LE GOUVERNEMENT
DU GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG
Ministère de la Santé
et de la Sécurité sociale

Direction de la santé

Numéro 4
ISSN 3093-2335

# Bulletin de Pharmacovigilance

## Numéro 4, septembre 2026



Chères Consœurs, Chers Confrères, Madame, Monsieur,

Derrière chaque mesure de réduction des risques, chaque conseil de bon usage et chaque signal de sécurité, il y a une information et parfois une déclaration d'effet indésirable.

Dans ce numéro, nous vous proposons un éclairage sur les outils de minimisation des risques, les erreurs médicamenteuses liées au tirzépatide, le retour d'expérience luxembourgeois concernant le cannabis médicinal, un exemple concret illustrant comment une notification luxembourgeoise peut contribuer à la sécurité des médicaments en Europe et un rappel sur le risque d'agranulocytose avec le métamizole.

Bonne lecture et merci pour votre précieuse contribution à la pharmacovigilance.

L'équipe PhV de la DPM,
pharmacovigilance@ms.etat.lu

Dans ce numéro

01 Le mot de la pharmacovigilance

02 Bon usage des médicaments

03 Focus Luxembourg - Que se passe-t-il chez nous ?

04 De la déclaration individuelle au signal de sécurité - exemple luxembourgeois

05 Vos déclarations et questions à la DPM et au CRPV

***Division de la pharmacie et des médicaments***
*Direction de la santé*
*2, rue Thomas Edison, L-1445 Strassen*
www.santesecu.lu

Numéro 4
ISSN 3093-2335

# 01 Le mot de la pharmacovigilance

## Les outils de minimisation des risques : bien plus qu'une simple brochure

Vous avez peut-être déjà reçu une carte patient, un guide destiné aux prescripteurs ou du matériel de prévention accompagnant certains médicaments. Ces documents ne sont pas des supports d'information comme les autres : il s'agit d'**outils de minimisation des risques**, également appelés mesures additionnelles de minimisation des risques.

Ces outils font partie des activités de minimisation des risques (Risk Minimisation Activities, ou RMA), pilier essentiel de la pharmacovigilance et de la gestion du risque des médicaments.

Leur objectif est simple : s'assurer que certains médicaments soient utilisés dans les meilleures conditions de sécurité lorsque des risques importants ont été identifiés.

### Pourquoi certains médicaments nécessitent-ils des outils spécifiques ? Qu'est-ce qu'une RMA ?

Avant et après l'autorisation d'un médicament, les autorités de santé évaluent en continu son rapport bénéfice-risque. Lorsque certains risques nécessitent une vigilance particulière, des mesures complémentaires peuvent être mises en place dans le cadre du plan de gestion des risques (PGR).

Ces activités de minimisation des risques (RMA, pour Risk Minimisation Activities) visent à garantir que les professionnels de santé, les patients et/ou les aidants disposent des informations et outils nécessaires pour utiliser le médicament dans les meilleures conditions de sécurité.

### À quoi ressemblent ces outils ?

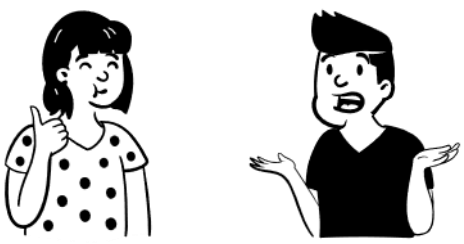
Les formats sont variés et adaptés au risque concerné.

Les RMA comprennent **des activités de routine**, applicables à tous les médicaments (Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), notice, étiquetage, conditions de prescription), mais aussi des **activités additionnelles** mises en place lorsque certains risques nécessitent un encadrement particulier.

Parmi les exemples les plus courants d'activités additionnelles :

- Guide ou brochures d'information pour les patients,
- Cartes patient,
- Programmes de prévention des grossesses,
- Check-lists de prescription ou de suivi,
- Programmes de formation spécifiques, vidéos,

Ces outils complètent les informations déjà disponibles dans le RCP et la notice. Ils visent à renforcer la compréhension des risques et à promouvoir un usage sûr et efficace des médicaments.



