

PHOTOSENSIBILITÉ INDUITE PAR LA METFORMINE : À PROPOS DE 3 CAS

Sarrah Kastalli, Sihem El Aidli , Amel Chaabane, Radhia Amrani, Riadh Daghfous, Chalbi Belkahia.

Centre National de Pharmacovigilance-Tunis.

*S.Kastalli, S.El Aidli , A.Chaabane, R.Amrani, R.Daghfous, C. Belkahia.*

*S.Kastalli, S.El Aidli , A.Chaabane, R.Amrani, R.Daghfous, C. Belkahia.*

PHOTOSENSIBILITÉ INDUITE PAR LA METFORMINE : À PROPOS DE 3 CAS

PHOTOSENSITIVITY INDUCED BY METFORMIN : A REPORT OF 3 CASES

LA TUNISIE MEDICALE - 2009 ; Vol 87 (n°10) : 703 - 705

LA TUNISIE MEDICALE - 2009 ; Vol 87 (n°10) : 703 - 705

**R É S U M É**

**Prérequis :** La metformine est un antidiabétique oral de la famille des biguanides. Les effets indésirables cutanés de ce médicament sont rares et la photosensibilité n’a jamais été décrite.

**But :** Nous rapportons un nouveau cas

**Observation :** Nous rapportons 3 observations de photosensibilité induite par la metformine notifiées au Centre National de Pharmacovigilance Tunisien. Il s’agissait d’un homme et de 2 femmes. Le délai d’apparition de cette photosensibilité a été respectivement de 22 jours, 4 mois et 4 ans après la prise de la metformine dans les 3 observations. La dose quotidienne a varié de 1 à 2 comprimés. Les lésions cutanées étaient localisées aux zones photoexposées dans les 3 cas avec extension au dos dans un cas. L’aspect des lésions était eczématiforme dans 2 cas et érythémateux dans un cas. L’évolution à l’arrêt de la metformine a été favorable dans les 3 cas avec une réintroduction positive dans la 1ère observation.

**Conclusion :** La survenue d’une photosensibilité chez un malade sous metformine doit faire évoquer entre autres étiologies, la responsabilité de ce médicament.

**S U M M A R Y**

**Background :** Metformin is an oral antihypoglycemic drug. Its cutaneous side effects are rare and photosensitivity had not been reported.

**Aim :** Case report

**Case report :** We report 3 cases (a man and two women) of photosensitivity induced by metformin, notified to the Tunisian National Centre of Pharmacovigilance. Onset of the reaction was respectively 22 days, 4 months and 4 years. Daily dose of metformin varied from 1 to 2 tablets. Cutaneous lesions were located in sun-exposed sites in all cases with extension to the back in one case. Lesions were eczematous in two cases and erythematous in one case. Lesions healed after stopping metformin in all cases with positive rechallenge in the 1st case.

**Conclusion :** In patient treated by metformin, occurrence of photosensitivity can be related to this drug.

**M O T S - C L É S**

Photosensibilité-Metformine-Antidiabétiques oraux, effet indésirable

**K E Y - W O R D S**

Photosensitivity-metformin-oral antihypoglycemic drugs, adverse drug effect

La metformine est un antidiabétique oral de la famille des biguanides. Ses effets indésirables les plus décrits dans la littérature sont l'acidose lactique et les troubles gastro-intestinaux. Les éruptions cutanées induites par la metformine sont rares (1). La photosensibilité n'a pas été publiée auparavant avec ce médicament. Nous rapportons trois observations de photosensibilité cutanée induite par la metformine chez des patients n'ayant jamais eu dans leurs antécédents de réaction cutanée lors des expositions au soleil ni de contact récent avec des produits photosensibilisants. Ces observations ont été notifiées au Centre National de Pharmacovigilance Tunisien entre mars 2000 et mai 2002 et validées selon la méthode d'imputabilité de Bégaud et al (2).

