensemble des EI rapportés ;
- « Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales » avec 63 EI rapportés, soit 7,7 % de l'ensemble des EI rapportés ;
- « Affections vasculaires » avec 56 EI rapportés, soit 6,8 % de l'ensemble des EI rapportés.

L'ensemble des effets indésirables rapportés avec la lidocaïne classés par SOC sont présentés en **Annexe II.1**.



**Figure 15** : Nombre d'effets indésirables rapportés avec la lidocaïne classés par SOC

**Au niveau des HLT**, les résultats sont très dispersés. Un HLT se démarque « réponses anaphylactiques » avec 107 EI soit 13,1 %.

Ensuite, 9 HLT rapportent 20 EI ou plus :

- « Troubles du rythme ventriculaire et arrêt cardiaque », n = 35, soit 4,3 % ;
- « Perturbations de la conscience NCA », n = 27, soit 3,3 % ;
- « Rash, éruptions et exanthème NCA », n = 26, soit 3,2 % ;
- « Troubles du rythme et de la fréquence cardiaque NCA », n = 26, soit 3,2 % ;
- « Crises et troubles convulsifs NCA », n = 25, soit 3,0 % ;
- « Troubles hypotensifs vasculaires », n = 25, soit 3,0 % ;
- « Bronchospasme et obstruction des voies aériennes », n = 21, soit 2,5 % ;

- « Etats asthéniques », n = 21, soit 2,5 % ;
- « Collapsus circulatoire et choc », n = 20, soit 2,4 %.

L'ensemble des effets indésirables rapportés avec la lidocaïne classés par HLT sont présentés en **Annexe II.2**.

### Concernant les PT :

Aucun PT ne rapporte au moins 10 % des EI, le PT prédominant est « choc anaphylactique » avec 77 EI rapportés soit 9,4 % de l'ensemble des EI rapportés avec la lidocaïne.

Nom du PT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Choc anaphylactique	77	9,4
Hypotension	25	3,0
Bronchospasme	20	2,4
Malaise	19	2,3
Réaction anaphylactique	19	2,3
Convulsion	18	2,2
Rash	18	2,2
Urticaire	17	2,1
Arrêt cardiaque	16	1,9
Tachycardie	16	1,9
Angioedème	13	1,6
Dyspnée	13	1,6
Dysarthrie	12	1,5
Arrêt cardiorespiratoire	11	1,3
Collapsus circulatoire	11	1,3
Perte de conscience	11	1,3
Erythème	10	1,2
Etat confusionnel	10	1,2
Hypersensibilité	10	1,2
Vomissement	10	1,2

**Tableau 3** : Nombre d'effets indésirables rapportés avec la lidocaïne classés par PT

L'ensemble des effets indésirables rapportés avec la lidocaïne classés par PT sont présentés en **Annexe II.3**.

### **Effets indésirables ayant eu lieu dans le cadre d'une anesthésie générale :**

Parmi les 818 effets indésirables rapportés avec la lidocaïne, au moins 206, soit un quart, ont eu lieu dans le cadre d'une anesthésie générale.

Il est intéressant de noter que parmi les 77 notifications de choc anaphylactiques sous lidocaïne, 53 ont eu lieu au décours d'une anesthésie générale soit 68,8 %. De même pour les réactions anaphylactiques, 12 sur les 19 rapportées ont eu lieu dans le cadre d'une anesthésie générale, soit 63,1 %.

Parmi les effets indésirables ayant eu lieu au décours d'une anesthésie générale, sont également rapportés :

- 14 des 20 « bronchospasmes rapportés », soit 70,0 % ;
- 10 des 25 « hypotensions » rapportées, soit 40,0 % ;
- 7 « arrêts cardiaques » sur 16, soit environ 43,7 % ;
- 7 « tachycardies » sur 16, soit environ 43,7 %.

Concernant les SOC, au moins 78 des 121 notifications de la SOC « affections du système immunitaire » ont eu lieu dans le cadre d'une anesthésie générale, soit 64,4 %. Pour la SOC affections cardiaques c'est 26 des 75 EI, soit 34,6 %.

Au niveau des HLT :

- Parmi les 107 notifications du HLT « réactions anaphylactiques », 70 ont eu lieu dans le cadre d'une anesthésie générale soit environ 65,4 % ;
- Pour le HLT « bronchospasme et obstruction des voies aériennes » sur les 21 notifications 14 ont eu lieu lors d'une anesthésie générale soit 66,7 % ;
- « Troubles du rythme ventriculaire et arrêts cardiaques » 14 sur 35, soit 40,0 % ;
- « Troubles du rythme et de la fréquence cardiaque NCA » 10 sur 26, soit 38,4 % ;
- « Troubles hypotensifs vasculaires », 10 sur 25, soit 40,0 % ;
- « Erythèmes », 8 sur 19, 42,1 % ;
- « Affections allergiques NCA », 6 sur 13, 46,1 % ;
- « Atteinte et défaillance rénales » 6 sur 6, 100,0 %.

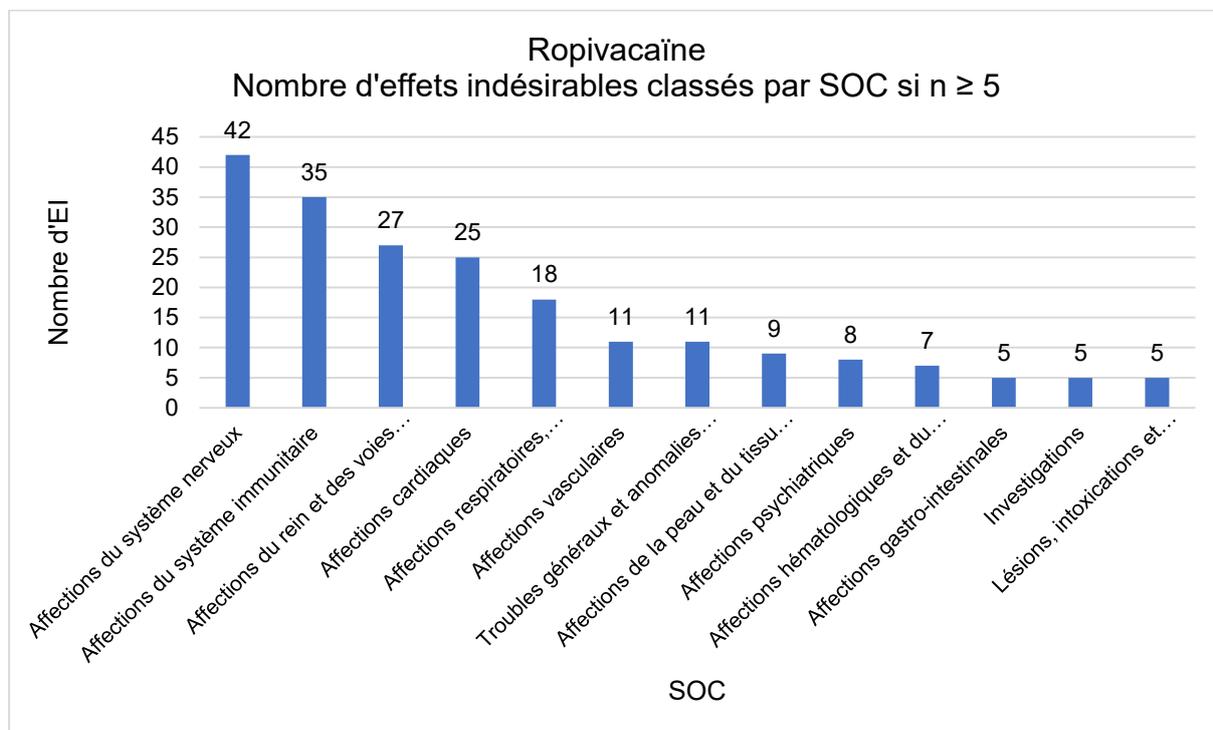
b) Ropivacaïne

Pour la ropivacaïne, 118 cas ont été notifiés rapportant 219 effets indésirables, les résultats sont dispersés.

Néanmoins, la SOC « **affections du système nerveux** » est la plus rapportée, avec 42 EI, soit 19,2 % de l'ensemble des EI rapportés.

Ensuite les SOC pour lesquels au moins 5 EI sont rapportés sont :

- « Affections du système immunitaire » avec 35 EI rapportés, soit 15,9 % de l'ensemble des EI rapportés ;
- « Affections du rein et des voies urinaires » avec 27 EI rapportés, soit 12,3 % de l'ensemble des EI rapportés ;
- « Affections cardiaques » avec 25 EI rapportés, soit presque 11,4 % de l'ensemble des EI rapportés ;
- « Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales » avec 18 EI rapportés, soit 8,2 % de l'ensemble des EI rapportés ;
- « Affections vasculaires » avec 11 EI rapportés, soit 5,0 % de l'ensemble des EI rapportés ;
- « Troubles généraux et anomalies au site d'administration » avec 11 EI rapportés, soit 5,0 % de l'ensemble des EI rapportés ;
- « Affections de la peau et du tissu sous-cutané » avec 9 EI rapportés, soit 4,1 % de l'ensemble des EI rapportés ;
- « Affections psychiatriques » avec 8 EI rapportés, soit 3,6 % de l'ensemble des EI rapportés ;
- « Affections hématologiques et du système lymphatique » avec 7 EI rapportés, soit 3,2 % de l'ensemble des EI rapportés ;
- « Affections gastro-intestinales », « investigations » et « lésions, intoxications et complications d'intervention » avec 5 EI chacune, soit 2,3 %.



**Figure 16** : Nombre d'effets indésirables rapportés suite à l'utilisation de ropivacaïne, classés par SOC

Les PT rapportés sont extrêmement variés, le PT le plus rapporté est « choc anaphylactique » avec 22 EI rapportés, puis « défaillance rénale aiguë » avec 11 EI soit 5,0 % de l'ensemble des EI, les résultats ne sont pas pertinents étant donné la dispersion. Il faut regarder les HLT et les SOC pour avoir une meilleure vue d'ensemble. L'ensemble des résultats est présenté en **Annexe III**.

En analysant les HLT, les résultats restent toujours très dispersés. Le HLT le plus rapporté est « réponses anaphylactiques » avec 32 EI soit 14,6 % de l'ensemble des EI rapportés. Viennent ensuite « atteinte et défaillance rénales » avec 19 PT soit 8,7 %.

Il est intéressant de noter que parmi ces 22 notifications, au moins 11 ont eu lieu dans le cadre d'une anesthésie générale soit la moitié. Les 11 notifications de « défaillance rénale aiguë » sont liées à une utilisation lors d'une anesthésie générale. De même, 6 des 9 « réactions anaphylactiques » ont eu lieu dans le cadre d'une anesthésie générale et l'ensemble des hématuries et des oliguries sont liées à une anesthésie générale.

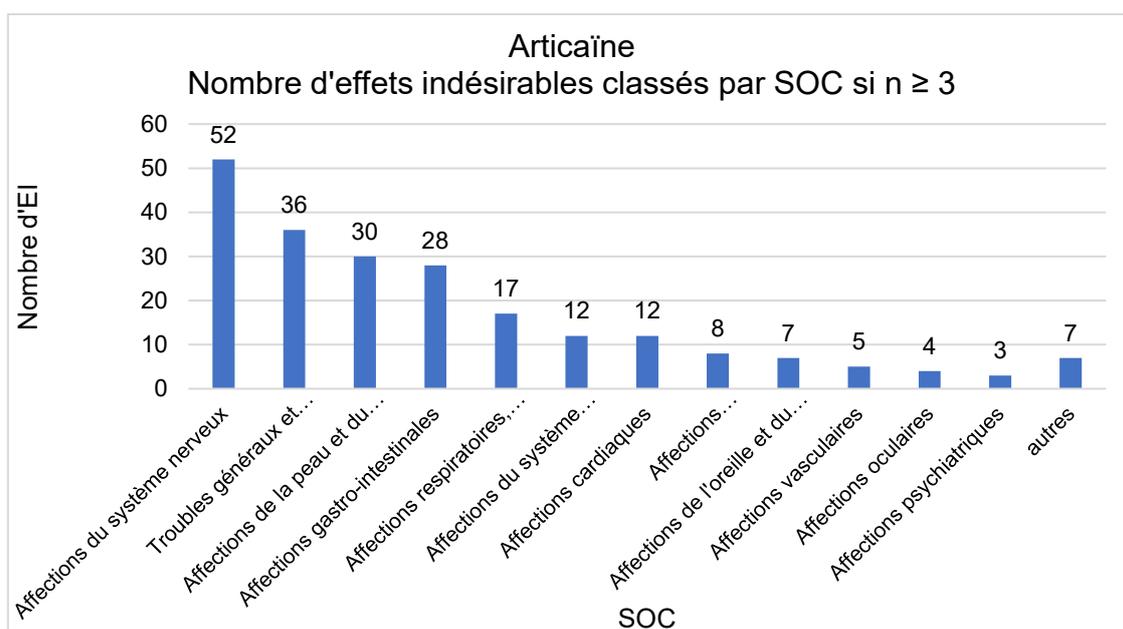
### c) Articaïne

Pour l'articaïne, 90 cas ont été notifiés entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2008 et le 31 Décembre 2018 rapportant 221 EI, comme pour les résultats généraux, la répartition des effets indésirables est diffuse.

La SOC prédominante est « affections du système nerveux », avec 52 EI rapportés, soit 23,5 % de l'ensemble des EI.

Le classement des autres SOC rapportant plus de 15 EI est le suivant :

- « Troubles généraux et anomalies au site d'administration » avec 36 EI, soit 16,3 % de l'ensemble des EI rapportés ;
- « Affections de la peau et du tissu sous-cutané » avec 30 EI, soit 13,6 % de l'ensemble des EI rapportés ;
- « Affections gastro-intestinales » avec 28 EI, soit 12,6 % de l'ensemble des EI rapportés ;
- « Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales » avec 17 EI, soit 7,7 % de l'ensemble des EI rapportés.



**Figure 17** : Nombre d'effets indésirables rapportés par SOC avec l'articaïne

Les HLT et les PT sont très dispersés et difficilement interprétables, il est préférable de regarder la répartition des SOC pour avoir une idée des effets indésirables qui ont été rapportés.

Uniquement 3 HLT rapportent plus de 10 EI : « crises et troubles convulsifs NCA », « états asthéniques » et « rash, éruptions et exanthème NCA ».

Pour les PT uniquement 2 PT rapportent plus de 10 EI : « malaise » et « convulsion ».

Les résultats sont présentés en **Annexe IV**.

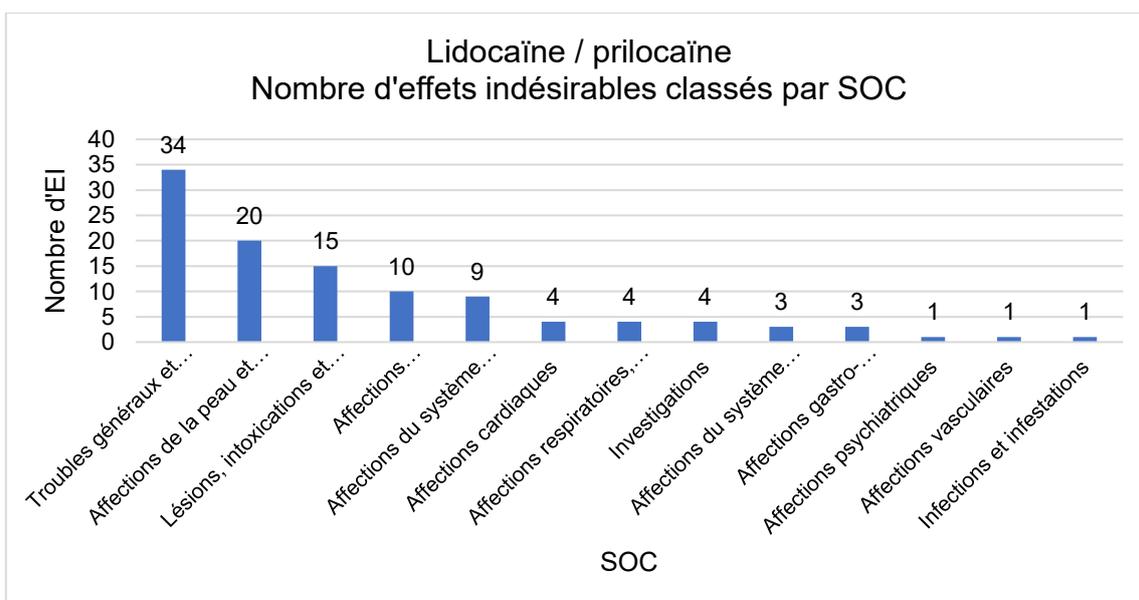
d) Lidocaïne / prilocaïne

Concernant l'association lidocaïne et prilocaïne, 47 cas de pharmacovigilance ont été notifiés rapportant 109 effets indésirables durant la période étudiée.

Contrairement aux trois molécules prédominantes, la SOC majoritaire n'est pas la SOC « affections du système nerveux » mais c'est la SOC « **troubles généraux et anomalies au site d'administration** » qui est la plus rapportée, avec 34 EI soit 31,2 % de l'ensemble des EI recensés.

Les SOC les plus rapportées sont ensuite :

- « Affections de la peau et du tissu sous-cutané » avec 20 EI, soit 18,3 % de l'ensemble des EI rapportés ;
- « Lésions, intoxications et complications d'interventions » avec 15 EI, soit 13,8 % de l'ensemble des EI rapportés ;
- « Affections hématologiques et du système lymphatique » avec 10 EI, soit 9,2 % de l'ensemble des EI rapportés ;
- « Affections du système nerveux » avec 9 EI, soit 8,3 %.



**Figure 18** : Nombre d'effets indésirables rapportés classés par SOC avec l'association lidocaïne / prilocaïne

Les HLT et les PT sont très dispersés et difficilement interprétables, il est préférable de regarder la répartition des SOC pour avoir une idée des effets indésirables qui ont été rapportés. Uniquement cinq HLT ont été rapportés plus de 5 EI : « réactions au site d'application et d'instillation », « troubles hématologiques », « états asthéniques », « brûlures thermiques » et « érythèmes ».

Pour les PT uniquement trois PT sont rapportés plus de 5 fois : « méthémoglobinémie », « malaise » et « érythème ». Un point intéressant est que le PT le plus rapporté est « méthémoglobinémie » avec 8 EI, soit 7,3 %.

L'ensemble des résultats est présenté en **Annexe V**.

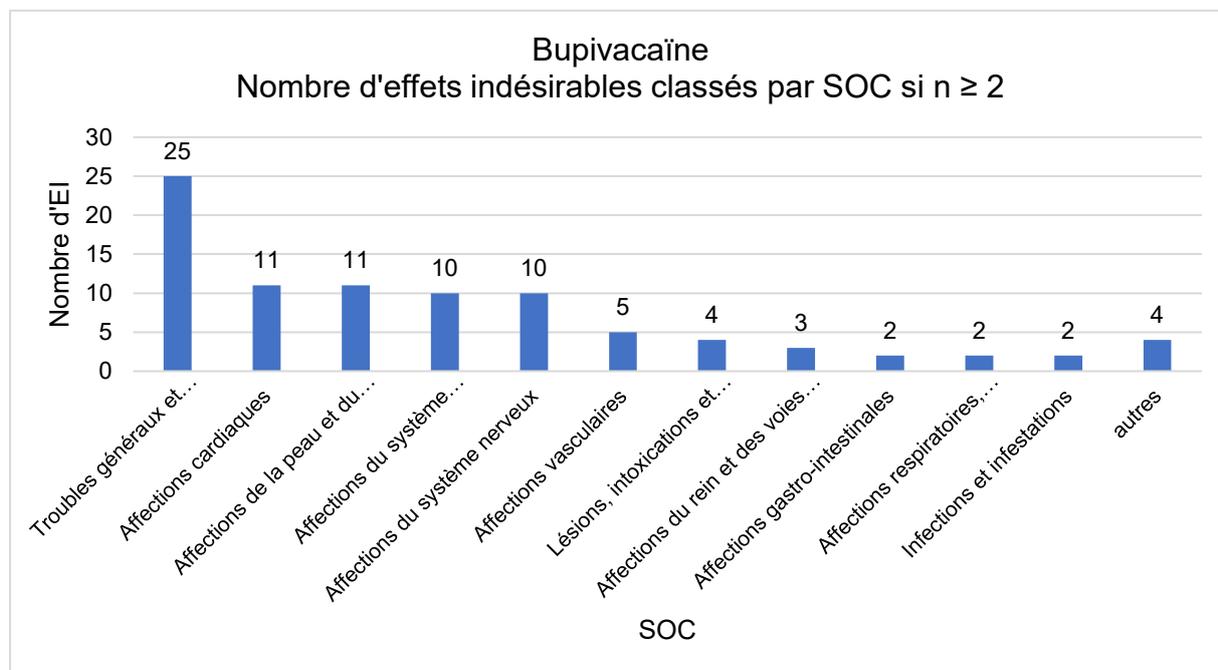
### e) Bupivacaïne

Pour la bupivacaïne ce sont 61 cas de pharmacovigilance qui ont été notifiés pendant la période, ces 61 cas rapportent 89 EI, comme pour les résultats généraux, la répartition des effets indésirables rapportés est diffuse.

Contrairement aux trois molécules prédominantes, la SOC la plus rapportée n'est pas la SOC « Affections du système nerveux » mais c'est la SOC « **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** » qui est la plus rapportée, avec 25 EI, soit 28,1 % de l'ensemble des EI rapportés.

Les SOC les plus rapportées sont ensuite :

- « Affections cardiaques » avec 11 EI, soit 12,3 % de l'ensemble des EI rapportés ;
- « Affections de la peau et du tissu sous-cutané » avec 11 EI, soit 12,3 % de l'ensemble des EI rapportés ;
- « Affections du système immunitaire » avec 10 EI, soit 12,2 % de l'ensemble des EI rapportés ;
- « Affections du système nerveux » avec 10 EI, soit 11,2 % de l'ensemble des EI rapportés ;
- « Affections vasculaires » avec 5 EI, soit 5,6 % de l'ensemble des EI rapportés.



**Figure 19** : Nombre d'effets indésirables rapportés par SOC avec la bupivacaïne si n ≥ 2

Pour les HLT, uniquement 3 rapportent plus de 5 EI :

- « Réponses thérapeutiques et non thérapeutiques », avec 22 EI, soit 24,7 % de l'ensemble des EI rapportés ;
- « Réponses anaphylactiques », avec 8 EI, soit 9,0 % ;
- « Troubles du rythme ventriculaire et arrêt cardiaque », avec 6 EI, soit 6,7 % de l'ensemble des EI rapportés.

Pour les PT uniquement 2 sont rapportés plus de 5 fois : « inefficacité médicamenteuse » avec 18 EI soit 20,2 % de l'ensemble des EI rapportés, et « tachycardie » avec 5 EI soit 5,6 % de l'ensemble des EI rapportés.

L'ensemble des résultats est présenté en **Annexe VI**.

Parmi ces 89 effets indésirables rapportés, au moins 5 ont eu lieu dans le cadre d'anesthésies générales : arrêt cardiorespiratoire, parésie, intolérance médicamenteuse, dialyse et défaillance rénale aiguë.

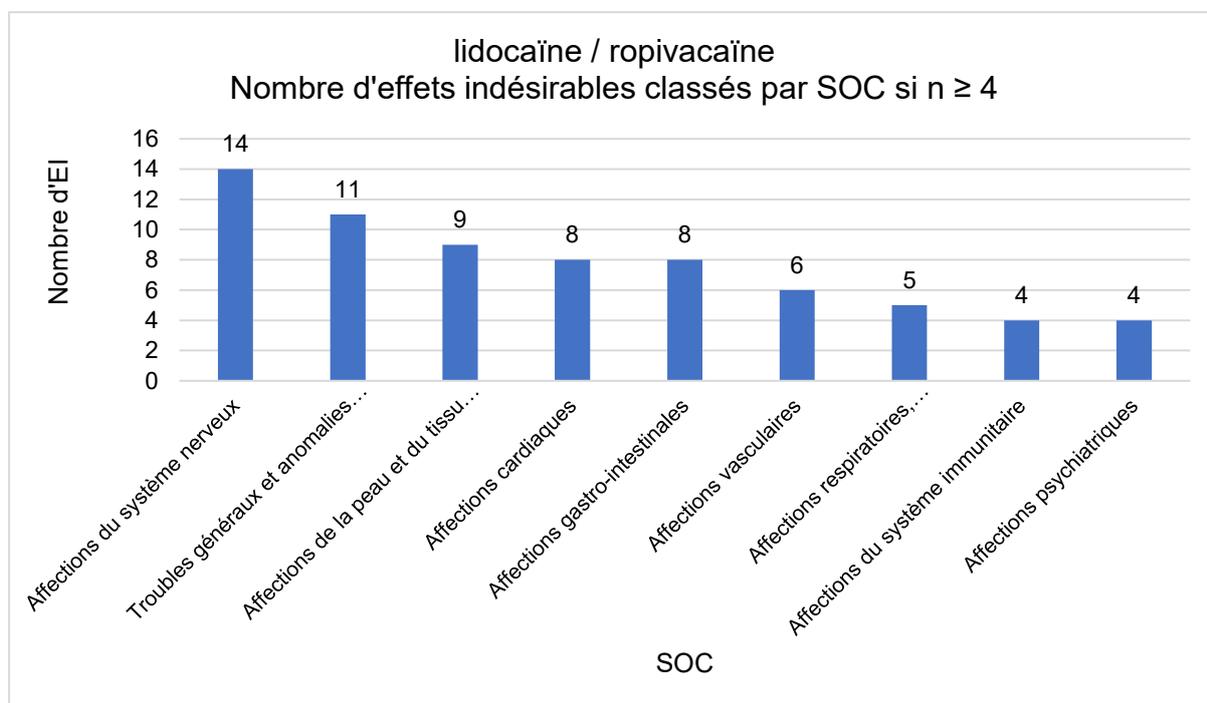
#### f) Lidocaïne / ropivacaïne

Pour l'association lidocaïne / ropivacaïne, 76 EI sont rapportés par 28 cas de pharmacovigilance, la répartition de ces PT est diffuse.

Les SOC les plus rapportées sont :

- « Affections du système nerveux » avec 14 EI, soit 18,4 % de l'ensemble des EI rapportés ;
- « Troubles généraux et anomalies au site d'administration » avec 11 EI, soit 14,5 % de l'ensemble des EI rapportés ;
- « Affections de la peau et du tissu sous-cutané » avec 9 EI, soit 11,8 % de l'ensemble des EI rapportés ;
- « Affections cardiaques » avec 8 EI, soit 10,5 % de l'ensemble des EI rapportés ;
- « Affections gastro-intestinales » avec 8 EI, soit 10,5 % de l'ensemble des EI rapportés ;
- « Affections vasculaires » avec 6 EI, soit 7,9 % de l'ensemble des EI rapportés ;
- « Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales » avec 5 EI, soit 6,6 % de l'ensemble des EI rapportés ;

- « Affections du système immunitaire » avec 4 EI, soit 5,3 % de l'ensemble des EI rapportés ;
- « Affections psychiatriques » avec 4 EI, soit 5,3 % de l'ensemble des EI rapportés.



**Figure 20** : Nombre d'effets indésirables rapportés classés par SOC avec l'association lidocaïne / ropivacaïne si n ≥ 4

Concernant les HLT, uniquement un HLT rapporte 5 EI « œdèmes NCA » soit 6,6 % de l'ensemble des EI rapportés avec l'association lidocaïne / ropivacaïne, les résultats sont très dispersés, 6 HLT rapportent 4 EI : « crises et troubles convulsifs NCA », « érythèmes », « réponses anaphylactiques », « symptômes de nausées et vomissements », « troubles du rythme et de la fréquence cardiaque NCA » et « Troubles hypotensifs vasculaires ».

Pour les PT, uniquement 6 sont rapportés plus de deux fois : choc anaphylactique, hypotension, œdème de la face, arrêt cardiaque, convulsion et érythème généralisé.

L'ensemble des résultats est présenté en **Annexe VII**.

