



Article original

Toxidermies aux médicaments du ^{xxi}^e siècle

Skin reactions to drugs of xxist century

M.-S. Doutre

Service de dermatologie, hôpital du Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux, avenue de Magellan, 33604 Pessac cedex, France

Résumé

Un grand nombre de nouvelles molécules, en particulier des biothérapies, est actuellement utilisé dans le traitement d'affections inflammatoires et néoplasiques. Parmi celles-ci, des cytokines (interférons), des anticorps monoclonaux, des anti-TNF, des inhibiteurs de tyrosine kinases, des inhibiteurs des récepteurs de l'EGF peuvent entraîner des effets secondaires dermatologiques dont la prise en charge doit être rapide et adaptée. D'autres nouveaux traitements, comme le voriconazole, le bupropion, la lamotrigine sont aussi responsables de toxidermies.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

New drugs, especially biotherapies, are increasingly used for a rapidly expanding number of inflammatory and neoplastic diseases. Among these treatments, cytokines, monoclonal antibodies, anti-TNF, inhibitors of tyrosine kinase, inhibitors of epidermal growth factors receptors can induce adverse cutaneous effects. These patients need early and appropriate dermatological management. Other new drugs, such as voriconazole, lamotrigine, bupropion... are also a possible cause of skin reactions.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Effets indésirables dermatologiques ; Biothérapies

Keywords: Adverse cutaneous side effects; Biotherapies

1. Introduction

Un grand nombre de nouvelles molécules a été commercialisé ces dernières années, tout particulièrement des biothérapies. La plupart d'entre elles peuvent être responsables de toxidermies qu'il est important de reconnaître. En effet, ces manifestations dermatologiques nécessitent une prise en charge spécifique, certaines d'entre elles pouvant conduire à une modification du traitement, parfois même à son arrêt.

2. Les biothérapies sont responsables de très nombreux effets indésirables cutanéomuqueux

Ce sont des molécules plus ou moins complexes qui en interagissant spécifiquement avec des éléments clés impliqués dans la physiopathologie d'une affection inflammatoire ou tumorale précise, entraînent une réponse ciblée sur une

voie particulière de transmission de messages inter- et intracellulaires.

Parmi ces biothérapies, on individualise des cytokines (interférons), des antagonistes compétitifs des récepteurs, des inhibiteurs d'activité tyrosine-kinase, des anticorps monoclonaux anticytokines et antimolécules de membrane, des inhibiteurs de protéosomes. Sont rapportés dans cet article les principaux effets secondaires dermatologiques des traitements les plus utilisés.

2.1. Les interférons

Les effets secondaires cutanéomuqueux des interférons (IFN) sont fréquents et maintenant bien connus, apparaissant quelle que soit l'affection traitée [1]. La mise à disposition récente de nouvelles formes d'IFN retard (interféron pégylé ou PegIFN) et l'association de l'IFN α à de nouvelles molécules, en particulier la ribavirine pour le traitement de l'hépatite C, participent à l'apparition ou à la modification de ces effets indésirables dermatologiques [2–4]. Les réactions au site

Adresse e-mail : marie-sylvie.doutre@chu-bordeaux.fr.

d'injection sont fréquentes avec l'interféron β et l'IFN α pégylé. On observe le plus souvent un érythème, une induration survenant quelques heures après l'injection, le plus souvent transitoire. Plus rarement, il s'agit d'une plaque scléreuse, de nodules sous-cutanés. Exceptionnellement, apparaît une nécrose dans un délai de quelques semaines à plusieurs mois après le début du traitement, pouvant conduire à l'arrêt de celui-ci.

