



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+٠٢٤٧٠١١+ | +٠١٤١١٤+ ٨ +٠٥٠٧٠+
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

EFFETS INDESIRABLES UNGUEAUX DE LA CHIMIOThERAPIE ET DES THERAPIES CIBLEES

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur DR EL JOUARI OUIAME

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
OPTION : Dermatologie-Vénérologie

Sous la direction de :

Professeur: MERNISSI Fatima Zahra

Session Mai 2019

Table des matières

Introduction	3
Objectifs du travail	5
• Objectif principal	6
• Objectifs secondaires	6
Matériel et méthodes :	7
• Type d'étude	8
• Lieu et date de l'étude	8
• Critères d'inclusion	8
• Recueil des données	8
• Saisie des données	9
• Analyse statistique	9
• Considérations éthiques	10
Résultats :	13
• Caractéristiques des patients	14
• Caractéristiques des effets indésirables unguéaux	14
• Facteurs liés à la toxicité unguéale	21
• Facteurs liés à la sévérité	23
Discussion :	25
Conclusion et recommandations :	36
Limites et perspectives :	37
• Limites	37
• Perspectives	37
Résumé	30
Références	41

Introduction :

Le cancer est devenu la première cause de mortalité. Il tend même à devenir une maladie chronique dans le sens où le patient va vivre avec sa maladie pendant « un temps long » en « l'absence de guérison ».

La chimiothérapie anticancéreuse correspond « au traitement du cancer par des produits chimiques, médicaments, extraits de végétaux ou produits en laboratoire par synthèse ». La caractéristique de ces composés est qu'ils sont délétères pour les cellules cancéreuses, d'où leur appellation de cytotoxiques. Ils bloquent la reproduction et la division des cellules et entraînent leur mort [1].

Parallèlement, grâce à une meilleure compréhension de la biologie du cancer, à ces cytotoxiques s'ajoute depuis quelques années la famille des thérapies ciblées. Elles ciblent des voies intracellulaires propres au développement tumoral. [2].

Les chimiothérapies classiques, de par leur mécanisme d'action, agissent sur toutes les cellules en cours de division. Les cellules néoplasiques, dont le système de division est dérégulé, sont les plus touchées, mais les autres cellules de l'organisme sont également touchées à cause de cette non spécificité, entraînant des effets indésirables. Tandis que les thérapies ciblées amènent avec elles de nouvelles toxicités dont les mécanismes restent mal connus jusqu'aujourd'hui [3].

Les effets indésirables sont nommés comme tels et non de « secondaires », car ils ne sont pas consécutifs à l'effet antinéoplasique mais placés au même rang que ceux-ci. Leur particularité par rapport aux effets thérapeutiques est présentée dans leur définition : un effet indésirable est une réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour le traitement d'une maladie [1,2].

Les effets indésirables dermatologiques notamment unguéaux sont fréquents, certaines séries signalant des taux allant jusqu'à 65% [4].

L'origine physiopathologique de ces modifications des ongles n'est pas clairement établie. Un effet cytotoxique direct sur la matrice de l'ongle et les cellules épithéliales du lit de l'ongle, ainsi qu'une activité antiangiogénique intrinsèque, un mécanisme phototoxique et un effet neurotrophe induit ont été postulés [5, 6, 7].

La toxicité unguéale se traduit par différents aspects : une fragilité avec un retard de croissance unguéale, des troubles pigmentaires à type de mélanonychie (hyperpigmentation unguéale) ou leuconychie (décoloration unguéale), d'onycholyse (décollement du lit unguéal), et des paronychies (inflammations péri-unguéales) [2,6].

L'atteinte des tissus sains limite l'utilisation des médicaments anticancéreux. Les onychopathies n'ont pas de répercussion directe sur l'état général du patient et ne nécessitent que très rarement l'arrêt ou le report des cures. Cependant, elles altèrent la qualité de vie du patient, d'où l'importance d'une prise en charge précoce et adaptée de ces effets indésirables potentiels [8].

Par la présente étude, nous allons décrire et analyser les effets secondaires unguéaux de la chimiothérapie et des thérapies ciblées chez les patients cancéreux et proposer des solutions pratiques visant à prévenir et à gérer ces derniers afin d'optimiser le traitement.

OBJECTIFS DU TRAVAIL

I- Objectif principal :

Décrire les différents types des troubles indésirables unguéaux chez des patients cancéreux recevant une chimiothérapie ou des thérapies ciblées.

Déterminer les facteurs liés à la toxicité unguéale chez ces patients et les facteurs liés à la sévérité de la toxicité unguéale.

II- Objectifs secondaires :

Evaluer la sévérité des effets indésirables unguéaux chez ces patients.

Proposer une prise en charge ainsi que des mesures préventives afin d'améliorer l'observance et la qualité de vie de ces patients.

MATERIEL ET METHODES

I- Type d'étude :

Notre travail est une étude transversale prospective, monocentrique, descriptive et analytique, faite en collaboration avec le service d'oncologie médicale du Centre Hospitalier Universitaire HASSAN II de FES.

II- Lieu et date de l'étude :

Ce travail s'est étendu sur une période de deux ans de septembre 2016 au septembre 2018.

Le recrutement des patients a été réalisé via la consultation de la dermatologie, les avis et à travers les malades adressés du service d'oncologie médicale de CHU HASSAN II de Fès.

III- Critères d'inclusion :

Tout patient suivi au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès.

Patients recevant un traitement anticancéreux à base de chimiothérapie ou de thérapie ciblée.

Patients présentant un effet indésirable dermatologique.

IV- Recueil des données :

Un interrogatoire et un examen clinique dermatologique minutieux étaient réalisés de façon systématique chez tous nos patients, présentant un effet indésirable dermatologique.

La sévérité de la toxicité a été évaluée selon l'échelle de l'organisation mondiale de la santé.

Le grade 1 correspond aux effets secondaires minimes, le grade 2 à ceux qui sont modérés, le grade 3 à ceux qui sont sévères et le grade 4 à ceux qui mettent en jeu le pronostic vital.

Ensuite, pour tous les patients, ont été recueillis sur une fiche d'exploitation préétablie (figure 1), les paramètres épidémiologiques ainsi que les données cliniques, thérapeutiques et évolutives.

Le recueil des données, se faisait par le dermatologue et l'oncologue. Pour chaque patient inclus dans l'étude, on évaluait les caractéristiques des patients (l'âge, le sexe, le phototype), le type de néoplasie, le traitement anticancéreux administré (type, molécule, protocole), les effets indésirables unguéaux ainsi que leurs délais d'apparition et leurs sévérités, le traitement proposé et l'évolution.

V- Saisie des données :

La saisie des données recueillies sur des fiches d'exploitation, préalablement imprimées, était réalisée à l'aide du logiciel Excel.

VI- Analyse statistique :

L'analyse statistique a été effectuée au service d'épidémiologie, recherche clinique et santé communautaire, à l'aide du logiciel SPSS version 20.

Dans une première étape, nous avons réalisé des statistiques descriptives. Les variables qualitatives étaient décrites en termes de proportions et les variables quantitatives étaient décrites en termes de moyennes et écart-types.