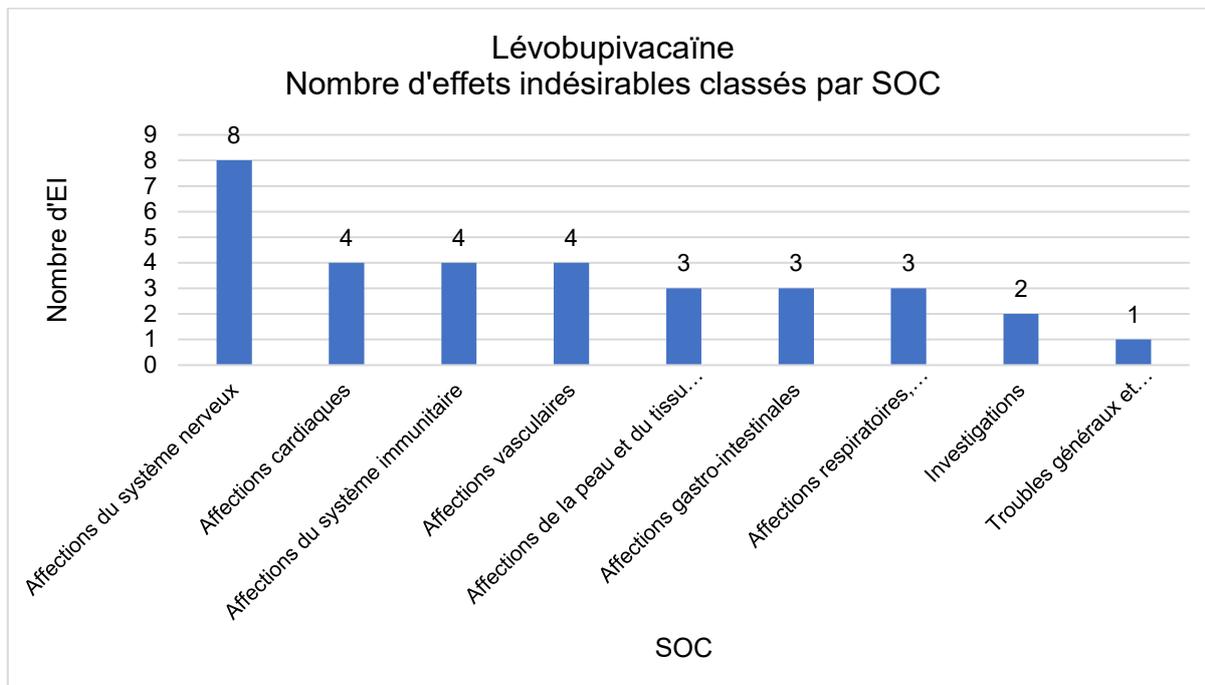
g) Lévobupivacaïne

Pour la lévobupivacaïne, 12 cas de pharmacovigilance ont été notifiés pendant la période étudiée du 1<sup>er</sup> Janvier 2020 au 31 Décembre 2018. Ces 13 cas de pharmacovigilance décrivent 31 EI.

Comme pour les trois molécules prédominantes, la SOC la plus rapportée est la SOC « affections du système nerveux », avec 8 EI, soit 25,8 % de l'ensemble des EI rapportés.

Les SOC les plus rapportées sont ensuite :

- « Affections cardiaques » avec 4 EI, soit 12,9 % de l'ensemble des EI rapportés ;
- « Affections du système immunitaire » avec 4 EI, soit 12,9 % de l'ensemble des EI rapportés ;
- « Affections vasculaires » avec 4 EI, soit 12,9 % de l'ensemble des EI rapportés ;
- « Affections de la peau et du tissu sous-cutané » avec 3 EI, soit 9,7 % de l'ensemble des EI rapportés ;
- « Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales » avec 3 EI, soit 9,7 % de l'ensemble des EI rapportés ;
- « Affections gastro-intestinales » avec 2 EI, soit 6,5 % de l'ensemble des EI rapportés ;
- « Investigations » avec 2 EI, soit 6,5 % de l'ensemble des EI rapportés ;
- « Troubles généraux et anomalies au site d'administration » avec 1 EI, soit 3,2 % de l'ensemble des EI rapportés.



**Figure 21** : Nombre d'effets indésirables rapportés par SOC avec la lévobupivacaïne

Seulement 7 HLT rapportent 2 EI ou plus, « réponses anaphylactiques », « troubles hypotensifs vasculaires », « crises et troubles convulsifs NCA », « érythèmes », « paralysies et parésies (excl d'un nerf crânien) », « troubles du rythme et de la fréquence cardiaque NCA » et « troubles du rythme ventriculaire et arrêt cardiaque ».

Pour les PT, « hypotension » rapporte 3 EI, tandis que « arrêt cardiorespiratoire », « choc anaphylactique » et « tachycardie » rapportent 2 EI. Les autres PT ne sont rapportés qu'une seule fois.

L'ensemble des résultats est présenté en **Annexe VIII**.

Parmi ces 31 évènements indésirables rapportés, au moins deux ont eu lieu dans le cadre d'une anesthésie générale, ce sont pancréatite aiguë et réaction anaphylactique.

#### h) Mépipivacaïne / ropivacaïne

Concernant l'association mépipivacaïne / ropivacaïne, 15 cas décrivant 31 évènements indésirables furent rapportés durant la période.

Ces 31 EI se répartissent dans 8 SOC différentes. Deux SOC prédominent, les SOC « affections du système nerveux » et « affections cardiaques » avec respectivement 8 et 7 EI rapportés soit 25,8 % et 22,6 % de l'ensemble des EI rapportés avec cette association médicamenteuse.

Viennent ensuite les SOC :

- « Affections du système immunitaire », « affections respiratoires, thoraciques et médiastinales » et « troubles généraux et anomalies au site d'administration » avec 3 EI soit 9,7 % chacune ;
- « Affections gastro-intestinales » avec 2 EI soit 6,5 % de l'ensemble des EI rapportés ;
- « Affections psychiatriques » avec 1 seul EI rapporté.

Concernant les HLT, seulement 7 rapportent 2 EI ou plus, « troubles du rythme et de la fréquence cardiaque NCA » (4), « crises et troubles convulsifs NCA » (3), « réponses anaphylactiques » (3), « troubles du rythme ventriculaire et arrêt cardiaque » (3), « anomalies respiratoires » (2), « érythèmes » (2), « états asthéniques » (2).

Au niveau des PT, 7 rapportent également 2 EI ou plus : tachycardie (4), convulsion (3), arrêt cardiaque (2), choc anaphylactique (2), dyspnée (2), érythème (2), malaise (2).

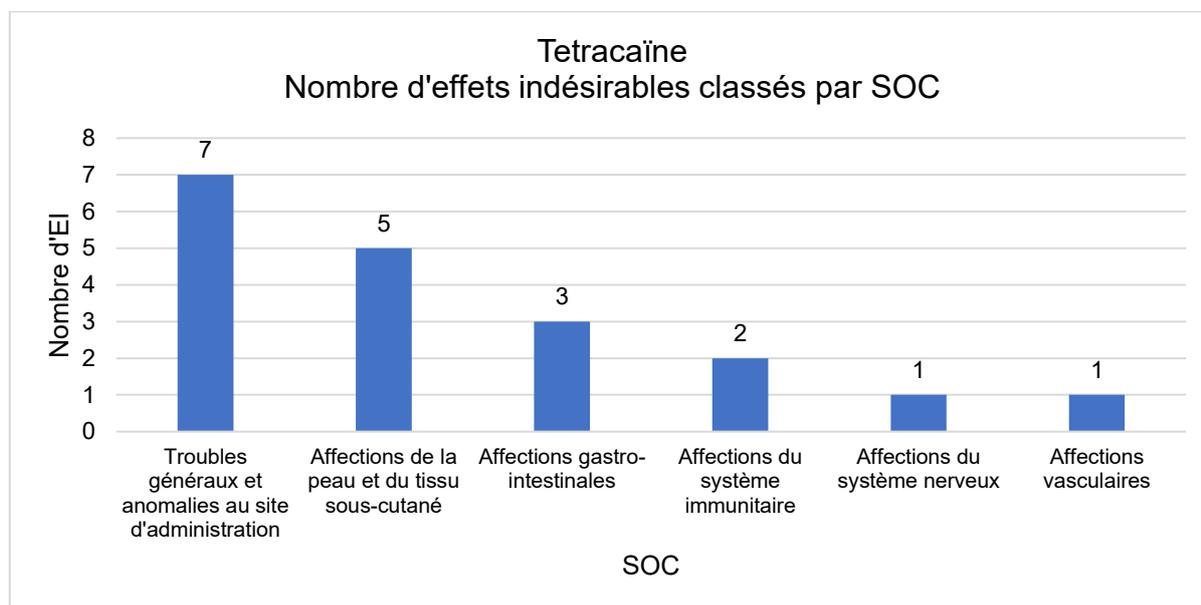
L'ensemble des résultats est présenté en **Annexe IX**.

#### i) Tétracaïne

Concernant la tétracaïne, 13 cas ont été rapportés durant la période étudiée décrivant 19 effets indésirables.

La SOC majoritairement rapportée est « troubles généraux et anomalies au site d'administration » avec 7 EI soit 36,8 % de l'ensemble des EI rapportés.

Vient ensuite la SOC « affections de la peau et du tissu sous-cutané » avec 5 EI représentant 26,3 % des EI rapportés, puis « affections gastro-intestinales » avec 3 EI, « affections du système immunitaire » avec 2 EI, et « affections du système nerveux » et « affections vasculaires » avec 1 EI dans chaque SOC.



**Figure 22** : Nombre d'effets indésirables rapportés classés par SOC avec la tétracaïne

SOC	HLT	PT	Nombre d'EI
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réponses thérapeutiques et non thérapeutiques	Inefficacité médicamenteuse	7
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Urticaires	Urticaire	3
	Affections exfoliatrices	Dermite exfoliative généralisée	1
	Prurit NCA	Prurit	1
Affections gastro-intestinales	Symptômes de nausées et vomissements	Vomissement	1
	Signes et symptômes de la langue	Œdème de la langue	1
	Gonflements et œdèmes des tissus mous buccaux	Œdème palatal	1
Affections du système immunitaire	Réponses anaphylactiques	Choc anaphylactique	1
		Réaction anaphylactique	1
Affections du système nerveux	Etats comateux	Coma	1
Affections vasculaires	Troubles hypotensifs vasculaires	Hypotension	1

**Tableau 4** : Effets indésirables rapportés avec la tétracaïne

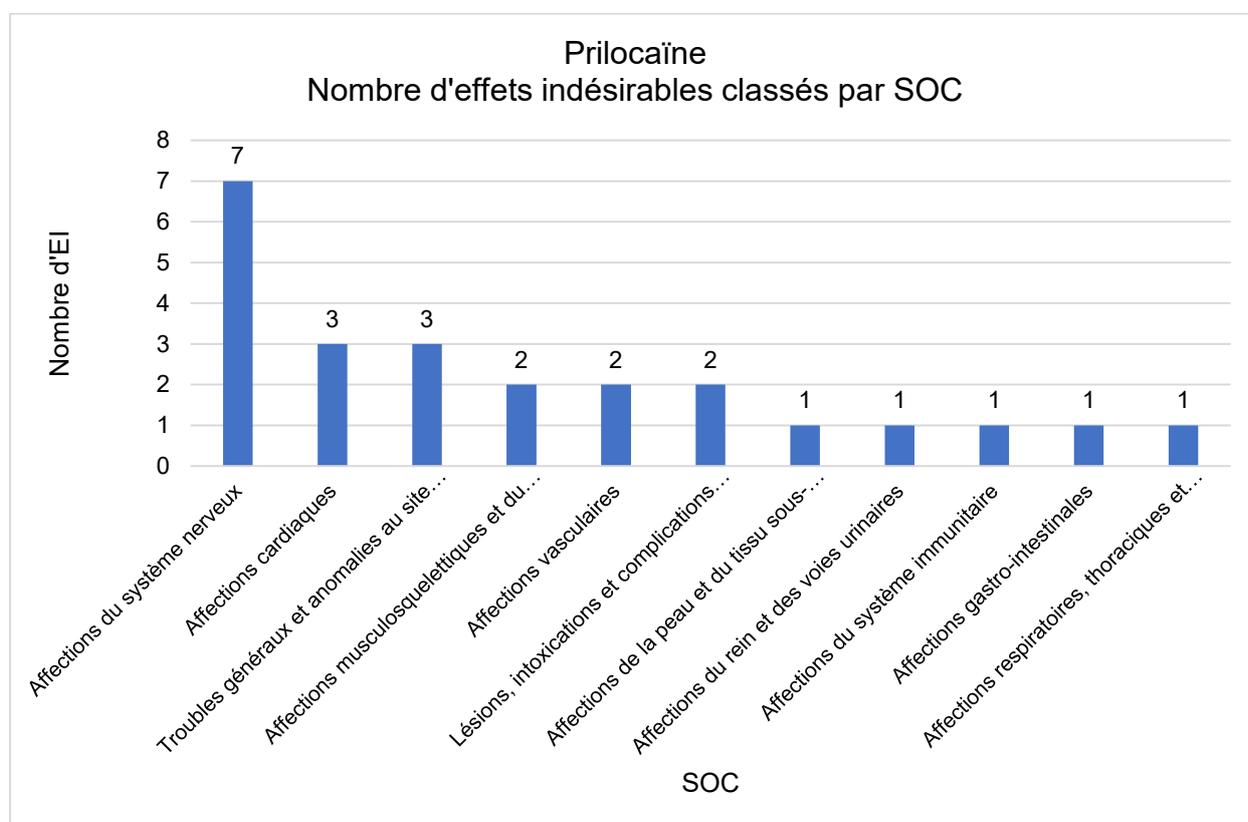
## j) Prilocaïne

Pour la prilocaïne, ce sont 9 cas de pharmacovigilance décrivant 24 effets indésirables qui ont été rapportés pendant la période.

Comme pour les trois molécules prédominantes, la SOC la plus rapportée est la SOC « affections du système nerveux », avec 7 EI, soit 29,2 % de l'ensemble des EI rapportés.

Les SOC les plus rapportées sont ensuite :

- « Affections cardiaques » avec 3 EI, soit 12,5 % de l'ensemble des EI rapportés ;
- « Troubles généraux et anomalies au site d'administration » avec 3 EI, soit 12,5 % de l'ensemble des EI rapportés ;
- « Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif » avec 2 EI, soit 8,3 % de l'ensemble des EI rapportés ;
- « Affections vasculaires » avec 2 EI, soit 8,3 % de l'ensemble des EI rapportés ;
- « Lésions, intoxications et complications d'interventions » avec 2 EI, soit 8,3 % de l'ensemble des EI rapportés.



**Figure 23** : Nombre d'effets indésirables rapportés classés par SOC avec la prilocaïne

Au niveau des HLT et PT les résultats sont ininterprétables en raison de leur dispersion.

Pour les HLT, uniquement 4 HLT rapportent au moins 2 EI : « troubles du rythme et de la fréquence cardiaque NCA » (3), « affections neuromusculaires NCA » (2), « signes et symptômes musculaires NCA » (2), « troubles hypotensifs vasculaires » (2).

Concernant les PT, 4 rapportent au moins 2 EI : « bradycardie » (2), « contractions fasciculaires » (2), « hypotension » (2), « trouble sensitivomoteur » (2). L'ensemble des résultats est présenté en **Annexe X**.

#### k) Lidocaïne / bupivacaïne

Pour l'association lidocaïne / bupivacaïne, seulement 5 notifications de pharmacovigilance rapportant 20 EI ont été rapportés pendant la période.

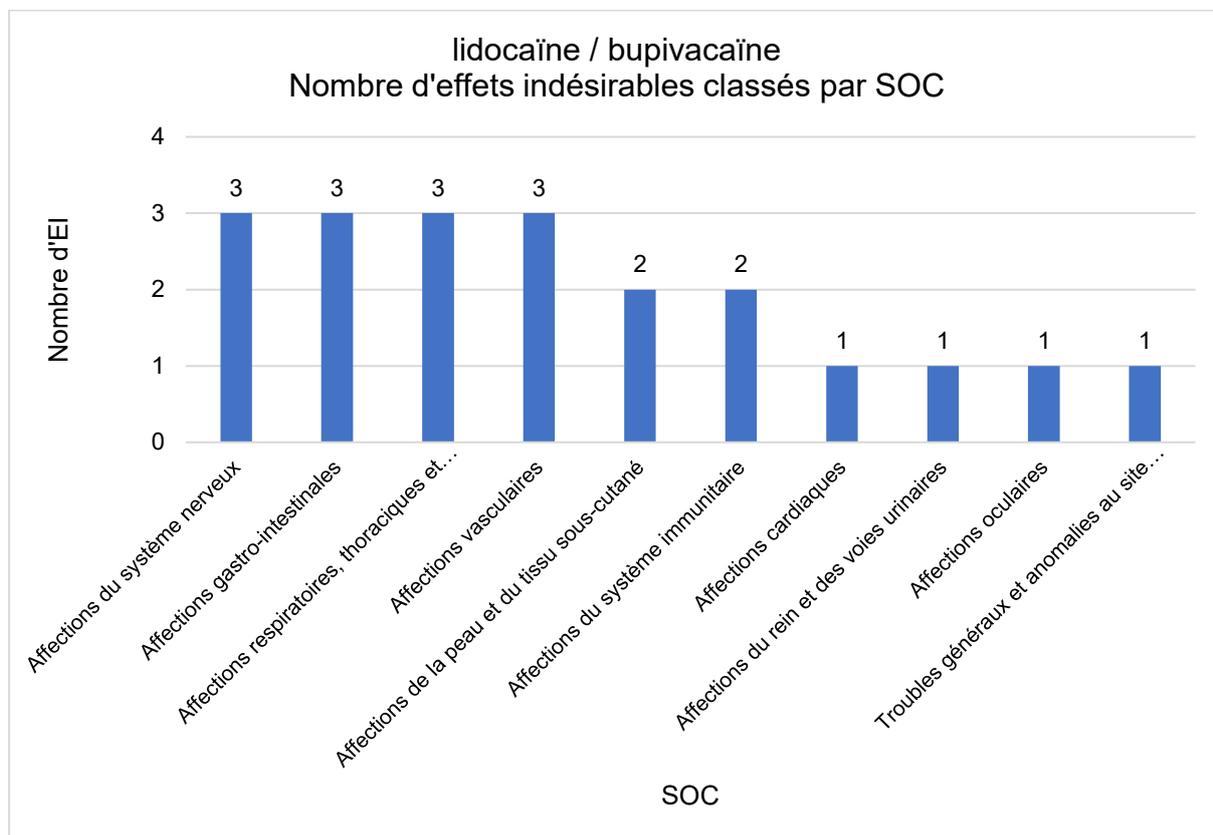
Les SOC les plus rapportées sont « affections du système nerveux », « affections gastro-intestinales », « affections respiratoires, thoraciques et médiastinales » et « affections vasculaires » avec 3 EI chacune, soit 15 % de l'ensemble des EI rapportés.

Deux EI sont rapportés dans les SOC « affections de la peau et du tissu conjonctif » et « affections du système immunitaire ». Les 4 autres EI rapportés appartiennent à 5 SOC différentes : affections cardiaques, affections du rein et des voies urinaires, affections oculaires et troubles généraux et anomalies au site d'administration.

Concernant les HLT, uniquement deux HLT rapportent plus d'un EI : « érythèmes » et « troubles hypotensifs vasculaires » rapportant 2 EI chacune, soit 10,0 % de l'ensemble des EI rapportés avec l'association lidocaïne / bupivacaïne.

Pour les PT, aucun n'est rapporté plus d'une fois.

L'ensemble des résultats est présenté en **Annexe XI**.



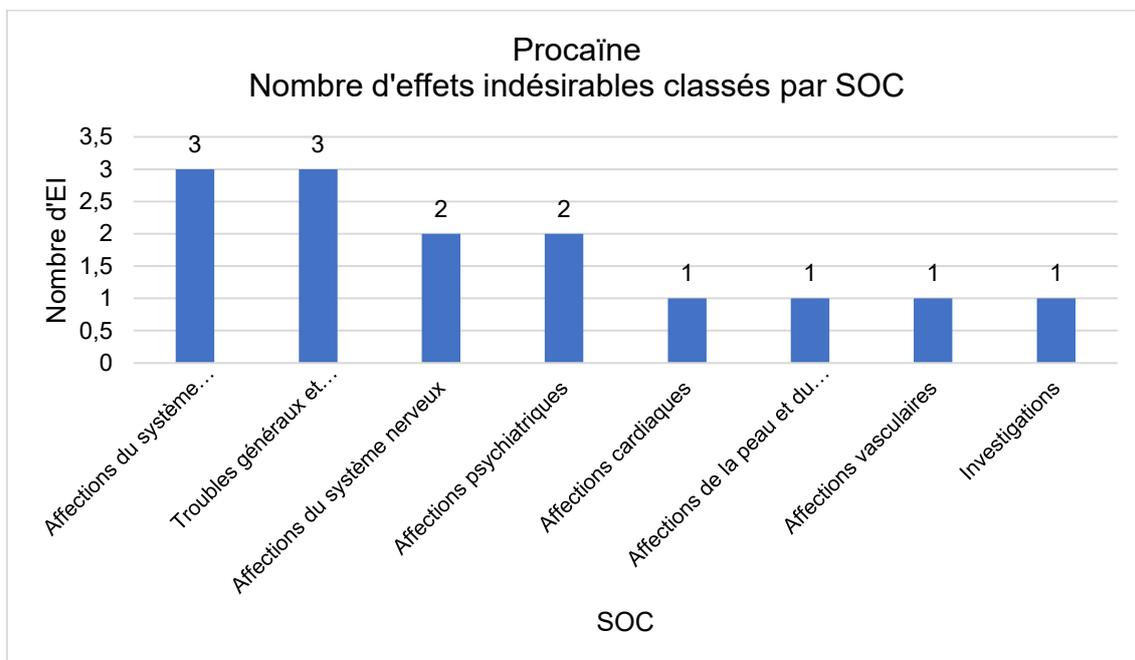
**Figure 24** : Nombre d'effets indésirables rapportés classés par SOC avec l'association lidocaïne / bupivacaïne

### I) Procaïne

Concernant la procaïne, 8 cas de pharmacovigilance rapportant 14 effets indésirables ont été notifiés durant la période.

Trois EI sont rapportés dans les SOC « affections du système immunitaire » et « troubles généraux et anomalies au site d'administration », soit 21,4 % de l'ensemble des EI par SOC.

Viennent ensuite les SOC « affections du système nerveux » et « affections psychiatriques » avec 2 EI chacune. Les 4 EI restant appartiennent à 4 SOC différentes « affections cardiaques », « affections de la peau et du tissu sous-cutané », « affections vasculaires » et « investigations ».



**Figure 25** : Nombre d'effets indésirables rapportés classés par SOC avec la procaïne

SOC	HLT	PT	Nombre d'EI
Affections du système immunitaire	Réponses anaphylactiques	Choc anaphylactique	2
		Réaction anaphylactique	1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'injection	Lésion au site d'injection	1
		Atrophie au site d'injection	1
		Embolia cutis medicamentosa	1
Affections du système nerveux	Perturbations de la conscience NCA	Perte de conscience	1
	Paresthésies et dysesthésies	Paresthésie	1
Affections psychiatriques	Comportement suicidaire et prédisposition à l'auto-mutilation	Tentative de suicide	1
		Idées suicidaires	1
Affections cardiaques	Troubles du rythme et de la fréquence cardiaque NCA	Bradycardie	1
Affections vasculaires	Troubles hypotensifs vasculaires	Hypotension	1
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Affections bulleuses	Nécrolyse épidermique toxique	1
Investigations	Actes d'exploration fonctionnelle cardiaque	Débit cardiaque diminué	1

**Tableau 5** : Effets indésirables rapportés avec la Procaïne

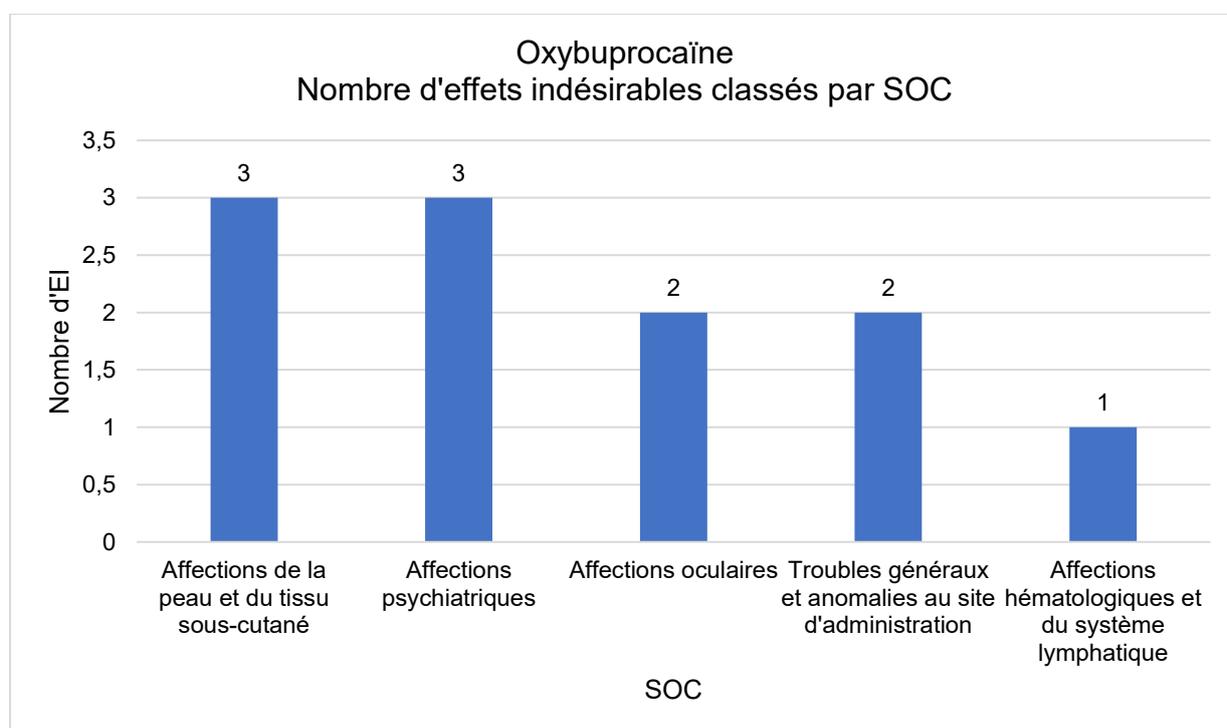
m) Oxybuprocaïne

Pour l'oxybuprocaïne, seulement 4 cas de pharmacovigilance rapportant 11 effets indésirables ont été notifiés.

Les SOC les plus rapportées sont « affections de la peau et du tissu sous-cutané » et « affections psychiatriques » avec 3 EI chacune, soit 27,3 % de l'ensemble des EI rapportés chacune.

Ensuite, les SOC les plus rapportées sont :

- « Troubles généraux et anomalies au site d'administration » avec 2 EI, soit 18,2 % de l'ensemble des EI rapportés ;
- « Affections oculaires » avec 2 EI, soit 18,2 % de l'ensemble des EI rapportés ;
- « Affections hématologiques et du système lymphatique » avec 1 EI soit 9,1 % de l'ensemble des EI rapportés.



**Figure 26** : Nombre d'effets indésirables rapportés classés par SOC avec l'oxybuprocaïne

SOC	HLT	PT	Nombre d'EI
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Erythèmes	Erythème généralisé	1
	Affections exfoliatrices	Exfoliation cutanée	1
	Prurit NCA	Prurit	1
Affections psychiatriques	Confusion et désorientation	Désorientation	1
		Etat confusionnel	1
	Augmentation du niveau de l'activité physique	Impatiences	1
Affections oculaires	Infections, œdèmes et inflammations cornéens	Œdème de la cornée	1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Troubles fébriles	Fièvre	1
	Œdèmes NCA	Œdèmes périphériques	1
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anomalies des éosinophiles	Eosinophilie	1

**Tableau 6** : Effets indésirables rapportés avec l'oxybuprocaïne

Pour l'oxybuprocaïne, parmi les 11 effets indésirables qui ont été rapportés, au moins 6 ont eu lieu dans le cadre d'une anesthésie générale, soit 54,5 %. Les 3 EI de la SOC « Affections de la peau et du tissu sous-cutané » et les 2 de la SOC « Troubles généraux et anomalies au site d'administration » sont rapportés dans le même cas ayant eu lieu suite à une administration d'oxybuprocaïne et d'anesthésiques généraux.