Les manifestations dermatologiques systémiques sont surtout dues à l'interféron α . On peut ainsi observer les suivants :

- une sécheresse cutanée. Celle-ci, parfois associée à une sécheresse buccale, est fréquente avec l'IFN pégylé associé ou non à la ribavirine. Cette xérose cutanée peut être à l'origine d'un prurit important, de lésions de prurigo. L'utilisation quotidienne d'émollients permet d'améliorer ces symptômes ;
- un eczéma. Des lésions eczématiformes surviennent dans un délai variable après le début du traitement, de quelques semaines à plusieurs mois. Chez certains patients, l'eczéma débute au site d'injection puis devient ensuite diffus. Dans d'autres cas, les lésions sont diffuses d'emblée, avec parfois un aspect nummulaire. Les tests cutanés (prick-tests, patch-tests, intradermoréactions) réalisés dans quelques observations, sont toujours négatifs [5–7] ; ces lésions sont habituellement contrôlées par l'application de dermocorticoïdes et d'émollients mais elles imposent parfois, lorsqu'elles sont sévères, l'arrêt au moins transitoire du traitement et récidivent souvent lors de la reprise de celui-ci ;
- des manifestations phanériennes. Une alopécie de type effluvium télogène, est fréquente, apparaissant dans les premières semaines de traitement chez près de la moitié des patients, régressant à l'arrêt de celui-ci. On observe aussi des modifications de la texture des cheveux, des troubles de la coloration ou encore une hypertrichose ;
- des troubles vasculaires, à type d'acrocyanose, de livedo, de syndrome de Raynaud, parfois de nécroses des extrémités [8] ;
- l'induction ou l'aggravation d'affections dermatologiques dysimmunitaires, vitiligo, lichen, psoriasis, lupus, maladies bulleuses auto-immunes... ;
- l'apparition de lésions de sarcoïdose cutanée mais aussi viscérale, en particulier pulmonaire. Celles-ci régressent avec la diminution des doses d'interféron ou à l'arrêt de celui-ci. Une corticothérapie générale est exceptionnellement nécessaire [9].

2.2. Les anti-TNF

Trois molécules ayant une activité anti-TNF α sont actuellement commercialisées en France [10] :

- l'éta nercept (Enbrel[®]), protéine de fusion composée du récepteur soluble P75 associée à la fraction Fc d'une IgG humaine (AMM pour la polyarthrite rhumatoïde, la

spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique et le psoriasis cutané) ;

- l'inflximab (Rémicade[®]), anticorps monoclonal chimérique composé pour 75 % d'une IgG humaine, pour 25 % de la partie variable correspondant aux sites de fixation du TNF α d'origine murine (AMM pour la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique, la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique et le psoriasis cutané) ;
- l'adalimumab (Humira[®]), anticorps monoclonal anti-TNF α humain (IgG 1) (AMM pour la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante et la maladie de Crohn) et le suivant cutané.

Différentes manifestations cutanées sont observées avec certains de ces anti-TNF notamment :

- des réactions locales sont observées avec l'éta nercept au point d'injection chez 20–40 % de patients, surtout dans les deux premiers mois de traitement, s'atténuant ensuite. On note un érythème, un œdème, cela ne nécessitant pas l'arrêt du traitement. Des études immunohistochimiques ont montré la présence de lymphocytes T cytotoxiques, CD8+, cela correspondant à une réaction d'hypersensibilité retardée [11] ;
- l'inflximab peut être responsable de réactions anaphylactiques survenant dans les heures suivant la perfusion. On observe une urticaire, un bronchospasme, une hypotension. La perfusion doit être arrêtée et un traitement spécifique mis en route (antihistaminiques, corticoïdes...). Il peut aussi s'agir de réactions anaphylactoïdes, non spécifiques, avec prurit, malaise général, troubles digestifs... Dans ce cas, la diminution de la vitesse de la perfusion est souvent suffisante pour faire disparaître ces manifestations. Un traitement préventif lors des perfusions suivantes permet de réduire la fréquence et l'importance de ces réactions [12].