Dans une seconde étape, nous avons comparé le pourcentage de la toxicité unguéale selon les différents facteurs : l'âge, le sexe, le phototype, le type de traitement administré et le stade de la maladie en utilisant le test de Khi 2.

Un degré de signification à 5% était fixé pour tous les tests statistiques.

VII- Considérations éthiques :

Tous les patients étaient informés au début de l'étude de l'objectif et du déroulement de l'étude, et aussi de leur droit de refuser la participation ou de se retirer après s'ils le souhaitent. Le recueil des données était anonyme et confidentiel. La saisie et la gestion des données étaient également anonymes et confidentielles, seuls les investigateurs de l'étude avaient accès aux questionnaires et aux données informatisées.

Figure 1 : Fiche d'exploitation

Effets indésirables unguéaux de la chimiothérapie et des thérapies ciblées

Identité :

IP : TEL :
Service de recrutement :
Age : Sexe : M F Profession :
Phototype: I II III IV V VI

Antécédents :

Dermatose chronique : oui non Si oui laquelle :
HIV : diabète : Dénutrition : Ménopause :
Tabagisme : Alcoolisme : obésité :
Autres antécédents :

Pathologie traitée :

Type de chimiothérapie :

- Les antimétabolites : les antifoliques les antipuriques les antipyridimiques
- Les alkylants : les moutardes d'azote les nitroso-urée les dérivés du platine
- Les intercalants : doxorubicine bleomycine etoposide
- Les poisons du fuseau : vincristine vinblastine taxanes docetaxel paclitaxel
- Protocole de la chimiothérapie :

Type de thérapie ciblées :

- Anti-EGFR : Cetuximab Erlotinib
- Inhibiteur de la tyrosine kinase : Sorafenib
- Anti HER 2: Trastuzumab
- Anti VEGFR Bevacizumab
- Anti TNF alpha : Infiximab
- Anti BRAF : Venurafinib

Autres prises médicamenteuses :

Chronologie par rapport au début du traitement : La cure numéro.....

Effets secondaires unguéaux :

- Paronychie: oui : non :
- Onycholyse: oui : non :
- Onychomadèse: oui : non :
- Hémorragies sous unguéales : oui : non :
- Lignes de beau : oui : non :
- Pustules sous unguéales : oui : non :
- Surrinfection : oui : non :
- Diminution de la vitesse de croissance unguéale : oui : non :
- Fragilité : oui : non :
- Hyperpigmentation : oui : non :
- Autres troubles :

Sévérité des effets indésirables unguéaux :

- Toxicité : minime modérée sévère

Retentissement des effets indésirables unguéaux :

- Report de la cure : oui non
- Diminution de la dose du produit : oui non
- Arrêt de la cure : oui non
- Hospitalisation secondaire : oui non

Prise en charge thérapeutique :

- Mesures d'hygiène
- Emollients :
- Vaseline blanche
- Crème cicatrisante :
- Corticoïde Orale Topique
- Antibiotique Topique Oral
- Crèmes kératolytiques
- Chirurgical

Evolution :

- Guérison
- Persistance
- Aggravation

RESULTATS

Sur une période de 24 mois, un total de 350 patients a été recensé lors de notre étude prospective.

I- Caractéristiques des patients :

1- Répartition des patients selon l'âge :

L'âge moyen de nos patients sous traitement anticancéreux et répondant à nos critères d'inclusion, était de 49 ans, avec des extrêmes qui se situaient entre 21 et 90 ans, une médiane de 59 ans et un écart-type de 11,2.

La répartition en fonction de la tranche d'âge a objectivé que 84% de nos patients avaient un âge inférieur à 60 ans (soit 294 cas).

2- Répartition selon le sexe :

Le sex ratio H/F dans notre échantillon était de 0,27, avec une prédominance féminine, soit 78,6% de cas.

3- Antécédents pathologiques :

Antécédents généraux

Nos patients avaient un antécédent non dermatologique dans leurs histoires de la maladie dans 39%.

Antécédents dermatologiques

Un antécédent dermatologique était noté chez un seul patient à type de psoriasis avec atteinte cutanée.

4- Phototype :

La majorité de nos malades était de phototype 4 selon la classification de Fitzpatrick, soit 78,6% des cas.

5- Le type de cancer :

Le cancer du sein était prédominant dans 65,7%, suivi par les cancers urologiques dans 9,7% et les cancers digestifs dans 8,6% des cas.

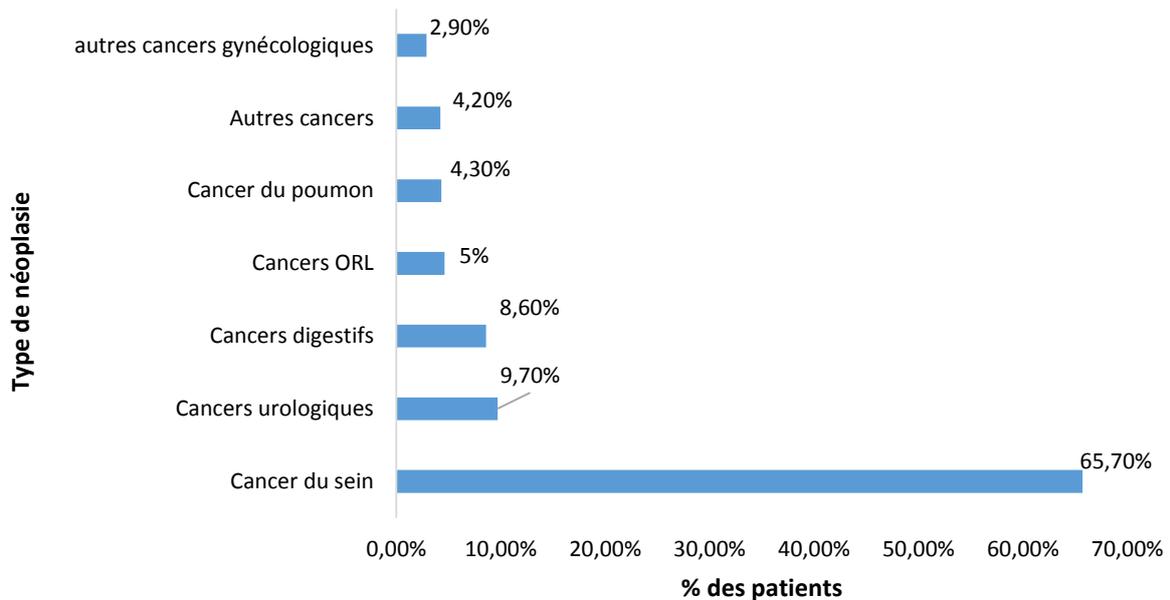


Figure 1 : Répartition des patients selon le type de cancer.

6- Le stade de la maladie :

La plupart des patients étaient au stade métastatique de la maladie dans 62% des cas, soit 217 patients. Tandis que 38% des patients recevaient un traitement adjuvant.

7- Le type du traitement anticancéreux :

82,3% des traitements administrés étaient des traitements cytotoxiques seuls, 10% associés à des thérapies ciblées et les 7,7% restants étaient exclusivement des thérapies ciblées.

8- Répartition selon la molécule et le protocole suivi :

Les molécules de chimiothérapie les plus utilisées étaient respectivement les taxanes, les sels de platines, la Navelbine, le 5-FU, la Doxorubicine, le Cyclophosphamide, la Gemcitabine et l'Epirubicine. Au total, 25 molécules ont été répertoriées.