Numéro 4
ISSN 3093-2335

## Comment les recevez-vous ?

Au Luxembourg, ces outils sont généralement diffusés par les titulaires d'autorisation de mise sur le marché en collaboration avec la division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Ils peuvent être transmis directement aux professionnels de santé, remis avec le médicament ou distribués lors d'actions d'information spécifiques.

## Où les retrouver ?

Les RMA sont disponibles en ligne sous le nom du médicament sur le site de l'AFMPS : www.basededonneesdesmedicaments.be/usage-humain.

Vous pouvez également contacter directement les titulaires des médicaments.




## Professionnel de santé : votre rôle est essentiel !

Les outils de minimisation des risques ne sont efficaces que s'ils sont utilisés dans la pratique quotidienne. Consulter ces supports, appliquer les recommandations qu'ils contiennent et remettre, lorsque cela est prévu, l'information destinée aux patients constitue une étape essentielle de la stratégie de gestion des risques.

## Évaluation de l'efficacité des RMA

Comme toute mesure de santé publique, l'efficacité des RMA fait l'objet d'une évaluation régulière par les autorités compétentes et les titulaires
d'autorisation de mise sur le marché.

Lorsque les résultats ne sont pas satisfaisants, les mesures peuvent être adaptées, renforcées ou remplacées.







Pour en savoir plus : Santesecu.lu

Plans de gestion des risques et RMA



*Les illustrations sont fictives. Le contenu est simplifié.*

Numéro 4
ISSN 3093-2335

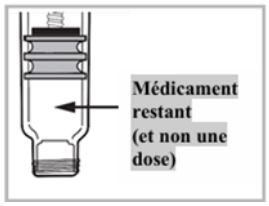
# 02 Bon usage des médicaments

## Stylos préremplis de tirzépatide : erreurs médicamenteuses et mésusage, des risques encore sous-estimés

La division de la pharmacie et des médicaments a reçu plusieurs signalements d'erreurs médicamenteuses et de mésusage impliquant les stylos préremplis multidoses de tirzépatide, notamment Mounjaro® KwikPen (double analogue GIP/GLP-1).

Les situations rapportées concernent principalement des difficultés d'utilisation du dispositif, des tentatives d'extraction du produit résiduel après la dernière dose ou encore l'administration accidentelle d'une dose excessive.

### Quels types d'erreurs sont observés ?

| 1. Blocage du mécanisme interne du stylo | 2. Tentative d'utiliser le volume résiduel | 3. Administration d'une double dose |
|---|---|---|
| Le mécanisme interne du stylo peut se bloquer et empêcher l'administration correcte de la dose.<br><br>Ce phénomène peut être favorisé par une augmentation de la pression dans la cartouche, notamment lorsque :<br>⇒ Une aiguille est réutilisée<br>⇒ Une aiguille est laissée en place entre les injections | Après l'administration des quatre doses prévues par stylo, un résidu de produit reste visible dans le stylo.<br><br>⚠ Ce volume résiduel ne permet pas d'administrer une dose complète supplémentaire.<br><br><br>Certaines tentatives de récupération de ce résidu ont conduit à des manipulations inappropriées du dispositif. | Des cas d'administration d'une dose supérieure à celle prescrite ont également été signalés.<br><br>Cette situation survient plus fréquemment :<br>⇒ lors de l'initiation du traitement ;<br>⇒ après un changement récent de dosage ;<br>⇒ en cas de mauvaise compréhension des instructions d'utilisation. |

### Quelles peuvent être les conséquences ?

Dans la plupart des cas, ces erreurs n'ont pas été associées à une déclaration d'effets indésirables. Cependant, une mauvaise utilisation du stylo ou un surdosage peut entrainer :

- une hypoglycémie,
- des céphalées,
- des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée).

Numéro 4
ISSN 3093-2335

Par ailleurs, un **risque infectieux** ne peut pas être exclu lors de la réutilisation des aiguilles ou en cas de manipulation inappropriée du dispositif.