D'autres effets secondaires dermatologiques peuvent apparaître quel que soit le type d'anti-TNF [13] ; des manifestations auto-immunes

En effet, se développent chez les patients traités par anti-TNF, avec une grande fréquence, des anticorps antinoyaux (50–70 % des patients) et des anticorps anti-ADN (7–10 % des cas). Cependant, l'existence de manifestations cliniques est beaucoup plus rare. Ainsi, dans une revue de la littérature faite entre 1990 et 2006, Ramos-Casals et al. identifient 233 cas de maladies auto-immunes au cours de traitements par anti-TNF α [14]. Dans 113 cas, il s'agit de vasculites, survenant en moyenne 38 semaines après le début du traitement. Il existe dans tous les cas des lésions cutanées (purpura, lésions ulcérées, nodules) associées chez 25 % des malades à une atteinte extradermatologique (neuropathie périphérique, signes rénaux, atteinte du système nerveux central). Dans 89 % des cas, l'anti-TNF est arrêté et une corticothérapie associée ou non à des immunosuppresseurs est mise en route, cela entraînant une régression complète des manifestations dans environ trois quarts des cas. Chez les patients pour lesquels le traitement a été

réintroduit, la vasculite a récidivé dans 75 % des observations. Quatre-vingt-douze observations de lupus sont aussi observées avec des manifestations cutanées dans 90 % des cas, une altération de l'état général, des signes arthromusculaires. Dans la plupart des cas, l'arrêt des anti-TNF associé à un traitement par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs a permis la disparition des manifestations cliniques. Une éruption psoriasiforme « paradoxale »

Quelle que soit l'affection traitée et l'anti-TNF prescrit, peut apparaître un psoriasis, le plus souvent sous forme d'une éruption pustuleuse palmoplantaire, dans un délai de un mois à un an après le début du traitement [15]. Les lésions cutanées disparaissent à l'arrêt de l'anti-TNF, récidivant si la même molécule ou une autre est réintroduite. S'agit-il de véritable psoriasis ou d'une toxidermie psoriasiforme, sans doute due à l'augmentation de l'interféron α , sous l'action des anti-TNF ? [16].

Sous anti-TNF, il existe un risque potentiel de voir apparaître des infections cutanées, bactériennes, mycosiques ou virales et des tumeurs malignes, lymphomes, carcinomes cutanés... cela nécessitant une surveillance stricte des patients traités.

2.3. Les anti-EGFR

Plusieurs molécules ciblant le récepteur à l'EGF (facteur de croissance épidermique) ont été récemment développées en cancérologie. En effet, de nombreux cancers sont associés à une hyperexpression du récepteur à l'EGF (EGFR) à la surface des cellules tumorales. Ce récepteur est une protéine transmembranaire impliquée dans la prolifération cellulaire par le biais de son activité tyrosine-kinase mais aussi dans la migration cellulaire et l'angiogénèse. Deux classes de molécules sont actuellement utilisées notamment : des anticorps monoclonaux chimériques (cétuximab, Erbitux[®]) et des inhibiteurs de tyrosine-kinase de l'EGFR (géfitinib, Iressa[®] et erlotinib, Tarceva[®]). Ces traitements sont prescrits en particulier dans les cancers colorectaux métastatiques, ORL et pulmonaires.

Chez 40–90 % des sujets traités, apparaissent dès les premiers jours de traitement des lésions papulopustuleuses, folliculaires, prurigineuses, parfois douloureuses, siégeant sur le visage, le cou, le thorax, parfois plus diffuses, au niveau de la région lombaire, de la racine des membres. Bien que l'aspect pustuleux de l'éruption et sa topographie puissent parfois faire évoquer une acné, il n'y a pas d'éléments rétentionnels mais une composante purement inflammatoire. L'EGF étant présent sur les kératinocytes et l'épithélium folliculaire, ces manifestations peuvent être secondaires au blocage des récepteurs, entraînant une hyperkératose folliculaire, une obstruction des ostiums conduisant à la dégénérescence du follicule pileux accompagnée d'une réaction inflammatoire importante. La moitié des patients se plaint d'une altération de leur qualité de vie attribuée, d'une part, au caractère inesthétique de cette éruption et, d'autre part, aux signes fonctionnels associés à type de prurit ou de douleurs [17–21].

Plusieurs études ont montré que la survenue de cette éruption était corrélée avec une bonne réponse au traitement,

pouvant donc être considérée comme un élément de meilleur pronostic.

Il est bien sûr important de prévenir les patients des risques cutanés de ces molécules. Un traitement doit être mis en route dès l'apparition des premiers signes : soins locaux (émollients, peroxyde de benzoyle, topiques antibiotiques, dermocorticoïdes) associés ou non à un traitement général par antibiotiques, en particulier des cyclines, en fonction de l'importance des manifestations cutanées [22]. Quelques études ont montré que la prescription systématique de cyclines pouvait permettre d'éviter l'apparition de cette éruption ou tout au moins d'en diminuer l'intensité.