Les molécules de thérapies ciblées les plus administrées étaient les Anti-HER 2 (Trastuzumab), suivies par les inhibiteurs de la thyrosine kinase, les Anti-VEGFR (Bevacizumab) et les Anti-EGFR (ERLOTINIB).

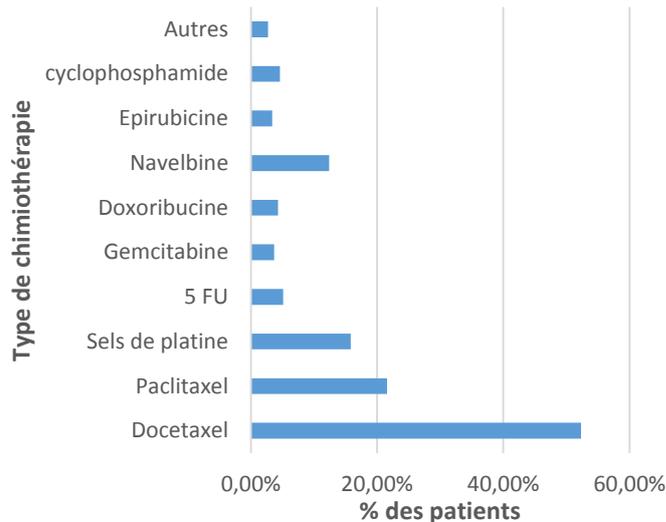


Figure 2 : Répartition selon le type de chimiothérapie.

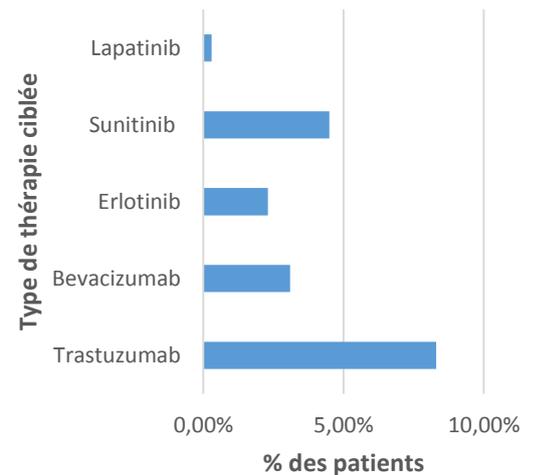


Figure 3 : Répartition selon le type de thérapie ciblée.

9- La durée du traitement :

La durée du traitement anticancéreux était variable selon le stade de la maladie. Dans notre série la majorité des patients ont reçu un traitement palliatif (62% des cas).

II- Caractéristiques des effets indésirables unguéaux :

1- Le délai d'apparition du trouble unguéal :

La chronologie d'apparition du trouble était très variable. 70,5% des patients ont développé une toxicité unguéale au cours de la deuxième ou la quatrième cure.

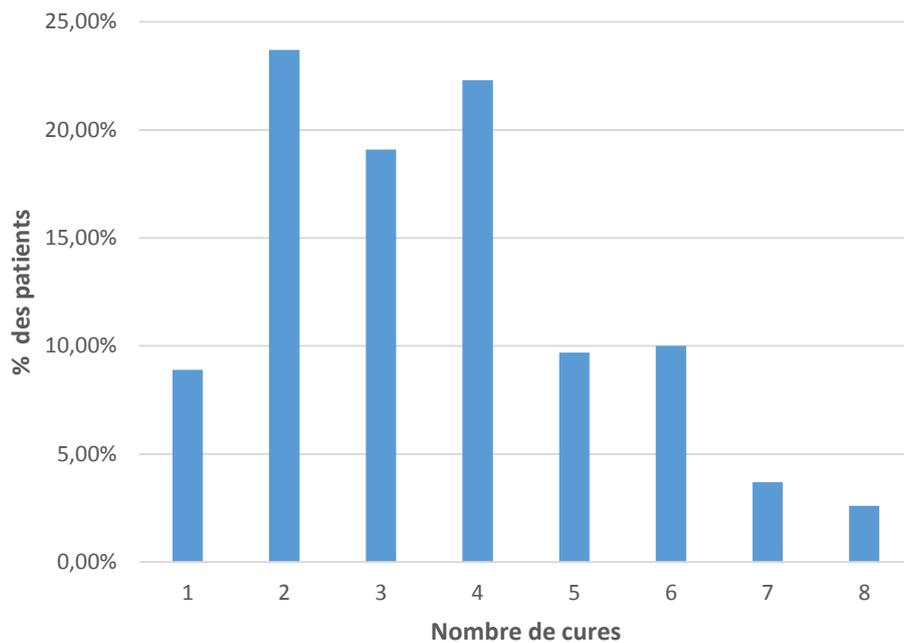


Figure 4 : Répartition selon le nombre des cures

2- Le type de la toxicité unguéale :

Parmi notre échantillon, un nombre global de 169 patients (soit 48,3%) ayant reçu un traitement anticancéreux, ont présenté au moins un effet indésirable unguéal lié au traitement.

Les atteintes unguéales les plus observées étaient la chromonychie, l'onycholyse et l'hyperkératose sous unguéale [Figures 3 à 10].

Tableau 1 : Description des effets indésirables unguéaux

Trouble unguéal	N	%
Paronychie	26	15,3
Onycholyse	117	68,8
Hyperkératose sous unguéale	84	49,4
Onychomadèse	7	4,1
Hématomes sous unguéaux	6	3,5
Lignes de beau	6	3,5
Pustules sous unguéales	31	18,2
Botriomycome	3	1,8
Chromonychie	140	82,4
Fragilité	19	11,6
Diminution de la croissance	18	10,6



Figure 3: Paronychie chimio induite.



Figure 4 : Chromonychie secondaire.



Figure 5 : Hématomes sous unguéaux.



Figure 4:
Onycholyse.



Figure 7 : Onychomadèse.



Figure 8 : Granulome pyogénique.



Figure 5: Hyperkératose sous unguéale.



Figure 10 : Pustules sous unguéaux.

3- La sévérité de la toxicité unguéale :

78,6% de nos patients ont développé une forme minime de toxicité. Tandis que 10% ont présenté une forme modérée et seulement 2,4% une forme sévère.

4- Le traitement instauré :

Le traitement différait en fonction du type de la toxicité unguéale. La crème émolliente a été prescrite chez tous nos patients. L'eau vinaigré et l'eau de javel étaient préconisés chez 10% des patients qui avaient des surinfections à pyocyanique. L'antibiothérapie locale et les crèmes kératolytiques ont été indiquées chez 0,6% des cas chacun. L'antibiothérapie orale et les

dermocorticoïdes chez 5,3% des cas chacun et La crème cicatrisante chez 3,5% des patients.

5- L'évolution :

L'amélioration a été noté chez 82.4% de nos patients, la persistance du trouble unguéal chez 17,6%. Le report de la cure a été préconisé dans 2,9% et l'arrêt du traitement chez 0,6% des cas.