#### **OBSERVATION N° 1**

Mr J.B. âgé de 46 ans chauffeur de taxi, a été mis le 25 janvier 2000 pour un diabète de découverte récente, sous Formidiab®850 (metformine) à la dose de 1 comprimé par jour et Daonil®5 (glibenclamide) à la dose de 2 comprimés par jour. Le 8 février 2000, il a été traité par voie orale pour une angine par Penamox®500 (amoxicilline) et Nifluril®250 (acide niflumique). Une semaine plus tard, soit à J22 du traitement par la metformine, il a présenté un érythème de la face avec des lésions érythémato-squameuses et prurigineuses localisées au dos. Le patient a arrêté par son propre chef le Penamox®, le Nifluril® et le Formidiab® avec poursuite du Daonil®. L'évolution a été marquée par une atténuation nette de l'érythème du visage, un début de régression des lésions du dos et la persistance d'un léger prurit. Devant l'absence de régression totale de cette symptomatologie, le patient a arrêté le Daonil® et a repris le Formidiab®. Trois jours plus tard, le patient a noté une accentuation de l'érythème du visage et du prurit ainsi que des lésions du dos. Le Formidiab® a été arrêté. 48 heures après. Le patient a signalé une disparition totale de l'érythème et du prurit en 10 jours. Le 21 mars 2000, le patient a repris le Formidiab® avec récurrence des lésions au visage et au dos et une extension des lésions érythémateuses au cou, aux avant-bras et aux jambes.

#### **OBSERVATION N° 2**

Mme T.H. âgée de 54 ans, a été mise en février 2002 sous Glucophage®850 (metformine) à raison de 2 comprimés par jour suite à la découverte d'un diabète non insulino-dépendant. Quatre mois après le début du traitement, elle a développé des lésions eczématiformes des joues et des avant-bras. Le 13 mai 2002, la patiente a arrêté la metformine après avis médical. Une semaine plus tard, l'évolution a été marquée par la régression des lésions du visage et la disparition complète de l'eczéma des mains.

#### **OBSERVATION N° 3**

Mme S.H. âgée de 73 ans, a été traitée depuis 1997 par 1 comprimé par jour de Glucophage®850 (metformine) pour un diabète non insulino-dépendant, et depuis mars 2001 par 2

comprimés par jour d'Avlocardyl®40 (propranolol) pour une hypertension artérielle essentielle. Cette patiente a développé en mai 2001, soit 4 ans après le début du traitement par la metformine, un érythème périorbitaire du décolleté et des mains. L'évolution a été marquée par la persistance de la symptomatologie à la poursuite des 2 médicaments. En août 2001, la patiente a arrêté la metformine avec amélioration progressive au bout de 2 semaines. L'Avlocardyl® a été poursuivi sans récurrence des lésions cutanées.

#### **DISCUSSION**

La responsabilité de la metformine dans l'apparition de la photosensibilité a été retenue dans nos 3 observations devant : (a) un délai d'apparition des lésions compatible avec une origine iatrogène respectivement de 22 jours, 4 mois et 4 ans, avec une réintroduction positive de la metformine dans le premier cas ; (b) une évolution favorable à l'arrêt de la metformine respectivement au bout de 10 jours, une semaine et deux semaines ; (c) l'absence d'antécédents de photosensibilité, pouvant évoquer une cause endogène, et de contact récent avec des topiques pouvant évoquer une allergie de contact ; (d) la responsabilité pratiquement écartée des médicaments associés à la metformine : récurrence des lésions à l'arrêt du Daonil®, du Penamox® et du Nifluril® dans la 1ère observation et disparition des lésions à la poursuite de l'Avlocardyl® dans la 3ème observation. Dans la 2ème observation, la metformine a été le seul médicament pris par la patiente ; (e) la récurrence de la photosensibilité dans la 1ère observation à la reprise de ce médicament qui a confirmé l'origine iatrogène.

Après consultation des banques de données Medline et Scopus, il n'a pas été signalé de cas de photosensibilité à la metformine. Parmi les antidiabétiques oraux, les sulfamides hypoglycémisants notamment ceux de 1ère génération (tolbutamide, chlorpropamide) sont pourvoyeurs de réaction photoallergique. Les sulfonylurées de 2ème génération (glibenclamide, gliburide, glipizide) sont moins fréquemment responsables de photosensibilité (3). Les éruptions cutanées induites par la metformine sont rares, des cas sporadiques ont été décrits. Klapholz et al (4) ont rapporté un cas de vascularite leucocytoclasique constatée 4 mois après le démarrage du traitement. La responsabilité de la metformine dans ce cas était retenue après une réintroduction positive de ce médicament. Azzam et al (5) ont rapporté un lichen plan survenu après un délai de 2 semaines. Dans ce cas, le test de MIF (Macrophage Inhibition Factor) était positif avec la metformine. Rafet et al (6) ont publié un cas d'éruption psoriasiforme apparue 1 semaine après le début du traitement par la metformine, dont la responsabilité a été retenue suite à une réintroduction positive. Burger et al (7) ont suspecté le rôle de la metformine (seul médicament introduit avant l'évènement) dans la survenue d'un érythème polymorphe devant une chronologie d'administration compatible avec le rôle médicamenteux et l'absence d'autres étiologies pouvant expliquer la symptomatologie observée.