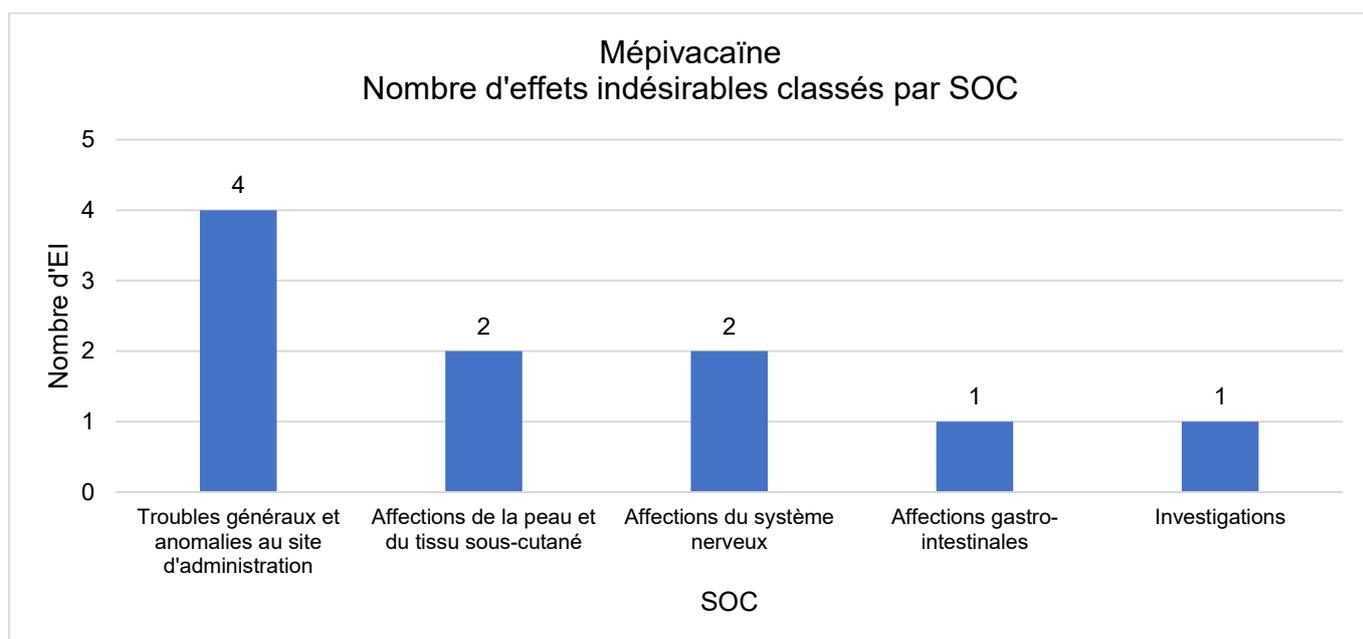
#### n) Mépipivacaïne

Pour la mépipivacaïne, seulement 6 cas rapportant 10 effets indésirables ont été notifiés entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2008 et le 31 Décembre 2018.

La SOC la plus rapportée est « troubles généraux et anomalies au site d'administration » avec 4 EI, soit 40,0 % de l'ensemble des EI rapportés.

Les autres SOC rapportées sont :

- « Affections de la peau et du tissu sous-cutané » avec 2 EI, soit 20,0 % de l'ensemble des EI rapportés ;
- « Affections du système nerveux » avec 2 EI, soit 20,0 % de l'ensemble des EI rapportés ;
- « Affections gastro-intestinales » et « investigations » avec 1 EI chacune soit 10,0 % chacune de l'ensemble des EI rapportés.



**Figure 27** : Nombre d'effets indésirables rapportés classés par SOC avec la mépivacaïne

SOC	HLT	PT	Nombre d'EI
Affections gastro-intestinales	Signes et symptômes gastro-intestinaux NCA	Dysphagie	1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Etats asthéniques	Fatigue	1
		Malaise	1
	Œdèmes NCA	Œdème de la face	1
	Douleur et gêne NCA	Gêne thoracique	1
Affections du système nerveux	Perturbations de la conscience NCA	Perte de conscience	1
	Paresthésies et dysesthésies	Paresthésie	1
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Angioédèmes	Angioedème	1
	Rash, éruptions et exanthème NCA	Rash	1
Investigations	Actes d'examen physique et de l'état des organes	Poids diminué	1

**Tableau 7** : Effets indésirables rapportés avec la Mépivacaïne.

Sur les 10 effets indésirables rapportés, au moins un a eu lieu dans le cadre d'une anesthésie générale « rash ».

o) Lidocaïne / oxybuprocaïne

Pour l'association lidocaïne / oxybuprocaïne, uniquement 1 cas fut rapporté, ce cas décrit 9 EI :

SOC	HLT	PT	Nombre d'EI
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdèmes NCA	Œdèmes périphériques	1
	Etats asthéniques	Malaise	1
		Asthénie	1
Affections gastro-intestinales	Symptômes de nausées et vomissements	Vomissement	1
		Nausée	1
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Urticaires	Urticaire	1
	Prurit NCA	Prurit	1
Affections du système nerveux	Signes et symptômes neurologiques NCA	Sensation vertigineuse	1
	Perturbations de la conscience NCA	Perte de conscience	1
Affections du système immunitaire	Affections allergiques NCA	Réaction d'hypersensibilité de type IV	1

**Tableau 8** : Effets indésirables rapportés avec l'association Lidocaïne/Oxybuprocaïne

p) Mépipivacaïne / tétracaïne

Pour l'association mépipivacaïne / tétracaïne 3 cas furent rapportés pendant la période étudiée, ces 3 cas décrivent 9 EI.

Ces 3 cas rapportent les 3 mêmes effets indésirables :

SOC	HLT	PT	Nombre d'EI
Infections et infestations	Infections de l'œil et de la paupière	Endophtalmie	3
Affections oculaires	Infections et inflammations de la rétine, de la choroïde et du corps vitré	Inflammation du corps vitré	3
	Infections, irritations et inflammations de l'iris et du tractus uvéal	Uvéite	3

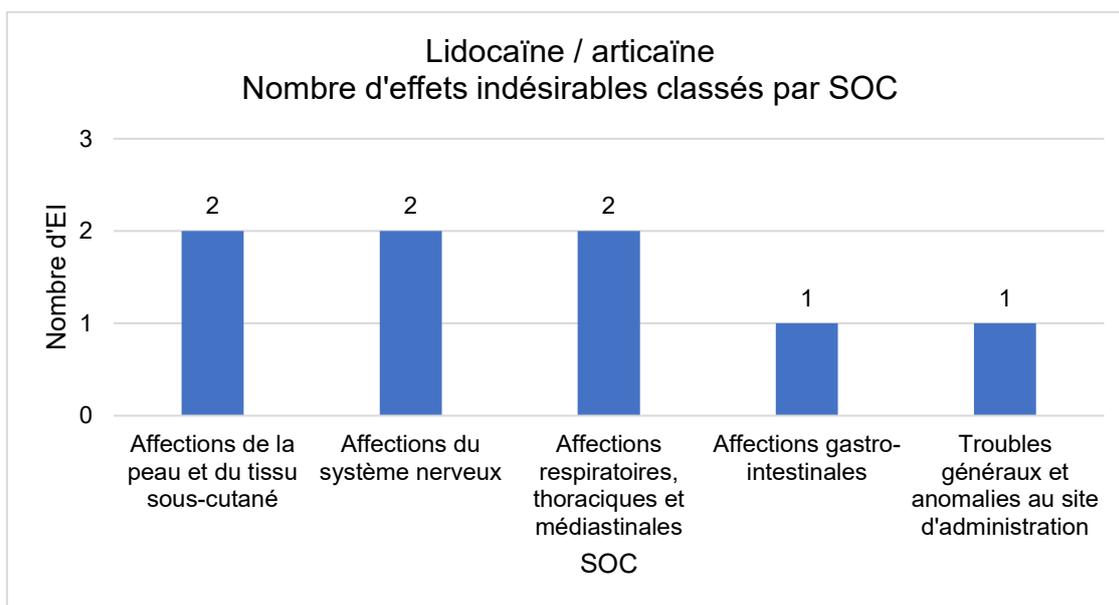
**Tableau 9** : Effets indésirables rapportés avec l'association mépipivacaïne / tétracaïne

q) Lidocaïne / articaïne

Pour la lidocaïne / articaïne, 2 cas de pharmacovigilance rapportant 8 EI ont été notifiés durant la période analysée.

Ces 8 EI sont répartis dans 5 SOC :

- « Affections de la peau et du tissu sous-cutané », « affections du système nerveux » et « affections respiratoires, thoraciques et médiastinales » avec 2 EI chacune, soit 25,0 % de l'ensemble des PT reçus avec cette association ;
- « Affections gastro-intestinales et « troubles généraux et anomalies au site d'administration » avec un effet indésirable chacune.



**Figure 28** : Nombre d'effets indésirables rapportés classés par SOC avec la lidocaïne / articaïne.

SOC	HLT	PT	Nombre d'EI
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Urticaires	Urticaire	2
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Anomalies respiratoires	Dyspnée	2
Affections du système nerveux	Perturbations de la conscience NCA	Perte de conscience	1
	Paresthésies et dysesthésies	Fourmillements	1
Affections gastro-intestinales	Symptômes de nausées et vomissements	Vomissement	1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdèmes NCA	Œdème de la face	1

**Tableau 10** : Effets indésirables rapportés avec l'association lidocaïne / articaïne

r) Lidocaïne / mépivacaïne

Durant la période d'intérêt, 2 cas avec l'utilisation de lidocaïne en association avec la mépivacaïne furent rapportés.

Ces deux cas rapportent 6 EI :

SOC	HLT	PT	Nombre d'EI
Affections du système nerveux	Signes et symptômes neurologiques NCA	Myoclonie	1
	Anomalies sensorielles NCA	Dysgueusie	1
Affections vasculaires	Troubles hypotensifs vasculaires	Hypotension	1
	Collapsus circulatoire et choc	Choc	1
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Bronchospasme et obstruction des voies aériennes	Bronchospasme	1
Investigations	Chimie NCA	Taux d'histamine augmenté	1

**Tableau 11** : Effets indésirables rapportés avec la lidocaïne / mépivacaïne

s) Benzocaïne

Concernant la benzocaïne, seulement 2 cas de pharmacovigilance rapportant 4 EI ont été notifiés durant la période.

Les effets indésirables rapportés sont les suivants :

SOC	HLT	PT	Nombre d'EI
Affections cardiaques	Arythmie supraventriculaire	Fibrillation auriculaire	1
Affections de la peau et du tissu conjonctif	Dermites dues à des agents spécifiques	Réaction médicamenteuse avec éosinophiles et symptômes systémiques	1
Affections du système nerveux	Dyskinésie et mouvements anormaux	Trouble extrapyramidal	1
Affection hépatobiliaires	Cholestase et ictère	Hyperbilirubinémie	1

**Tableau 12** : Effets indésirables rapportés avec la benzocaïne

t) Lidocaïne / lévobupivacaïne

Concernant l'association lidocaïne / lévobupivacaïne, uniquement 3 cas de pharmacovigilance ont été rapportés durant la période.

Ces trois cas sont :

PT	HLT	SOC
Hypotonie du nouveau-né	Anomalies du tonus musculaire	Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif
Choc anaphylactique	Réponses anaphylactiques	Affections du système immunitaire
Pancréatite aiguë	Pancréatites aiguë et chronique	Affections gastro-intestinales

**Tableau 13** : Effets indésirables rapportés avec l'association lidocaïne / lévobupivacaïne.

u) Bupivacaïne / ropivacaïne

Concernant l'association bupivacaïne / ropivacaïne, uniquement 1 cas de pharmacovigilance a été rapporté durant la période, pour ce cas, les PT appartiennent à la SOC « affections du système nerveux ».

PT	HLT	SOC
Hypertonie	Tonicité musculaire anormale	Affections du système nerveux
Diminution du niveau de conscience	Perturbations de la conscience NCA	

**Tableau 14** : Effets indésirables rapportés avec l'association bupivacaïne / ropivacaïne.

v) Articaïne / mépivacaïne

Durant la période étudiée, uniquement 1 cas de pharmacovigilance a été rapporté concernant l'association articaïne / mépivacaïne.

PT	HLT	SOC
Rash	Rash, éruptions et exanthème NCA	Affections de la peau et du tissu sous-cutané

**Tableau 15** : Effets indésirables rapportés avec l'association articaïne / mépivacaïne

w) Oxybuprocaïne / mépivacaïne

Durant la période étudiée, uniquement 1 cas de pharmacovigilance a été rapporté concernant l'association oxybuprocaïne / mépivacaïne.

PT	HLT	SOC
Anomalie de l'épithélium cornéen	Changement structurel, dépôt et dégénérescence de la cornée	Affections oculaires

**Tableau 16** : Effets indésirables rapportés avec l'association oxybuprocaïne / mépivacaïne

Ce cas a eu lieu dans le cadre d'une anesthésie générale.

x) Tétracaïne / ropivacaïne

Durant la période étudiée, uniquement 1 cas de pharmacovigilance a été rapporté concernant l'association tétracaïne / ropivacaïne.

PT	HLT	SOC
Purpura	Purpura et troubles apparentés	Affections de la peau et du tissu sous-cutané

**Tableau 17** : Effets indésirables rapportés avec l'association tétracaïne / ropivacaïne.

## 6. Analyse des effets indésirables par classe d'anesthésique

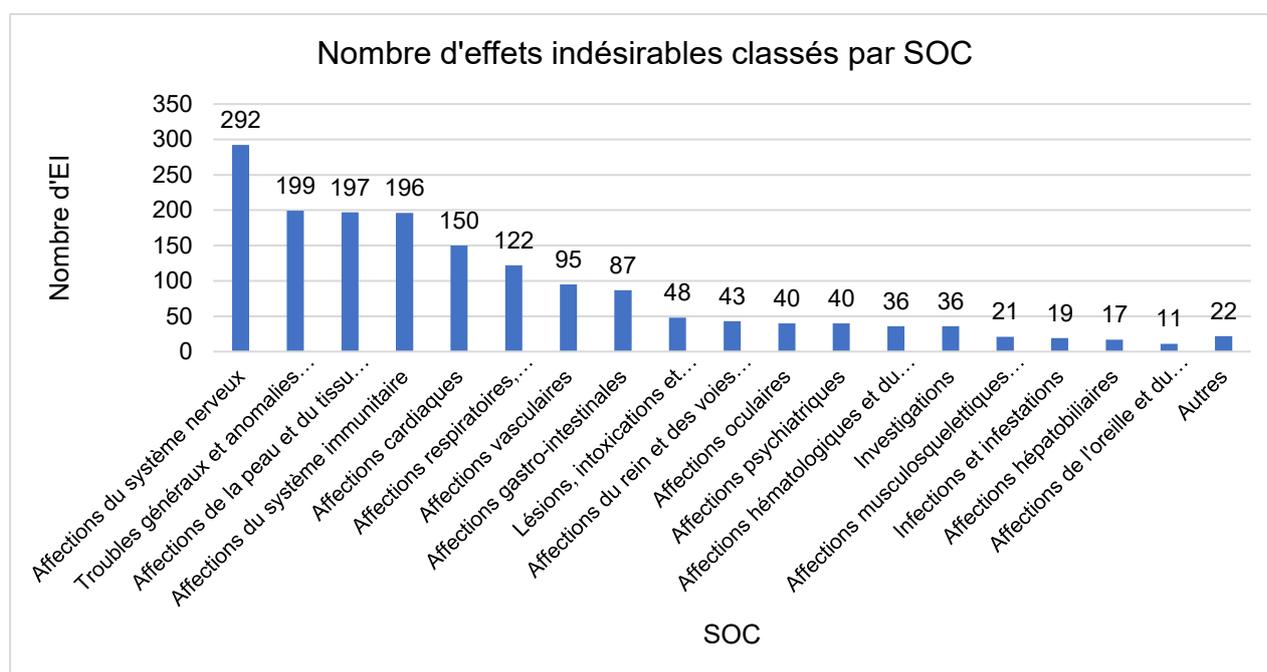
Au niveau des classes d'anesthésiques, la majorité des effets indésirables sont rapportés avec les amides, ceci s'explique car ce sont les anesthésiques les plus utilisés.

1 669 effets indésirables sont rapportés parmi 818 cas avec des anesthésiques locaux de type amides. Pour les esters seulement, 27 notifications de pharmacovigilance rapportent 48 effets indésirables. Enfin, 6 cas de pharmacovigilance rapportent 20 effets indésirables avec une association d'anesthésiques locaux de type amides et esters.

### a) Amides

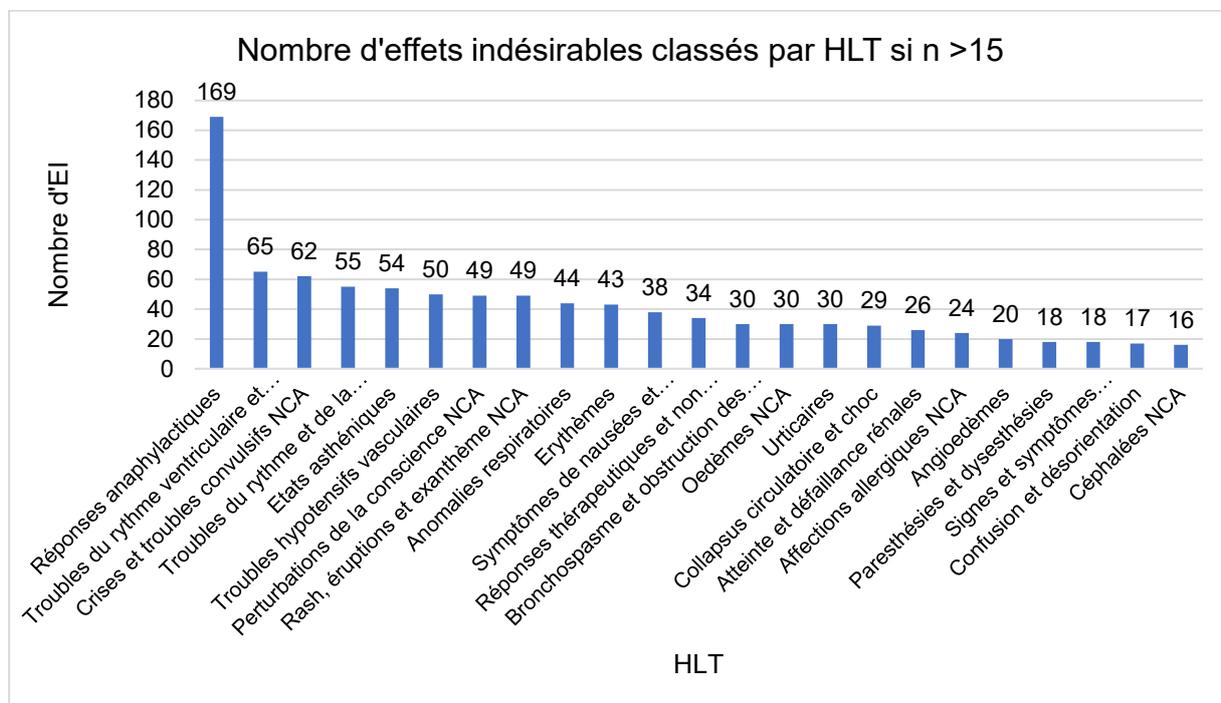
Sur les 1 669 effets indésirables rapportés avec les anesthésiques de type amides, 292 effets indésirables soit 17,5 % appartiennent à la SOC « affections du système nerveux ».

Ensuite 3 autres SOC rapportent plus de 10 % des effets indésirables : les SOC « troubles généraux et anomalies au site d'administration » et « affections de la peau et du tissu sous-cutané » avec 197 effets indésirables chacune (11,8 %), puis la SOC « affections du système immunitaire » avec 196 effets indésirables (11,7 %).



**Figure 29** : Nombre d'effets indésirables rapportés par SOC avec des anesthésiques de type amides

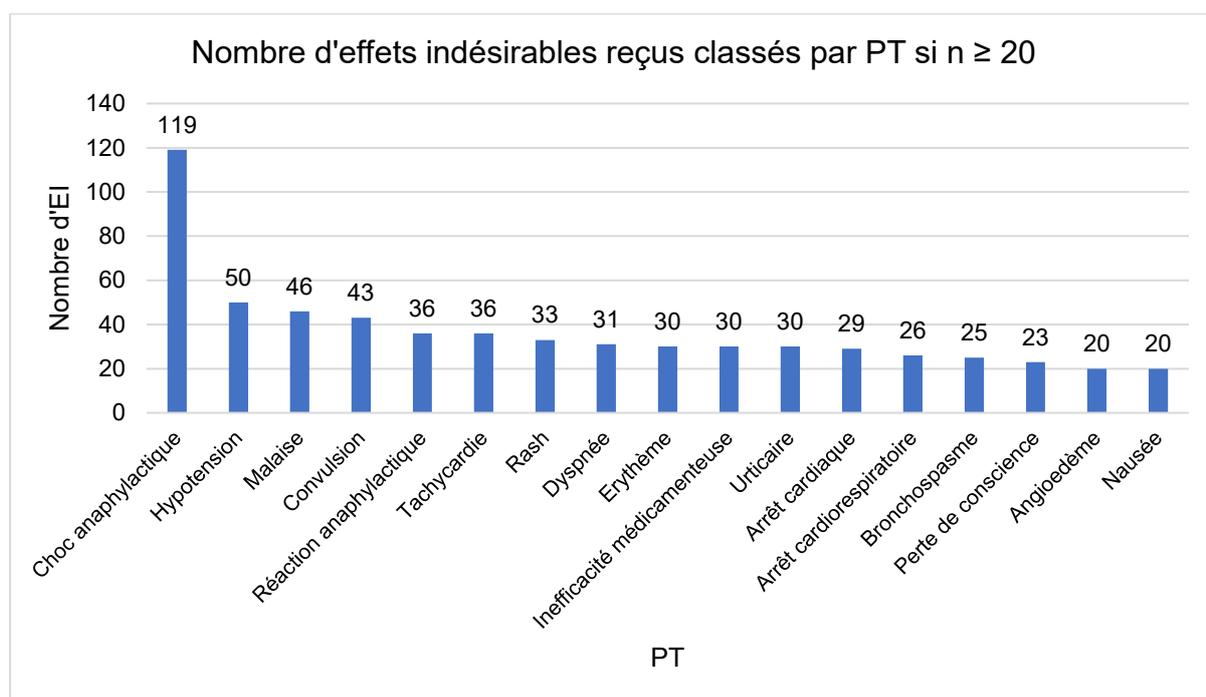
Concernant les HLT, le HLT « réponses anaphylactiques » se démarque largement des autres avec 169 effets indésirables rapportés (10,1 %). Les deux HLT les plus fréquemment rapportés ensuite sont « troubles du rythme ventriculaire et arrêt cardiaque » et « crises et troubles convulsifs NCA » avec respectivement 65 et 62 évènements indésirables (3,9 % et 3,7 %).



**Figure 30** : Nombre d'effets indésirables rapportés classés par HLT avec des anesthésiques locaux de type amides

Concernant les PT, comme pour les HLT, un PT se démarque du reste, c'est le PT « choc anaphylactique » qui a été rapporté 119 fois, soit 7,1 % de l'ensemble des EI rapportés avec un anesthésique local de type amide. Les autres PT sont rapportés au plus 50 fois pour « hypotension » soit 2,9 %, « malaise » 46 fois (2,7 %), « convulsion » 43 fois (2,7 %).

Il est intéressant de noter que « réaction anaphylactique » est rapporté 36 fois également, soit 2,1 %.

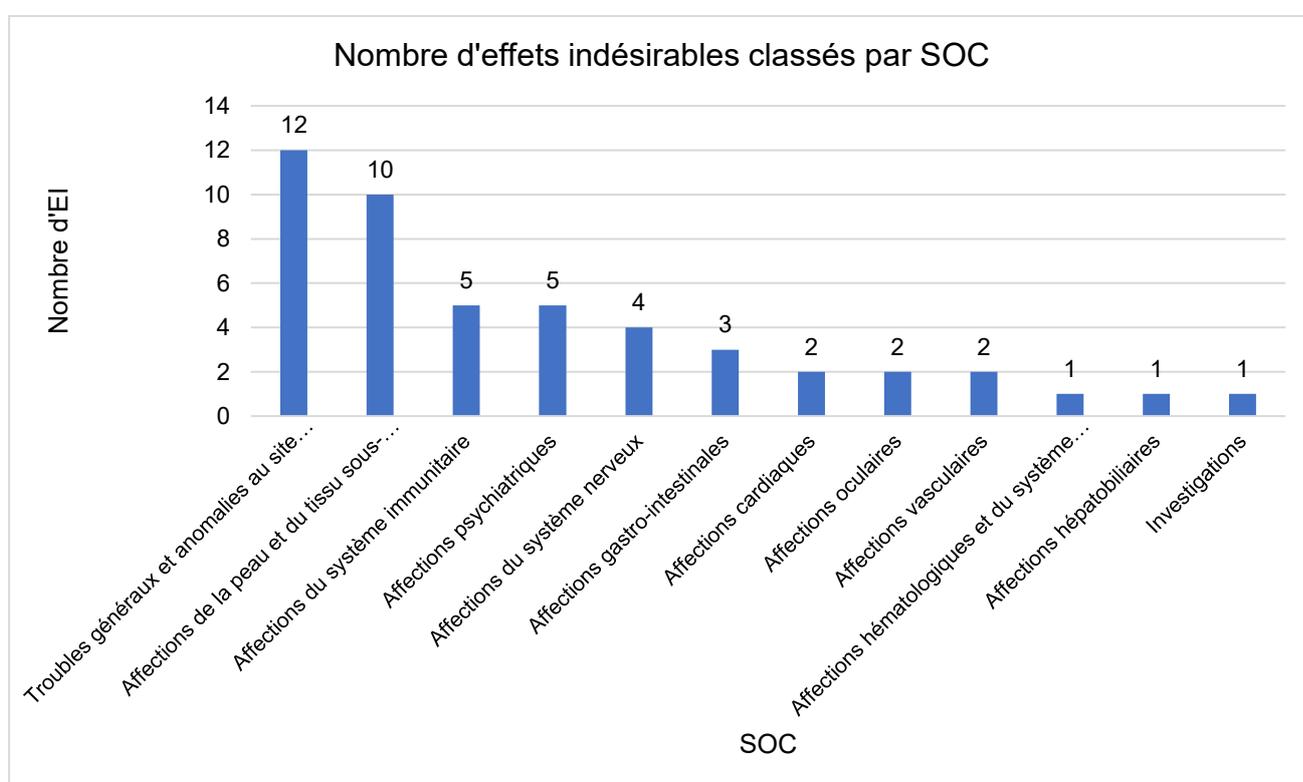


**Figure 31** : Nombre d'effets indésirables reçus classés par PT si  $n \geq 20$  avec des anesthésiques locaux de type amides

## b) Esters

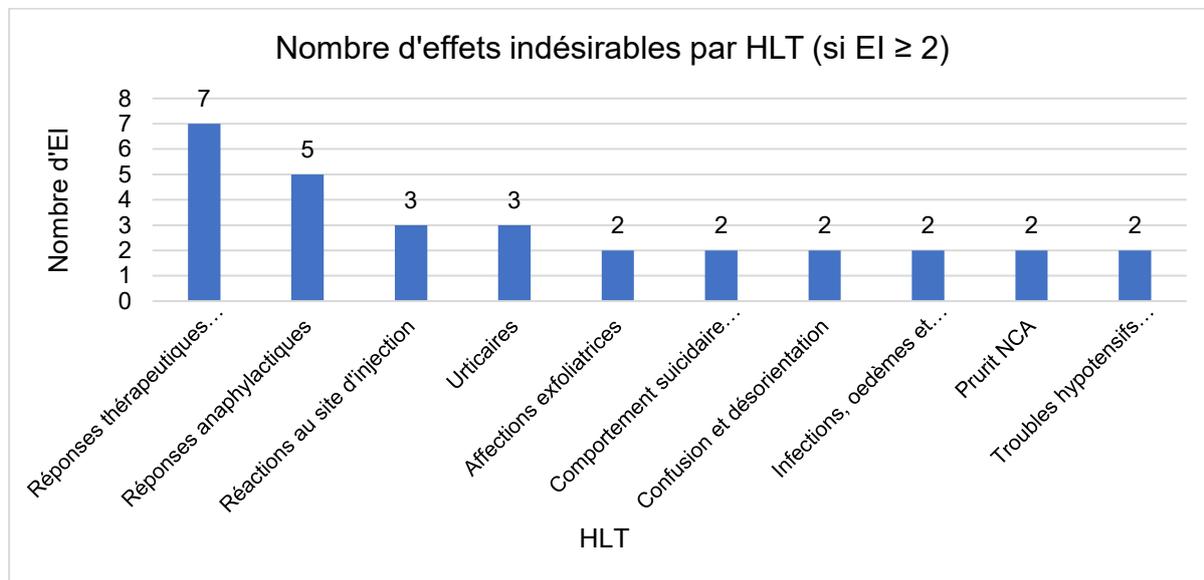
Pour les esters, un faible nombre d'effets indésirables est rapporté, seulement 48.

Concernant les SOC, 4 SOC rapportent 5 effets indésirables ou plus, il s'agit des SOC « troubles généraux et anomalies au site d'injection » avec 12 EI soit 25,0 %. Ensuite la SOC « affections de la peau et du tissu sous-cutané » avec 10 EI soit 20,8 %, puis les SOC « affections du système immunitaire » et « affections psychiatriques » rapportant chacune 5 EI, soit 10,4 %.