III- Facteurs liés à la toxicité unguéale :

1- L'âge :

Les effets indésirables unguéaux ont été plus fréquemment retrouvés chez les patients de tranche d'âge supérieure à 60 ans. Effectivement, 57,1% des patients de plus de 60 ans ont présenté une toxicité unguéale contre 46,6% des patients de moins de 60 ans. Le risque de la toxicité unguéale n'a pas été significatif selon que le sujet ait un âge supérieur à 60 ans ou pas ($p = 0,148$).

2- Le sexe :

La toxicité unguéale a été retrouvée aussi bien fréquente chez les femmes (49,1%) que chez les hommes (45,3%). Le risque n'était pas influencé par le sexe ($p = 0,56$).

3- Le phototype :

La toxicité unguéale était surtout observée chez les patients de phototype V (75%) et du phototype IV (51,6%) par rapport a ceux du phototype

III ($p=0,004$). En fait, Le risque était proportionnel au type de phototype. Plus le phototype était foncé le risque était plus important.

4- Type de traitement anticancéreux :

Les patients recevant une association chimiothérapie–thérapie ciblée présentaient un risque de toxicité unguéale plus élevé par rapport a ceux recevant une chimiothérapie classique seule ou une thérapie ciblée seule ($p=0,39$).

5- La durée du traitement :

Le taux de toxicité unguéale chez les patients ayant une maladie métastatique recevant un traitement palliatif (59,4%) était plus augmenté par rapport a ceux ayant une maladie localisée traités en adjuvant ($p=0,382$).

Tableau 2 : Facteurs liés à la toxicité unguéale

Déterminants	Toxicité unguéale				P valeur
	Absente		Présente		
	N	%	N	%	
Age					
< 60 ans	157	53,4	137	46,6	0,148
> 60 ans	24	42,9	32	57,1	
Sexe					
Masculin	41	54,7	34	45,3	0,564
Féminin	140	50,9	135	49,1	
Phototype					
III	46	68,7	21	31,3	0,004
IV	133	48,4	142	51,6	
V	2	25,0	6	75,0	
Type de traitement					
Chimiothérapie	148	51,4	140	48,6	0,390
Thérapie ciblée	17	63,0	10	37,0	
Association chimiothérapie- thérapie ciblée	16	45,7	19	54,3	
Durée du traitement					
Traitement adjuvant	93	69,9	40	30,1	0,382
Traitement palliatif	88	40,6	129	59,4	

IV- Facteurs liés à la sévérité :

1- L'âge :

Les troubles unguéaux sévères étaient notés surtout chez les patients de tranche d'âge supérieure à 60 ans. 7,7% des patients de plus de 60 ans ont présenté une toxicité unguéale sévère contre 0,8% des patients de moins de 60 ans ($p = 0,043$).

2- Le sexe :

Chez les deux sexes, les troubles unguéaux étaient approximativement de la même fréquence quelque soit le degré de la sévérité. Le sexe n'influençait pas le degré de sévérité de l'atteinte unguéale ($p=0,945$).

3- Le phototype :

La forme minime était prédominante chez tous les phototypes notamment le phototype 5 (100%). Tandis que la forme sévère était observée chez les phototypes 3 (9,1%). Le phototype clair présentait un risque de toxicité plus sévère ($p=0,184$).

4- Le type du traitement :

La toxicité unguéale était plus sévère chez les patients recevant une chimiothérapie ou une association de chimiothérapie-thérapie ciblée. Tandis que les patients traités par thérapie ciblée seule présentaient essentiellement une forme minime ($p=0,741$).

5- La durée du traitement :

Les patients recevant un traitement palliatif présentaient une toxicité minime (94,3%) plus élevée par rapport a ceux recevant un traitement adjuvant (85,9%), alors que ces derniers développaient plus une toxicité modérée (11,1%) à sévère (3%) ($p=0,356$).

Tableau 3 : Facteurs liés a la sévérité de la toxicité unguéale

Déterminants	Sévérité de la toxicité unguéale						P valeur
	Minime		Modérée		Sévère		
	N	%	n	%	n	%	
Age							
< 60 ans	117	89,3	13	9,9	1	0,8	0,043
> 60 ans	32	82,1	4	10,3	3	7,7	
Sexe							
Masculin	120	87,6	14	10,2	3	2,2	0,945
Féminin	29	87,9	3	9,1	1	3,0	
Phototype							
III	17	77,3	3	13,6	2	9,1	0,184
IV	126	88,7	14	9,9	2	1,4	
V	6	100,0	0	0,0	0	0,0	
Type de traitement							
Chimiothérapie							
Thérapie ciblée	122	86,5	15	10,6	4	2,8	0,741
Association	9	100	0	0,0	0	0,0	
chimiothérapie–thérapie ciblée	18	90,0	2	10,0	0	0,0	
Durée du traitement							
Traitement adjuvant	116	85,9	15	11,1	4	3,0	0,356
Traitement palliatif	33	94,3	2	5,7	0	0,0	

DISCUSSION

Les effets indésirables unguéaux de la chimiothérapie et des thérapies ciblées sont peu rapportés dans la littérature et leur recherche est relativement négligée dans la pratique clinique, en dépit de leur forte influence sur la qualité de vie et leur potentiel reconnu à altérer l'état fonctionnel des patients atteints de cancer [9, 10]. La plupart des données proviennent des études menées en oncologie, ou de rapports de cas et / ou de très courtes séries de cas [11], peu d'études ont évalué de manière prospective ces toxicités d'un point de vue dermatologique. En effet, la toxicité unguéale est considérée comme fréquente mais souvent sous-déclarée et non systématiquement vérifiée [12]. Calderón et al, dans une étude comparative menée au Mexique, ont évalué la fréquence des changements unguéaux consécutifs à une chimiothérapie et ont observé que 56% des patients développaient de tels changements [13].

Winther et ses collaborateurs ont constaté que 55% des patients présentaient des modifications unguéales. Tandis que Minisini et al ont objectivé que l'incidence globale de ces changements atteignait 44% [14]. Dans notre étude, les données étaient similaires à celles de la littérature et nous avons observé que 48,3% des patients traités par chimiothérapie et thérapie ciblée ont développé des modifications unguéales.

L'âge moyen de notre population étudiée était de 49 ans. Cette donnée démographique était comparable à celle rapportée dans une étude réalisée au Brésil et qui a démontré que 56,3% des patients diagnostiqués avaient une tranche d'âge entre 40 et 59 ans [4].

La majorité des patientes colligées dans notre étude étaient des femmes chez lesquelles un cancer du sein avait été diagnostiqué, en concordance avec les données publiées [15].

Les anomalies unguéales induites par les médicaments résultent d'une toxicité atteignant les divers constituants de l'ongle, tels que la matrice, le lit de l'ongle, les tissus péri-unguéraux ou les vaisseaux sanguins des doigts et des orteils [16].