Il est cependant nécessaire chez certains patients de diminuer les doses de traitement, parfois même de l'arrêter.

D'autres manifestations dermatologiques peuvent être observées au cours d'un traitement par anti-EGFR :

- une xérose cutanée, diffuse, souvent invalidante par le prurit associé, parfois accompagnée de fissures des extrémités, de lésions eczématiformes ;
- des anomalies du système pileux (alopécie, blanchiment des cheveux, pilosité du visage, trichomégalie) ;
- des pachyonychies, aussi bien au niveau des orteils que des doigts, pouvant prendre un aspect de granulome pyogénique ;
- une hyperpigmentation, des télangiectasies...

2.4. Autres molécules antitumorales

L'imatinib (Glivec[®]) est un inhibiteur spécifique de l'activité tyrosine-kinase de BCR-ABL, anomalie moléculaire responsable de la leucémie myéloïde chronique. Ce traitement est donc utilisé dans la LMC après échec thérapeutique de l'interféron α mais d'autres affections pourraient en bénéficier (mastocytoses systémiques...). Dans 30–40 % des cas, apparaît une éruption maculopapuleuse dans les premières semaines de traitement. Prurigineuse, elle touche le visage, les membres supérieurs, le tronc, disparaissant habituellement sous dermocorticoïdes [23]. Dans les cas plus sévères, le traitement doit être interrompu de façon temporaire puis réintroduit, à plus petite dose, parfois associé à une corticothérapie générale pendant quelques jours [24]. D'autres manifestations cutanées sont rapportées : œdèmes palpébraux, parfois plus diffus, atteignant également les membres inférieurs, syndrome de Stevens-Johnson, lichen cutané et/ou muqueux, vasculite, pustulose exanthématique aiguë généralisée, syndrome de Sweet, poussée de porphyrie cutanée tardive, éruption pytiriasis rosé like... [25,26].

Le sorafénib (Nexavar[®]) et le sunitinib (Sutent[®]) sont prescrits dans les cancers du rein évolués. Ces deux thérapeutiques peuvent être responsables d'anomalies de la coloration des cheveux, d'érythème facial, d'hémorragies en flammèches sous-unguéales. Un érythème acral est souvent observé, s'accompagnant d'œdèmes, d'hyperkératose des points d'appui entraînant une gêne fonctionnelle et des douleurs importantes. Dose-dépendant, il disparaît rapidement lors de la réduction des doses de traitement ou à l'arrêt de celui-ci [27].

2.5. Divers anticorps monoclonaux

L'эфализумаб (Raptiva®) est un anticorps monoclonal anti-CD11a inhibant l'activation des lymphocytes T prescrit dans le psoriasis cutané [28].

On peut observer les suivants :

- une réaction d'hypersensibilité associant urticaire, céphalées, fièvre, myalgies, dans les deux jours suivant la première, parfois la deuxième injection, disparaissant par la suite malgré la poursuite du traitement ;
- une éruption papuleuse, prurigineuse, apparaissant dans les quatre à six semaines après le début du traitement, dans des zones non atteintes par le psoriasis. Ces lésions qui surviennent le plus souvent chez des patients répondeurs au traitement, disparaissent habituellement avec des dermo-corticoïdes, sans que l'эфализумаб soit arrêté ;
- une aggravation du psoriasis cutané, parfois associée à des arthralgies, dans les six à 12 semaines qui suivent le début du traitement. Il s'agit souvent de formes graves (psoriasis pustuleux ou érythrodermique). L'эфализумаб peut alors être associé à un autre traitement systémique pendant quelques semaines ou arrêté dans les cas les plus sévères.

Le rituximab (Mabthera®) est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre la molécule CD20 présente sur les lymphocytes B normaux et malins. Ce traitement a l'AMM pour les lymphomes folliculaires et les lymphomes B à grandes cellules mais il est en fait utilisé dans de nombreuses autres affections (cryoglobulinémies, purpura thrombopénique idiopathique, pemphigus, lupus, polyarthrite rhumatoïde...) [29].