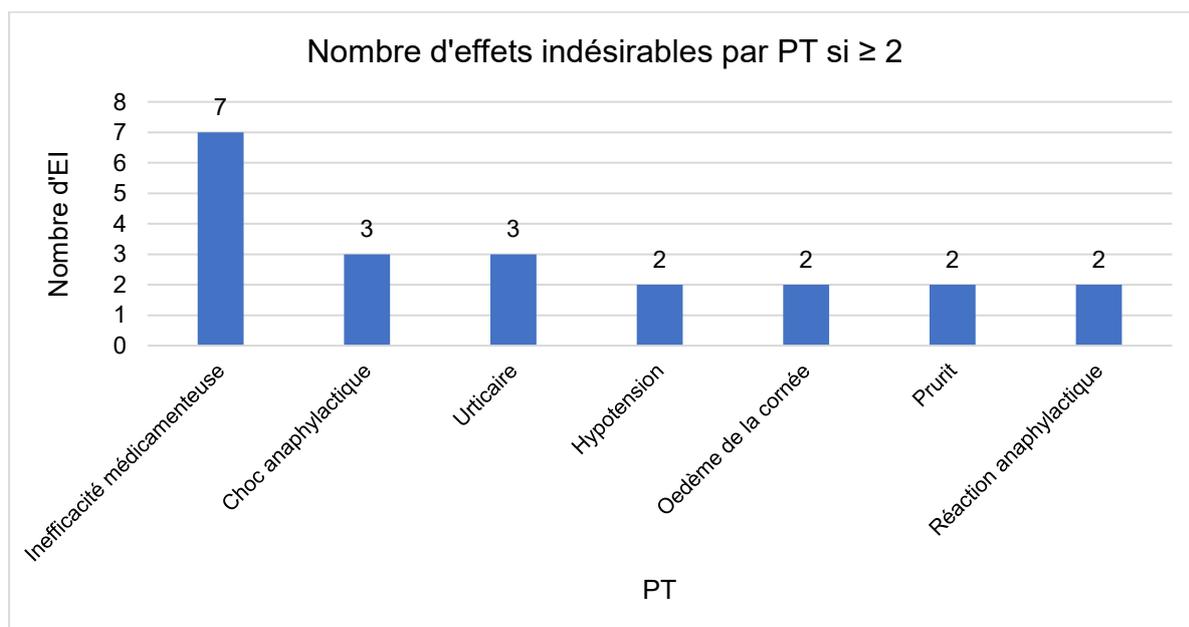
**Figure 32** : Nombre d'effets indésirables rapportés par SOC avec un anesthésique local de type ester

Au niveau des HLT, en premier ce sont les « réponses thérapeutiques et non thérapeutiques » (7, 14,5 %) qui sont le plus rapportées, cela correspond aux 7 inefficacités médicamenteuses qui ont été rapportées, puis viennent les « réponses anaphylactiques » (5, 10,4 %). Ensuite les « réactions au site d'injection » et les « urticaires » rapportant chacune 3 EI soit 6,2 %.



**Figure 33** : Nombre d'EI rapportés par HLT avec un anesthésique local de type ester

Le PT le plus rapporté est l'inefficacité médicamenteuse avec 7 événements indésirables rapportés soit 14,5 %, puis les « choc anaphylactique » et « urticaire » rapportés 3 fois soit 6,2 %.



**Figure 34** : Nombre d'effets indésirables rapportés par PT avec un anesthésique local de type ester

## **7. Effets indésirables « inattendus »**

Parmi les effets indésirables rapportés durant la période étudiée, la plupart sont « attendus » selon leur RCP. Ces effets indésirables attendus sont par exemple hypotension, malaise, convulsion, tachycardie, dyspnée, dépression respiratoire... qui sont également décrits dans la littérature. Cependant, certains effets indésirables « inattendus » notables sont rapportés dans la BNPV pendant la période analysée.

Premièrement, les affections hépato-biliaires ne sont pas attendues selon les RCP des produits. Dans cette analyse, la déclaration de 20 effets indésirables s'y rapportent : 7 lésions hépatocellulaires, 3 cholestases, 2 atteintes du foie mixte, 2 cas rapportant une augmentation gamma-glutamyltransférase, une hépatite, une hépatite cholestatique, un ictère, une insuffisance hépatorénale, un cas rapportant une augmentation des enzymes hépatiques et un cas d'hyperbilirubinémie.

Quand on analyse ces effets indésirables 13 cas rapportent ces effets indésirables, 11 cas rapportent une imputabilité I1 entre l'effet indésirable et le médicament et 2 cas rapportent une imputabilité I3. Concernant les 2 cas rapportant une imputabilité I3 : un cas rapporte une hépatite cholestatique avec de la ropivacaïne. Il est intéressant de noter que cet effet indésirable est rapporté dans le cadre d'une anesthésie générale où d'autres médicaments connus pour leur hépatotoxicité (céfazoline, paracétamol) sont également suspectés, de plus, le patient a des antécédents de consommation d'alcool ce qui est un facteur de risque pour les affections hépatiques. Concernant le deuxième cas rapportant une imputabilité I3 celui-ci rapporte deux atteintes du foie mixtes avec la lidocaïne. Comme dans le cas d'écrit précédemment, cet effet indésirable s'est manifesté dans le cadre d'une anesthésie générale. Si nous nous intéressons maintenant aux effets indésirables ayant été imputés en I1, les effets indésirables (lésion hépatocellulaire (7), cholestase (3), gamma-glutamyltransférase augmentée (2), insuffisance hépatorénale (1), ictère (1), hépatite (1), enzyme hépatique augmentée (1), hyperbilirubinémie (1)) sont rapportés parmi 11 notifications. Tous les patients ont des facteurs de risques pour la survenue des effets indésirables rapportés. En effet dans 7 cas sur 11, d'autres médicaments pouvant être potentiellement hépatotoxiques sont suspectés. De plus, six patients rapportent des antécédents médicaux notables tels qu'une consommation d'alcool chronique, de précédentes hépatites cytolitiques et des troubles métaboliques.

Il est intéressant de noter que 34 effets indésirables rapportent des affections rénales « inattendues », ces 34 effets indésirables sont rapportés par 24 cas. On retrouve dans cette analyse 16 défaillances rénales aiguës, 7 hématuries, 3 incontinenances urinaires, 2 oliguries, 2 nécroses tubulaires rénales, une atteinte de la fonction rénale, une chromaturie, une insuffisance rénale et un syndrome néphrotique. Parmi les 24 cas, 11 sont rapportés avec la ropivacaïne, 8 avec la lidocaïne, 2 avec la bupivacaïne, un avec l'articaïne, et également un avec l'association bupivacaïne / lidocaïne. Tous les cas rapportent une imputabilité I1 entre la survenue de l'effet indésirable et le médicament. Tous les cas de pharmacovigilance rapportant des affections rénales sont rapportés dans le cadre d'une anesthésie générale et de nombreux autres médicaments sont également suspectés. Concernant les 16 défaillances rénales aiguës, 11 sont rapportées avec la ropivacaïne, contre 4 avec la lidocaïne et une avec la bupivacaïne. Les 7 hématuries sont également rapportées avec la ropivacaïne.

Il est également intéressant de noter que 14 effets indésirables rapportant des troubles hématologiques ont été déclarés dans 13 notifications : 5 lymphopénies, 3 thrombopénies, 2 neutropénies, 2 pancytopénies, une agranulocytose et une leucopénie. Tous les effets indésirables ont été rapportés avec une imputabilité I1. Il est pertinent de noter que l'ensemble des lymphopénies ont été rapportées avec la ropivacaïne, ces 5 cas ont eu lieu dans le cadre d'une anesthésie générale, l'amoxicilline est également suspecté dans l'ensemble des cas, cet antibiotique est connu pour entraîner des troubles hématologiques.

En conclusion, trois grands groupes d'effets indésirables « inattendus » ont été rapportés durant la période analysée : des affections hépato-biliaires, des affections rénales et des affections hématologiques. Dans la majorité des cas rapportant ces effets indésirables « inattendus », l'imputabilité des anesthésiques locaux a été évaluée en I1 et de nombreux autres médicaments sont suspectés sauf dans deux cas où une imputabilité I3 a été attribuée à l'anesthésique local. Il s'agit d'un cas d'hépatite cholestatique sous ropivacaïne chez un patient ayant des antécédents de consommation d'alcool et dans le cadre d'une anesthésie générale où plusieurs médicaments hépatotoxiques sont suspectés. Le deuxième cas dans lequel l'anesthésique local a été imputé en I3 est un cas d'atteinte du foie mixte avec la lidocaïne, ce cas est rapporté dans le cadre d'une anesthésie générale.

Bien que des effets indésirables « inattendus » soient rapportés, en raison du faible nombre et du faible niveau d'imputabilité rapporté dans la plupart des cas, cette analyse ne permet pas de mettre en évidence l'émergence d'effets indésirables « inattendus ».

## **C. Discussion**

L'objectif de ce travail était d'étudier les effets indésirables survenus suite à l'utilisation d'anesthésiques locaux et enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance de Janvier 2008 à Décembre 2018. Pour cela nous avons analysé 851 notifications rapportant 1 737 effets indésirables, pour lesquels une imputabilité au moins I1 était appliquée entre l'anesthésique local et l'effet indésirable.

Les anesthésiques locaux sont parmi les médicaments les plus couramment utilisés dans la pratique quotidienne, que ce soit en chirurgie dentaire ou en médecine pour réaliser de petites interventions chirurgicales. Le plus grand avantage de ces médicaments est de permettre une intervention chirurgicale sans douleur mais sans séduer le patient. Cependant l'avantage de l'anesthésie locaux-régionale par rapport à l'anesthésie générale n'est pas une vérité générale et sera décidé par le médecin en charge de l'intervention en fonction de la durée d'intervention, du lieu de la chirurgie, de l'historique médical du patient etc. (87)

Bien que les anesthésiques locaux soient des médicaments sûrs et simple d'utilisation, il peut en résulter des effets indésirables. Classiquement, dans la littérature, les effets indésirables les plus fréquemment liés aux anesthésiques locaux sont les effets indésirables neurologiques et cardiovasculaires. (47)

Parmi les 851 notifications d'effets indésirables analysées, le critère de gravité le plus fréquemment rapporté est l'hospitalisation ou la prolongation d'hospitalisation dans 41,9 % des cas. Une mise en jeu du pronostic vital a été rapportée dans 18,8 % des cas soit 160 cas. Uniquement 31 cas de décès ont été rapportés ce qui représente 3,6 % des cas.

Huit cas d'exposition pendant la grossesse ont été rapportés. La moitié des cas impliquaient d'autres médicaments et/ou des historiques médicaux importants chez les patientes.

Le médicament rapportant le plus de notifications d'effets indésirables est la lidocaïne avec 418 notifications soit 49,1 % des notifications, ensuite, la ropivacaïne à 13,9 % (118), puis l'articaïne 10,6 % (90), la bupivacaïne 7,2 % (61), et l'association lidocaïne et prilocaïne à 5,5 % (47).

Les 851 cas de pharmacovigilances rapportent 1 737 effets indésirables.

Si on s'intéresse aux SOC des effets indésirables rapportés, les résultats sont dispersés, néanmoins quatre SOC pour lesquelles plus de 200 effets indésirables sur les 1 737 totaux ont été rapportées : « affections du système nerveux » 17,1 % (298), « troubles généraux et anomalies au site d'administration » 12,3 % (212), « affections de la peau et du tissu sous-cutané » (209), soit 12,0 % de la totalité des effets indésirables rapportés et « affections du système immunitaire » 11,6 % (202) de la totalité des effets indésirables rapportés. Parmi les 10 médicaments rapportant le plus d'effets indésirables, 7 rapportent le plus d'effets indésirables dans la SOC « affections du système nerveux » c'est le cas de la lidocaïne, la ropivacaïne, l'articaïne, l'association lidocaïne / ropivacaïne, la lévobupivacaïne, l'association mépivacaïne / ropivacaïne et la prilocaïne. Concernant l'association lidocaïne / prilocaïne, la bupivacaïne et la tétracaïne, c'est la SOC « troubles généraux et anomalies au site d'administration » qui est la plus rapportée.

En descendant dans la hiérarchie MedDRA au niveau des HLT, le HLT « réponses anaphylactiques » se démarque avec 174 effets indésirables sur les 1 737 rapportés, soit 10,0 %. Ensuite, 6 HLT rapportent plus de 50 notifications : « troubles du rythme ventriculaire et arrêt cardiaque » représentant 3,7 % (65) des notifications, « crises convulsives et troubles convulsifs NCA » soit 3,5 % (62), « états asthéniques », soit 3,2 % (56), « troubles du rythme et de la fréquence cardiaque NCA » avec 3,2 % (56), « troubles hypotensifs vasculaires » soit 2,3 % (52), « perturbations de la conscience NCA » avec 2,9 % (51).

Concernant les PT il y existe une grande disparité. Le PT « choc anaphylactique » est celui qui est le plus rapporté, avec 122 notifications, soit 7,0 %. Ensuite, 10 PT ont été rapportés plus de 30 fois : hypotension 2,9 % (52), malaise 2,7 % (47), convulsion 2,5 % (43), réactions anaphylactique 2,2 % (38), inefficacité médicamenteuse 2,1 % (37), tachycardie 2,1 % (36), urticaire 2,0 % (34), rash 1,9 % (33), dyspnée 1,8 % (31), érythème 1,7 % (30).

Il est intéressant de noter que sur les 1 737 effets indésirables rapportés, au moins 316 ont eu lieu dans le cadre d'une anesthésie générale soit 18,2 %.

Si on regarde au niveau des SOC, dans la SOC « affections du système immunitaire » ce sont 49,5 % des notifications rapportées (100 des 202 notifications) qui sont liées à une anesthésie générale. Dans la SOC « affections cardiaques » 22,3 % des notifications d'effets indésirables ont été rapportées dans le cadre d'une anesthésie générale. Concernant la SOC « affections de la peau et du tissu sous-cutané » ce sont 14,8 % des effets indésirables rapportés qui ont eu lieu dans le cadre d'une anesthésie générale.

En descendant dans la hiérarchie MedDRA au niveau des HLT, parmi les 174 « réactions anaphylactiques » rapportés, au moins 52,8 % (92) ont eu lieu dans le cadre d'une anesthésie générale. Concernant le HLT « affections allergiques » ce sont 22,7 % (8) des 25 notifications qui ont eu lieu dans le cadre d'une anesthésie générale. Concernant les 30 « bronchospasmes et obstructions des voies aériennes » rapportés, 56,6 % (17) ont eu lieu dans le cadre d'une anesthésie générale. Au niveau cardiovasculaire, sur les 65 effets indésirables de « troubles du rythme ventriculaire et arrêt cardiaque » 27,7 % (18) ont eu lieu dans le cadre d'une anesthésie générale. Pour les « troubles du rythme et de la fréquence cardiaque NCA » ce sont 19,6 % (11) des 56 effets indésirables rapportés qui sont survenus dans le cadre d'une anesthésie générale. Pour les « troubles hypotensifs vasculaires » 52 effets indésirables ont été rapportés, au moins 23 % (12) ont eu lieu lors d'une anesthésie générale. Au niveau du HLT « atteinte et défaillance rénales », 92,3 % des effets indésirables (24 des 26) sont liés à une utilisation lors d'une anesthésie générale. Sur les 44 effets indésirables rapportés dans le HLT « érythèmes », 10 sont liés à une anesthésie générale.

Au niveau des PT, sur les 122 « choc anaphylactiques » rapportés, au moins 64 ont eu lieu dans le cadre d'une anesthésie générale, soit 52,5 %. Sur les six (6) « chocs anaphylactoïdes », au moins 50,0 % (3) ont eu lieu dans le cadre d'une anesthésie générale. Concernant les « réactions anaphylactiques », au total 38 ont été rapportées dont au moins 50,0 % (19) dans le cadre d'une anesthésie générale. Sur les 8 « réactions anaphylactoïdes », 50,0 % (4) sont liés à une anesthésie générale. Sur les 25 « bronchospasmes » rapportés, au moins 64,0 % (16) ont eu lieu dans le cadre d'une anesthésie générale. Concernant les 52 « hypotensions », au moins 23,0 % (12) ont eu lieu lors d'une anesthésie générale. Pour les « arrêts cardiaques », ce sont 27,6 % (8 sur les 29) qui ont eu lieu dans le cadre d'une anesthésie générale et sur les vingt-huit (28) « arrêts cardiorespiratoires », au moins 25,0 % (7) sont liés à une anesthésie générale. Concernant les « tachycardies », ce sont sept (7) tachycardies sur 36 (19,4 %) qui ont eu lieu dans le cadre d'une anesthésie générale.

Les 16 « défaillances rénales aiguës » rapportées ont eu lieu dans le cadre d'une anesthésie générale (100 %).

Comme décrit dans la littérature, les affections du système nerveux sont les effets indésirables les plus rapportés avec les anesthésiques locaux (17,1 % de la totalité des effets indésirables rapportés). Cependant, contrairement à ce qui est rapporté dans la littérature, de nombreuses affections du système immunitaire ont été rapportées avec l'utilisation des anesthésiques locaux, bien que 49,5 % (100 des 202 effets indésirables rapportés) de ces réactions aient eu lieu dans le cadre d'une anesthésie générale, la SOC « affection du système immunitaire » est la cinquième SOC la plus fréquemment rapportée. De plus, si on s'intéresse aux HLT c'est le HLT « réponse anaphylactique » qui est le HLT le plus rapporté, parmi ce HLT 53,0 % des effets indésirables sont rapportés dans le cadre d'une anesthésie générale. Bien que les anesthésiques généraux soient des médicaments connus pour entraîner des réactions allergiques, le rôle des anesthésiques locaux ne peut pas être exclu et de nombreux cas sont rapportés dans le cadre d'une anesthésie locale uniquement.

La deuxième SOC la plus rapportée est « troubles généraux et anomalies au niveau du site d'administration » avec 212 EI sur 1 737 soit 12,2 %, cette SOC rapporte majoritairement des malaises (47), des cas d'inefficacité médicamenteuse et des effets indésirables au site d'injection ou d'application. Comme décrit dans la littérature, l'environnement du site d'injection de l'anesthésique local peut jouer un rôle très important sur l'efficacité ou non du produit ainsi que la réaction locale. En effet, l'acidification des tissus diminue l'efficacité de l'anesthésique locale, or les tissus infectés et inflammés ont un pH extracellulaire bas, de ce fait, l'anesthésie peut être insuffisante lorsque les anesthésiques sont injectés dans des zones enflammées et/ou infectées. De plus, l'injection dans les tissus enflammés ou infectés peut entraîner une absorption plus rapide et une diffusion systémique plus importante ce qui peut entraîner les effets indésirables correspondant. (49)

Concernant les effets indésirables « inattendus » rapportés durant la période analysée, nous trouvons des cas rapportant des affections hépato-biliaires, des affections rénales et des affections hématologiques. Cependant pour la majorité des cas rapportant ces effets indésirables « inattendus » de nombreux autres médicaments sont suspectés et l'imputabilité des anesthésiques locaux a été évaluée en I1. Nous trouvons seulement deux cas où une imputabilité I3 a été attribuée à l'anesthésique local. Il s'agit d'un cas d'hépatite cholestatique sous ropivacaïne dans

le cadre d'une anesthésie générale. Ce patient a des antécédents de consommation d'alcool et plusieurs médicaments hépatotoxiques sont suspectés. Le deuxième cas dans lequel l'anesthésique local a été imputé en I3 est un cas d'atteinte du foie mixte avec la lidocaïne, ce cas est rapporté dans le cadre d'une anesthésie générale.

En raison du faible nombre et du faible niveau d'imputabilité attribué aux anesthésiques locaux dans la plupart des cas, cette analyse ne permet pas de mettre en évidence l'émergence d'effets indésirables « inattendus ». Cependant, les troubles rénaux et hépatiques doivent tout de même être pris en considération lors de l'utilisation d'anesthésiques locaux, notamment lorsqu'ils sont utilisés dans le cadre d'anesthésie générale.

Ce travail se base sur l'exhaustivité de la base de données nationale de pharmacovigilance sur 10 ans, l'avantage de ce type d'étude est d'avoir une base d'information conséquente, et précise contenant des données cliniques actualisées. Selon la méthodologie utilisée et en raison du nombre important de cas de pharmacovigilance analysés nous n'avons pas pu analyser les narratifs de chaque cas, c'est à dire le paragraphe décrivant le cas complet. Nous avons eu accès aux antécédents des patients et aux médicaments concomitants codés dans la base de données de pharmacovigilance mais nous n'avons pas pu étudier chaque cas selon son contexte clinique précis comme il peut être décrit dans le narratif, ce qui peut être une perte d'information. Ce travail ayant été réalisé à la main et non de façon automatisée, l'erreur humaine est également un facteur à prendre en considération. Cependant, ce travail nous apporte de nombreuses informations sur la nature des effets indésirables rapportés avec l'usage des anesthésiques locaux.

La majorité des effets indésirables rapportés dans cette analyse sont des effets indésirables « attendus » avec l'utilisation des anesthésiques locaux, qui résultent de l'exacerbation des effets pharmacologiques des anesthésiques locaux. Ainsi, il est important de rappeler à tout praticien que les anesthésiques locaux bien que sûr, ne sont pas dénués d'effets indésirables. L'importance d'utiliser les anesthésiques locaux aux doses et aux posologies recommandées est capitale, l'adaptation des doses en fonction du contexte clinique du patient, de ses antécédents médicaux, mais également selon l'état du site d'injection du médicament est également primordial. Les principaux anesthésiques locaux disponibles à l'officine sont les patchs anesthésiques de type EMLA à la lidocaïne / prilocaïne, les crèmes à base de lidocaïne / prilocaïne,

les gels urétraux à la lidocaïne, les gels gingivaux à la lidocaïne et les crèmes / gels buccaux à base de lidocaïne. Ces médicaments sont responsables d'effets indésirables et les posologies doivent être respectées, notamment pour les patchs et les crèmes anesthésiantes à la lidocaïne / prilocaïne qui peuvent entraîner des méthémoglobinémies en cas de surdosage.

## **Conclusion**

Les anesthésiques locaux sont des médicaments sûrs et efficaces. Ils ont révolutionné le monde de la chirurgie en permettant de réaliser des interventions chirurgicales sans nécessiter de sédaté le patient.

Sur une période de 10 ans, 851 notifications d'effets indésirables graves concernant les anesthésiques locaux ont été enregistrées dans la BNPV rapportant 1 737 effets indésirables graves. Les médicaments rapportant le plus de notifications d'effets indésirables sont la lidocaïne avec 49,1 % des effets indésirables puis la ropivacaïne, ensuite l'articaïne, la bupivacaïne et l'association lidocaïne / prilocaïne.

L'analyse des effets indésirables classés par SOC montre que les résultats sont dispersés. Cependant les SOC les plus fréquemment rapportées sont les « affections du système nerveux », les « troubles généraux et anomalies au site d'administration », les « affections de la peau et du tissu sous-cutané » et les « affections du système immunitaire ». Concernant les HLT, les cinq HLT rapportant le plus d'effets indésirables sont : « réponses anaphylactiques », « troubles du rythme ventriculaire et arrêt cardiaque », « crises convulsives et troubles convulsifs NCA », « états asthéniques » et « troubles du rythme et de la fréquence cardiaque NCA ». Enfin, au niveau des PT, il existe une grande disparité. Les cinq PT les plus rapportés sont « choc anaphylactique », « hypotension », « malaise », « convulsion » et « réactions anaphylactique ».

Il est intéressant de noter que 18,2 % des effets indésirables rapportés ont eu lieu dans le cadre d'une anesthésie générale où l'anesthésique local est utilisé en combinaison avec une anesthésie générale. Ceci concerne plusieurs SOC, notamment « affections du système immunitaire » où ce sont 49,5 % des notifications rapportées qui sont liées à une anesthésie générale et « affections cardiaques », avec 22,3 % des effets indésirables qui ont été rapportés dans le cadre d'une anesthésie générale. Au niveau des HLT, plusieurs HLT sont concernés notamment ceux relatifs aux réactions anaphylactiques et allergiques ainsi qu'au niveau cardio-vasculaire. Concernant les PT, l'ensemble des « défaillances rénales », ont eu lieu dans le cadre d'une anesthésie générale, au moins 50 % des « chocs anaphylactiques », des « chocs anaphylactoïdes », des « réactions anaphylactiques » et des « réactions anaphylactoïdes » rapportés sont survenus dans le cadre d'une anesthésie générale. Au niveau cardiovasculaire, de nombreux PT rapportent des EI dans le cadre d'une

anesthésie générale notamment plus de 20 % des EI pour les hypotensions, les arrêts cardiaques et les arrêts cardiorespiratoires.

L'analyse n'a pas permis d'identifier l'émergence d'effets indésirables « inattendus », cependant des affections rénales, hépato-biliaires et hématologiques ont été rapportés avec une imputabilité I1 pour la majorité des cas, deux cas de troubles hépatiques ont une imputabilité I3. La majorité des effets indésirables rapportés dans cette analyse sont des effets indésirables connus avec l'utilisation des anesthésiques locaux et résultant, pour la plupart, de l'exacerbation des effets pharmacologiques des anesthésiques locaux.

Nous pouvons en conclure que les anesthésiques locaux sont des médicaments sûr d'utilisation et dont les effets indésirables sont bien connus et décrits dans la littérature scientifique.

