



## Message d'information régional sur les événements sanitaires

### Toxidermies sous lamotrigine : repérer et agir rapidement !

*Ce message a pour objet de partager des informations relatives à des événements sanitaires indésirables afin de permettre aux établissements et professionnels de santé d'évaluer le risque de survenue à leur niveau et de mettre en place, si besoin, les barrières de sécurité appropriées.*

#### Le fait marquant

Une patiente de 28 ans, avec des troubles thymiques en cours d'exploration débute un traitement par **fluoxétine et lamotrigine**, prescrit par un psychiatre. Une quinzaine de jours plus tard, elle consulte son médecin traitant pour **fièvre, asthénie majeure, et douleurs cervicales**. Une antibiothérapie et des antalgiques sont introduits. Trois jours plus tard devant l'absence d'amélioration et l'apparition d'une éruption cutanée morbilliforme, une nouvelle consultation est réalisée ; l'antibiothérapie est modifiée, associée à une corticothérapie devant la suspicion d'une hypersensibilité à l'antibiotique. Le lendemain, la patiente dont l'état n'est pas amélioré consulte aux urgences, où une rougeole est suspectée. Elle rentre à domicile sous paracétamol. Elle consulte à nouveau aux urgences le lendemain devant la majoration de sa symptomatologie avec apparition d'une dysphagie, fièvre à 38,3°C, céphalées et sensation de malaise, ainsi que d'une baisse d'acuité visuelle, énanthème avec déshydratation. Elle est hospitalisée et le **diagnostic de syndrome de Stevens-Johnson** sera finalement retenu devant le tableau clinique conduisant à l'arrêt de lamotrigine et la fluoxétine, 9 jours après l'apparition des premiers symptômes.

#### L'analyse

Ce cas met en lumière des points de vigilance importants :

- Un **retard diagnostique** dû à des signes initiaux aspécifiques : les premiers symptômes de la toxidermie (fièvre, asthénie, douleurs cervicales) ont conduit à suspecter une origine infectieuse, retardant l'arrêt du traitement.
- Un **contexte épidémique** perturbant l'orientation diagnostique : la recrudescence des cas de rougeole a orienté vers cette hypothèse avant que la toxidermie ne soit identifiée.
- Un **enjeu de transmission d'informations entre prescripteurs et patient** : la lamotrigine ayant été initiée par un psychiatre, il est possible que son introduction récente n'ait pas été immédiatement identifiée comme un facteur contributif, que ce soit par le médecin traitant ou au cours de l'interrogatoire de la patiente, compliquant ainsi le diagnostic.

Pour rappel, la lamotrigine (Lamictal® et génériques) est indiquée dans la prise en charge de l'épilepsie et des troubles bipolaires. Parmi les effets indésirables rares connus de ce médicament, des **éruptions cutanées graves**, pouvant conduire au décès, peuvent survenir, généralement **dans les 2 premiers mois de traitement**. Il s'agit des syndromes de Stevens-Johnson, de Lyell (ou nécrolyse épidermique toxique) et du DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques).

Quel que soit l'âge, le risque global d'éruption est majoré en cas de posologie initiale élevée de lamotrigine, ne respectant pas le schéma d'escalade de doses recommandé, ou en cas d'utilisation concomitante d'acide valproïque ou de ses dérivés (valpromide et divalproate), qui inhibent le métabolisme de la lamotrigine.

## Les préconisations en termes de gestion des risques

Nous souhaitons ainsi rappeler quelques points essentiels afin de prévenir la survenue de ces pathologies graves et potentiellement fatales :

- La prescription de lamotrigine doit toujours **débuter à faible dose** (25 mg/j chez l'adulte et l'adolescent, 0,3 mg/kg/j chez l'enfant) puis l'augmentation de posologie doit être très progressive sur au minimum 4 semaines.
- L'association de la lamotrigine à l'acide valproïque, au valpromide ou divalproate (en bithérapie ou lors d'un relais), nécessite de débuter la lamotrigine à une posologie diminuée de moitié (12,5 mg/j chez l'adolescent et l'adulte ; 0,15 mg/kg/j chez l'enfant) avec des paliers d'augmentation plus longs, sur 6 semaines, voire 10 semaines.
- Toute **éruption cutanée apparue dans les premières semaines de traitement par lamotrigine**, chez l'adulte comme chez l'enfant, doit **être évaluée rapidement**, avec un avis spécialisé et doit **faire arrêter immédiatement le traitement** si son imputabilité est suspectée.
- **Les premiers signes d'une toxidermie médicamenteuse sont peu spécifiques** (fièvre, asthénie, douleurs buccales, céphalée ...). En présence de tels symptômes chez un patient sous lamotrigine, une évaluation approfondie s'impose, même en l'absence initiale d'atteinte cutanée.
- En cas de (télé)consultation pour instauration ou renouvellement de lamotrigine, les patients devront être informés de ce risque et orientés de façon adaptée en cas de symptômes.

### Pour en savoir plus

1. Base de données publique des Médicaments
2. ANSM. Lamotrigine : attention au risque d'éruption cutanée grave en particulier au début du traitement (juillet 2023)  
<https://ansm.sante.fr/actualites/lamotrigine-attention-au-risque-deruption-cutanee-grave-en-particulier-au-debut-du-traitement>
3. Bulletin d'information en pharmacovigilance de Nouvelle- Aquitaine (janvier 2024)  
<https://www.rfcrpv.fr/wp-content/uploads/2022/06/bulletin-information-NA-janvier-2024-VF-2024.01.24.pdf>