Plusieurs types de réactions cutanées sont observés notamment : prurit, urticaire isolée ou rentrant dans le cadre d'une maladie sérique, vasculite, syndrome de Steven-Johnson...

Lorsqu'il s'agit du traitement de lymphomes B, on peut observer un syndrome de « relargage des cytokines » lors de la première perfusion associant sueurs nocturnes, prurit, urticaire, dyspnée, bronchospasme...

3. D'autres traitements récents sont aussi responsables de toxidermies

3.1. Voriconazole (VFEND®)

Le voriconazole est un nouvel antifongique triazolé, actif vis-à-vis de nombreux champignons. Il est prescrit dans les mycoses systémiques, dont les aspergilloses pulmonaires invasives, en particulier chez les immunodéprimés.

Plusieurs cas de photosensibilisation sont rapportés, caractérisés par un érythème des zones découvertes, aux limites nettes, survenant rapidement après une exposition solaire d'intensité variable, souvent associés à une chéilite [30,32]. Dans quelques observations, il existe des lésions bulleuses évoquant une pseudoporphyrie, le taux des porphyrines sanguines et urinaires étant normal [33,34].

Ces manifestations apparaissent dans un délai variable après le début du traitement, de cinq à 58 semaines, disparaissant à l'arrêt de celui-ci.

Ces réactions sont proches de celles observées avec les rétinoïdes, le voriconazole pouvant inhiber le CYP 26/19 responsable du métabolisme du rétinol [31].

D'autres manifestations cutanées sont décrites de façon ponctuelle comme un syndrome de Lyell [35].

3.2. Bupropion (Zyban®)

Le bupropion est un inhibiteur sélectif de la recapture neuronale des catécholamines, indiqué en France depuis 2001 comme aide au sevrage tabagique.

La fréquence des urticaires aiguës est estimée entre 1 et 4 %. Celle-ci, parfois associée à un angio-œdème, apparaît huit à 21 jours, 14 en moyenne, après le début du traitement, disparaissant rapidement à l'arrêt de celui-ci. Les prick-tests et patch-tests faits dans quelques cas sont négatifs [36].

Plus rarement, l'urticaire s'intègre dans un tableau de maladie sérique, associée à de la fièvre, des arthralgies, parfois des adénopathies [37,38].

D'autres manifestations dermatologiques induites par le bupropion sont rapportées notamment : lupus cutané [39,40], érythème polymorphe [41], psoriasis [42], syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse...

3.3. Ranélate de strontium (Protélos®)

Le ranélate de strontium est commercialisé en France depuis 2006 dans le traitement de l'ostéoporose. Une vingtaine de cas de DRESS viennent d'être rapportés en France et en Europe, associant éruption cutanée, fièvre, adénopathies périphériques, avec parfois une atteinte pulmonaire, hépatique, rénale. Dans la majorité des cas, l'évolution a été favorable à l'arrêt du Protélos® mais on note un décès dans deux cas.

3.4. Lamotrigine (Lamictal®)

Cette molécule récente, utilisée dans les comitialités des sujets âgés et les troubles bipolaires, est fréquemment responsable d'éruptions maculopapuleuses bénignes mais peut entraîner aussi des toxidermies graves. Il peut s'agir d'un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse apparaissant habituellement dans les huit semaines suivant le début du traitement. Le risque de réaction est d'autant plus important que la lamotrigine est associée à d'autres anticonvulsivants, valproate ou antiépileptiques aromatiques. La guérison est la règle dans les trois à huit semaines suivant l'arrêt du traitement [43,44].

Quelques observations de syndrome de Stevens-Johnson et de syndrome de Lyell ont aussi été rapportées.

Références

- [1] Descamps V. Manifestations cutanées au cours des traitements par interféron. Presse Med 2005;34:1668–72.