## **Bibliographie**

1. Code de la santé publique - Article R5121-152 [Internet]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000028083982/2013-10-28/>
2. Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance. 2018.
3. Collaborating Centre for International Drug Monitoring. The importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products. Geneva: WHO [u.a.]; 2002. 48 p.
4. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. AFFSAPS. Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque, sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux [Internet]. 2008. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/EMIR.pdf>
5. European Commission. Strengthening pharmacovigilance to reduce adverse effects of medicines [Internet] 2008. Disponible sur : [https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/de/MEMO\\_08\\_782](https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/de/MEMO_08_782)
6. Code de la santé publique. Décret n°82-682 du 30 juillet 1982.
7. Code de la santé publique. Décret n°84-402 du 24 mai 1984 [Internet]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000882402/>
8. Code de la santé publique. Articles L658-11 et L658-12 [Internet]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000006694011/1998-07-02/>
9. Code de la santé publique. Articles R5121-170 à R5121-177 [Internet]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000006914930/2004-12-30/>
10. Code de la santé publique. Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 [Internet]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000508831>
11. LEEM. Pharmacovigilance [Internet]. [consulté le 7 sept 2019]. Disponible sur : <https://www.leem.org/pharmacovigilance>
12. Commission Européenne. Directive 2004/27/CE [Internet]. 2004. Disponible sur : <http://data.europa.eu/eli/dir/2004/27/oj/fra>
13. Commission Européenne. Règlement n° 726/2004 [Internet]. 2004. Disponible sur : <http://data.europa.eu/eli/reg/2004/726/oj/fra>
14. Code de la santé publique. LOI n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 [Internet]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000025053440/>

15. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé - ANSM. Rapport d'activité 2018.
16. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé - ANSM. Rôle des différents acteurs [Internet]. [consulté le 15 sept 2019]. Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Role-des-differents-acteurs/\(offset\)/3](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Role-des-differents-acteurs/(offset)/3)
17. Hazell L, Shakir SAW. Under-Reporting of Adverse Drug Reactions: A Systematic Review. *Drug Saf.* 2006;29(5):385-96.
18. Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. [Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France]. *Therapie.* avr 1985;40(2):111-8.
19. Medical Dictionary for Regulatory Activities - MedDRA. MedDRA Hierarchy [Internet]. Disponible sur : <https://www.meddra.org/how-to-use/basics/hierarchy>
20. European Medicines Agency - EMA. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) [Internet]. 2018. [consulté le 14 juin 2020]. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/committees/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac>
21. Lebrun-Vignes B. L'organisation de la pharmacovigilance en France, en Europe et dans le monde: De l'AMM à l'utilisation d'un traitement innovant : quel parcours ! (3). *médecine/sciences.* mars 2019;35:37-9.
22. Laroche M-L, Batz A, Géniaux H, Féchant C, Merle L, Maison P. La pharmacovigilance européenne : place du Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC) dans l'organisation et le processus décisionnel. *Therapies.* avr 2016;71(2):151-60.
23. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé - ANSM. Organisation de la pharmacovigilance européenne [Internet]. [consulté le 14 juin 2020]. Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-europeenne/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-europeenne/(offset)/1)
24. European Medicines Agency - EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) [Internet]. [consulté le 14 juin 2020]. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-medicinal-products-human-use-chmp>
25. European Medicines Agency - EMA. Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human (CMDh) [Internet]. [consulté le 14 juin 2020]. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/committees/working->

26. Commission Européenne. Directive 2010/84/UE [Internet]. 2010. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A32010L0084>
27. Commission Européenne. Règlement (UE) n ° 1235/2010 [Internet]. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2010/1235/oj>
28. Montastruc J-L, Sommet A, Lacroix I, Olivier P, Durrieu G, Damase-Michel C, et al. Pharmacovigilance for evaluating adverse drug reactions: value, organization, and methods. *Joint Bone Spine*. déc 2006;73(6):629-32.
29. Santoro A, Genov G, Spooner A, Raine J, Arlett P. Promoting and Protecting Public Health: How the European Union Pharmacovigilance System Works. *Drug Saf*. oct 2017;40(10):855-69.
30. Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur - SFETD. Définition [Internet]. [consulté le 18 avril 2019]. Disponible sur : <http://www.sfetd-douleur.org/definition>
31. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale - Inserm. Douleur [Internet]. [consulté le 9 mai 2019]. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/douleur>
32. Le Bars D, Willer J-C. Physiologie de la douleur. *EMC - Anesth-Réanimation*. oct 2004;1(4):227-66.
33. Beaulieu P. Anatomie et physiologie de la douleur (aiguë et chronique) [Internet]. Disponible sur : <https://anesthesiologie.umontreal.ca/wp-content/uploads/sites/33/2020/03/CSB-Douleur-PBeaulieu-anat-mars-2020.pdf>
34. Trevor AJ, White PF. Anesthésiques généraux. In: *Pharmacologie fondamentale et clinique*. 9<sup>e</sup> édition. Piccin; p. 401-3.
35. William A. Catterall, Mackie K. Local Anesthetics. In: *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10<sup>e</sup> édition. McGraw-Hill; p. 405-19.
36. Fortier J, Williams S, Donati F, Beaulieu P. Pharmacologie en anesthésiologie. In: *Précis de Pharmacologie Du fondamental à la clinique*. 2<sup>e</sup> édition. p. 544-77.
37. White PF, Katzung BG. Anesthésiques locaux. In: *Pharmacologie fondamentale et clinique*. 9<sup>e</sup> édition. Piccin; p. 417-26.
38. Institut Monégasque de Médecine du Sport - IM2S. Anesthésie générale ? anesthésie locorégionale ? ou les deux ? [Internet]. Disponible sur : <https://www.im2s.mc/anesthesie-generale-anesthesie-locoregionale-ou-les-deux/>

39. Centre hospitalier universitaire vaudois - CHUV. Les différents types d'anesthésies [Internet]. Disponible sur : <https://www.chuv.ch/fr/anesthesiologie/alg-home/patients-et-familles/types-danesthesie>
40. Malamed SF. Chapitre 1. Neurophysiology. In: Handbook of local anesthesia. 6<sup>e</sup> édition. Elsevier; p. 20-42.
41. Allison ML. Monheim's local anesthesia and pain control in dental practice. J Prosthet Dent. août 1974;32(2):232.
42. Barletta M, Reed R. Local Anesthetics. Vet Clin North Am Small Anim Pract. nov 2019;49(6):1109-25.
43. Beloeil H, Mazoit J-X. Pharmacologie des anesthésiques locaux. EMC - Anesth-Réanimation. janv 2010;7(3):1-18.
44. Becker DE, Reed KL. Essentials of Local Anesthetic Pharmacology. Anesth Prog. sept 2006;53(3):98-109.
45. Malamed SF. Chapitre 2. Pharmacology of local anesthesia. In: Handbook of local anesthesia. 6<sup>e</sup> édition. Elsevier; p. 26-38.
46. Weinberg GL. Lipid Emulsion Infusion: Resuscitation for Local Anesthetic and Other Drug Overdose. Anesthesiology. juill 2012;117(1):180-7.
47. Fuzier R, Lapeyre-Mestre M. Safety of amide local anesthetics: new trends. Expert Opin Drug Saf. sept 2010;9(5):759-69.
48. Cummings DR, Yamashita D-DR, McAndrews JP. Complications of Local Anesthesia Used in Oral and Maxillofacial Surgery. Oral Maxillofac Surg Clin N Am. août 2011;23(3):369-77.
49. Martindale. Local anaesthetics. In: The complete drug reference. 34<sup>e</sup> éd. Pharmaceutical Press; 2004.
50. Malamed SF. Handbook of local anesthesia. 6<sup>e</sup> édition. Elsevier; 428 p.
51. Cox B, Durieux ME, Marcus MAE. Toxicity of local anaesthetics. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. mars 2003;17(1):111-36.
52. Torres-Lagares D, Serrera-Figallo M-A, Machuca-Portillo G, Corcuera-Flores J-R, Machuca-Portillo C, Castillo-Oyagüe R, et al. Cardiovascular effect of dental anesthesia with articaine (40mg with epinefrine 0,5 mg % and 40mg with epinefrine 1 mg %) versus mepivacaine (30 mg and 20 mg with epinefrine 1 mg %) in medically compromised cardiac patients: a cross-over, randomized, single blinded study. Med Oral Palol Oral Cir Bucal. 2011;

53. Achar S, Kundu S. Principles of Office Anesthesia: Part I. Infiltrative Anesthesia. 2002;66(1):4.
54. Finder RL, Moore PA. Adverse drug reactions to local anesthesia. Dent Clin North Am. oct 2002;46(4):747-57.
55. Mazoit J-X. Arrêt cardiaque et anesthésiques locaux. Presse Médicale. mars 2013;42(3):280-6.
56. Schenkel JS, Lübbers H-T, Metzler P. Complications de l'anesthésie locale en médecine dentaire. Swiss Dental Journal SSO. 2015;125:1236-7.
57. Caré W, Medernach C, Langrand J, Larabi A, Alvarez JC, Villa A. Toxicité systémique de la lidocaïne et de la prilocaïne appliquées sous forme de crème eutectique avant épilation au laser : à propos de 3 cas. Toxicol Anal Clin. sept 2018;30(3):172-3.
58. Haas DA. An Update on Local Anesthetics in Dentistry. J Can Dent Assoc. 2002;68(9):6.
59. Harper NJN, Dixon T, Dugué P, Edgar DM, Fay A, Gooi HC, et al. Suspected Anaphylactic Reactions Associated with Anaesthesia. Anaesthesia. févr 2009;64(2):199-211.
60. Ogle OE, Mahjoubi G. Local Anesthesia: Agents, Techniques, and Complications. Dent Clin North Am. janv 2012;56(1):133-48.
61. Fuzier R, Lapeyre-Mestre M, Mertes P-M, Nicolas J-F, Benoit Y, Didier A, et al. Immediate- and delayed-type allergic reactions to amide local anesthetics: clinical features and skin testing. Pharmacoepidemiol Drug Saf. juill 2009;18(7):595-601.
62. Eggleston ST, Lush LW. Understanding Allergic Reactions to Local Anesthetics. Ann Pharmacother. juill 1996;30(7-8):851-7.
63. Gunera-Saad N, Guillot I, Cousin F, Philips K, Bessard A, Vincent L, et al. Réactions d'allure immédiate aux anesthésiques locaux : démarche diagnostique et thérapeutique. Ann Dermatol Vénérologie. avr 2007;134(4):333-6.
64. Nettis E, Napoli G, Ferrannini A, Tursi A. The incremental challenge test in the diagnosis of adverse reactions to local anesthetics. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology. avr 2001;91(4):402-5.
65. De Pasquale TMA, Buonomo A, Pucci S. Delayed-type allergy to articaine with cross-reactivity to other local anesthetics from the amide group. J Allergy Clin Immunol Pract. janv 2018;6(1):305-6.

66. ScienceDirect Topics. Methemoglobinemia - an overview [Internet]. [consulté le 6 mai 2019]. Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/methemoglobinemia>
67. Barash M, Reich K, Rademaker D. Lidocaine-Induced Methemoglobinemia: A Clinical Reminder. J Am Osteopath Assoc [Internet]. 2015 [consulté le 6 mai 2019]. Disponible sur : <http://jaoa.org/article.aspx?doi=10.7556%2Fjaoa.2015.020>
68. Wright RO, Lewander WJ, Woolf AD. Methemoglobinemia: Etiology, Pharmacology, and Clinical Management. Ann Emerg Med. nov 1999;34(5):646-56.
69. Guay J. Methemoglobinemia Related to Local Anesthetics: A Summary of 242 Episodes: Anesth Analg. mars 2009;108(3):837-45.
70. Erkuran MK, Duran A, Kurt BB, Ocak T. Methemoglobinemia after local anesthesia with prilocaine: a case report. Am J Emerg Med. avr 2015;33(4):602.e1-602.e2.
71. Kuiper-Prins E, Kerkhof GF, Reijnen CGM, van Dijken PJ. A 12-Day-Old Boy with Methemoglobinemia After Circumcision with Local Anesthesia (Lidocaine/Prilocaine). Drug Saf - Case Rep. déc 2016;3(1):12.
72. Kiliçli E, Aksel G, Akbuga Ozel B, Kavalci C, Suveren Artuk D. Cost of Beauty; Prilocaine Induced Methemoglobinemia. Turk J Emerg Med. déc 2014;14(4):185-7.
73. Topal H, Topal Y. Toxic Methemoglobinemia Treated with Ascorbic Acid: Case report. Iran Red Crescent Med J. 2013 December; 15(12): e12718.
74. Higuchi R, Fukami T, Nakajima M, Yokoi T. Prilocaine- and Lidocaine-Induced Methemoglobinemia Is Caused by Human Carboxylesterase-, CYP2E1-, and CYP3A4-Mediated Metabolic Activation. Drug Metab Dispos. 1 juin 2013;41(6):1220-30.
75. Gay HC, Amaral AP. Acquired Methemoglobinemia Associated with Topical Lidocaine Administration: A Case Report. Drug Saf - Case Rep. déc 2018;5(1):15.
76. Neuhaeuser C, Weigand N, Schaaf H, Mann V, Christophis P, Howaldt HP, et al. Postoperative methemoglobinemia following infiltrative lidocaine administration for combined anesthesia in pediatric craniofacial surgery. Pediatr Anesth. 17 oct 2007.
77. Vallurupalli S, Manchanda. Risk of acquired methemoglobinemia with different topical anesthetics during endoscopic procedures. Local Reg Anesth. juill 2011;25.
78. Hegedus F, Herb K. Benzocaine-induced Methemoglobinemia. Anesth Prog. déc 2005;52(4):136-9.

79. Jaffery Z, Ananthasubramaniam K. A rare side effect of transesophageal echocardiography: Methemoglobinemia from topical benzocaine anesthesia☆. Eur J Echocardiogr. 30 oct 2006.
80. Tantisattamo E, Suwantararat N, Vierra JR, Evans SJ. Atypical presentations of methemoglobinemia from benzocaine spray. Hawaii Med J. juin 2011;70(6):125-6.
81. Novaro GM, Aronow HD, Militello MA, Garcia MJ, Sabik EM. Benzocaine-induced methemoglobinemia: Experience from a high-volume transesophageal echocardiography laboratory. J Am Soc Echocardiogr. févr 2003;16(2):170-5.
82. Balicer RD, Kitai E. Methemoglobinemia Caused by Topical Teething Preparation: A Case Report. Sci World J. 2004;4:517-20.
83. Food and Drug Administration - FDA. FDA takes action against the use of OTC benzocaine teething products due to serious safety risk, lack of benefit [Internet]. [consulté le 14 octobre 2019]. Disponible sur : <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-takes-action-against-use-otc-benzocaine-teething-products-due-serious-safety-risk-lack-benefit>
84. Faust AC, Guy E, Baby N, Ortegon A. Local Anesthetic-Induced Methemoglobinemia During Pregnancy: A Case Report and Evaluation of Treatment Options. J Emerg Med. mai 2018;54(5):681-4.
85. Malamed SF. Chapitre 17. Local complications. In: Handbook of local anesthesia. 6<sup>e</sup> édition. Elsevier; p. 292-310.
86. Malamed SF. Chapitre 3. Pharmacology of vasoconstrictors. In: Handbook of local anesthesia. 6<sup>e</sup> édition. Elsevier; p. 39-51.
87. Breen P, Park KW. General Anesthesia Versus Regional Anesthesia: Int Anesthesiol Clin. 2002;40(1):61-71.

## Annexes

### **Annexe I : Exhaustivité du nombre d'effets indésirables par SOC, HLT et PT**

#### **Annexe I.1 : Exhaustivité du nombre d'effets indésirables par SOC**

<b>SOC</b>	<b>Nombre d'effets indésirables</b>	<b>Pourcentage</b>
Affections du système nerveux	298	17,15
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	212	12,20
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	209	12,03
Affections du système immunitaire	202	11,62
Affections cardiaques	152	8,75
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	122	7,02
Affections vasculaires	97	5,58
Affections gastro-intestinales	92	5,29
Affections oculaires	49	2,82
Lésions, intoxications et complications d'interventions	48	2,76
Affections psychiatriques	45	2,59
Affections du rein et des voies urinaires	43	2,47
Affections hématologiques et du système lymphatique	37	2,13
Investigations	37	2,13
Infections et infestations	22	1,26
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	21	1,21
Affections hépatobiliaires	18	1,03
Affections de l'oreille et du labyrinthe	11	0,63
Affections congénitales, familiales et génétiques	8	0,46
Actes médicaux et chirurgicaux	6	0,34
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	4	0,23
Troubles du métabolisme et de la nutrition	4	0,23
<b>TOTAL</b>	<b>1 737</b>	<b>100</b>

## Annexe I.2 : Exhaustivité du nombre d'effets indésirables par HLT

HLT	Nombre d'effet indésirable	Pourcentage
Réponses anaphylactiques	174	10,0
Troubles du rythme ventriculaire et arrêt cardiaque	65	3,7
Crises et troubles convulsifs NCA	62	3,6
Etats asthéniques	56	3,2
Troubles du rythme et de la fréquence cardiaque NCA	56	3,2
Troubles hypotensifs vasculaires	52	3,0
Perturbations de la conscience NCA	51	2,9
Rash, éruptions et exanthème NCA	49	2,8
Anomalies respiratoires	44	2,5
Erythèmes	44	2,5
Réponses thérapeutiques et non thérapeutiques	41	2,4
Symptômes de nausées et vomissements	41	2,4
Urticaires	34	2,0
Œdèmes NCA	32	1,8
Bronchospasme et obstruction des voies aériennes	30	1,7
Collapsus circulatoire et choc	29	1,7
Atteinte et défaillance rénales	26	1,5%
Affections allergiques NCA	25	1,4%
Angioœdèmes	20	1,2%
Confusion et désorientation	19	1,1%
Paresthésies et dysesthésies	19	1,1%
Signes et symptômes neurologiques NCA	19	1,1%
Prurit NCA	17	1,0%
Céphalées NCA	16	0,9%
Douleur et gêne NCA	14	0,8%
Anomalies de la parole et du langage	13	0,7%
Réactions au site d'application et d'instillation	13	0,7%
Signes et symptômes des voies aériennes supérieures	13	0,7%
Crises convulsives généralisées tonico-cloniques	12	0,7%

HLT	Nombre d'effet indésirable	Pourcentage
Gonflements et œdèmes des tissus mous buccaux	12	0,7
Paralysies et parésies (excl d'un nerf crânien)	12	0,7
Erreurs d'administration	11	0,6
Lésions hépatocellulaires et hépatites NCA	11	0,6
Réactions au site d'injection	11	0,6
Dermites dues à des agents spécifiques	10	0,6
Etats comateux	10	0,6
Infections de l'oeil et de la paupière	10	0,6
Sentiments et sensations NCA	10	0,6
Signes et symptômes de l'oreille interne	10	0,6
Signes et symptômes gastro-intestinaux NCA	10	0,6
Affections neuromusculaires NCA	9	0,5
Affections par perturbations des échanges gazeux	9	0,5
Infections et inflammations de la rétine, de la choroïde et du corps vitré	9	0,5
Symptômes de l'anxiété	9	0,5
Troubles hématologiques	9	0,5
Troubles hypertensifs vasculaires NCA	9	0,5
Affections bulleuses	8	0,5
Affections du système nerveux NCA	8	0,5
Anomalies urinaires	8	0,5
Tonicité musculaire anormale	8	0,5
Anomalies des éosinophiles	7	0,4
Anomalies sensorielles NCA	7	0,4
Pancréatites aiguë et chronique	7	0,4
Signes et symptômes généraux NCA	7	0,4
Spasme, œdème et obstruction laryngés	7	0,4
Troubles de la conduction cardiaque	7	0,4
Troubles fébriles	7	0,4

HLT	Nombre d'effet indésirable	Pourcentage
Troubles pupillaires	7	0,4
Troubles visuels NCA	7	0,4
Brûlures thermiques	6	0,3
Cholestase et ictère	6	0,3
Défaillances cardiaques NCA	6	0,3
Dyskinésies et mouvements anormaux NCA	6	0,3
Erreurs et problèmes d'administration du produit	6	0,3
Leucopénies NCA	6	0,3
Signes et symptômes cardiaques NCA	6	0,3
Signes et symptômes de la langue	6	0,3
Tests immunologiques cutanés NCA	6	0,3
Tests vasculaires NCA (incl pression sanguine)	6	0,3
Affections dermiques et épidermiques NCA	5	0,3
Affections des glandes sudorales apocrines et eccrines	5	0,3
Affections exfoliatrices	5	0,3
Arythmies supraventriculaires	5	0,3
Débilité mentale (excl démence et perte de mémoire)	5	0,3
Dysfonction corticale NCA	5	0,3
Erreurs médicamenteuses NCA	5	0,3
Explorations fonctionnelles hépatiques	5	0,3
Infections du système nerveux central et de la moelle épinière	5	0,3
Infections, œdèmes et inflammations cornéens	5	0,3
Œdèmes pulmonaires	5	0,3
Symptômes vésicaux et urétraux	5	0,3
Troubles de la perception	5	0,3
Affections du nerf crânien facial	4	0,2
Analyses des gaz du sang et de l'équilibre acidobasique	4	0,2
Anesthésies et actes apparentés	4	0,2
Décès et mort subite	4	0,2

HLT	Nombre d'effet indésirable	Pourcentage
Hémorragies et accidents cérébro-vasculaires	4	0,2
Intoxications et toxicité	4	0,2
Thrombocytopénies	4	0,2
Tremblement (excl congénital)	4	0,2
Affections nasales NCA	3	0,2
Affections osseuses NCA	3	0,2
Affections papulosquameuses	3	0,2
Allergies aux aliments, additifs alimentaires, médicaments et autres produits chimiques	3	0,2
Altération de la température corporelle	3	0,2
Anémies hémolytiques NCA	3	0,2
Anomalies du tonus musculaire	3	0,2
Complications anesthésiques	3	0,2
Complications de l'anesthésie et des interventions apparentées	3	0,2
Comportement suicidaire et prédisposition à l'auto-mutilation	3	0,2
Dermites et eczémas	3	0,2
Douleur et inconfort musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	3	0,2
Douleurs dentaires et troubles de sensation	3	0,2
Explorations de la fréquence cardiaque et du pouls	3	0,2
Infections, irritations et inflammations de la paupière, des cils et des voies lacrymales	3	0,2
Infections, irritations et inflammations de l'iris et du tractus uvéal	3	0,2
Neuropathies périphériques NCA	3	0,2
Neutropénies	3	0,2
Perturbations de la coordination et de l'équilibre	3	0,2
Réactions au site d'implant et de cathéter	3	0,2
Signes et symptômes musculaires NCA	3	0,2
Troubles de la marche	3	0,2

HLT	Nombre d'effet indésirable	Pourcentage
Troubles ischémiques de l'artère coronaire	3	0,2
Troubles vasculaires spécifiques au site NCA	3	0,2
Actes d'imagerie du système nerveux central	2	0,1
Affections de la moelle épinière et des racines nerveuses NCA	2	0,1
Affections oculaires NCA	2	0,1
Affections pustuleuses	2	0,1
Affections rénales vasculaires et ischémiques	2	0,1
Anomalies congénitales du système nerveux central NCA	2	0,1
Anomalies congénitales musculosquelettiques et systémiques du visage, du cou et des mâchoires	2	0,1
Anomalies des muqueuses	2	0,1
Cécité (excl achromatopsie)	2	0,1
Complications d'interventions sans localisation spécifique	2	0,1
Complications fœtales NCA	2	0,1
Déséquilibre du potassium	2	0,1
Douleurs dans les muscles	2	0,1
Douleurs gastro-intestinales et abdominales (excl bouche et gorge)	2	0,1
Dysfonction de la jonction neuromusculaire	2	0,1
Encéphalopathies NCA	2	0,1
Explorations ECG	2	0,1
Infections et inflammations des chambres (antérieure et postérieure) et du cristallin	2	0,1
Infections, irritations et manifestations associées oculaires	2	0,1
Insuffisances médullaires et anémies hypoplasiques	2	0,1

HLT	Nombre d'effet indésirable	Pourcentage
Mononeuropathies	2	0,1
Overdoses	2	0,1
Pertes de mémoire (excl démence)	2	0,1
Perturbations du langage et de l'élocution	2	0,1
Sécheresse buccale et anomalies salivaires	2	0,1
Signes et symptômes articulaires	2	0,1
Signes et symptômes musculosquelettiques et du tissu conjonctif NCA	2	0,1
Toux et symptômes associés	2	0,1
Troubles pharyngés (excl infections et tumeurs)	2	0,1
Actes d'examen physique et de l'état des organes	1	0,1
Actes d'exploration fonctionnelle cardiaque	1	0,1
Actes diagnostiques neurologiques	1	0,1
Affections cardiaques NCA	1	0,1
Affections congénitales de la langue	1	0,1
Affections du Motoneurone	1	0,1
Affections du nerf olfactif	1	0,1
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif NCA	1	0,1
Affections respiratoires NCA	1	0,1
Affections vasculaires du système nerveux central NCA	1	0,1
Affections vasculaires périphériques NCA	1	0,1
Affections vasomotrices de la peau	1	0,1
Altérations de l'humeur avec symptômes maniaques	1	0,1
Analyses des enzymes tissulaires NCA	1	0,1
Analyses musculaires cardiaques et squelettiques	1	0,1
Anémies hémolytiques auto-immunes	1	0,1
Anémies NCA	1	0,1

HLT	Nombre d'effet indésirable	Pourcentage
Anomalies congénitales du tube digestif NCA	1	0,1
Anomalies congénitales musculosquelettiques et systémiques des membres	1	0,1
Anomalies congénitales NCA	1	0,1
Anomalies de la sécrétion lacrymale	1	0,1
Anomalies du tissu conjonctif ou connectivites	1	0,1
Anomalies morphologiques musculosquelettique. et du tissu conjonctif du crâne, du visage et de la bouche	1	0,1
Atteinte et insuffisance rénales	1	0,1
Augmentation du niveau de l'activité physique	1	0,1
Avortements provoqués	1	0,1
Changement structurel, dépôt et dégénérescence de la cornée	1	0,1
Chimie NCA	1	0,1
Colites (excl infectieuse)	1	0,1
Complications maternelles du travail NCA	1	0,1
Délires (incl confusion)	1	0,1
Démences (excl du type Alzheimer)	1	0,1
Dosages de vitamines	1	0,1
Douleurs et paresthésies des tissus mous buccaux	1	0,1
Douleurs gingivales	1	0,1
Effets du sevrage et de rebond	1	0,1
Enzymes de la digestion	1	0,1
Erreurs et problèmes de prescription du produit	1	0,1
État septique, bactériémie, virémie et fongémie NCA	1	0,1
Événements cérébro-vasculaires transitoires	1	0,1
Explorations immunologiques NCA	1	0,1
Exposition pendant la grossesse	1	0,1

HLT	Nombre d'effet indésirable	Pourcentage
Flatulence, ballonnement et distension	1	0,1
Glomérulonéphrites et syndrome néphrotique	1	0,1
Hémorragies du système nerveux central et accidents vasculaires cérébraux	1	0,1
Hémorragies intestinales	1	0,1
Hémorragies NCA	1	0,1
Hypertension artérielle accélérée et maligne	1	0,1
Hypertensions pulmonaires	1	0,1
Hypoxies néonatales	1	0,1
Infections à Clostridia	1	0,1
Infections bactériennes NCA	1	0,1
Infections de l'oreille	1	0,1
Infections des os et des articulations	1	0,1
Infections des structures de la peau et du tissu mou	1	0,1
Infections staphylococciques	1	0,1
Inflammations	1	0,1
Insuffisance hépatique et troubles associés	1	0,1
Insuffisances cardiaques NCA	1	0,1
Insuffisances respiratoires (excl néonatales)	1	0,1
Interventions thérapeutiques rénales	1	0,1
Lésions de localisation spécifique NCA	1	0,1
Lésions de site défini NCA	1	0,1
Lésions des nerfs périphériques	1	0,1
Lésions non spécifiques du site NCA	1	0,1
Leucocytoses NCA	1	0,1
Myocardites non infectieuses	1	0,1
Myopathies	1	0,1
Nécroses NCA	1	0,1
Parasomnies	1	0,1
Perte partielle de la vision	1	0,1
Pertes auditives	1	0,1
Pneumopathies NCA	1	0,1

HLT	Nombre d'effet indésirable	Pourcentage
Polyneuropathies aiguës	1	0,1
Problèmes d'utilisation du produit NCA	1	0,1
Purpura et troubles apparentés	1	0,1
Réaction au site de perfusion	1	0,1
Réactions au site de perfusion	1	0,1
Réactions au site de vaccination	1	0,1
Saignement et troubles vasculaires de la rétine (excl rétinopathie)	1	0,1
Signes et symptômes respiratoires NCA	1	0,1
Stéréotypies et automatismes	1	0,1
Stomatites et ulcérations buccales	1	0,1
Symptômes psychiatriques NCA	1	0,1
Thromboses et embolies pulmonaires	1	0,1
Troubles acidobasiques mixtes	1	0,1
Troubles atoniques et d'hypomobilité gastro-intestinaux NCA	1	0,1

HLT	Nombre d'effet indésirable	Pourcentage
Troubles de la motricité palpébrale	1	0,1
Troubles du comportement et de la socialisation	1	0,1
Troubles du métabolisme du calcium	1	0,1
Troubles gingivaux NCA	1	0,1
Troubles ischémiques d'origine coronarienne	1	0,1
Troubles neuromusculaires oculaires	1	0,1
Troubles neuro-musculaires oculaires	1	0,1
Troubles vasculaires non spécifiques du site NCA	1	0,1
Troubles visuels neurologiques NCA	1	0,1
Ulcérations cutanées et du tissu sous-cutané	1	0,1
Ulcères intestinaux et perforations intestinales NCA	1	0,1
<b>Total général</b>	<b>1 737</b>	<b>100</b>

### Annexe I.3 : Exhaustivité du nombre d'effets indésirables par PT

PT	Nombre d'effet indésirable	Pourcentage
Choc anaphylactique	122	7,0
Hypotension	52	3,0
Malaise	47	2,7
Convulsion	43	2,5
Réaction anaphylactique	38	2,2
Inefficacité médicamenteuse	37	2,1
Tachycardie	36	2,1
Urticaire	34	2,0
Rash	33	1,9
Dyspnée	31	1,8
Erythème	30	1,7
Arrêt cardiaque	29	1,7
Arrêt cardiorespiratoire	26	1,5
Bronchospasme	25	1,4
Perte de conscience	25	1,4
Nausée	21	1,2
Angioedème	20	1,1
Vomissement	20	1,1
Bradycardie	19	1,1
Œdème de la face	19	1,1
Etat confusionnel	18	1,0
Hypersensibilité	18	1,0
Céphalée	16	0,9
Défaillance rénale aiguë	16	0,9
Collapsus circulatoire	15	0,9
Prurit	14	0,8
Choc	13	0,7
Dysarthrie	13	0,7
Crise tonico-clonique généralisée	12	0,7
Administration d'une dose incorrecte	11	0,6
Coma	10	0,6
Erythème généralisé	10	0,6
Paresthésie	10	0,6
Agitation	9	0,5
Dysphagie	9	0,5
Hypertension	9	0,5
Méthémoglobinémie	9	0,5
Mouvements cloniques toniques	9	0,5
Oligurie	9	0,5
Somnolence	9	0,5

PT	Nombre d'effet indésirable	Pourcentage
Vertige	9	0,5
Eruption maculopapuleuse	8	0,5
Œdème de la lèvre	8	0,5
Réaction anaphylactoïde	8	0,5
Asthénie	7	0,4
Diminution du niveau de conscience	7	0,4
Eosinophilie	7	0,4
Fièvre	7	0,4
Gêne thoracique	7	0,4
Hématurie	7	0,4
Hypoxie	7	0,4
Lésion hépatocellulaire	7	0,4
Pancréatite aiguë	7	0,4
Arrêt respiratoire	6	0,3
Choc anaphylactoïde	6	0,3
Détresse respiratoire	6	0,3
Douleur	6	0,3
Dysphonie	6	0,3
Endophtalmie	6	0,3
Hypersensibilité de type I	6	0,3
Hypoesthésie	6	0,3
Myoclonie	6	0,3
Œdème cystoïde maculaire	6	0,3
Œdème de la langue	6	0,3
Œdème laryngé	6	0,3
Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques	6	0,3
Trouble sensitivomoteur	6	0,3
Altération de l'état de conscience	5	0,3
Aphasie	5	0,3
Clonus	5	0,3
Cyanose	5	0,3
Défauts visuels	5	0,3
Erreur médicamenteuse	5	0,3
Hyperhidrose	5	0,3
Hypotonie	5	0,3
Lymphopénie	5	0,3
Œdème	5	0,3