## A retenir pour les professionnels de santé

Un traitement réussi repose sur des explications détaillées de la part des professionnels de santé :

⇒ Expliquer clairement la posologie prescrite et le schéma d'escalade des doses,
⇒ Montrer la technique correcte d'utilisation du stylo prérempli,
⇒ Insister sur l'utilisation d'une **aiguille neuve à chaque injection**,
⇒ Informer le patient que le stylo contient **4 doses fixes uniquement** et qu'il ne faut pas chercher à récupérer le produit résiduel,
⇒ Orienter le patient vers le **Manuel d'utilisation**, la rubrique **Questions posées fréquemment** et le **Calendrier du médicament**, présents dans la notice,
⇒ L'emballage extérieur contient également un rappel des doses administrées.

Encourager le patient à contacter un professionnel de santé en cas de doute avant toute manipulation du dispositif.

Les précautions d'utilisation présentées ci-dessous concernent le Mounjaro® KwikPen. Cependant, cette pratique d'adaptation de doses a également été rapportée avec d'autres analogues du GLP-1 autorisés dans la prise en charge du poids et délivrés sous forme de stylo prérempli, notamment Wegovy® (sémaglutide) et Saxenda® (liraglutide).

## Messages clés à relayer aux patients

- Prenez ce traitement uniquement selon la prescription médicale.
- Respectez strictement la dose prescrite. Augmenter la dose n'améliore pas l'efficacité du traitement mais augmente le risque d'effets indésirables.
- Lisez attentivement la notice et suivez les instructions d'utilisation du stylo.
- Utilisez toujours une aiguille neuve pour chaque injection.
- Signalez à votre médecin ou votre pharmacien tout effet indésirable ou toute difficulté d'utilisation.

## Déclarer les erreurs médicamenteuses

⇒ Avec effet indésirable : dans la section « Médicament(s) » du formulaire, cochez la case « erreur médicamenteuse »,
via www.guichet.lu/pharmacovigilance,
ou via MyGuichet, démarche « Notification des effets indésirables des médicaments (Pharmacovigilance) ».
⇒ Sans effet indésirable : pharmacovigilance@ms.etat.lu ou crpv@chru-nancy.fr ,
⇒ Situations urgentes ou conduites à tenir après une erreur médicamenteuse : Centre Antipoisons au 8002-5500 ;

*Chaque déclaration d'erreur médicamenteuse, qu'elle soit avérée ou potentielle, avec ou sans effet indésirable, contribue à renforcer la sécurité des patients et à améliorer la pratique des soins.*

Numéro 4
ISSN 3093-2335

# 03 Focus Luxembourg
# Que se passe-t-il chez nous ?

## Cannabis médicinal : chaque déclaration d'effet indésirable compte

Le cannabis médicinal est autorisé au Luxembourg depuis le 20 juillet 2018 dans un cadre strictement réglementé et sous surveillance médicale. Il ne peut être prescrit que dans certaines indications précises, notamment dans le traitement des douleurs chroniques sévères liées à certaines affections de longue durée (ALD), les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie ainsi que la spasticité symptomatique associée à la sclérose en plaques.

Comme pour tout produit de santé utilisé à des fins thérapeutiques, le cannabis médicinal peut entraîner des effets indésirables. Les effets les plus fréquemment rapportés concernent le système nerveux central, particulièrement en début de traitement, et se manifestent notamment par des étourdissements, une somnolence ou une fatigue importante. Des troubles de l'équilibre et une diminution du tonus musculaire peuvent également survenir et augmenter le risque de chute, notamment chez les personnes âgées. Des effets psychiatriques, tels que l'anxiété, les hallucinations ou plus rarement des troubles psychotiques, peuvent également être observés chez certains patients présentant des facteurs de risque.

### *Une notification encore trop rare*

Malgré plusieurs années d'utilisation du cannabis médicinal au Luxembourg, très peu d'effets indésirables ont été déclarés au système national de pharmacovigilance :

- 8 cas déclarés entre 2019 et 2022;
- 1 cas déclaré entre 2022 et 2025.

Bien que ces données puissent traduire une bonne tolérance des produits utilisés, elles peuvent également témoigner d'une sous-notification des effets indésirables. Or, chaque déclaration contribue à améliorer les connaissances sur le profil de sécurité du cannabis médicinal et à renforcer la sécurité des patients.

