

## Effets indésirables cutanés graves lors de l'utilisation de lamotrigine (LAMICTAL® et génériques) : rappel du bon usage

Information destinée aux neurologues et neuropédiatres

Madame, Monsieur,

La survenue récente d'effets indésirables cutanés graves, chez des patients traités par la lamotrigine<sup>1</sup> conduit l'Afssaps à rappeler aux prescripteurs les règles de bon usage de ce médicament.

Ces effets indésirables cutanés sont essentiellement des toxidermies sévères qui mettent en jeu le pronostic vital, à type de Stevens Johnson et de syndrome de Lyell. Ils surviennent généralement dans les 8 premières semaines de traitement et sont plus fréquents chez l'enfant que chez l'adulte.

Dans les cas récemment rapportés, des diagnostics tardifs, entraînant un retard dans l'arrêt du traitement et donc l'aggravation de la réaction cutanée, ont été constatés. Par ailleurs, il a été noté que les schémas posologiques prévus afin de limiter le risque de survenue de réaction cutanée grave, n'étaient pas toujours respectés, notamment en cas d'association au valproate.

En effet, il existe une forte corrélation entre le risque de survenue de ces effets cutanés et :

- une posologie initiale trop élevée de lamotrigine,
- une augmentation trop rapide de la posologie,
- l'association au valproate ou divalproate de sodium ou valpromide qui doublent la demi-vie de la lamotrigine.

➤ **En conséquence, l'Afssaps demande aux prescripteurs de respecter strictement les recommandations incluses dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de LAMICTAL et des génériques de LAMICTAL, et rappelle que :**

- la posologie de lamotrigine doit être augmentée de façon progressive conformément aux schémas posologiques existants<sup>2</sup> (schéma pour l'enfant de 2 à 12 ans et schéma pour l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans) ;
- l'association lamotrigine – valproate de sodium doit être évitée et réservée aux situations qui l'imposent lorsque le bénéfice attendu l'emporte sur le risque (risque cutané). Si cette association est nécessaire, elle doit s'accompagner d'une réduction de la posologie de lamotrigine<sup>2</sup> ;
- en cas de survenue d'une éruption cutanée, il est indispensable de procéder immédiatement à son évaluation et à l'arrêt du traitement par la lamotrigine, sauf si l'éruption cutanée est imputée de manière formelle à une autre cause, non médicamenteuse ;

.../...

<sup>1</sup> lamotrigine est un médicament antiépileptique indiqué :

- chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans dans le traitement des crises d'épilepsie partielles et généralisées en monothérapie ou en association, et
- chez l'enfant de 2 à 12 ans, dans le traitement des crises d'épilepsie généralisées ou partielles, en association à un autre traitement antiépileptique quand celui-ci est insuffisamment efficace.

- il est recommandé de ne pas réintroduire de traitement par la lamotrigine si celui-ci a été interrompu du fait d'une éruption cutanée ;
- la réaction cutanée peut être un signe de réaction d'hypersensibilité, pouvant également inclure : fièvre, atteinte hépatique, altération de la fonction rénale, atteinte hématologique, adénopathies, œdèmes de la face ou conjonctivites. Dans certains cas, des réactions précoces d'hypersensibilité peuvent être annonciatrices d'une éruption cutanée sévère alors que les premiers symptômes cutanés ne sont pas encore observés.

➤ L'Afssaps attire aussi l'attention des prescripteurs sur la nécessité **d'informer les patients et leurs familles** sur le risque de survenue de réaction cutanée grave, et sur l'importance de consulter en urgence un médecin en cas de survenue d'une éruption cutanée ou de signes évocateurs d'une réaction allergique.

Le RCP et la notice de lamotrigine sont en cours de modification afin de préciser la nécessité pour les prescripteurs d'informer les patients et leurs familles, et de renforcer l'information des patients sur le risque de réaction cutanée grave.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'Afssaps [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr), ou dans les premières pages du Dictionnaire Vidal).

Je vous prie de croire, Madame, Monsieur, à l'assurance de ma considération distinguée.

Jean MARIMBERT

## <sup>2</sup> Schémas posologiques chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans

		Semaines 1 et 2	Semaines 3 et 4	Posologie d'entretien
Sans valproate de sodium	En association avec - phénytoïne - carbamazépine - phénobarbital - primidone	50 mg/jour en 1 prise	100 mg/jour en 2 prises	200 à 500 mg/jour en 2 prises Paliers de 50 à 100 mg au maximum toutes les 1 à 2 semaines
	En association avec d'autres antiépileptiques	25 mg 1 jour sur 2 en 1 prise	25 mg/jour en 1 prise	100 à 200 mg/jour en 1 ou 2 prises Paliers de 25 à 50 mg au maximum toutes les 1 à 2 semaines
Avec valproate de sodium		25 mg 1 jour sur 2 en 1 prise	25 mg/jour en 1 prise	100 à 200 mg/jour en 1 ou 2 prises. Paliers de 25 à 50 mg au maximum toutes les 1 à 2 semaines
En monothérapie		25 mg/jour en 1 prise	50 mg/jour en 1 prise	100 à 200 mg/jour en 1 ou 2 prises Paliers de 50 à 100 mg au maximum toutes les 1 à 2 semaines

## Schémas posologiques chez l'enfant de 2 à 12 ans :

		Semaines 1 et 2	Semaines 3 et 4	Posologie d'entretien
Sans valproate de sodium	En association avec : - phénytoïne - carbamazépine - phénobarbital - primidone	0,6 mg/kg par jour en 2 prises	1,2 mg/kg par jour en 2 prises	5 à 15 mg/kg par jour en 2 prises, sans dépasser 400 mg par jour. Paliers de 1,2 mg/kg au maximum toutes les 1 à 2 semaines
	En association avec d'autres antiépileptiques	0,15 mg/kg (*) par jour en 1 prise	0,3 mg/kg (*) par jour en 1 prise	1 à 5 mg/kg par jour en 1 ou 2 prises, sans dépasser 200 mg par jour. Paliers de 0,3 mg/kg au maximum toutes les 1 à 2 semaines
Avec valproate de sodium		0,15 mg/kg (*) par jour en 1 prise	0,3 mg/kg (*) par jour en 1 prise	1 à 5 mg/kg par jour en 1 ou 2 prises, sans dépasser 200 mg par jour. Paliers de 0,3 mg/kg au maximum toutes les 1 à 2 semaines

- (\*) - Compte tenu de la forme pharmaceutique, si la posologie quotidienne calculée est inférieure à 1 mg, alors LAMICTAL n'est pas indiqué.  
- Si la posologie quotidienne calculée est comprise entre 1 et 2 mg, alors l'enfant devra prendre un comprimé dosé à 2 mg 1 jour sur 2, pendant les deux premières semaines.