PT	Nombre d'effet indésirable	Pourcentage
Œdème de la cornée	5	0,3
Œdème localisé	5	0,3
Pression artérielle diminuée	5	0,3
Sensation vertigineuse	5	0,3
Anesthésie générale	4	0,2
Brûlures du deuxième degré	4	0,2
Choc cardiogénique	4	0,2
Dermite exfoliative généralisée	4	0,2
Dysfonction motrice	4	0,2
Eruption cutanée toxique	4	0,2
Fibrillation ventriculaire	4	0,2
Frissons	4	0,2
Œdème pulmonaire aigu	4	0,2
Perturbation de l'attention	4	0,2
Rash érythémateux	4	0,2
Sensation de chaud	4	0,2
Tachycardie ventriculaire	4	0,2
Test cutané avec allergène négatif	4	0,2
Tremblement	4	0,2
Trouble du système nerveux	4	0,2
Anémie hémolytique	3	0,2
Bloc auriculoventriculaire	3	0,2
Cholestase	3	0,2
Douleur dentaire	3	0,2
Dysgueusie	3	0,2
Dyskinésie	3	0,2
Effet toxique de divers agents	3	0,2
Epilepsie	3	0,2
Eruption papuleuse	3	0,2
Erythème polymorphe	3	0,2
Etat de mal épileptique	3	0,2
Hallucination	3	0,2
Hémiplégie	3	0,2
Hypersensibilité médicamenteuse	3	0,2
Hypertonie	3	0,2
Hypopion	3	0,2
Incontinence urinaire	3	0,2
Inflammation du corps vitré	3	0,2
Miosis	3	0,2

PT	Nombre d'effet indésirable	Pourcentage
Nécrolyse épidermique toxique	3	0,2
Nécrose cutanée	3	0,2
Œdème palatal	3	0,2
Œdème palpébral	3	0,2
Œdèmes périphériques	3	0,2
Pâleur	3	0,2
Paralysie du septième nerf crânien	3	0,2
Paraplégie	3	0,2
Prodromes de syncope	3	0,2
Rash maculeux	3	0,2
Saturation en oxygène diminuée	3	0,2
Syncope	3	0,2
Thrombopénie	3	0,2
Troubles de la démarche	3	0,2
Uvélite	3	0,2
Vésicules au site d'application	3	0,2
Accident ischémique cérébral	2	0,1
Affection aggravée	2	0,1
Arthralgie	2	0,1
Atteinte du foie mixte	2	0,1
Bloc auriculoventriculaire du deuxième degré	2	0,1
Brûlure thermique	2	0,1
Complication de l'anesthésie	2	0,1
Contractions fasciculaires	2	0,1
Défaillance cardiaque	2	0,1
Déficit sensoriel	2	0,1
Dorsalgie	2	0,1
Douleur abdominale	2	0,1
Douleur au site d'application	2	0,1
Douleur laryngée	2	0,1
Eczéma	2	0,1
Encéphalopathie	2	0,1
Endophtalmie non infectieuse	2	0,1
Erreur d'administration du produit	2	0,1
Erreur sur le produit administré	2	0,1
Erythème au site d'application	2	0,1
Exanthème pustuleux aigu généralisé	2	0,1

PT	Nombre d'effet indésirable	Pourcentage
Fatigue	2	0,1
Fibrillation auriculaire	2	0,1
Fourmillements	2	0,1
Fréquence cardiaque diminuée	2	0,1
Gamma-glutamyltransférase augmentée	2	0,1
Gêne laryngée	2	0,1
Hépatite	2	0,1
Hyperthermie	2	0,1
Hypokaliémie	2	0,1
Idées suicidaires	2	0,1
Imagerie par résonance magnétique nucléaire cérébrale	2	0,1
Infarctus du myocarde	2	0,1
Logorrhée	2	0,1
Méningite aseptique	2	0,1
Mort	2	0,1
Mort subite	2	0,1
Myalgie	2	0,1
Mydriase	2	0,1
Nécrose au site d'injection	2	0,1
Nécrose tubulaire rénale	2	0,1
Neuropathie axonale	2	0,1
Neutropénie	2	0,1
Œdème de la muqueuse nasale	2	0,1
Ostéonécrose	2	0,1
Pancytopenie	2	0,1
Paralysie	2	0,1
Parésie	2	0,1
Ptyalisme	2	0,1
Rash généralisé	2	0,1
Rash morbilliforme	2	0,1
Rash prurigineux	2	0,1
Réaction au site de l'injection	2	0,1
Retard du réveil postanesthésie	2	0,1
Rétention urinaire	2	0,1
Sensation d'oppression	2	0,1
Sibilances	2	0,1
Spasticité musculaire	2	0,1
Surdose	2	0,1
Syndrome de la queue de cheval	2	0,1

PT	Nombre d'effet indésirable	Pourcentage
Syndrome de souffrance fœtale	2	0,1
Test cutané positif	2	0,1
Toux	2	0,1
Trismus	2	0,1
Accident ischémique transitoire	1	0,1
Accident vasculaire cérébral hémorragique	1	0,1
Acidose	1	0,1
Acouphènes	1	0,1
Activité électrique sans pouls	1	0,1
Agranulocytose	1	0,1
Agression	1	0,1
Agueusie	1	0,1
Akathisie	1	0,1
Altération de la couleur au site de l'implant	1	0,1
Amyotrophie	1	0,1
Anémie	1	0,1
Anémie hémolytique autoimmune	1	0,1
Anesthésie au site d'application	1	0,1
Angine de poitrine	1	0,1
Angiopathie	1	0,1
Anomalie congénitale	1	0,1
Anomalie de la paroi abdominale	1	0,1
Anomalie de l'épithélium cornéen	1	0,1
Anomalie de l'oculomotricité	1	0,1
Anosmie	1	0,1
Arythmie	1	0,1
Aspartate aminotransférase augmentée	1	0,1
Asphyxie	1	0,1
Ataxie	1	0,1
Atrophie au site d'injection	1	0,1
Atteinte de la fonction rénale	1	0,1
Atteinte de la mémoire	1	0,1
Augmentation de la sécrétion lacrymale	1	0,1
Avortement provoqué	1	0,1
Baisse de l'acuité visuelle	1	0,1
Blessure du nerf radial	1	0,1
Bloc auriculoventriculaire complet	1	0,1

PT	Nombre d'effet indésirable	Pourcentage
Bloc neuromusculaire prolongé	1	0,1
Bloc sinoauriculaire	1	0,1
Bouffée de chaleur	1	0,1
Bradycardie sinusale	1	0,1
Bronchospasme paradoxal	1	0,1
Bruxisme	1	0,1
Bulle	1	0,1
Cécité transitoire	1	0,1
Cécité unilatérale	1	0,1
Cellulite	1	0,1
Choc septique	1	0,1
Chromaturie	1	0,1
Chute	1	0,1
Colite à Clostridium difficile	1	0,1
Complexe QRS prolongé à l'électrocardiogramme	1	0,1
Complication respiratoire de l'anesthésie	1	0,1
Conjonctivite	1	0,1
Constipation	1	0,1
Contact oculaire diminué	1	0,1
Contractions musculaires involontaires	1	0,1
Contractures musculaires	1	0,1
Contusion au site d'application	1	0,1
Convulsion clonique	1	0,1
Convulsion tonique	1	0,1
Crise aiguë d'hypertension	1	0,1
Crise d'asthme	1	0,1
Crise épileptique partielle avec généralisation secondaire	1	0,1
Crise myasthénique grave	1	0,1
Débit cardiaque diminué	1	0,1
Déconditionnement physique	1	0,1
Défaut du champ visuel	1	0,1
Délires	1	0,1
Démence	1	0,1
Dermatomyosite	1	0,1
Dermite de contact	1	0,1

PT	Nombre d'effet indésirable	Pourcentage
Désorientation	1	0,1
Dialyse	1	0,1
Diplopie	1	0,1
Discite intervertébrale	1	0,1
Distension abdominale	1	0,1
Douleur au site d'incision	1	0,1
Douleur au site d'injection	1	0,1
Douleur gingivale	1	0,1
Douleur thoracique	1	0,1
Dysesthésie	1	0,1
Dysfonction somatique	1	0,1
Eczéma au site d'injection	1	0,1
Effet du produit thérapeutique augmenté	1	0,1
Effet du produit thérapeutique prolongé	1	0,1
Effet du produit thérapeutique retardé	1	0,1
Electrocardiogramme anormal	1	0,1
Electroencéphalogramme anormal	1	0,1
Embolia cutis medicamentosa	1	0,1
Embolie pulmonaire	1	0,1
Encéphalite	1	0,1
Entérocolite hémorragique	1	0,1
Enzyme hépatique augmentée	1	0,1
Epilepsie généralisée idiopathique	1	0,1
Epistaxis	1	0,1
Erosion muqueuse	1	0,1
Erreur de prescription de produit	1	0,1
Erythème articulaire au site d'application	1	0,1
Erythème au site d'implantation	1	0,1
Eternuement	1	0,1
Exfoliation cutanée	1	0,1
Exposition fœtale	1	0,1
Extravasation au site de perfusion	1	0,1
Extrémités douloureuses	1	0,1
Fente labiale	1	0,1
Gêne oculaire	1	0,1
Gêne oropharyngée	1	0,1

PT	Nombre d'effet indésirable	Pourcentage
Gingivite non infectieuse	1	0,1
Gonflement au site de perfusion	1	0,1
Hallucination visuelle	1	0,1
Hallucinations mixtes	1	0,1
Hématome cérébral	1	0,1
Hématome intracrânien	1	0,1
Hémiplégie	1	0,1
Hémorragie	1	0,1
Hémorragie alvéolaire	1	0,1
Hémorragie rectale	1	0,1
Hépatite cholestatique	1	0,1
Hyperbilirubinémie	1	0,1
Hypercapnie	1	0,1
Hypertension artérielle pulmonaire	1	0,1
Hyperthermie maligne	1	0,1
Hypertonie utérine	1	0,1
Hypomanie	1	0,1
Hypotension lors d'une intervention	1	0,1
Hypotonie du nouveau-né	1	0,1
Ictère	1	0,1
Impatiences	1	0,1
Incontinence anale	1	0,1
Infection cutanée	1	0,1
Infection de la moelle épinière	1	0,1
Inflammation	1	0,1
Inflammation au point d'injection	1	0,1
Inflammation de l'œil	1	0,1
Insuffisance cardiaque aiguë	1	0,1
Insuffisance cardiovasculaire	1	0,1
Insuffisance circulatoire du nouveau-né	1	0,1
Insuffisance hépatorénale	1	0,1
Insuffisance rénale	1	0,1
Insuffisance respiratoire aiguë	1	0,1
Intolérance médicamenteuse	1	0,1
Intoxication	1	0,1
Irritation de la gorge	1	0,1
Irritation oculaire	1	0,1
Laryngospasme	1	0,1

PT	Nombre d'effet indésirable	Pourcentage
Lésion au site d'injection	1	0,1
Lésion de la lèvre	1	0,1
Lésion dentaire	1	0,1
Lésion du nerf périphérique	1	0,1
Léthargie	1	0,1
Leucopénie	1	0,1
Lipase augmentée	1	0,1
Livedo réticulaire	1	0,1
Lymphocytose	1	0,1
Macroglossie	1	0,1
Malaises graves inopinés du nourrisson	1	0,1
Mastoidite	1	0,1
Méningite	1	0,1
Méningomyélocèle	1	0,1
Mésusage intentionnel du produit	1	0,1
Mort apparente	1	0,1
Myasthénie grave	1	0,1
Myocardite	1	0,1
Nécrose	1	0,1
Neuropathie périphérique	1	0,1
Néuralgie	1	0,1
Obstruction bronchique	1	0,1
Occlusion de l'artère rétinienne	1	0,1
Œdème au site d'injection	1	0,1
Œdème buccal	1	0,1
Œdème muqueux	1	0,1
Œdème pharyngé	1	0,1
Omission d'une administration de produit	1	0,1
Os exposé dans la mâchoire	1	0,1
Palpitations	1	0,1
Paralysie du nerf sciatique	1	0,1
Paraparésie	1	0,1
Parésie des muscles oculomoteurs	1	0,1
Parésie faciale	1	0,1
Paresthésie orale	1	0,1
Paresthésie pharyngée	1	0,1
PCO2 diminué	1	0,1
Perforation intestinale néonatale	1	0,1

PT	Nombre d'effet indésirable	Pourcentage
Perturbation des mouvements	1	0,1
Phosphatase alcaline sanguine augmentée	1	0,1
Photopsie	1	0,1
Pied bot	1	0,1
Pleurs	1	0,1
Poids diminué	1	0,1
Polyneuropathie aiguë	1	0,1
Pouls absent	1	0,1
Pression artérielle augmentée	1	0,1
Prurit au site d'application	1	0,1
Prurit au site d'implantation	1	0,1
Prurit des paupières	1	0,1
Prurit généralisé	1	0,1
Ptosis	1	0,1
Pupilles inégales	1	0,1
Purpura	1	0,1
Purpura thrombocytopénique	1	0,1
Raideur musculosquelettique	1	0,1
Rash au site d'application	1	0,1
Rash vésiculeux	1	0,1
Réaction au site d'application	1	0,1
Réaction cutanée	1	0,1
Réaction d'hypersensibilité de type IV	1	0,1
Réaction locale	1	0,1
Rétraction musculaire	1	0,1
Rétrognathie	1	0,1
Schéma d'administration du produit inapproprié	1	0,1
Sédation	1	0,1
Sensation de brûlure de la peau	1	0,1
Sepsis staphylococcique	1	0,1
Sidération myocardique	1	0,1
Somnambulisme	1	0,1
Spina bifida	1	0,1

PT	Nombre d'effet indésirable	Pourcentage
Stomatite nécrosante	1	0,1
Surdité	1	0,1
Symptôme respiratoire	1	0,1
Syndrome cérébelleux	1	0,1
Syndrome de défaillance multiviscérale	1	0,1
Syndrome de détresse respiratoire aiguë	1	0,1
Syndrome de Pierre Robin	1	0,1
Syndrome de sevrage de drogue ou de médicament du nouveau-né	1	0,1
Syndrome de Stevens-Johnson	1	0,1
Syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible	1	0,1
Syndrome néphrotique	1	0,1
Syndrome pyramidal	1	0,1
Tachycardie sinusale	1	0,1
Tachycardie supraventriculaire	1	0,1
Tachypnée	1	0,1
Taux d'histamine augmenté	1	0,1
Tentative de suicide	1	0,1
Test allergique positif	1	0,1
Tétanie	1	0,1
Torsade de pointes	1	0,1
Transaminases augmentées	1	0,1
Troponine augmentée	1	0,1
Trouble amnésique	1	0,1
Trouble cognitif	1	0,1
Trouble de l'équilibre	1	0,1
Trouble extrapyramidal	1	0,1
Trouble pulmonaire	1	0,1
Trouble pupillaire	1	0,1
Ulcère cutané	1	0,1
Vésicules au site d'une vaccination	1	0,1
Vitamine B12 diminuée	1	0,1
<b>Total général</b>	<b>1 737</b>	<b>100</b>

**Annexe II : Lidocaïne : Nombre d'effets indésirables classés par SOC, HLT et PT**

**Annexe II.1 : Lidocaïne : Nombre d'effets indésirables classés par SOC**

<b>SOC</b>	<b>Nombre d'effets indésirables</b>	<b>Pourcentage</b>
Affections du système nerveux	131	16,0
Affections du système immunitaire	121	14,8
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	103	12,6
Affections cardiaques	75	9,2
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	67	8,2
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	63	7,7
Affections vasculaires	56	6,8
Affections gastro-intestinales	30	3,7
Affections oculaires	30	3,7
Affections psychiatriques	22	2,7
Investigations	21	2,6
Lésions, intoxications et complications d'interventions	21	2,6
Affections hématologiques et du système lymphatique	15	1,8
Infections et infestations	14	1,7
Affections hépatobiliaires	12	1,5
Affections du rein et des voies urinaires	10	1,2
Affections congénitales, familiales et génétiques	7	0,9
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	7	0,9
Actes médicaux et chirurgicaux	5	0,6
Troubles du métabolisme et de la nutrition	4	0,5
Affections de l'oreille et du labyrinthe	2	0,2
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	2	0,2
<b>Total général</b>	<b>818</b>	<b>100</b>

## Annexe II.2 : Lidocaïne : Nombre d'effets indésirables classés par HLT

HLT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Réponses anaphylactiques	107	13,1
Troubles du rythme ventriculaire et arrêt cardiaque	35	4,3
Perturbations de la conscience NCA	27	3,3
Rash, éruptions et exanthème NCA	26	3,2
Troubles du rythme et de la fréquence cardiaque NCA	26	3,2
Crises et troubles convulsifs NCA	25	3,1
Troubles hypotensifs vasculaires	25	3,1
Bronchospasme et obstruction des voies aériennes	21	2,6
Etats asthéniques	21	2,6
Collapsus circulatoire et choc	20	2,4
Erythèmes	19	2,3
Anomalies respiratoires	18	2,2
Symptômes de nausées et vomissements	17	2,1
Urticaires	17	2,1
Affections allergiques NCA	13	1,6
Angioœdèmes	13	1,6
Anomalies de la parole et du langage	12	1,5
Œdèmes NCA	11	1,3
Confusion et désorientation	10	1,2
Lésions hépatocellulaires et hépatites NCA	9	1,1
Réponses thérapeutiques et non thérapeutiques	9	1,1
Signes et symptômes neurologiques NCA	9	1,1

HLT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Crises convulsives généralisées tonicocloniques	8	1,0
Erreurs d'administration	8	1,0
Affections par perturbations des échanges gazeux	7	0,9
Céphalées NCA	7	0,9
Dermites dues à des agents spécifiques	7	0,9
Infections de l'œil et de la paupière	7	0,9
Atteinte et défaillance rénales	6	0,7
Infections et inflammations de la rétine, de la choroïde et du corps vitré	6	0,7
Paralysies et parésies (excl d'un nerf crânien)	6	0,7
Signes et symptômes des voies aériennes supérieures	6	0,7
Troubles hypertensifs vasculaires NCA	6	0,7
Anomalies des éosinophiles	5	0,6
Etats comateux	5	0,6
Prurit NCA	5	0,6
Tests vasculaires NCA (incl pression sanguine)	5	0,6
Anesthésies et actes apparentés	4	0,5
Douleur et gêne NCA	4	0,5
Dysfonction corticale NCA	4	0,5
Intoxications et toxicité	4	0,5
Réactions au site d'application et d'instillation	4	0,5
Signes et symptômes gastro-intestinaux NCA	4	0,5

HLT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Symptômes de l'anxiété	4	0,5
Troubles de la conduction cardiaque	4	0,5
Troubles de la perception	4	0,5
Troubles fébriles	4	0,5
Troubles pupillaires	4	0,5
Troubles visuels NCA	4	0,5
Affections bulleuses	3	0,4
Affections dermiques et épidermiques NCA	3	0,4
Affections des glandes sudorales apocrines et eccrines	3	0,4
Affections du système nerveux NCA	3	0,4
Affections nasales NCA	3	0,4
Décès et mort subite	3	0,4
Gonflements et œdèmes des tissus mous buccaux	3	0,4
Infections, irritations et inflammations de la paupière, des cils et des voies lacrymales	3	0,4
Infections, œdèmes et inflammations cornéens	3	0,4
Sentiments et sensations NCA	3	0,4
Signes et symptômes cardiaques NCA	3	0,4
Tests immunologiques cutanés NCA	3	0,4
Thrombocytopénies	3	0,4
Actes d'imagerie du système nerveux central	2	0,2
Affections du nerf crânien facial	2	0,2
Affections neuromusculaires NCA	2	0,2
Affections oculaires NCA	2	0,2
Analyses des gaz du sang et de l'équilibre acidobasique	2	0,2

HLT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Anomalies congénitales du système nerveux central NCA	2	0,2
Anomalies congénitales musculo-squelettiques et systémiques du visage, du cou et des mâchoires	2	0,2
Anomalies sensorielles NCA	2	0,2
Arythmies supraventriculaires	2	0,2
Cécité (excl achromatopsie)	2	0,2
Cholestase et ictère	2	0,2
Déséquilibre du potassium	2	0,2
Dyskinésies et mouvements anormaux NCA	2	0,2
Erreurs et problèmes d'administration du produit	2	0,2
Erreurs médicamenteuses NCA	2	0,2
Explorations de la fréquence cardiaque et du pouls	2	0,2
Explorations ECG	2	0,2
Hémorragies et accidents cérébro-vasculaires	2	0,2
Infections et inflammations des chambres (antérieure et postérieure) et du cristallin	2	0,2
Insuffisances médullaires et anémies hypoplasiques	2	0,2
Neutropénies	2	0,2
Overdoses	2	0,2
Pancréatites aiguë et chronique	2	0,2

HLT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Paresthésies et dysesthésies	2	0,2
Pertes de mémoire (excl démence)	2	0,2
Perturbations de la coordination et de l'équilibre	2	0,2
Signes et symptômes articulaires	2	0,2
Spasme, œdème et obstruction laryngés	2	0,2
Symptômes vésicaux et urétraux	2	0,2
Toux et symptômes associés	2	0,2
Troubles de la marche	2	0,2
Troubles ischémiques de l'artère coronaire	2	0,2
Actes diagnostiques neurologiques	1	0,1
Affections de la moelle épinière et des racines nerveuses NCA	1	0,1
Affections du Motoneurone	1	0,1
Affections du nerf olfactif	1	0,1
Affections exfoliatrices	1	0,1
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif NCA	1	0,1
Affections papulosquameuses	1	0,1
Affections pustuleuses	1	0,1
Affections respiratoires NCA	1	0,1
Affections vasculaires périphériques NCA	1	0,1
Allergies aux aliments, additifs alimentaires, médicaments et autres produits chimiques	1	0,1

HLT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Altérations de l'humeur avec symptômes maniaques	1	0,1
Analyses des enzymes tissulaires NCA	1	0,1
Anémies hémolytiques auto-immunes	1	0,1
Anomalies congénitales du tube digestif NCA	1	0,1
Anomalies congénitales musculo-squelettiques et systémiques des membres	1	0,1
Anomalies congénitales NCA	1	0,1
Anomalies de la sécrétion lacrymale	1	0,1
Anomalies des muqueuses	1	0,1
Anomalies du tissu conjonctif ou connectivites	1	0,1
Anomalies du tonus musculaire	1	0,1
Anomalies morphologiques musculosquelet. et du tissu conjonctif du crâne, du visage et de la bouche	1	0,1
Atteinte et insuffisance rénales	1	0,1
Avortements provoqués	1	0,1
Complications anesthésiques	1	0,1
Complications d'interventions sans localisation spécifique	1	0,1
Complications fœtales NCA	1	0,1
Comportement suicidaire et prédisposition à l'auto-mutilation	1	0,1

HLT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Défaillances cardiaques NCA	1	0,1
Démences (excl du type Alzheimer)	1	0,1
Dermites et eczémas	1	0,1
Dosages de vitamines	1	0,1
Douleur et inconfort musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	1	0,1
Douleurs dans les muscles	1	0,1
Effets du sevrage et de rebond	1	0,1
Encéphalopathies NCA	1	0,1
Etat septique, bactériémie, virémie et fongémie NCA	1	0,1
Événements cérébro-vasculaires transitoires	1	0,1
Explorations fonctionnelles hépatiques	1	0,1
Explorations immunologiques NCA	1	0,1
Exposition pendant la grossesse	1	0,1
Flatulence, ballonnement et distension	1	0,1
Glomérulonéphrites et syndrome néphrotique	1	0,1
Hémorragies intestinales	1	0,1
Hémorragies NCA	1	0,1
Hypertension artérielle accélérée et maligne	1	0,1
Hypertensions pulmonaires	1	0,1
Infections à Clostridia	1	0,1
Infections de l'oreille	1	0,1
Infections des os et des articulations	1	0,1
Infections des structures de la peau et du tissu mou	1	0,1

HLT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Infections du système nerveux central et de la moelle épinière	1	0,1
Infections staphylococciques	1	0,1
Infections, irritations et manifestations associées oculaires	1	0,1
Insuffisance hépatique et troubles associés	1	0,1
Insuffisances cardiaques NCA	1	0,1
Lésions de site défini NCA	1	0,1
Leucocytoses NCA	1	0,1
Leucopénies NCA	1	0,1
Myocardites non infectieuses	1	0,1
Parasomnies	1	0,1
Perte partielle de la vision	1	0,1
Pertes auditives	1	0,1
Pneumopathies NCA	1	0,1
Polyneuropathies aiguës	1	0,1
Purpura et troubles apparentés	1	0,1
Réaction au site de perfusion	1	0,1
Réactions au site de perfusion	1	0,1
Réactions au site d'injection	1	0,1
Saignement et troubles vasculaires de la rétine (excl rétinopathie)	1	0,1
Sécheresse buccale et anomalies salivaires	1	0,1
Signes et symptômes de la langue	1	0,1
Signes et symptômes de l'oreille interne	1	0,1
Signes et symptômes généraux NCA	1	0,1
Tonicité musculaire anormale	1	0,1

HLT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Troubles acidobasiques mixtes	1	0,1
Troubles du comportement et de la socialisation	1	0,1
Troubles du métabolisme du calcium	1	0,1
Troubles pharyngés (excl infections et tumeurs)	1	0,1

HLT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Troubles vasculaires non spécifiques du site NCA	1	0,1
Troubles vasculaires spécifiques au site NCA	1	0,1
Troubles visuels neurologiques NCA	1	0,1
Ulcérations cutanées et du tissu sous-cutané	1	0,1
<b>Total général</b>	<b>818</b>	<b>100</b>

### Annexe II.3 : Lidocaïne : Nombre d'effets indésirables classés par PT

PT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Choc anaphylactique	77	9,4
Hypotension	25	3,1
Bronchospasme	20	2,4
Malaise	19	2,3
Réaction anaphylactique	19	2,3
Convulsion	18	2,2
Rash	18	2,2
Urticaire	17	2,1
Arrêt cardiaque	16	2,0
Tachycardie	16	2,0
Angioedème	13	1,6
Dyspnée	13	1,6
Dysarthrie	12	1,5
Arrêt cardiorespiratoire	11	1,3
Collapsus circulatoire	11	1,3
Perte de conscience	11	1,3
Erythème	10	1,2
Etat confusionnel	10	1,2
Hypersensibilité	10	1,2
Vomissement	10	1,2
Bradycardie	9	1,1
Choc	9	1,1
Inefficacité médicamenteuse	9	1,1
Administration d'une dose incorrecte	8	1,0

PT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Crise tonico-clonique généralisée	8	1,0
Céphalée	7	0,9
Nausée	7	0,9
Hypertension	6	0,7
Lésion hépatocellulaire	6	0,7
Œdème cystoïde maculaire	6	0,7
Œdème de la face	6	0,7
Réaction anaphylactoïde	6	0,7
Somnolence	6	0,7
Choc anaphylactoïde	5	0,6
Coma	5	0,6
Diminution du niveau de conscience	5	0,6
Eosinophilie	5	0,6
Eruption maculopapuleuse	5	0,6
Erythème généralisé	5	0,6
Hypoxie	5	0,6
Pression artérielle diminuée	5	0,6
Agitation	4	0,5
Anesthésie générale	4	0,5
Aphasie	4	0,5
Défaillance rénale aiguë	4	0,5

PT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Défauts visuels	4	0,5
Dysphagie	4	0,5
Fièvre	4	0,5
Myoclonie	4	0,5
Rash érythémateux	4	0,5
Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques	4	0,5
Altération de l'état de conscience	3	0,4
Arrêt respiratoire	3	0,4
Bloc auriculoventriculaire	3	0,4
Cyanose	3	0,4
Douleur	3	0,4
Effet toxique de divers agents	3	0,4
Endophtalmie	3	0,4
Epilepsie	3	0,4
Eruption cutanée toxique	3	0,4
Fibrillation ventriculaire	3	0,4
Hallucination	3	0,4
Hyperhidrose	3	0,4
Hypersensibilité de type I	3	0,4
Hypopion	3	0,4
Mouvements cloniques toniques	3	0,4
Nécrose cutanée	3	0,4
Œdème de la cornée	3	0,4
Œdème localisé	3	0,4
Œdème palpébral	3	0,4
Paraplégie	3	0,4
Prurit	3	0,4
Tachycardie ventriculaire	3	0,4
Test cutané avec allergène négatif	3	0,4
Trouble du système nerveux	3	0,4
Accident ischémique cérébral	2	0,2
Arthralgie	2	0,2
Atteinte du foie mixte	2	0,2
Cholestase	2	0,2
Dysphonie	2	0,2
Endophtalmie non infectieuse	2	0,2
Erreur médicamenteuse	2	0,2