### *Quand déclarer ?*

Même en cas de doute sur l'imputabilité, nous souhaitons rappeler l'importance de notifier tout effet indésirable qui vous serait rapporté.

### *Comment déclarer ?*

Les effets indésirables peuvent être déclarés via : www.guichet.lu/pharmacovigilance



Numéro 4
ISSN 3093-2335

### *Sensibiliser les patients*

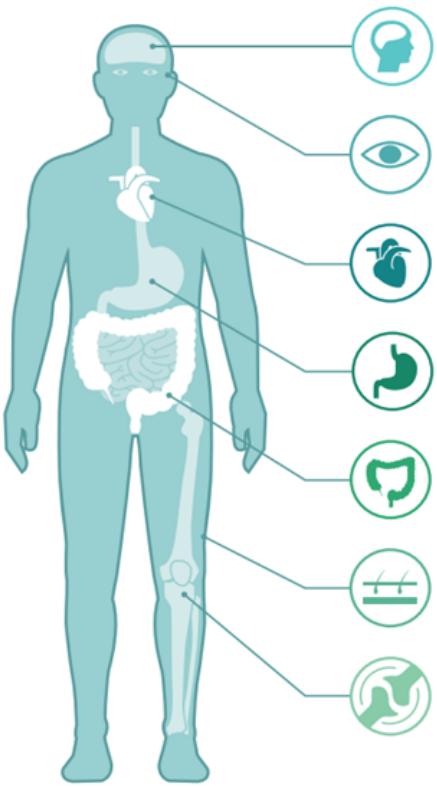
Dans le cadre de nos actions de promotion du bon usage et de la sécurité des médicaments, du matériel d'information est mis à votre disposition et distribué, notamment lors de l'envoi des carnets à souche pour la prescription de stupéfiants.

N'hésitez pas à remettre à vos patients la carte d'information et la fiche réflexe afin de les sensibiliser à la déclaration des effets indésirables. Leur participation constitue un complément précieux à la surveillance de la sécurité du cannabis médicinal.




Dans le cadre du programme de cannabis médicinal, les produits actuellement **autorisés** sont :

- Les **sommités fleuries séchées** de la plante à taux définis de THC (delta-9-tétrahydrocannabinol) et de CBD (cannabidiol), de qualité standardisée et certifiée.
- Les **extraits huileux** à taux définis de THC et de CBD.



Les **effets indésirables** associés à l'utilisation de cannabinoïdes, attribués en particulier au THC, qui sont les plus souvent cités dans la littérature et dans les résumés des caractéristiques du produit des médicaments existants (par exemple dans le résumé des caractéristiques du produit pour le Sativex®) sont les suivants :

- Trouble du système nerveux central (SNC) : Étourdissements, fatigue, troubles de l'équilibre et de la vigilance, somnolence, perception spatiale altérée
- Troubles psychiatriques : Dépression, troubles de l'humeur, hallucinations, troubles psychotiques, addiction, tolérance
- Troubles cardiovasculaires : Palpitations, tachycardie
- Troubles alimentaires et gastro-intestinaux : Bouche sèche, variation de l'appétit, nausées, vomissements, diarrhée…
- Troubles hépatiques : Augmentation des transaminases (attribuables au CBD)
- Troubles respiratoires : La vaporisation est susceptible d'aggraver les symptômes asthmatiques chez des patients prédisposés.
- Diminution du tonus, faiblesse musculaire : Le risque de chutes est augmenté chez les personnes âgées ou personnes souffrant d'une pathologie neuromusculaire.

Certains effets peuvent apparaître en début de traitement, lors d'un changement de produit ou de dosage, et peuvent disparaitre après quelques jours voire quelques semaines d'utilisation.

La liste des effets indésirables décrits ci-dessus n'est pas exhaustive.