- [2] Sookian S, Neglia U, Castano G, Frider B, Kien MC, Chohuela G. High prevalence of cutaneous reactions to interferon alfa plus ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C virus. *Arch Dermatol* 1999;135:1000–1.
- [3] Manjon-Haces JA, Vazquez-Lopez F, Gomez-Diez S, Hidalgo-Garcia Y, Perez-Alvarez R, Soler-Sanchez T, et al. Adverse cutaneous reactions to interferon plus ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C. *Acta Derm Venereol* 2001;81:223.
- [4] Kerl K, Negro F, Lubbe J. Cutaneous side effects of treatment of chronic hepatitis C by interferon alfa and ribavirin. *Br J Dermatol* 2003;149:656.
- [5] Berger L, Descamps V, Marck Y, Dehen L, Grossin M, Crickx B, et al. Eczema induit par l'interféron alpha chez les malades atopiques infectés par le virus de l'hépatite C. *Ann Dermatol Venereol* 2000;127:51–5.
- [6] Moore MM, Elpern DJ, Carter DJ. Severe, generalized nummular eczema secondary to interferon alfa-2b plus ribavirin combination therapy in a patient with chronic hepatitis C virus infection. *Arch Dermatol* 2004;140:215–7.
- [7] Shen Y, Pielop J, Hsu S. Generalized nummular eczema secondary to Peginterferon alfa-2b and ribavirin combination therapy for hepatitis C infection. *Arch Dermatol* 2005;141:102–3.
- [8] Shapira D, Nahir AM, Hadad N. Interferon induced Raynaud's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2002;32:157–62.
- [9] Ramos-Casals M, Mana J, Nardi N, Brito-Zeron P, Xaubet A, Sanchez-Tapias JM, et al. Sarcoidosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: analysis of 68 cases. *Medicine* 2005;84:69–80.
- [10] Mahe E, Descamps V. Anti-TNF alpha en Dermatologie. *Ann Dermatol Venereol* 2002;129:1374–9.
- [11] Zeltser R, Valle L, Tanck C, Holyst MM, Ritchlin C, Gaspari AA. Clinical histological and immunophenotypic characteristics of injection site reactions associated with etanercept. *Arch Dermatol* 2001;137:893–9.
- [12] Lequerre T, Vittecoq O, Klemmer H, Goeb V, Pouplin S, Menard JF, et al. Management of infusion reactions to infliximab in patients with rheumatoid arthritis or spondylarthritis: experience from an immunotherapy unit of rheumatology. *J Rheumatol* 2006;33:1307–14.
- [13] Lee HH, Song H, Friedrich M, Gauliard A, Detert J, Rowert J, et al. Cutaneous side effects in patients with rheumatic disease during application of tumour necrosis factor alpha antagonists. *Br J Dermatol* 2007;156:486–91.
- [14] Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Munoz S, Soria N, Galiana D, Bertolaccini L, et al. Auto-immune diseases induced by TNF-targeted therapies. Analysis of 233 cases. *Medicine* 2007;86:242–51.
- [15] de Gannes GC, Ghoreishi M, Pope J, Russel A, Bell D, Adams S, et al. Psoriasis and pustular dermatitis triggered by TNF-alpha inhibitors in patients with rheumatologic conditions. *Arch Dermatol* 2007;143:223–31.
- [16] Seneschal J, Lepreux S, Milpied B, Schaeffer T, Taieb A. Psoriasiform eruptions during anti-TNF alpha treatment: psoriasis or not? *Arch Dermatol* 2007;143:1593–5.
- [17] Jacot W, Bessis D, Jorda E, Ychou M, Fabbro M, Pujol JL, et al. Acneiform eruption induced by epidermal growth factor receptor inhibitors in patients with solid tumours. *Br J Dermatol* 2004;151:238–41.
- [18] Hannoud S, Rixe O, Bloch J, et coll. Manifestations cutanées des inhibiteurs du récepteur du facteur de croissance épidermique. *Ann Dermatol Venereol* 2006;133:239–42.
- [19] Lacouture M.E., Melovsky B.L. Cutaneous reactions to anticancer agents targeting the epidermal growth factor receptor: a dermatology-oncology perspective. *Skin Therapy Lett* 2007;30:517–26 2007;12.