PT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Erreur sur le produit administré	2	0,2
Erythème polymorphe	2	0,2
Gêne laryngée	2	0,2
Hémi-parésie	2	0,2
Hypokaliémie	2	0,2
Imagerie par résonance magnétique nucléaire cérébrale	2	0,2
Incontinence urinaire	2	0,2
Infarctus du myocarde	2	0,2
Mort	2	0,2
Myosis	2	0,2
Œdème de la muqueuse nasale	2	0,2
Œdème palatal	2	0,2
Oligurie	2	0,2
Pancréatite aiguë	2	0,2
Pancytopenie	2	0,2
Paralysie du septième nerf crânien	2	0,2
Paresthésie	2	0,2
Prodromes de syncope	2	0,2
Rash maculeux	2	0,2
Rash prurigineux	2	0,2
Sensation de chaud	2	0,2
Sensation vertigineuse	2	0,2
Surdose	2	0,2
Thrombopénie	2	0,2
Toux	2	0,2
Troubles de la démarche	2	0,2
Accident ischémique transitoire	1	0,1
Acidose	1	0,1
Acouphènes	1	0,1
Activité électrique sans pouls	1	0,1
Affection aggravée	1	0,1
Agranulocytose	1	0,1
Agression	1	0,1
Agueusie	1	0,1
Akathisie	1	0,1
Anémie hémolytique auto-immune	1	0,1
Angiopathie	1	0,1
Anomalie congénitale	1	0,1

PT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Anomalie de la paroi abdominale	1	0,1
Anosmie	1	0,1
Arythmie	1	0,1
Asphyxie	1	0,1
Asthénie	1	0,1
Atteinte de la mémoire	1	0,1
Augmentation de la sécrétion lacrymale	1	0,1
Avortement provoqué	1	0,1
Baisse de l'acuité visuelle	1	0,1
Bloc auriculoventriculaire du deuxième degré	1	0,1
Bouffée de chaleur	1	0,1
Cécité transitoire	1	0,1
Cécité unilatérale	1	0,1
Choc cardiogénique	1	0,1
Choc septique	1	0,1
Clonus	1	0,1
Colite à Clostridium difficile	1	0,1
Complexe QRS prolongé à l'électrocardiogramme	1	0,1
Complication respiratoire de l'anesthésie	1	0,1
Conjonctivite	1	0,1
Crise aiguë d'hypertension	1	0,1
Crise d'asthme	1	0,1
Défaut du champ visuel	1	0,1
Déficit sensoriel	1	0,1
Démence	1	0,1
Dermatomyosite	1	0,1
Dermite exfoliative généralisée	1	0,1
Détresse respiratoire	1	0,1
Discite intervertébrale	1	0,1
Distension abdominale	1	0,1
Dorsalgie	1	0,1
Douleur au site d'application	1	0,1
Douleur laryngée	1	0,1
Douleur thoracique	1	0,1
Dysfonction somatique	1	0,1
Eczéma	1	0,1
Electrocardiogramme anormal	1	0,1

PT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Electroencéphalogramme anormal	1	0,1
Encéphalopathie	1	0,1
Epistaxis	1	0,1
Erosion muqueuse	1	0,1
Eruption papuleuse	1	0,1
Erythème au site d'application	1	0,1
Etat de mal épileptique	1	0,1
Exanthème pustuleux aigu généralisé	1	0,1
Exposition fœtale	1	0,1
Extravasation au site de perfusion	1	0,1
Fatigue	1	0,1
Fente labiale	1	0,1
Fibrillation auriculaire	1	0,1
Fréquence cardiaque diminuée	1	0,1
Frissons	1	0,1
Gamma-glutamyltransférase augmentée	1	0,1
Gêne oculaire	1	0,1
Gonflement au site de perfusion	1	0,1
Hallucinations mixtes	1	0,1
Hémorragie	1	0,1
Hémorragie alvéolaire	1	0,1
Hémorragie rectale	1	0,1
Hépatite	1	0,1
Hypercapnie	1	0,1
Hypersensibilité médicamenteuse	1	0,1
Hypertension artérielle pulmonaire	1	0,1
Hypomanie	1	0,1
Hypotension lors d'une intervention	1	0,1
Hypotonie	1	0,1
Idées suicidaires	1	0,1
Infection cutanée	1	0,1
Infection de la moelle épinière	1	0,1
Insuffisance cardiaque aiguë	1	0,1

PT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Insuffisance hépatorénale	1	0,1
Insuffisance rénale	1	0,1
Intoxication	1	0,1
Irritation de la gorge	1	0,1
Irritation oculaire	1	0,1
Laryngospasme	1	0,1
Lésion dentaire	1	0,1
Leucopénie	1	0,1
Lymphocytose	1	0,1
Mastœidite	1	0,1
Méningomyélocèle	1	0,1
Mort subite	1	0,1
Myalgie	1	0,1
Mydriase	1	0,1
Myocardite	1	0,1
Nécrolyse épidermique toxique	1	0,1
Neutropénie	1	0,1%
Occlusion de l'artère rétinienne	1	0,1
Œdème	1	0,1
Œdème de la langue	1	0,1
Œdème de la lèvre	1	0,1
Œdème laryngé	1	0,1
Œdèmes périphériques	1	0,1
Pâleur	1	0,1
Paralysie	1	0,1
Paresthésie pharyngée	1	0,1
PCO2 diminué	1	0,1
Perturbation des mouvements	1	0,1
Phosphatase alcaline sanguine augmentée	1	0,1
Pied bot	1	0,1
Polyneuropathie aiguë	1	0,1
Pouls absent	1	0,1
Prurit des paupières	1	0,1
Ptyalisme	1	0,1
Purpura	1	0,1
Purpura thrombocytopénique	1	0,1
Rash au site d'application	1	0,1

PT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Rash vésiculeux	1	0,1
Réaction au site de l'injection	1	0,1
Rétrognathie	1	0,1
Saturation en oxygène diminuée	1	0,1
Sédation	1	0,1
Sepsis staphylococcique	1	0,1
Somnambulisme	1	0,1
Spasticité musculaire	1	0,1
Spina bifida	1	0,1
Surdité	1	0,1
Syncope	1	0,1
Syndrome cérébelleux	1	0,1
Syndrome de la queue de cheval	1	0,1
Syndrome de Pierre Robin	1	0,1
Syndrome de sevrage de drogue ou de médicament du nouveau-né	1	0,1
Syndrome de souffrance fœtale	1	0,1
Syndrome néphrotique	1	0,1
Syndrome pyramidal	1	0,1
Tachycardie supraventriculaire	1	0,1
Tachypnée	1	0,1
Test allergique positif	1	0,1
Tétanie	1	0,1
Torsade de pointes	1	0,1
Trismus	1	0,1
Trouble amnésique	1	0,1
Trouble de l'équilibre	1	0,1
Trouble pulmonaire	1	0,1
Trouble pupillaire	1	0,1
Trouble sensitivomoteur	1	0,1
Ulcère cutané	1	0,1
Vésicules au site d'application	1	0,1
Vitamine B12 diminuée	1	0,1
<b>Total général</b>	<b>818</b>	<b>100</b>

## Annexe III : Ropivacaïne : Nombre d'effets indésirables classés par SOC, HLT et PT

### Annexe III.1 : Ropivacaïne : Nombre d'effets indésirables classés par SOC

SOC	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Affections du système nerveux	42	19,2
Affections du système immunitaire	35	16,0
Affections du rein et des voies urinaires	27	12,3
Affections cardiaques	25	11,4
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	18	8,2
Affections vasculaires	11	5,0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	11	5,0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	9	4,1
Affections psychiatriques	8	3,7
Affections hématologiques et du système lymphatique	7	3,2
Affections gastro-intestinales	5	2,3
Investigations	5	2,3
Lésions, intoxications et complications d'interventions	5	2,3
Affections oculaires	4	1,8
Affections hépatobiliaires	3	1,4
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	3	1,4
Infections et infestations	1	0,5
<b>Total général</b>	<b>219</b>	<b>100</b>

### Annexe III.2 : Ropivacaïne : Nombre d'effets indésirables classés par HLT

HLT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Réponses anaphylactiques	32	14,6
Atteinte et défaillance rénales	19	8,7
Troubles du rythme ventriculaire et arrêt cardiaque	11	5,0
Crises et troubles convulsifs NCA	10	4,6
Troubles hypotensifs vasculaires	8	3,7
Anomalies respiratoires	7	3,2
Anomalies urinaires	7	3,2
Troubles du rythme et de la fréquence cardiaque NCA	6	2,7
Leucopénies NCA	5	2,3
Paresthésies et dysesthésies	5	2,3

HLT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Bronchospasme et obstruction des voies aériennes	4	1,8
Confusion et désorientation	4	1,8
Débilité mentale (excl démence et perte de mémoire)	4	1,8
Défaillances cardiaques NCA	4	1,8
Affections allergiques NCA	3	1,4
Cholestase et ictère	3	1,4
Erreurs et problèmes d'administration du produit	3	1,4
Etats asthéniques	3	1,4
Etats comateux	3	1,4

HLT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Neuropathies périphériques NCA	3	1,4
Perturbations de la conscience NCA	3	1,4
Affections neuromusculaires NCA	2	0,9
Affections par perturbations des échanges gazeux	2	0,9
Collapsus circulatoire et choc	2	0,9
Crises convulsives généralisées tonico-cloniques	2	0,9
Erythèmes	2	0,9
Explorations fonctionnelles hépatiques	2	0,9
Œdèmes pulmonaires	2	0,9
Paralysies et parésies (excl d'un nerf crânien)	2	0,9
Sentiments et sensations NCA	2	0,9
Symptômes de l'anxiété	2	0,9
Symptômes de nausées et vomissements	2	0,9
Troubles de la conduction cardiaque	2	0,9
Troubles visuels NCA	2	0,9
Affections bulleuses	1	0,5
Affections dermiques et épidermiques NCA	1	0,5
Affections des glandes sudorales apocrines et eccrines	1	0,5
Affections du système nerveux NCA	1	0,5
Affections papulosquameuses	1	0,5
Affections rénales vasculaires et ischémiques	1	0,5
Altération de la température corporelle	1	0,5
Analyses musculaires cardiaques et squelettiques	1	0,5
Anémies hémolytiques NCA	1	0,5
Angio-œdèmes	1	0,5

HLT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Anomalies sensorielles NCA	1	0,5
Arythmies supraventriculaires	1	0,5
Céphalées NCA	1	0,5
Douleur et gêne NCA	1	0,5
Douleur et inconfort musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	1	0,5
Dysfonction corticale NCA	1	0,5
Dyskinésies et mouvements anormaux NCA	1	0,5
Enzymes de la digestion	1	0,5
Hémorragies du système nerveux central et accidents vasculaires cérébraux	1	0,5
Infections du système nerveux central et de la moelle épinière	1	0,5
Infections, irritations et manifestations associées oculaires	1	0,5
Lésions des nerfs périphériques	1	0,5
Lésions non spécifiques du site NCA	1	0,5
Mononeuropathies	1	0,5
Myopathies	1	0,5
Œdèmes NCA	1	0,5
Pancréatites aiguë et chronique	1	0,5
Perturbations du langage et de l'élocution	1	0,5
Rash, éruptions et exanthème NCA	1	0,5
Réponses thérapeutiques et non thérapeutiques	1	0,5
Sécheresse buccale et anomalies salivaires	1	0,5
Signes et symptômes des voies aériennes supérieures	1	0,5
Signes et symptômes généraux NCA	1	0,5
Signes et symptômes musculosquelettiques et du tissu conjonctif NCA	1	0,5

HLT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Signes et symptômes neurologiques NCA	1	0,5
Signes et symptômes respiratoires NCA	1	0,5
Tests immunologiques cutanés NCA	1	0,5
Thrombocytopénies	1	0,5
Thromboses et embolies pulmonaires	1	0,5
Troubles atoniques et d'hypomobilité gastro-intestinaux NCA	1	0,5

HLT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Troubles de la marche	1	0,5
Troubles de la perception	1	0,5
Troubles hypertensifs vasculaires NCA	1	0,5
Troubles ischémiques d'origine coronarienne	1	0,5
Troubles neuromusculaires oculaires	1	0,5
Urticaires	1	0,5
<b>Total général</b>	<b>219</b>	<b>100</b>

### Annexe III.3 : Ropivacaïne : Nombre d'effets indésirables classés par PT

PT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Choc anaphylactique	22	10,0
Défaillance rénale aiguë	11	5,0
Réaction anaphylactique	9	4,1
Arrêt cardiorespiratoire	8	3,7
Hypotension	8	3,7
Hématurie	7	3,2
Oligurie	7	3,2
Convulsion	6	2,7
Lymphopénie	5	2,3
Dyspnée	4	1,8
Etat confusionnel	4	1,8
Arrêt cardiaque	3	1,4
Bradycardie	3	1,4
Coma	3	1,4
Malaise	3	1,4
Paresthésie	3	1,4
Perturbation de l'attention	3	1,4
Tachycardie	3	1,4
Agitation	2	0,9
Altération de l'état de conscience	2	0,9
Bronchospasme	2	0,9
Choc cardiogénique	2	0,9

PT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Crise tonicoclonique généralisée	2	0,9
Défaillance cardiaque	2	0,9
Détresse respiratoire	2	0,9
Erreur d'administration du produit	2	0,9
Erythème	2	0,9
Hypersensibilité	2	0,9
Hypoxie	2	0,9
Mouvements cloniques toniques	2	0,9
Neuropathie axonale	2	0,9
Œdème pulmonaire aigu	2	0,9
Trouble sensitivomoteur	2	0,9
Amyotrophie	1	0,5
Anémie hémolytique	1	0,5
Angioedème	1	0,5
Aphasie	1	0,5
Arrêt respiratoire	1	0,5
Atteinte de la fonction rénale	1	0,5
Blessure du nerf radial	1	0,5

PT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Bloc auriculoventriculaire du deuxième degré	1	0,5
Bloc sinoauriculaire	1	0,5
Bradycardie sinusale	1	0,5
Bronchospasme paradoxal	1	0,5
Céphalée	1	0,5
Choc	1	0,5
Cholestase	1	0,5
Chute	1	0,5
Collapsus circulatoire	1	0,5
Constipation	1	0,5
Diminution du niveau de conscience	1	0,5
Diplopie	1	0,5
Douleur	1	0,5
Douleur laryngée	1	0,5
Dysesthésie	1	0,5
Dysfonction motrice	1	0,5
Dysgueusie	1	0,5
Dyskinésie	1	0,5
Embolie pulmonaire	1	0,5
Enzyme hépatique augmentée	1	0,5
Epilepsie généralisée idiopathique	1	0,5
Eruption papuleuse	1	0,5
Etat de mal épileptique	1	0,5
Extrémités douloureuses	1	0,5
Hallucination visuelle	1	0,5
Hématome intracrânien	1	0,5
Hémiplégie	1	0,5
Hépatite cholestatique	1	0,5
Hyperhidrose	1	0,5
Hypersensibilité de type I	1	0,5
Hypertension	1	0,5
Hyperthermie maligne	1	0,5
Hypoesthésie	1	0,5
Ictère	1	0,5

PT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Inefficacité médicamenteuse	1	0,5
Inflammation de l'œil	1	0,5
Lésion du nerf périphérique	1	0,5
Lipase augmentée	1	0,5
Logorrhée	1	0,5
Méningite aseptique	1	0,5
Nausée	1	0,5
Nécrolyse épidermique toxique	1	0,5
Nécrose tubulaire rénale	1	0,5
Neuropathie périphérique	1	0,5
Obstruction bronchique	1	0,5
Œdème de la face	1	0,5
Omission d'une administration de produit	1	0,5
Pancréatite aiguë	1	0,5
Paralyse	1	0,5
Parésie des muscles oculomoteurs	1	0,5
Photopsie	1	0,5
Prodromes de syncope	1	0,5
Ptyalisme	1	0,5
Rash généralisé	1	0,5
Réaction anaphylactoïde	1	0,5
Réaction cutanée	1	0,5
Rétraction musculaire	1	0,5
Sensation de chaud	1	0,5
Sensation d'oppression	1	0,5
Sidération myocardique	1	0,5
Symptôme respiratoire	1	0,5
Syndrome de défaillance multiviscérale	1	0,5
Test cutané positif	1	0,5
Thrombopénie	1	0,5
Transaminases augmentées	1	0,5
Troponine augmentée	1	0,5

PT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Trouble cognitif	1	0,5
Troubles de la démarche	1	0,5

PT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Urticaire	1	0,5
Vomissement	1	0,5
<b>Total général</b>	<b>219</b>	<b>100</b>

## Annexe IV : Articaïne : Nombre d'effets indésirables classés par HLT et par PT

### Annexe IV.1 : Articaïne : Nombre d'effets indésirables classés par SOC

SOC	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Affections du système nerveux	52	23,5
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	36	16,3
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	30	13,6
Affections gastro-intestinales	28	12,7
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	17	7,7
Affections cardiaques	12	5,4
Affections du système immunitaire	12	5,4
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	8	3,6
Affections de l'oreille et du labyrinthe	7	3,2
Affections vasculaires	5	2,3
Affections oculaires	4	1,8
Affections psychiatriques	3	1,4
Affections hématologiques et du système lymphatique	2	0,9
Investigations	2	0,9
Affections du rein et des voies urinaires	1	0,5
Infections et infestations	1	0,5
Lésions, intoxications et complications d'interventions	1	0,5
<b>Total général</b>	<b>221</b>	<b>100</b>

### Annexe IV.2 : Articaïne : Nombre d'effets indésirables classés par HLT

HLT	Nombre d'EI	Pourcentage
Crises et troubles convulsifs NCA	15	6,8
Etats asthéniques	15	6,8
Rash, éruptions et exanthème NCA	10	4,5
Réponses anaphylactiques	9	4,1
Symptômes de nausées et vomissements	9	4,1
Anomalies respiratoires	8	3,6
Perturbations de la conscience NCA	8	3,6
Œdèmes NCA	7	3,2
Signes et symptômes de l'oreille interne	7	3,2
Urticaires	6	2,7

HLT	Nombre d'EI	Pourcentage
Céphalées NCA	5	2,2
Gonflements et œdèmes des tissus mous buccaux	5	2,2
Signes et symptômes des voies aériennes supérieures	5	2,2
Signes et symptômes gastro-intestinaux NCA	5	2,2
Troubles du rythme et de la fréquence cardiaque NCA	5	2,2
Douleur et gêne NCA	4	1,8
Erythèmes	4	1,8
Affections allergiques NCA	3	1,3

HLT	Nombre d'EI	Pourcentage
Affections osseuses NCA	3	1,3
Douleurs dentaires et troubles de sensation	3	1,3
Paresthésies et dysesthésies	3	1,3
Prurit NCA	3	1,3
Réactions au site d'injection	3	1,3
Sentiments et sensations NCA	3	1,3
Spasme, œdème et obstruction laryngés	3	1,3
Tremblement (excl congénital)	3	1,3
Troubles du rythme ventriculaire et arrêt cardiaque	3	1,3
Angioœdèmes	2	0,9
Crises convulsives généralisées tonico-cloniques	2	0,9
Dermites dues à des agents spécifiques	2	0,9
Dysfonction de la jonction neuromusculaire	2	0,9
Dyskinésies et mouvements anormaux NCA	2	0,9
Hémorragies et accidents cérébro-vasculaires	2	0,9
Signes et symptômes de la langue	2	0,9
Signes et symptômes neurologiques NCA	2	0,9
Tonicité musculaire anormale	2	0,9
Troubles hypertensifs vasculaires NCA	2	0,9
Troubles hypotensifs vasculaires	2	0,9
Troubles pupillaires	2	0,9
Affections bulleuses	1	0,45
Affections cardiaques NCA	1	0,45
Affections des glandes sudorales apocrines et eccrines	1	0,45
Affections du nerf crânien facial	1	0,45
Affections exfoliatrices	1	0,45

HLT	Nombre d'EI	Pourcentage
Affections neuromusculaires NCA	1	0,45
Affections vasculaires du système nerveux central NCA	1	0,45
Anomalies de la parole et du langage	1	0,45
Anomalies des éosinophiles	1	0,45
Anomalies du tonus musculaire	1	0,45
Confusion et désorientation	1	0,45
Débilité mentale (excl démence et perte de mémoire)	1	0,45
Décès et mort subite	1	0,45
Délires (incl confusion)	1	0,45
Douleur et inconfort musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	1	0,45
Douleurs dans les muscles	1	0,45
Douleurs gastro-intestinales et abdominales (excl bouche et gorge)	1	0,45
Douleurs gingivales	1	0,45
Infections du système nerveux central et de la moelle épinière	1	0,45
Lésions de localisation spécifique NCA	1	0,45
Nécroses NCA	1	0,45
Neutropénies	1	0,45
Oedèmes pulmonaires	1	0,45
Paralysies et parésies (excl d'un nerf crânien)	1	0,45
Signes et symptômes cardiaques NCA	1	0,45
Signes et symptômes généraux NCA	1	0,45
Signes et symptômes musculaires NCA	1	0,45
Signes et symptômes musculosquelettiques	1	0,45

HLT	Nombre d'EI	Pourcentage
et du tissu conjonctif NCA		
Stomatites et ulcérations buccales	1	0,45
Symptômes de l'anxiété	1	0,45
Symptômes vésicaux et urétraux	1	0,45
Tests immunologiques cutanés NCA	1	0,45
Tests vasculaires NCA (incl pression sanguine)	1	0,45
Troubles de la conduction cardiaque	1	0,45

HLT	Nombre d'EI	Pourcentage
Troubles de la motricité palpébrale	1	0,45
Troubles fébriles	1	0,45
Troubles gingivaux NCA	1	0,45
Troubles ischémiques de l'artère coronaire	1	0,45
Troubles neuro-musculaires oculaires	1	0,45
Troubles vasculaires spécifiques au site NCA	1	0,45
<b>Total général</b>	<b>221</b>	<b>100</b>

### Annexe IV.3 : Articaïne : Nombre d'effets indésirables classés par PT

PT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Malaise	12	5,4
Convulsion	10	4,5
Rash	8	3,6
Nausée	7	3,2
Vertige	7	3,2
Dyspnée	6	2,7
Perte de conscience	6	2,7
Urticaire	6	2,7
Céphalée	5	2,2
Choc anaphylactique	4	1,8
Dysphagie	4	1,8
Dysphonie	4	1,8
Erythème	4	1,8
Œdème de la lèvre	4	1,8
Réaction anaphylactique	4	1,8
Tachycardie	4	1,8
Asthénie	3	1,3
Douleur dentaire	3	1,3
Frissons	3	1,3

PT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Gêne thoracique	3	1,3
Hypersensibilité	3	1,3
Mouvements cloniques toniques	3	1,3
Œdème	3	1,3
Œdème de la face	3	1,3
Œdème laryngé	3	1,3
Prurit	3	1,3
Tremblement	3	1,3
Angioedème	2	0,9
Arrêt cardiorespiratoire	2	0,9
Crise tonico-clonique généralisée	2	0,9
Dyskinésie	2	0,9
Hypertension	2	0,9
Hypotension	2	0,9
Nécrose au site d'injection	2	0,9
Œdème de la langue	2	0,9
Ostéonécrose	2	0,9

PT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Paresthésie	2	0,9
Syncope	2	0,9
Vomissement	2	0,9
Accident vasculaire cérébral hémorragique	1	0,45
Affection aggravée	1	0,45
Agitation	1	0,45
Angine de poitrine	1	0,45
Anomalie de l'oculomotricité	1	0,45
Arrêt cardiaque	1	0,45
Arrêt respiratoire	1	0,45
Bloc auriculoventriculaire complet	1	0,45
Bradycardie	1	0,45
Clonus	1	0,45
Contractions musculaires involontaires	1	0,45
Contractures musculaires	1	0,45
Convulsion clonique	1	0,45
Convulsion tonique	1	0,45
Crise myasthénique grave	1	0,45
Délires	1	0,45
Dermite exfoliative généralisée	1	0,45
Détresse respiratoire	1	0,45
Dorsalgie	1	0,45
Douleur	1	0,45
Douleur abdominale	1	0,45
Douleur gingivale	1	0,45
Dysarthrie	1	0,45
Eosinophilie	1	0,45
Eruption cutanée toxique	1	0,45
Eruption maculopapuleuse	1	0,45

PT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Erythème polymorphe	1	0,45
Etat confusionnel	1	0,45
Fièvre	1	0,45
Gêne oropharyngée	1	0,45
Gingivite non infectieuse	1	0,45
Hématome cérébral	1	0,45
Hémiparésie	1	0,45
Hyperhidrose	1	0,45
Hypertonie	1	0,45
Hypoesthésie	1	0,45
Hypotonie	1	0,45
Incontinence anale	1	0,45
Incontinence urinaire	1	0,45
Insuffisance cardiovasculaire	1	0,45
Lésion de la lèvre	1	0,45
Méningite aseptique	1	0,45
Mort subite	1	0,45
Myalgie	1	0,45
Myasthénie grave	1	0,45
Myosis	1	0,45
Nécrose	1	0,45
Neutropénie	1	0,45
Œdème au site d'injection	1	0,45
Œdème buccal	1	0,45
Œdème localisé	1	0,45
Œdème pulmonaire aigu	1	0,45
Os exposé dans la mâchoire	1	0,45
Pâleur	1	0,45
Palpitations	1	0,45
Parésie faciale	1	0,45
Perturbation de l'attention	1	0,45

PT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Pression artérielle augmentée	1	0,45
Ptosis	1	0,45
Pupilles inégales	1	0,45
Raideur musculosquelettique	1	0,45
Rash maculeux	1	0,45
Réaction anaphylactoïde	1	0,45
Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et	1	0,45

PT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
symptômes systémiques		
Sensation vertigineuse	1	0,45
Stomatite nécrosante	1	0,45
Syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible	1	0,45
Test cutané avec allergène négatif	1	0,45
Trismus	1	0,45
<b>Total général</b>	<b>221</b>	<b>100</b>

## Annexe V : Lidocaïne / Prilocaine : nombre d'effets indésirables classés par SOC, HLT et par PT

### Annexe V.1 : Lidocaïne / Prilocaine : Nombre d'effets indésirables classés par SOC

SOC	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	34	31,2
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	20	18,3
Lésions, intoxications et complications d'interventions	15	13,8
Affections hématologiques et du système lymphatique	10	9,2
Affections du système nerveux	9	8,3
Affections cardiaques	4	3,7
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	4	3,7
Investigations	4	3,7
Affections du système immunitaire	3	2,8
Affections gastro-intestinales	3	2,8
Affections psychiatriques	1	0,9
Affections vasculaires	1	0,9
Infections et infestations	1	0,9
<b>Total général</b>	<b>109</b>	<b>100</b>

### Annexe V.2 : Lidocaïne / Prilocaine : Nombre d'effets indésirables classés par HLT

HLT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Réactions au site d'application et d'instillation	9	8,3
Troubles hématologiques	8	7,3
Etats asthéniques	7	6,4
Brûlures thermiques	6	5,5
Erythèmes	5	4,6
Réactions au site d'injection	4	3,7
Angioœdèmes	3	2,8
Erreurs d'administration	3	2,8
Erreurs médicamenteuses NCA	3	2,8
Œdèmes NCA	3	2,8

HLT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Rash, éruptions et exanthème NCA	3	2,8
Réactions au site d'implant et de cathéter	3	2,8
Allergies aux aliments, additifs alimentaires, médicaments et autres produits chimiques	2	1,8
Altération de la température corporelle	2	1,8
Bronchospasme et obstruction des voies aériennes	2	1,8
Crises et troubles convulsifs NCA	2	1,8
Dermites et eczémas	2	1,8

HLT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Explorations fonctionnelles hépatiques	2	1,8
Perturbations de la conscience NCA	2	1,8
Signes et symptômes cardiaques NCA	2	1,8
Signes et symptômes généraux NCA	2	1,8
Tonicité musculaire anormale	2	1,8
Urticaires	2	1,8
Affections allergiques NCA	1	0,9
Affections bulleuses	1	0,9
Affections dermiques et épidermiques NCA	1	0,9
Affections du système nerveux NCA	1	0,9
Affections neuromusculaires NCA	1	0,9
Affections papulosquameuses	1	0,9
Affections vasomotrices de la peau	1	0,9
Analyses des gaz du sang et de l'équilibre acidobasique	1	0,9
Anémies hémolytiques NCA	1	0,9
Anémies NCA	1	0,9
Anomalies respiratoires	1	0,9
Douleur et gêne NCA	1	0,9
Erreurs et problèmes d'administration du produit	1	0,9