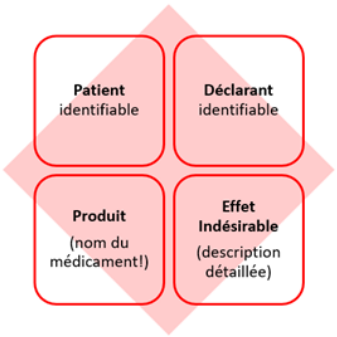
Numéro 4
ISSN 3093-2335

# 04 De la déclaration individuelle au signal de sécurité

## Comment une notification luxembourgeoise peut influencer la sécurité des médicaments en Europe ?

Un médecin généraliste signale une réaction inattendue, une infirmière remarque un effet indésirable inhabituel, un pharmacien reçoit des plaintes similaires de patients après la prise d'un même médicament. Ces situations, en apparence banales, deviennent des **Individual Case Safety Reports (ICSR),** éléments de base de la pharmacovigilance.

Pour être considéré comme valide, un ISCR doit répondre aux 4 critères suivants :




Après validation, chaque déclaration reçue au Luxembourg est transmise à EudraVigilance, la base européenne de pharmacovigilance gérée par l'Agence européenne des médicaments (EMA). Elle rejoint ainsi plusieurs millions de cas provenant de de l'ensemble des États membres et de nombreux pays partenaires.

Cette mise en commun des données permet d'analyser les cas à l'échelle européenne. Une déclaration isolée peut sembler anodine, mais lorsqu'elle est examinée aux côtés de centaines ou de milliers de notifications similaires, elle peut contribuer à mettre en évidence un signal de sécurité : une information suggérant un risque nouveau ou une évolution inattendue d'un risque déjà connu.

La détection d'un signal ne repose pas uniquement sur le nombre de cas rapportés. Les experts évaluent également la qualité des informations reçues, la gravité des événements, leur plausibilité scientifique ainsi que les données issues de la littérature ou des études cliniques. Des méthodes statistiques, telles que le calcul du *Reporting Odds Ratio* (ROR), peuvent contribuer à identifier des associations nécessitant une évaluation plus approfondie.

Après évaluation scientifique, plusieurs conclusions sont possibles. Le signal peut être rejeté lorsqu'aucun élément suffisant ne confirme une nouvelle préoccupation. Il peut également faire l'objet d'une surveillance renforcée afin de recueillir davantage d'informations. Dans certains cas, des actions réglementaires peuvent être recommandées.

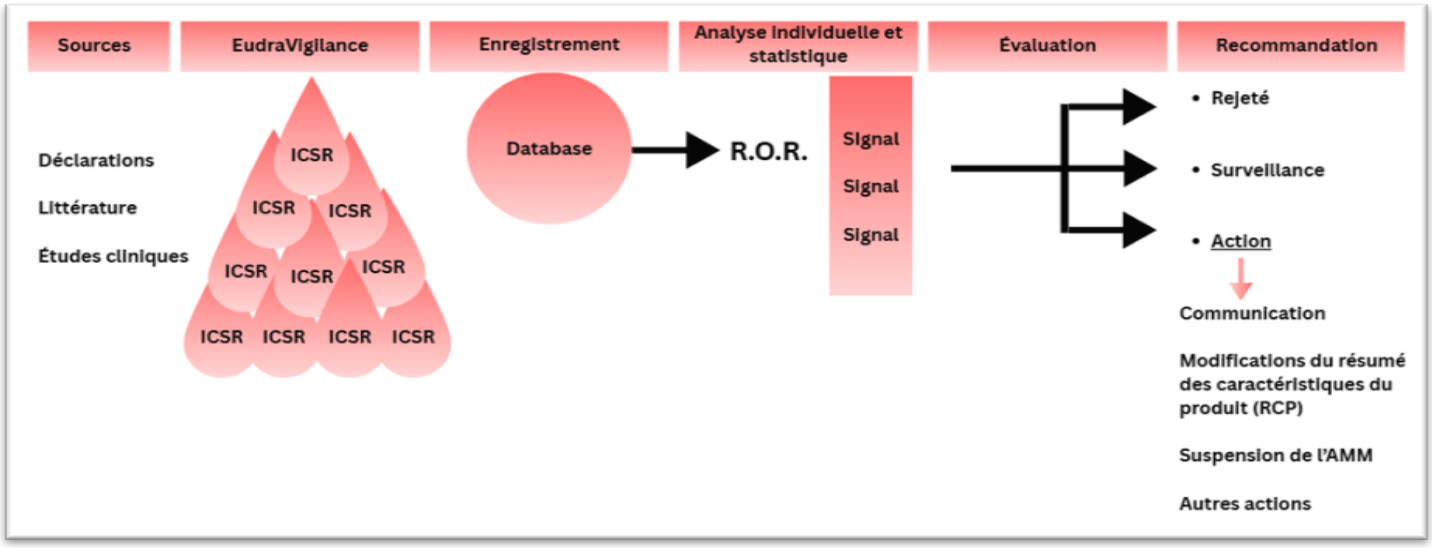
Lorsqu'un signal est confirmé, différentes mesures peuvent être envisagées : communication aux professionnels de santé ou aux patients, mise à jour du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), renforcement de la surveillance ou, dans certaines situations, restriction d'utilisation voire suspension de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Il est également important de rappeler qu'une déclaration peut avoir un impact même sans conduire à une action réglementaire immédiate. Chaque cas enrichit les connaissances disponibles sur un médicament, contribue à mieux caractériser son profil de sécurité et renforce la capacité des autorités à détecter précocement d'éventuels risques.