La toxicité peut impliquer un ou plusieurs ongles et le type de la toxicité unguéale varie en fonction de la structure unguéale atteinte [17]. L'atteinte des kératinocytes de la matrice unguéale peut entraîner la leuconychie qui est définie par une bande transversale blanche et opaque, d'une largeur généralement de 1 à 2 mm témoignant de la parakératose [18,19], les lignes de Beau qui sont des dépressions transversales de la surface de la plaque unguéale témoignant d'un arrêt temporaire de la prolifération de la matrice à chaque cycle, l'onychomadèse est le stade tardif traduisant le détachement proximal de la tablette unguéale, les anomalies de la tablette unguéale type ongles cassants, fragilisés ou minces avec modification du taux de croissance des ongles et l'onycholyse traduisant le décollement partiel ou total de la tablette unguéale [19]. En outre, l'onycholyse chronique peut conduire à une hyperkératose sous unguéale témoignant de la kératinisation du lit unguéal [18,20]. La mélanonychie représente l'hyperpigmentation unguéale induite par un médicament, peut être secondaire à une production accrue de la mélanine par les mélanocytes de la matrice unguéale [21]. Les hématomes sous unguéraux peuvent être dus à des lésions vasculaires ou à une perfusion altérée du lit unguéal et ils apparaissent souvent sous forme de multiples stries longitudinales ou d'une coloration rouge à noire de l'ongle [22]. La paronychie témoignant de l'inflammation du tissu péri-unguéal, souvent douloureuse par un effet toxique du médicament sur l'épithélium des ongles ou par une

infection pyrogène aiguë [21]. Les granulomes pyogènes péri unguéaux sont induits par l'activation de facteurs angiogéniques par le médicament en cause, entraînent une prolifération de tissu de granulation entraînant la formation de nodules saignants douloureux [17].

Certaines de ces modifications unguéales telles que les troubles pigmentaires et les lignes de Beau, sont asymptomatiques et constituent une nuisance esthétique pour le malade [23]. Cependant, d'autres troubles plus graves tels que les hématomes sous unguéaux, la paronychie douloureuse aiguë et l'onycholyse peuvent affecter la qualité de vie des patients en provoquant une douleur et une altération des activités de la vie quotidienne, susceptibles d'interrompre ou d'arrêter le traitement [14, 24, 25].

Les effets indésirables les plus fréquents étant la mélanonychie, les lignes de Beau [4,18], l'onycholyse et la paronychie [5, 6, 7]. Le développement d'un hématome sous-unguéal, d'une hémorragie ou d'un abcès avec écoulement purulent ne sont pas inhabituels [20].

Nous avons également observé au cours de notre étude que la mélanonychie était prédominante (82,4%), cette hyperpigmentation unguéale n'était chez aucun de nos patients le motif de consultation du fait de son caractère asymptomatique, mais plutôt objectivé à l'examen clinique. Le deuxième effet indésirable noté était l'onycholyse (68,8%) avec une hyperkératose sous unguéale chez 49,4% des patients. Cette fréquence était associée au fait que la plupart de nos malades étaient suivis pour une néoplasie au stade métastatique recevant plusieurs cycles de chimiothérapie ou des thérapies ciblées pour une très longue durée.

Plusieurs familles de chimiothérapie sont susceptibles de provoquer ces désordres unguéaux, notamment les anthracyclines, les taxanes, le fluorouracil-capécitabine, l'étoposide, le méthotrexate, le leucovorine et le mitoxantrone [26]. Cependant, l'incidence et la présentation clinique peuvent varier en fonction de la fréquence d'administration, de la dose cumulative, du protocole thérapeutique (surtout les combinaisons) et parfois du type de cancer sous-jacent [20]. Bien que leur gravité varie considérablement, les comparaisons directes avec des drogues individuelles sont rares [12].

Ce sont surtout les taxanes (Docétaxel et Paclitaxel), et les anthracyclines (Doxorubicine et Epirubicine) qui sont responsables des onycholyses. Les agents incriminés dans l'hyperpigmentation sont nombreux : Busulfan, Cisplatine, Cyclophosphamide, Bléomycine, Dacarbazine, Doxorubicine, Daunorubicine, Etoposide, 5-Fluoro-uracile, Hydroxyurée, Méthotrexate. Tandis que la paronychie est un effet indésirable associé fréquemment aux thérapies ciblées notamment l'Erlotinib, le Gefitinib et le Lapatinib [27].

Les atteintes unguéales apparaissent après plusieurs semaines de traitement [133] en raison du faible taux de croissance de la plaque unguéale [5]. Winther et ses collaborateurs ont rapporté que la toxicité unguéale s'installait généralement entre 4 et 8 semaines de traitement [28]. Ces atteintes unguéales tendent à augmenter avec le nombre de cycles de traitement et de doses cumulatives [15, 16]. Bien qu'ils soient plus fréquents chez les patients recevant le régime une fois par semaine, ils peuvent également être observés avec le régime toutes les trois semaines [20]. De même, dans notre étude, la plupart des patients développait une toxicité unguéale au cours de la deuxième ou la quatrième cure.

Actuellement, les professionnels de santé utilisent des systèmes de graduation standardisés afin de classer les effets indésirables selon leur sévérité. Les deux principaux systèmes utilisés sont ceux de l'Organisation Mondiale de la Santé et de l'Institut national du cancer [29].

L'intensité des effets secondaires est évaluée par l'organisation mondiale de la santé selon une échelle : Le grade 1 correspond aux effets secondaires minimes, le grade 2 à ceux qui sont modérés, le grade 3 à ceux qui sont sévères et le grade 4 à ceux qui mettent en jeu le pronostic vital [30].

Nous avons adopté la même classification pour évaluer l'effet indésirable unguéal chez nos patients cancéreux.

L'Institut National de Cancer distingue 3 grades pour la toxicité unguéale : grade 0 (ongle normal), grade 1 (dyschromie ou décollement partiel ou complet de l'ongle asymptomatique ou douleurs modérées sans atteinte des activités élémentaires de la vie quotidienne), grade 2 (décollement partiel ou complet de l'ongle limitant les activités instrumentales de la vie quotidienne ou douleurs modérées limitants les activités instrumentales de la vie quotidienne), grade 3 (douleurs sévères limitants les activités élémentaires de la vie quotidienne). Les activités de la vie quotidienne sont définies par les activités instrumentales de la vie quotidienne et font référence à la capacité à préparer ses repas, faire les courses (alimentation, vêtements), utiliser un téléphone, gérer son argent..., tandis que les activités élémentaires de la vie quotidienne font référence à la capacité de faire sa toilette, de s'habiller et se déshabiller, manger seul, aller aux toilettes, prendre ses médicaments et ne pas rester alité [29].

Les effets indésirables unguéaux sont généralement légers à modérés [16]. Les troubles les plus graves sont principalement induits par un mécanisme toxique et non immunoallergique [12].

Hong et ses collaborateurs ont étudié de manière prospective 84 patients atteints d'un cancer du poumon avancé non à petites cellules traités par une chimiothérapie de première intention. Tous les patients ont reçu du docétaxel en association avec le cisplatine, toutes les 3 semaines ou toutes les semaines. 26% des patients ont développé des modifications unguéales, dont 11% présentaient une toxicité de grade 3, 21% grade 2 et 29% grade 1 [31,32]. Dans la série de Can et al, la toxicité unguéale était de grade 1 chez 34% des patients, de grade 2 chez 11% et de grade 3 chez 5,5% [15]. Nos résultats rejoignent ceux de la littérature, la plupart de nos malades présentaient un grade 1 de la toxicité unguéale (78,6%).

Les facteurs liés à la survenue de la toxicité unguéale sont peu étudiés dans la littérature. Can et al ont rapporté que la toxicité unguéale était plus élevée chez les patients de sexe féminin [15]. Dans la population étudiée nous n'avons pas objectivé de différence significative entre les deux sexes.