Les étiologies de la photosensibilité peuvent être endogènes ou exogènes. Les photosensibilités endogènes sont habituellement dues à une cause métabolique (porphyries), à un lupus

érythémateux, ou idiopathiques (allergies solaires). Les photosensibilités exogènes peuvent être médicamenteuse ou de contact : plantes, parfums, topiques (8). L'absence d'antécédents de réaction de photosensibilité est un argument de poids pour une cause exogène notamment médicamenteuse. Le diagnostic de photosensibilité repose sur l'aspect, la topographie des lésions cutanées et l'anamnèse. Certains aspects ou circonstances de survenue sont particulièrement évocateurs d'un accident médicamenteux : aspect d'un « coup de soleil », photo-onycholyse, lésions bulleuses des zones découvertes, association à une hyperpigmentation liée à l'accumulation cutanée de médicament, survenue de l'accident après exposition au travers d'une vitre ou d'un pare-brise (9). Dans nos observations, on n'a pas noté d'aspect clinique particulier, néanmoins dans la 1ère observation il s'agissait d'un chauffeur de taxi régulièrement exposé aux ultraviolets. Le mécanisme de la photosensibilisation peut être de type phototoxique ou photoallergique. La phototoxicité est due à l'effet direct de l'absorption de l'énergie lumineuse par le médicament. Elle dépend de la dose du médicament et de l'intensité de l'exposition solaire. Les lésions cutanées apparaissent habituellement en quelques heures et régressent rapidement après l'arrêt de l'exposition médicamenteuse et/ou solaire en quelques jours (8 à 10 jours). Les réactions photoallergiques sont plus rares et impliquent une hypersensibilité retardée à médiation cellulaire. Leur traduction clinique est polymorphe : eczématiforme, pseudo-urticarienne ou lupique. L'éruption dépasse en général les zones photo-exposées. A l'arrêt du médicament responsable, l'évolution est prolongée avec une régression progressive des lésions, en plusieurs semaines (3). Dans nos observations, le délai d'apparition, l'aspect eczématiforme des lésions cutanées et les faibles doses reçues (1 à 2 comprimés par jour) par les patients plaident en faveur d'un mécanisme photoallergique, alors que

l'évolution rapidement favorable est plutôt décrite dans la phototoxicité.

## CONCLUSION

Nos trois observations constituent les 3 premiers cas de photosensibilité à la metformine avec une réintroduction positive dans un cas. Ainsi, la survenue d'une photosensibilité chez un malade sous antidiabétiques oraux doit faire évoquer entre autres étiologies, la responsabilité de la metformine.

## RÉFÉRENCES

1. Krans HMJ. Insulin, glucagon and oral hypoglycemic drugs. In; Dukes MNG, Aronson JK, 14th eds, Meylre's side effects of drugs, Elsevier Amsterdam, 2000 :1501-19.
2. Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments : actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie* 1985 ; 40 :111-8.
3. Marguery MC. Photodermatoses médicamenteuses. *Rev Prat* 2000 ;50 :1315-9.
4. Klapholz L, Leitersdorf E, Weinrauch L. Leucocytoclastic Vasculitis and pneumonitis induced by metformin. *Br Med J* 1986; 293:483.
5. Azzam H, Bergman R, Friedman R. Lichen planus associated with metformin. *Dermatology* 1997; 194:376.
6. Rafet Koca, H Cevdet Altinyazar, Sibel Yenidunya, Nilgun Sodak Tekin. Psoriasisiform drug eruption associated with metformin hydrochloride: A case report. *Dermatology* 2003;9:11.
7. Burger DE, Goyal S. Erythema multiforme from metformin. *Annals of pharmacotherapy* 2004; 38:1537.
8. Roujeau JC, Bonnetblanc JM, Schmutz JL, Crickx B. Iatrogénie. Diagnostic et prévention: toxidermies médicamenteuses. *Ann Dermatol Vénereol* 2002 ;129 : 2S163-9.
9. Roujeau JC, Beani JC, Dubertret L, et al. Photosensibilité cutanée médicamenteuse : résultats d'une réunion de consensus. *Thérapie* 1989; 44:223-7.