La pharmacovigilance transforme des signaux faibles en décisions fortes : derrière chaque donnée analysée, il y a toujours un objectif unique — améliorer la sécurité des patients.

Numéro 4
ISSN 3093-2335

La pharmacovigilance est un travail collectif : chaque ICSR représente une pièce du puzzle. Prises individuellement, certaines notifications peuvent paraître limitées ; analysées ensemble, elles permettent de transformer des observations isolées en connaissances essentielles pour la protection des patients.




## Exemple d'un cas luxembourgeois

Deux cas de colite associés à l'**ocrelizumab**, un anticorps monoclonal utilisé dans le traitement de la sclérose en plaques, ont été rapportés depuis le Luxembourg au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Nancy.

Comme le décrivent Fresse et al. (2026), dans l'article *Ocrelizumab-induced colitis: VigiBase disproportionality analysis, case reports and literature review*, ces signalements ont conduit le CRPV de Nancy, en collaboration avec des cliniciens luxembourgeois, à approfondir l'évaluation de l'association entre l'ocrelizumab et la colite. L'investigation a reposé sur l'analyse détaillée des 2 cas luxembourgeois, complétée par une analyse de disproportionnalité dans VigiBase et une revue de la littérature scientifique. L'analyse des données de VigiBase a mis en évidence 400 cas de colite associés à l'ocrelizumab.

Ces événements étaient rapportés plus fréquemment avec ce médicament qu'avec les autres médicaments de la base, suggérant une disproportionnalité statistique.

Ce constat ne démontre pas à lui seul l'existence d'un lien de causalité, mais indique qu'une évaluation approfondie est justifiée. Par ailleurs, la revue de la littérature a identifié 24 publications ra portant 36 cas de patients ayant présenté une colite sous ocrelizumab.

La convergence des données issues de la pharmacovigilance et de la littérature a conduit les auteurs à considérer cette association comme un signal de sécurité potentiel.

Cet exemple montre qu'un petit nombre de notifications peut être à l'origine d'investigations d'une ampleur bien plus large. Les deux cas luxembourgeois n'ont pas permis, à euxseuls, d'établir un lien de causalité, mais ils ont contribué à déclencher une analyse reposant sur plusieurs sources de données. C'est précisément cette mise en perspective des données qui permet d'identifier, de caractériser et d'évaluer un signal de sécurité.

**A retenir -** Chaque déclaration compte. Même isolée, une notification peut constituer l'une des premières pièces d'un puzzle qui, une fois complété grâce à d'autres données, permettra d'identifier un risque émergent et de renforcer la sécurité des patients.

Numéro 4
ISSN 3093-2335

# 05 Vos déclarations et questions à la DPM et au CRPV

## Métamizole et agranulocytose

### Présentation du cas

Des cas d'agranulocytose grave, parfois fatale, continuent d'être rapportés avec le métamizole, y compris au Luxembourg. Le métamizole, aussi appelé noramidopyrine, est un dérivé de la pyrazolone utilisé depuis les années 70 comme antalgique non-opioïde, antipyrétique et spasmolytique.