- [20] Hu JC, Sadeghi P, Pinter-Brown LC, Lyashar S, Chiu MW. Cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors: clinical presentation, pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:317–26.
- [21] Cowen EW. Epidermal growth factor receptor inhibitors: a new era of drugs reactions in a new era of cancer therapy. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:514–7.
- [22] Segaert S, Taberner J, Chosidow O, et al. The management of skin reactions in cancer patients receiving epidermal growth factor receptor targeted therapy. *JDDG* 2005;3:599–606.
- [23] Valeyrie L, Bastuji-Garin S, Revuz J, et al. Adverse cutaneous reactions to imatinib (ST1571) in Philadelphia chromosome positive leukemias: a prospective study of 54 patients. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:201–6.
- [24] Rule SAJ, O'Brien SG, Grossman LC. Managing cutaneous reactions to imatinib therapy. *Blood* 2002;100:3434–5.
- [25] Schmutz JL, Barbaud A, Trechot P. Effets secondaires cutanés de l'imatinib (Glivec®). *Ann Dermatol Venereol* 2004;131:517–8.
- [26] Scheinfeld N. Imatinib mesylate and dermatology. A review of the cutaneous side effects of imatinib mesylate. *J Drugs Dermatol* 2006;5:228–31.
- [27] Robert C, Soria JC, Spatz A, et al. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. *Lancet Oncol* 2005;6:491–500.
- [28] Descamps V. Efalizumab. *Ann Dermatol Venereol* 2006;133:666–78.
- [29] Scheinfeld N. A review of rituximab in cutaneous medicine. *Dermatol Online J* 2006;12:3.
- [30] Denning DW, Griffiths CEM. Muco-cutaneous retinoid effects and facial erythema related to the novel triazole antifungal agent voriconazole. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:648–53.
- [31] Rubenstein M, Levy ML, Metry D. Voriconazole induced retinoid like-photo sensitivity in children. *Ped Dermatol* 2004;21:675–8.
- [32] Auffret N, Janssen F, Chevalier P, Guillemain R, Amrein C, Lebellier C. Photosensibilisation au voriconazole : 7 cas. *Ann Dermatol Venereol* 2006;133:330–2.
- [33] Tolland JP, Mckeown PP, Corbett JR. Voriconazole induced pseudoporphyria. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2007;23:29–31.
- [34] Kwong WT, Hsu S. Pseudoporphyria associated with voriconazole. *J Drugs Dermatol* 2007;6:1042–4.
- [35] Curigliano G, Formica V, Depas T, Spitaleri G, Pietri E, Fazio N, et al. Life-threatening toxic epidermal necrolysis during voriconazole therapy for invasive aspergillosis after chemotherapy. *Ann Oncol* 2006;17:1174–5.
- [36] Fays S, Trechot P, Schmutz JL, Cuny JF, Truchetet F, Barbaud A. Bupropion and generalized acute urticaria: eight cases. *Br J Dermatol* 2003;148:177–8.
- [37] Tripathy A, Greenberger PA. Bupropion hydrochloride induced serum sickness like reaction. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83:165–6.
- [38] Mc Collom RA, Elbe DHT, Ritchie AH. Bupropion induced serum sickness like reaction. *Ann Pharmacother* 2000;34:471–3.
- [39] Jumez N, Dereure O, Bessis D, Guillot B. Flora of cutaneous lupus erythematosus induced by bupropion. *Dermatology* 2004;208:362.
- [40] Cassis TB, Callen JP. Bupropion induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Aus J Dermatol* 2005;46:266–9.
- [41] Carrillo-Jimenez R, Zogby M, Treadwell T. Erythema multiforme associated with bupropion use. *Arch Intern Med* 2001;161:1556.
- [42] Cox NH, Gordon PM, Dodd H. Generalized pustular and erythrodermic psoriasis associated with bupropion treatment. *Br J Dermatol* 2002;146:1061–3.
- [43] Jeandel PY, Traissac T, Rainfray M, Bourdel-Marchasson I. Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse à la lamotrigine. *Presse Med* 2005;34:516–8.
- [44] Antai-Otong D. Mitigating cutaneous side effects of lamotrigine. *Perspect Psychiatr Care* 2005;41:193–6.