Hochman B et al ont observé que les patients de phototype clair (I, II et III) avaient un risque plus faible de développer des toxicités par rapport aux patients de phototype plus foncé [33]. Nous avons également constaté une association significative entre le phototype foncé et la survenue de toxicité unguéale, corroborant ainsi les données déjà présentes dans la littérature.

Certaines séries ont rapporté que les taxanes provoquent des changements unguéaux plus fréquemment que d'autres médicaments [14,23,25] et d'autres auteurs ont constaté que la toxicité était plus importante chez des patients sous polychimiothérapie associant cisplatine, carboplatine, épirubicine, capécitabine, et trastuzumab [35,36]. Tandis que les thérapies ciblées sont considérées potentiellement moins toxiques [37,38]. De façon similaire, dans notre série les troubles unguéaux étaient plus fréquents chez les patients recevant une chimiothérapie classique et ces effets étaient potentialisés par l'association aux thérapies ciblées.

D'après Wasner et al, le risque de développer une toxicité unguéale est plus important avec l'augmentation du nombre de cycles de chimiothérapie [39]. En effet, dans notre série la toxicité unguéale était plus marquée chez les patients métastatiques recevant plusieurs cures de chimiothérapie ou une thérapie ciblée de longue durée.

Les effets indésirables unguéaux ont été plus fréquemment retrouvés chez les patients de tranche d'âge supérieure à 60 ans, mais aucune publication n'est disponible pour appuyer ce résultat.

Les facteurs aggravant la toxicité d'un anticancéreux sur un organe sont nombreux et dépendent de la structure de l'anticancéreux, de sa voie d'administration, de sa dose, de la sensibilité des tissus et de l'état de santé du patient [29]. A travers notre étude nous avons essayé de soulever des éventuels facteurs liés à la sévérité de la toxicité unguéale secondaire à la chimiothérapie et aux thérapies ciblées, qui sont rarement décrits dans la littérature.

Hong et al ont rapportés que le nombre des cycles de taxanes reçus était liés à la gravité de la même toxicité [31]. Can et al. ont également conclu que la seule variable associée à la sévérité de la toxicité est un nombre accru de cycles de chimiothérapie[16]. Nos patients présentaient une toxicité moins sévère majoritairement malgré le nombre de cures de chimiothérapie et ceci peut être expliqué par la fréquence de la mélanonychie et la prédominance des patients métastatiques dans notre étude. Nous avons également observé que les troubles unguéaux sévères étaient notés surtout chez les patients ayant un âge supérieur à 60 ans, les patients de phototype clair, ainsi que les patients recevant une chimiothérapie ou une association chimiothérapie–thérapie ciblée. Tandis que le sexe n'influençait pas le degré de sévérité de l'atteinte unguéale

Généralement les effets unguéaux secondaires de la chimiothérapie et des thérapies ciblées ne nécessitent pas un arrêt ou une diminution des doses du traitement. Ils sont majoritairement transitoires et régressent après l'arrêt du traitement [20]. L'ongle repousse habituellement « ad integrum » à moins que l'inflammation ait été importante ou répétée au point de détériorer la matrice unguéale [40].

Les traitements préventifs consistent à hydrater les ongles des pieds et des mains avec une crème émolliente, couper les ongles courts au carré afin d'éviter qu'ils ne se fissurent, ne se soulèvent ou atteignent les zones péri-unguérales, d'éviter les irritants, notamment les produits chimiques corrosifs ou les immersions fréquentes dans l'eau, effectuer régulièrement une manucure et une pédicure appropriées, avoir des chaussures larges, confortables et à semelles plates et éviter tout traumatisme (chaleur, gelure, marche pieds nus)[38,41].

Des mesures d'hygiène appropriées devraient être mises en place pour prévenir le risque d'infection secondaire. Bien que cela n'ait pas été prouvé, il peut être conseillé d'éviter les rayons du soleil excessifs [40]. Des vernis opaques au Silicium ou associant Lithium, Strontium et Manganèse (EVONAIL□) peuvent réduire ou prévenir la toxicité. L'application se fait matin et soir sur l'ongle et son pourtour, la veille du traitement et pendant les deux jours suivants la chimiothérapie. Il est déconseillé de l'enlever avec un dissolvant à base d'acétone mais plutôt avec un dissolvant doux, comme EVOSKIN [8,41].

Le seul moyen permettant de prévenir efficacement la survenue des effets secondaires unguéaux est l'utilisation des gants et des chaussettes réfrigérantes [42]. Cependant, son efficacité en terme de réduction de la gravité et du délai d'apparition des toxicités n'a pas pu être établie. De plus, sa faisabilité en terme de satisfaction du patient et d'obstacles logistiques pour le personnel de l'unité de chimiothérapie est discutable. Ces limitations excluent son utilisation courante dans notre contexte clinique [16]. Aucun effet secondaire n'a été rapporté pour cette technique en dehors d'un inconfort chez certains patients [43]. L'utilisation de la cryothérapie est contre-indiquée chez les personnes souffrant de la maladie de Raynaud, de métastases distales ou d'artériopathie distale et déconseillée en cas de chimiothérapie utilisant des anticancéreux augmentant la sensibilité au froid comme le Paclitaxel [8,27].

Les traitements curatifs des changements unguéaux dépendent du type de la toxicité unguéale et de son impact sur les activités de la vie quotidienne.

En cas de surinfection bactérienne ou mycosique, on utilisera après avoir réalisé des prélèvements locaux, des antiseptiques type chlorhexidine en applications locales ainsi que des bains de Permanganate de Potassium, de

Nitrate d'Argent, associés à des antibiotiques locaux voire systémiques ou des traitements antifongiques [25,43]. En cas d'onycholyse, l'utilisation d'inhibiteurs de cyclo-oxygénase améliorerait les onychopathies. Le fait de découper les zones décollées de manière appropriée permet un soulagement immédiat [42]. En cas de douleur trop intense, l'avulsion unguéale partielle au laser CO2 ou la décortication chirurgicale peuvent être pratiquées. Le lit de l'ongle, s'il est tuméfié et suintant, peut être traité par une immersion des doigts dans une solution d'Hypochlorite de Sodium éradiquant les bactéries pathogènes, notamment les pyocyaniques [8]. En cas de paronychie l'application de corticostéroïdes topiques et d'antibiotiques a été suggérée comme étant bénéfique [18]. En cas de bourgeons charnus, les traitements auront pour but les détruire par l'application de corticoïdes locaux, de produits caustiques (nitrate d'argent, acide trichloro-acétique, phénol...), voire également par la chirurgie. La mélanonychie peut persister pendant des années après le retrait du médicament. L'application de vernis à ongles coloré peut être utilisée pour dissimuler une apparence disgracieuse et durcir les ongles pour éviter la fragmentation. Pour les lignes de beau, le traitement n'est pas nécessaire car les lignes finiront par disparaître avec la croissance des ongles [18,25].