HLT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Erreurs et problèmes de prescription du produit	1	0,9
Explorations de la fréquence cardiaque et du pouls	1	0,9
Gonflements et œdèmes des tissus mous buccaux	1	0,9
Hypoxies néonatales	1	0,9
Infections bactériennes NCA	1	0,9
Inflammations	1	0,9
Perturbations de la coordination et de l'équilibre	1	0,9
Problèmes d'utilisation du produit NCA	1	0,9
Prurit NCA	1	0,9
Réactions au site de vaccination	1	0,9
Réponses thérapeutiques et non thérapeutiques	1	0,9
Signes et symptômes de la langue	1	0,9
Symptômes de l'anxiété	1	0,9
Symptômes de nausées et vomissements	1	0,9
Troubles du rythme et de la fréquence cardiaque NCA	1	0,9
Troubles du rythme ventriculaire et arrêt cardiaque	1	0,9
Troubles vasculaires spécifiques au site NCA	1	0,9
<b>Total général</b>	<b>109</b>	<b>100</b>

### Annexe V.3 : Lidocaïne / Prilocaïne : Nombre d'effets indésirables classés par PT

PT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Méthémoglobinémie	8	7,3
Malaise	6	5,5
Erythème	5	4,6
Brûlures du deuxième degré	4	3,7
Administration d'une dose incorrecte	3	2,8
Angioedème	3	2,8
Erreur médicamenteuse	3	2,8
Brûlure thermique	2	1,8
Convulsion	2	1,8
Cyanose	2	1,8
Hypersensibilité médicamenteuse	2	1,8
Hyperthermie	2	1,8
Hypotonie	2	1,8
Œdème de la face	2	1,8
Rash	2	1,8
Sibilances	2	1,8
Urticaire	2	1,8
Vésicules au site d'application	2	1,8
Agitation	1	0,9
Altération de la couleur au site de l'implant	1	0,9
Anémie	1	0,9
Anémie hémolytique	1	0,9
Anesthésie au site d'application	1	0,9
Arrêt cardiaque	1	0,9
Aspartate aminotransférase augmentée	1	0,9
Asthénie	1	0,9
Ataxie	1	0,9
Bradycardie	1	0,9
Bulle	1	0,9

PT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Cellulite	1	0,9
Contusion au site d'application	1	0,9
Dermite de contact	1	0,9
Douleur au site d'application	1	0,9
Douleur au site d'injection	1	0,9
Dyspnée	1	0,9
Eczéma	1	0,9
Eczéma au site d'injection	1	0,9
Erreur de prescription de produit	1	0,9
Eruption maculopapuleuse	1	0,9
Eruption papuleuse	1	0,9
Erythème articulaire au site d'application	1	0,9
Erythème au site d'application	1	0,9
Erythème au site d'implantation	1	0,9
Fréquence cardiaque diminuée	1	0,9
Gamma-glutamyltransférase augmentée	1	0,9
Gêne thoracique	1	0,9
Hypersensibilité	1	0,9
Inefficacité médicamenteuse	1	0,9
Inflammation	1	0,9
Inflammation au point d'injection	1	0,9
Léthargie	1	0,9
Livedo réticulaire	1	0,9
Malaises graves inopinés du nourrisson	1	0,9

PT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Mésusage intentionnel du produit	1	0,9
Œdème	1	0,9
Œdème de la langue	1	0,9
Œdème de la lèvre	1	0,9
Pâleur	1	0,9
Pleurs	1	0,9
Prurit	1	0,9
Prurit au site d'application	1	0,9
Prurit au site d'implantation	1	0,9
Réaction au site d'application	1	0,9
Réaction au site de l'injection	1	0,9

PT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Réaction locale	1	0,9
Saturation en oxygène diminuée	1	0,9
Schéma d'administration du produit inapproprié	1	0,9
Sensation de brûlure de la peau	1	0,9
Somnolence	1	0,9
Spasticité musculaire	1	0,9
Trouble du système nerveux	1	0,9
Vésicules au site d'une vaccination	1	0,9
Vomissement	1	0,9
<b>Total général</b>	<b>109</b>	<b>100</b>

## Annexe VI : Bupivacaïne : nombre d'effets indésirables classés par HLT et par PT

### Annexe VI.1 : Bupivacaïne : Nombre d'effets indésirables classés par SOC

SOC	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	25	28,1
Affections cardiaques	11	12,4
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	11	12,4
Affections du système immunitaire	10	11,2
Affections du système nerveux	10	11,2
Affections vasculaires	5	5,6
Lésions, intoxications et complications d'interventions	4	4,5
Affections du rein et des voies urinaires	3	3,4
Affections gastro-intestinales	2	2,2
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	2	2,2
Infections et infestations	2	2,2
Actes médicaux et chirurgicaux	1	1,1
Affections hématologiques et du système lymphatique	1	1,1
Affections hépatobiliaires	1	1,1
Affections psychiatriques	1	1,1
<b>Total général</b>	<b>89</b>	<b>100</b>

### Annexe VI.2 : Bupivacaïne : Nombre d'effets indésirables classés par HLT

HLT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Réponses thérapeutiques et non thérapeutiques	22	24,7
Réponses anaphylactiques	8	9,0
Troubles du rythme ventriculaire et arrêt cardiaque	6	6,7
Troubles du rythme et de la fréquence cardiaque NCA	4	4,5
Complications de l'anesthésie et des interventions apparentées	3	3,4
Erythèmes	3	3,4
Rash, éruptions et exanthème NCA	3	3,4
Troubles hypotensifs vasculaires	3	3,4
Affections allergiques NCA	2	2,2

HLT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Collapsus circulatoire et choc	2	2,2
Infections du système nerveux central et de la moelle épinière	2	2,2
Œdèmes pulmonaires	2	2,2
Prurit NCA	2	2,2
Affections bulleuses	1	1,1
Affections du système nerveux NCA	1	1,1
Affections exfoliatrices	1	1,1
Affections neuromusculaires NCA	1	1,1
Affections rénales vasculaires et ischémiques	1	1,1
Anémies hémolytiques NCA	1	1,1

HLT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Anomalies sensorielles NCA	1	1,1
Atteinte et défaillance rénales	1	1,1
Colites (excl infectieuse)	1	1,1
Complications anesthésiques	1	1,1
Crises et troubles convulsifs NCA	1	1,1
Défaillances cardiaques NCA	1	1,1
Etats asthéniques	1	1,1
Etats comateux	1	1,1
Interventions thérapeutiques rénales	1	1,1
Lésions hépatocellulaires et hépatites NCA	1	1,1
Mononeuropathies	1	1,1
Paralysies et parésies (excl d'un nerf crânien)	1	1,1

HLT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Paresthésies et dysesthésies	1	1,1
Perturbations de la conscience NCA	1	1,1
Sentiments et sensations NCA	1	1,1
Stérotypies et automatismes	1	1,1
Symptômes de nausées et vomissements	1	1,1
Symptômes vésicaux et urétraux	1	1,1
Tonicité musculaire anormale	1	1,1
Troubles fébriles	1	1,1
Urticaires	1	1,1
<b>Total général</b>	<b>89</b>	<b>100</b>

### Annexe VI.3 : Bupivacaïne : Nombre d'effets indésirables classés par PT

PT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Inefficacité médicamenteuse	18	20,2
Choc anaphylactique	5	5,6
Tachycardie	4	4,5
Erythème	3	3,4
Hypotension	3	3,4
Rash	3	3,4
Réaction anaphylactique	3	3,4
Arrêt cardiaque	2	2,2
Arrêt cardiorespiratoire	2	2,2
Collapsus circulatoire	2	2,2
Prurit	2	2,2
Retard du réveil postanesthésie	2	2,2

PT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Anémie hémolytique	1	1,1
Bloc neuromusculaire prolongé	1	1,1
Bruxisme	1	1,1
Choc cardiogénique	1	1,1
Coma	1	1,1
Complication de l'anesthésie	1	1,1
Crise épileptique partielle avec généralisation secondaire	1	1,1
Défaillance rénale aiguë	1	1,1
Déficit sensoriel	1	1,1
Dermite exfoliative généralisée	1	1,1
Dialyse	1	1,1

PT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Dysfonction motrice	1	1,1
Effet du produit thérapeutique augmenté	1	1,1
Effet du produit thérapeutique prolongé	1	1,1
Effet du produit thérapeutique retardé	1	1,1
Encéphalite	1	1,1
Entérocologie hémorragique	1	1,1
Fibrillation ventriculaire	1	1,1
Fièvre	1	1,1
Hépatite	1	1,1
Hypersensibilité	1	1,1
Hypersensibilité de type I	1	1,1
Hypertonie	1	1,1
Intolérance médicamenteuse	1	1,1
Malaise	1	1,1
Méningite	1	1,1
Nausée	1	1,1

PT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Nécrose tubulaire rénale	1	1,1
Œdème pulmonaire aigu	1	1,1
Paralysie du nerf sciatique	1	1,1
Parésie	1	1,1
Paresthésie	1	1,1
Rétention urinaire	1	1,1
Sensation de chaud	1	1,1
Somnolence	1	1,1
Syndrome de détresse respiratoire aiguë	1	1,1
Syndrome de Stevens-Johnson	1	1,1
Tachycardie ventriculaire	1	1,1
Trouble sensitivomoteur	1	1,1
Urticaire	1	1,1
<b>Total général</b>	<b>89</b>	<b>100</b>

**Annexe VII : Lidocaïne / ropivacaïne : nombre d'effets indésirables classés par SOC, HLT et par PT**

**Annexe VII.1 : Lidocaïne / ropivacaïne : Nombre d'effets indésirables classés par SOC**

SOC	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Affections du système nerveux	14	18,4
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	11	14,5
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	9	11,8
Affections cardiaques	8	10,5
Affections gastro-intestinales	8	10,5
Affections vasculaires	6	7,9
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	5	6,6
Affections du système immunitaire	4	5,3
Affections psychiatriques	4	5,3
Affections de l'oreille et du labyrinthe	2	2,6
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	2	2,6
Affections congénitales, familiales et génétiques	1	1,3
Affections hépatobiliaires	1	1,3
Affections oculaires	1	1,3
<b>Total général</b>	<b>76</b>	<b>100</b>

**Annexe VII.2 : Lidocaïne / Ropivacaïne : Nombre d'effets indésirables classés par HLT**

HLT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Œdèmes NCA	5	6,6
Crises et troubles convulsifs NCA	4	5,3
Erythèmes	4	5,3
Réponses anaphylactiques	4	5,3
Symptômes de nausées et vomissements	4	5,3
Troubles du rythme et de la fréquence cardiaque NCA	4	5,3
Troubles hypotensifs vasculaires	4	5,3
Anomalies respiratoires	3	3,9
Perturbations de la conscience NCA	3	3,9
Signes et symptômes neurologiques NCA	3	3,9
Troubles du rythme ventriculaire et arrêt cardiaque	3	3,9
Collapsus circulatoire et choc	2	2,6
Confusion et désorientation	2	2,6
Douleur et gêne NCA	2	2,6

HLT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Paresthésies et dysesthésies	2	2,6
Rash, éruptions et exanthème NCA	2	2,6
Signes et symptômes de l'oreille interne	2	2,6
Signes et symptômes généraux NCA	2	2,6
Affections congénitales de la langue	1	1,3
Affections pustuleuses	1	1,3
Anomalies des muqueuses	1	1,3
Anomalies sensorielles NCA	1	1,3
Arythmies supraventriculaires	1	1,3
Bronchospasme et obstruction des voies aériennes	1	1,3
Complications foetales NCA	1	1,3
Complications maternelles du travail NCA	1	1,3

HLT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Douleurs gastro-intestinales et abdominales (excl bouche et gorge)	1	1,3
Encéphalopathies NCA	1	1,3
Etats asthéniques	1	1,3
Gonflements et oedèmes des tissus mous buccaux	1	1,3
Lésions hépatocellulaires et hépatites NCA	1	1,3
Pancréatites aiguë et chronique	1	1,3
Prurit NCA	1	1,3

HLT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Symptômes de l'anxiété	1	1,3
Symptômes psychiatriques NCA	1	1,3
Troubles pharyngés (excl infections et tumeurs)	1	1,3
Troubles pupillaires	1	1,3
Ulcères intestinaux et perforations intestinales NCA	1	1,3
Urticaires	1	1,3
<b>Total général</b>	<b>76</b>	<b>100</b>

### Annexe VII.3 : Lidocaïne / Ropivacaïne : Nombre d'effets indésirables classés par PT

PT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Choc anaphylactique	4	5,3
Hypotension	4	5,3
Oedème de la face	4	5,3
Arrêt cardiaque	3	3,9
Convulsion	3	3,9
Erythème généralisé	3	3,9
Bradycardie	2	2,6
Clonus	2	2,6
Etat confusionnel	2	2,6
Nausée	2	2,6
Perte de conscience	2	2,6
Tachycardie	2	2,6
Vertige	2	2,6
Vomissement	2	2,6
Agitation	1	1,3
Arrêt respiratoire	1	1,3
Asthénie	1	1,3
Bronchospasme	1	1,3
Choc	1	1,3
Contact oculaire diminué	1	1,3
Déconditionnement physique	1	1,3
Détresse respiratoire	1	1,3
Douleur	1	1,3
Douleur abdominale	1	1,3
Dysgueusie	1	1,3
Dyspnée	1	1,3
Encéphalopathie	1	1,3
Eruption maculopapuleuse	1	1,3
Erythème	1	1,3
Exanthème pustuleux aigu généralisé	1	1,3

PT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Fourmillements	1	1,3
Gêne thoracique	1	1,3
Hypertonie utérine	1	1,3
Hypoesthésie	1	1,3
Insuffisance circulatoire du nouveau-né	1	1,3
Lésion hépatocellulaire	1	1,3
Macroglossie	1	1,3
Mort apparente	1	1,3
Mouvements cloniques toniques	1	1,3
Mydriase	1	1,3
Myoclonie	1	1,3
Œdème de la lèvre	1	1,3
Œdème localisé	1	1,3
Œdème muqueux	1	1,3
Œdème pharyngé	1	1,3
Pancréatite aiguë	1	1,3
Perforation intestinale néonatale	1	1,3
Prurit	1	1,3
Rash généralisé	1	1,3
Somnolence	1	1,3
Syndrome de souffrance fœtale	1	1,3
Tachycardie sinusale	1	1,3
Urticaire	1	1,3
<b>Total général</b>	<b>76</b>	<b>100</b>

**Annexe VIII : Lévocabupivacaïne : nombre d'effets indésirables classés par SOC, HLT et par PT**

**Annexe VIII.1 : Lévocabupivacaïne : Nombre d'effets indésirables classés par SOC**

SOC	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Affections du système nerveux	8	25,8
Affections cardiaques	4	12,9
Affections du système immunitaire	4	12,9
Affections vasculaires	4	12,9
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	3	9,7
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	3	9,7
Affections gastro-intestinales	2	6,5
Investigations	2	6,5
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	1	3,2
<b>Total général</b>	<b>31</b>	<b>100</b>

**Annexe VIII.2 : Lévocabupivacaïne : Nombre d'effets indésirables classés par HLT**

HLT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Réponses anaphylactiques	3	9,7
Troubles hypotensifs vasculaires	3	9,7
Crises et troubles convulsifs NCA	2	6,5
Erythèmes	2	6,5
Paralysies et parésies (excl d'un nerf crânien)	2	6,5
Troubles du rythme et de la fréquence cardiaque NCA	2	6,5
Troubles du rythme ventriculaire et arrêt cardiaque	2	6,5
Affections allergiques NCA	1	3,2
Affections du système nerveux NCA	1	3,2
Analyses des gaz du sang et de l'équilibre acidobasique	1	3,2
Anomalies respiratoires	1	3,2

HLT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Anomalies sensorielles NCA	1	3,2
Collapsus circulatoire et choc	1	3,2
Etats asthéniques	1	3,2
Insuffisances respiratoires (excl néonatales)	1	3,2
Pancréatites aiguë et chronique	1	3,2
Paresthésies et dysesthésies	1	3,2
Prurit NCA	1	3,2
Signes et symptômes des voies aériennes supérieures	1	3,2
Symptômes de nausées et vomissements	1	3,2
Tests immunologiques cutanés NCA	1	3,2
Tonicité musculaire anormale	1	3,2
<b>Total général</b>	<b>31</b>	<b>100</b>

### Annexe VIII.3 : Lévobupivacaïne : Nombre d'effets indésirables classés par PT

PT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Hypotension	3	9,7
Arrêt cardiorespiratoire	2	6,5
Choc anaphylactique	2	6,5
Tachycardie	2	6,5
Collapsus circulatoire	1	3,2
Convulsion	1	3,2
Détresse respiratoire	1	3,2
Dysfonction motrice	1	3,2
Erythème	1	3,2
Erythème généralisé	1	3,2
Etat de mal épileptique	1	3,2
Eternuement	1	3,2
Hypersensibilité de type I	1	3,2
Hypoesthésie	1	3,2
Hypotonie	1	3,2
Insuffisance respiratoire aiguë	1	3,2
Malaise	1	3,2
Névralgie	1	3,2
Pancréatite aiguë	1	3,2
Paraparésie	1	3,2
Parésie	1	3,2
Prurit généralisé	1	3,2
Réaction anaphylactique	1	3,2
Saturation en oxygène diminuée	1	3,2
Test cutané positif	1	3,2
Vomissement	1	3,2
<b>Total général</b>	<b>31</b>	<b>100</b>

## Annexe IX : Mépivacaïne / ropivacaïne : nombre d'effets indésirables classés par SOC, HLT et par PT

### Annexe IX.1 : Mépivacaïne / ropivacaïne : Nombre d'effets indésirables classés par SOC

SOC	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Affections du système nerveux	8	25,8
Affections cardiaques	7	22,6
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	4	12,9
Affections du système immunitaire	3	9,7
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	3	9,7
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	3	9,7
Affections gastro-intestinales	2	6,5
Affections psychiatriques	1	3,2
<b>Total général</b>	<b>31</b>	<b>100</b>

### Annexe IX.2 : Mépivacaïne / ropivacaïne : Nombre d'effets indésirables classés par HLT

HLT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Troubles du rythme et de la fréquence cardiaque NCA	4	12,9
Crises et troubles convulsifs NCA	3	9,7
Réponses anaphylactiques	3	9,7
Troubles du rythme ventriculaire et arrêt cardiaque	3	9,7
Anomalies respiratoires	2	6,5
Erythèmes	2	6,5
Etats asthéniques	2	6,5
Affections du nerf crânien facial	1	3,2
Affections du système nerveux NCA	1	3,2
Céphalées NCA	1	3,2
Pancréatites aiguë et chronique	1	3,2
Paresthésies et dysesthésies	1	3,2
Perturbations du langage et de l'élocution	1	3,2
Prurit NCA	1	3,2
Rash, éruptions et exanthème NCA	1	3,2
Sentiments et sensations NCA	1	3,2
Signes et symptômes neurologiques NCA	1	3,2
Spasme, oedème et obstruction laryngés	1	3,2
Symptômes de nausées et vomissements	1	3,2
<b>Total général</b>	<b>31</b>	<b>100</b>

**Annexe IX.3 : Mépivacaïne / ropivacaïne : Nombre d'effets indésirables classés par PT**

<b>PT</b>	<b>Nombre d'effets indésirables</b>	<b>Pourcentage</b>
Tachycardie	4	12,9
Convulsion	3	9,7
Arrêt cardiaque	2	6,5
Choc anaphylactique	2	6,5
Dyspnée	2	6,5
Erythème	2	6,5
Malaise	2	6,5
Arrêt cardiorespiratoire	1	3,2
Céphalée	1	3,2
Choc anaphylactoïde	1	3,2
Clonus	1	3,2
Dysfonction motrice	1	3,2
Hypoesthésie	1	3,2
Logorrhée	1	3,2
Nausée	1	3,2
Œdème laryngé	1	3,2
Pancréatite aiguë	1	3,2
Paralysie du septième nerf crânien	1	3,2
Prurit	1	3,2
Rash morbilliforme	1	3,2
Sensation d'oppression	1	3,2
<b>Total général</b>	<b>31</b>	<b>100</b>

## Annexe X : Prilocaine : nombre d'effets indésirables classés par HLT et par PT

### Annexe X.1 : Prilocaine : Nombre d'effets indésirables classés par SOC

SOC	Nombre d'effets indésirables	Pourcentages
Affections du système nerveux	7	29,2
Affections cardiaques	3	12,5
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	3	12,5
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	2	8,3
Affections vasculaires	2	8,3
Lésions, intoxications et complications d'interventions	2	8,3
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	1	4,2
Affections du rein et des voies urinaires	1	4,2
Affections du système immunitaire	1	4,2
Affections gastro-intestinales	1	4,2
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	1	4,2
<b>Total général</b>	<b>24</b>	<b>100</b>

### Annexe X.2 : Prilocaine : Nombre d'effets indésirables classés par HLT

HLT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Troubles du rythme et de la fréquence cardiaque NCA	3	12,5
Affections neuromusculaires NCA	2	8,3
Signes et symptômes musculaires NCA	2	8,3
Troubles hypotensifs vasculaires	2	8,3
Affections de la moelle épinière et des racines nerveuses NCA	1	4,2
Anomalies respiratoires	1	4,2
Céphalées NCA	1	4,2
Complications anesthésiques	1	4,2
Complications d'interventions sans localisation spécifique	1	4,2
Douleur et gêne NCA	1	4,2
Douleurs et paresthésies des tissus mous buccaux	1	4,2
Etats asthéniques	1	4,2
Paresthésies et dysesthésies	1	4,2
Perturbations de la conscience NCA	1	4,2
Rash, éruptions et exanthème NCA	1	4,2
Réponses anaphylactiques	1	4,2
Réponses thérapeutiques et non thérapeutiques	1	4,2
Symptômes vésicaux et urétraux	1	4,2
Tremblement (excl congénital)	1	4,2
<b>Total général</b>	<b>24</b>	<b>100</b>

**Annexe X.3 : Prilocaine : Nombre d'effets indésirables classés par PT**

<b>PT</b>	<b>Nombre d'effets indésirables</b>	<b>Pourcentage</b>
Bradycardie	2	8,3
Contractions fasciculaires	2	8,3
Hypotension	2	8,3
Trouble sensitivomoteur	2	8,3
Céphalée	1	4,2
Choc anaphylactique	1	4,2
Complication de l'anesthésie	1	4,2
Douleur au site d'incision	1	4,2
Dyspnée	1	4,2
Gêne thoracique	1	4,2
Hypoesthésie	1	4,2
Inefficacité médicamenteuse	1	4,2
Malaise	1	4,2
Paresthésie orale	1	4,2
Perte de conscience	1	4,2
Rash morbilliforme	1	4,2
Rétention urinaire	1	4,2
Syndrome de la queue de cheval	1	4,2
Tachycardie	1	4,2
Tremblement	1	4,2
<b>Total général</b>	<b>24</b>	<b>100</b>

**Annexe XI : Lidocaïne / bupivacaïne : Nombre d'effets indésirables classés par HLT et par PT**

**Annexe XI.1 : Lidocaïne / bupivacaïne : Nombre d'effets indésirables classés par SOC**

SOC	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Affections du système nerveux	3	15,0
Affections gastro-intestinales	3	15,0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	3	15,0
Affections vasculaires	3	15,0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	2	10,0
Affections du système immunitaire	2	10,0
Affections cardiaques	1	5,0
Affections du rein et des voies urinaires	1	5,0
Affections oculaires	1	5,0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	1	5,0
<b>Total général</b>	<b>20</b>	<b>100,0</b>

**Annexe XI.2 : Lidocaïne / bupivacaïne : Nombre d'effets indésirables classés par HLT**

HLT	Nombre d'effets indésirables	Pourcentage
Erythèmes	2	10,0
Troubles hypotensifs vasculaires	2	10,0
Affections allergiques NCA	1	5,0
Anomalies urinaires	1	5,0
Céphalées NCA	1	5,0
Œdèmes NCA	1	5,0
Perturbations de la conscience NCA	1	5,0
Signes et symptômes neurologiques NCA	1	5,0
Spasme, œdème et obstruction laryngés	1	5,0
Symptômes de nausées et vomissements	1	5,0
Troubles du rythme ventriculaire et arrêt cardiaque	1	5,0
Troubles visuels NCA	1	5,0
Collapsus circulatoire et choc	1	5,0
Gonflements et œdèmes des tissus mous buccaux	1	5,0
Signes et symptômes de la langue	1	5,0
Anomalies respiratoires	1	5,0
Bronchospasme et obstruction des voies aériennes	1	5,0
Réponses anaphylactiques	1	5,0
<b>Total général</b>	<b>20</b>	<b>100</b>

**Annexe XI.3 : Lidocaïne / bupivacaïne : Nombre d'effets indésirables classés par PT**

<b>PT</b>	<b>Nombre d'effets indésirables</b>	<b>Pourcentage</b>
Arrêt cardiaque	1	5,0
Bronchospasme	1	5,0
Céphalée	1	5,0
Choc	1	5,0
Choc anaphylactique	1	5,0
Chromaturie	1	5,0
Défauts visuels	1	5,0
Dyspnée	1	5,0
Erythème	2	10,0
Hypersensibilité	1	5,0
Hypotension	2	10,0
Nausée	1	5,0
Œdème de la face	1	5,0
Œdème de la langue	1	5,0
Œdème de la lèvre	1	5,0
Œdème laryngé	1	5,0
Perte de conscience	1	5,0
Sensation vertigineuse	1	5,0
<b>Total général</b>	<b>20</b>	<b>100</b>

# **SERMENT DE GALIEN**

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

- D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens
- De coopérer avec les autres professionnels de santé

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date

Signature de l'étudiant et du Président du jury

Version validée par la conférence des Doyens de facultés de Pharmacie le 7 février 2018

## **ADVERSE EFFECTS OF LOCAL ANESTHETICS: REVIEW OF THE FRENCH NATIONAL PHARMACOVIGILANCE DATABASE.**

---

### **ABSTRACT**

Local anaesthetics are widely used in everyday medicine and are safe to use, however, they are not without side effects. We conducted a descriptive and retrospective study on the adverse effects of local anaesthetics registered in the French national pharmacovigilance database. A total of 851 pharmacovigilance cases were analysed, reporting 1 737 adverse reactions. Lidocaine was the drug responsible of the most of pharmacovigilance cases (49.1 %). The four most frequently reported System Organ Classes in this study were nervous system disorders, general disorders and abnormalities at the site of administration, skin and subcutaneous tissue disorders (12.0%) and immune system disorders. No emergence of unexpected adverse events was identified in this study.

---

### **KEYWORDS:**

Pharmacovigilance – Adverse effect – French pharmacovigilance database – Local anesthetics – Anesthetics – Pain – Lidocaïne – Articaïne – Bupivacaïne – Levobupivacaïne – Ropivacaïne – Prilocaïne – Mèpivacaïne – Tétracaïne

---

# **LES EFFETS INDESIRABLES DES ANESTHESIQUES LOCAUX : REVUE DE LA BASE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE FRANÇAISE.**

---

## **RESUME en français**

Les anesthésiques locaux sont des médicaments très utilisés en médecine courante et sûrs d'utilisation, cependant, ils ne sont pas dénués d'effets indésirables. Nous avons réalisé une étude descriptive et rétrospective sur les effets indésirables des anesthésiques locaux enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance française. Un total de 851 cas de pharmacovigilance a été analysé rapportant 1 737 effets indésirables. La lidocaïne est le médicament rapportant le plus d'effets indésirables. Les quatre System Organ Class les plus rapportées sont les affections du système nerveux, les troubles généraux et anomalies au site d'administration, les affections de la peau et du tissu sous-cutané et les affections du système immunitaire. Aucune émergence d'effets indésirables inattendus n'a été identifiée dans cette étude.

---

**Titre et résumé en Anglais :** voir au recto de la dernière page de la thèse

---

**DISCIPLINE administrative :** Pharmacie

---

## **MOTS-CLES :**

Pharmacovigilance – Effets indésirables – Base nationale de pharmacovigilance française – Anesthésiques locaux – Anesthésiques – Douleurs – Lidocaïne – Articaïne – Bupivacaïne – Levobupivacaïne – Ropivacaïne – Prilocaïne – Mèpivacaïne – Tétracaïne

---

## **INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**

Université Paul Sabatier  
Toulouse III Faculté des sciences Pharmaceutiques  
35, Chemin des maraîchers  
31062 Toulouse Cedex 9

---

**Directeur de thèse :** Professeur Jean-Louis Montastruc