### Au Luxembourg

Depuis 2000, 6 cas d'agranulocytose sous métamizole ont été déclarés au Luxembourg. Tous ont entrainé une hospitalisation et l'un d'entre eux a eu une issue fatale. A l'échelle mondiale, 4077 cas de neutropénie étaient rapportés avec le métamizole en date du 03/08/2026, dont 76% d'agranulocytose, concernant des adultes jeunes pour plus de la moitié des cas. Le pourcentage de gravité était de 81% avec 8% de cas ayant entrainé le décès.

### Ce qu'il faut savoir sur le risque

L'agranulocytose induite par le métamizole est d'origine immuno-allergique. Elle peut survenir brutalement, pendant le traitement ou peu de temps après l'arrêt, indépendamment de la dose et récidive lors d'administrations ultérieures.
Le métamizole est contre-indiqué chez les patients présentant un antécédent d'agranulocytose à métamizole ou à une pyrazolone ou pyrazolidine (risque de réaction croisée), ainsi que chez les patients présentant une altération de la fonction de la moelle osseuse ou une maladie du système hématopoïétique.

## Signes d'alerte : les symptômes évocateurs d'une agranulocytose

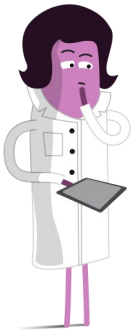
- Fièvre,
- Frissons,
- Mal de gorge,
- Ulcérations ou lésions douloureuses des muqueuses (ORL, buccales ou génito-anales).

Tout symptôme évocateur d'une agranulocytose impose l'arrêt immédiat du métamizole et la réalisation d'une numération formule sanguine complète.

Attention : en raison de ses propriétés antipyrétiques, le métamizole peut masquer certains signes d'infection.

**A retenir**

L'agranulocytose liée au métamizole est un effet indésirable grave, qui peut entrainer le décès. L'absence de facteur de risque identifié n'exclut pas sa survenue. Une vigilance particulière vis-à-vis des signes infectieux reste essentielle chez tout patient traité par métamizole.
En cas de symptôme évocateur d'une infection, le métamizole doit être immédiatement arrêté et les polynucléaires neutrophiles contrôlés, avec contre-indication définitive en cas de neutropénie confirmée.





# SAVE THE WEEK
# 2-8 novembre 2026

Le thème de cette nouvelle édition :
***« Effets indésirables : ne les ignorez pas, signalez-les »***

👉 *Un message simple,*
*essentiel pour la sécurité des patients*



Numéro 4
ISSN 3093-2335

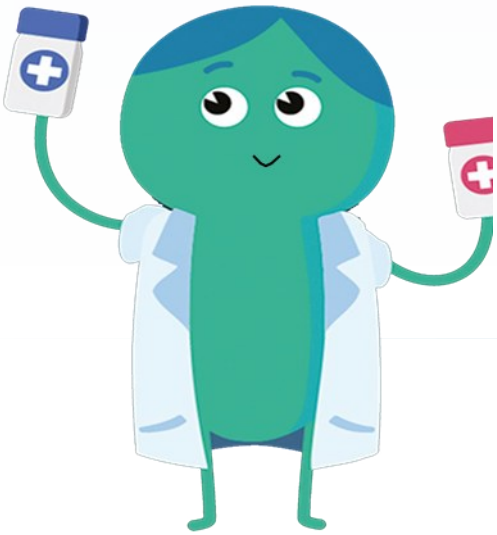
LE GOUVERNEMENT
DU GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG
Ministère de la Santé
et de la Sécurité sociale

Direction de la santé

# Bulletin de Pharmacovigilance

Numéro 4, septembre 2026

*Pour déclarer un cas de pharmacovigilance, pensez à scanner*



***Service pharmacovigilance***
*(+352) 247-85592*
pharmacovigilance@ms.etat.lu

***Division de la pharmacie et des médicaments***
*Direction de la santé*
*2, rue Thomas Edison, L-1445 Strassen*
www.santesecu.lu