CONCLUSION

Il s'agit d'une étude prospective menée en collaboration avec le service d'oncologie médicale du centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès sur une période de deux ans. Nous nous sommes intéressé aux effets indésirables unguéaux liés au traitement anticancéreux. D'après notre étude, on a conclu que ces divers troubles unguéaux sont fréquents et leur prévalence nous semble sous estimée. Les sujets les plus exposés à développer cette toxicité sont les phototypes foncés, Tandis que les patients ayant plus de 60 ans ont plus de risque à présenter une forme sévère. Ces effets indésirables unguéaux peuvent modifier considérablement la qualité de vie des patients et mener à une mauvaise observance voir à un arrêt de traitement. Ceci suppose que ces effets toxiques doivent être prévenus, en particulier chez les sujets à risque, car ils seront mieux acceptés s'ils sont bien expliqués et pris en charge précocement, permettant ainsi une meilleure adhésion des patients et une optimisation de la réponse thérapeutique.

Limites et perspectives :

Limites :

Notre étude fournit d'importantes informations sur la toxicité unguéale au cours de la chimiothérapie et des thérapies ciblés. Cependant, elle comporte quelques limites. Les patients prennent souvent plusieurs médicaments potentiellement responsables. Des causes non médicamenteuses peuvent être impliquées. L'analyse statistique concernait des patients avec différents diagnostics et traitements confondus. Toutefois, nous pouvons émettre des doutes sur l'exhaustivité de ces résultats à cause de biais de déclaration des toxicités unguéales légères.

Points forts et perspectives :

Peu d'études ont évalué de manière prospective ces toxicités d'un point de vue dermatologique. En effet, les effets indésirables unguéaux sont souvent sous-déclarés et non systématiquement vérifiés. Nous avons menée la première étude marocaine à ce jour rendant disponibles des données sur la toxicité unguéale secondaire à la chimiothérapie et aux thérapies ciblées.

Tous les patients inclus dans notre étude ont reçu des informations concernant leur prise en charge par chimiothérapie, ses éventuels effets indésirables et les mesures préventives.

L'information des patients traités par ces traitements contribuait à réduire l'incidence et la gravité de ces effets secondaires unguéaux. Le principe est la participation du patient à ses propres soins et à la gestion de ses effets indésirables.

D'où l'intérêt de la mise à disposition de documents écrits aux patients avant le début du traitement, avec un contenu clair, complet, bien présenté et adapté à tous même « aux petits et aux mauvais lecteurs ». Ils ne remplacent en rien la discussion mais une « trace écrite » est utile. Ils complètent les paroles de l'équipe médicale et répondent à des questions que le patient n'a pas pensé ou n'a pas osé demander

Résumé :

Introduction : Les effets indésirables unguéaux des traitements anticancéreux sont fréquents, mais l'incidence réelle n'a pas été estimée et tend à varier de manière significative dans la littérature.

Notre objectif est de décrire les différents aspects cliniques des troubles unguéaux chez des patients cancéreux recevant une chimiothérapie et/ou des thérapies ciblées et de déterminer les facteurs liés à la toxicité unguéale chez ces patients.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude transversale prospective, descriptive et analytique, colligeant des patients cancéreux recevant une chimiothérapie et/ou des thérapies ciblées, adressés en consultation dermatologique. Le travail s'est étendu sur une période de deux ans de septembre 2016 au septembre 2018, fait en collaboration avec le service d'oncologie médicale du centre hospitalier universitaire HASSAN II de Fès. Une analyse statistique après recueil et saisie de données, a été effectuée au service d'épidémiologie, recherche clinique et santé communautaire, à l'aide du logiciel SPSS version 20.

Résultat : Un total de 350 patients a été inclus dans notre étude. L'âge moyen de nos patients était de 49 ans. Les femmes représentaient 78,6%. La plupart des patients était de phototype IV (78,6%). Le cancer du sein était prédominant (65,7%) et 62% des patients étaient au stade métastatique. 82,3% des traitements administrés étaient des traitements cytotoxiques seuls, 10% étaient associés à des thérapies ciblées et les 7,7% restants recevaient des thérapies ciblées exclusivement. Les molécules de chimiothérapie les plus utilisées étaient les taxanes (73,9%). 48,3% de l'ensemble des patients ont

présenté une toxicité unguéale. 70,5% des cas ont installés une toxicité unguéale au cours de la deuxième ou la quatrième cure. Les atteintes unguéales les plus observées étaient la chromonychie (82.4%), l'onycholyse (68.8%) et l'hyperkératose sous unguéale (49.4%). La forme minime de toxicité était prédominante (78,6%).

Discussion : Les atteintes unguéales induites par la chimiothérapie et/ou les thérapies ciblées sont peu décrites dans la littérature. Il n'existe pas d'études complètes sur leur profil épidémiologique, clinique et pronostique, d'où l'intérêt de notre étude. Avec 48,3% des cas de toxicité unguéale recensés, nous soulignons le caractère fréquent de cet effet dermatologique indésirable. L'analyse des résultats de notre série montrait que le risque de développer une toxicité était plus élevé chez les patients de plus de 60 ans, les patients recevant une association chimiothérapie-thérapie ciblée ou chimiothérapie classique et les patients recevant un traitement de longue durée. Mais, la survenue de ces troubles toxiques était statistiquement significative chez les patients ayant un phototype foncé. Nous avons également constaté que la sévérité de la toxicité unguéale a été significative chez les patients de tranche d'âge supérieure à 60 ans.

Conclusion : A travers cette étude nous soulevons que la toxicité unguéale est fréquente et sa prévalence est peut-être sous estimée. Les sujets les plus exposés à développer cette toxicité sont les phototypes foncés, Tandis que les patients ayant plus de 60 ans ont plus de risque à présenter une forme sévère. Une collaboration entre oncologues et dermatologues, une bonne gestion ainsi qu'une prévention primaire chez les sujets à risque, permettra une meilleure observance thérapeutique et une amélioration de la qualité de vie.

Bibliographie :

1. Tubiana M. Dictionnaire humanisé des cancers. Hoerni B, Robert J, editors. Paris, France: Éditions Frison-Roche; 2011. 607 p.
2. Chauvergne J, Hoerni B. Chimiothérapie anticancéreuse. Paris, France: Masson; 2001. 103 p.
3. Miller KK, Gorcey L, McLellan BN. Chemotherapy-induced hand-foot syndrome and nail changes: a review of clinical presentation, etiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 787-94.
4. Tamara Hoffmann, Mariane Corrêa-Fissmer, Camila Soares Duarte, Rayane Felipe Nazário, Ana Beatriz Sanches Barranco, Karen Wales Knipoff de Oliveira. Prevalence of dermatological complaints in patients undergoing treatment for breast cancer. *An Bras Dermatol*. 2018 May-Jun; 93(3): 362-367.
5. Hussain S, Anderson DN, Salvatti ME, et al. Onycholysis as a complication of systemic chemotherapy: report of five cases associated with prolonged weekly paclitaxel therapy and review of the literature. *Cancer* 2000; 88: 2367-71.
6. Sibaud V, Robert C, Mateus C, et al. Nail toxicities induced by systemic anticancer agents. *Lancet Oncol* 2015; 16: e181-9.
7. Wasner G, Hilpert F, Baron R, et al. Clinical picture: nail changes secondary to docetaxel. *Lancet* 2001; 357: 910.
8. FRANCES P. Onychopathies liées à la chimiothérapie. Le Docétaxel souvent en cause. *Concours Méd*. 2008 Nov;(17):867-8.
9. Nagore E, Insa A, Sanmartin O (2000) Antineoplastic therapy-induced palmar plantar erythrodysesthesia (hand-foot syndrome): incidence, recognition and management. *Am J Clin Derm* 1:225-234.

10. McCarthy AL, Shaban RZ, Gillespie K, Vick J. Cryotherapy for docetaxel-induced hand and nail toxicity: randomised control trial. *Support Care Cancer*. 2014 May;22(5):1375–83.
11. Zimmerman GC, Keeling JH, Burris HA, et al. Acute cutaneous reactions to docetaxel, a new chemotherapeutic agent. *Arch Dermatol* 1995; 131: 202–6.
12. Poi MJ, Berger M, Lustberg M, et al. Docetaxel-induced skin toxicities in breast cancer patients subsequent to paclitaxel shortage: a case series and literature review. *Support Care Cancer* 2013;21: 2679–86.
13. Calderón L, Tirado-Sánchez A, Lázaro-León JM, Ponce-Olivera RM, Bonifaz A. Frecuencia de alteraciones ungueales secundarias a la administración de taxanos en pacientes mexicanos. *Dermatol Rev Mex*. 2015;59:493–503.
14. Minisini AM, Tosti A, Sobrero AF, Mansutti M, Piraccini BM, Sacco C, et al. Taxane-induced nail changes: incidence, clinical presentation and outcome. *Ann Oncol*. 2003;14:333–7.
15. Can G, Aydiner A, Cavdar I. Taxane-induced nail changes: Predictors and efficacy of the use of frozen gloves and socks in the prevention of nail toxicity. *Eur J Oncol Nurs*. 2012 Jul;16(3):270–5.
16. Scotté F, Tourani JM, Banu E, Peyromaure M, Levy E, Marsan S, Magherini E, Fabre-Guillevin E, Andrieu JM, Oudard S. Multicenter Study of a Frozen Glove to Prevent Docetaxel-Induced Onycholysis and Cutaneous Toxicity of the Hand. *J Clin Oncol*. 2005 Jul 1;23(19):4424–9.
17. Piraccini BM, Iorizzo M, Tosti A. Drug-induced nail abnormalities. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 31–7.

18. Piraccini BM, Tosti A. Drug-induced nail disorders. Incidence, management and prognosis. *Drug Saf* 1999; 21: 187-201.
19. Piraccini BM, Iorizzo M. Drug reactions affecting the nail unit: diagnosis and management. *Dermatol Clin* 2007; 25: 215-21.
20. Sibaud V, Lebœuf NR, Roche H, Belum VR, Gladieff L, Deslandres M, Montastruc M, Eche A, Vigarios E, Dalenc F, Lacouture ME. Dermatological adverse events with taxane chemotherapy. *Eur J Dermatol* 2016; 26(5): 427-43 doi:10.1684/ejd.2016.2833.
21. Hinds G, Thomas VD. Malignancy and cancer treatment-related hair and nail changes. *Dermatol Clin* 2008; 26: 59-68.
22. Piraccini BM, Iorizzo M, Starace M, Tosti A. Drug-induced nail diseases. *Dermatol Clin* 2006; 24: 387-91.
23. Marrs, J., Newton, S., 2004. Chemotherapy-induced nail changes: an unsightly nuisance. *Clinical Journal of Oncology Nursing* 8 (5), 527e528.
24. Baker, J., Ajani, J., Scotté, F., Winther, D., Martin, M., Apro, M.S., Von Minckwitz, G., 2009. Docetaxel-related side effects and their management. *European Journal of Oncology Nursing* 13 (1), 49e59.
25. Gilbar, P., Hain, A., Peereboom, V.M., 2009. Nail toxicity induced by cancer chemotherapy. *Journal of Oncology Pharmacy Practice* 15 (3), 143e155.
26. Ridderheim M, Bjurberg M, Gustavsson A. Scalp hypothermia to prevent chemotherapy induced alopecia. *Support Care Cancer* 2003 ; 11: 371-77.
27. Dermatologiques (Internet). Cité le 6 Juillet 2013. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-effets-secondaires/dermatologiques.html>

28. Winther, D., Saunte, D.M., Knap, M., Haahr, V., Jensen, A.B., 2007. Nail changes due to docetaxel: a neglected side effect and nuisance for the patient. *Supportive Care in Cancer* 15, 1191e1197.
29. Trotti A, Bentzen SM. The need for adverse effects reporting standards in oncology clinical trials. *J Clin Oncol*. 2004 Jan 1;22(1):19-22.
30. Vial T., Bailly F., Descotes J. et al. Effets secondaires de l'interféron alpha *Gastroenterol Clin Biol*, 1996, 20: 426 – 489.
31. Hong J, Park SH, Choi SJ et al. Nail toxicity after treatment with docetaxel: a prospective analysis in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol*2007; 37: 424-8.
32. Scotte F, Banu E, Medioni J et al. Matched case-control phase 2 study to evaluate the use of a frozenock to prevent docetaxel-induced onycholysis and cutaneous toxicity of the foot. *Cancer* 2008; 112: 1625-31.
33. Hochman B, Farkas CB, Isoldi FC, Ferrara SF, Furtado F, Ferreira LM. Distribuição de queloides e cicatrizes hipertróficas em gundofotótipos de pele de Fitzpatrick. *Rev. Bras. Cir. Plást.* 2012;27:185-9.
34. Pavithran K, Doval DC. Nail changes due to docetaxel. *Br J Dermatol*2002; 146: 709-10.
35. Abou Mourad Y, Matta_Muallem M, Shamseddine A. Nail toxicity related to taxanes. *Dermatol Online J* 2003; 9: 15.
36. Chen GY, Chang TW, Chen WC. Exudative hypopychial dermatitis associated with capecitabine and docetaxel combination chemotherapy for metastatic breast carcinoma: report of three cases. *Br J Dermatol*2003; 148: 1071-3.
37. Alexandrescu DT, Vailant J, Wiernik PH. Trastuzumab/ docetaxel-induced nail dystrophy. *Int J Dermatol*2006; 45: 1334-6.

38. Llombart-Cussac A, Pivot X, Spielmann M. Docetaxel chemotherapy induces transverse superficial loss of the nail plate. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1466-7.
39. Wasner, G., Hilpert, F., Schattschneider, J., Binder, A., Pfisterer, J., Baron, R., 2002. Docetaxel-induced nail changes eaneurogenic mechanism: a case report. *Journal of Neurooncology* 58 (2), 167e174.
40. Alley E, Green R, Schuchter L. Cutaneous Toxicities of cancer therapy. *Current Opinion in Oncology* 2002 ; 14 : 212-6.
41. Institut National du Cancer. Traitements du cancer et chute des cheveux. Boulogne-Billancourt, France: INCa; 2009. 31 p.
42. Prevezas C, Matard B, Pinquier L et al. Irreversible and severe alopecia following docetaxel or paclitaxel cytotoxic therapy for breast cancer. *Br J Dermatol* 2009;160:883-5.
43. Lemieux J, Amireault C, Provencher L et al. Incidence of scalp metastases in breast cancer : a retrospective cohort study in women who were offered scalp cooling. *Breast Cancer Res Treat* 2009 ; 118 : 547-52.