

Quoi de neuf en pathologie unguéale ?

Pas de très grandes découvertes, mais certaines remarques utiles méritent d'être présentées au cours de cette *Année thérapeutique*.

Tumeurs

Chez une Mexicaine de 80 ans, un ongle de gros orteil en corne de bélier, succédant à un traumatisme survenu deux années auparavant, s'accompagnait d'une masse immobile et infiltrée de 4 × 3 × 2 cm. Il existait une hyperpigmentation proximale de la tablette. Après excision totale de la tumeur, l'histologie a révélé un onychomatricome géant dont il n'existait que deux autres observations dans la littérature [1].

L'onychomatricome est une tumeur fibro-épithéliale principalement d'origine matricielle. Ses caractères histopathologiques diffèrent selon les sections proximales et distales. Les auteurs ont fait une reconstitution spatiale tridimensionnelle de la tumeur pour la différencier des autres tumeurs de l'appareil unguéal. Les marqueurs CD34 et CD99 se sont avérés particulièrement utiles pour différencier l'onychomatricome [2].

L'étude d'une série de 34 cas a permis à l'équipe lyonnaise du professeur Luc Thomas de démontrer que l'association de critères diagnostiques cliniques et de quelques nouveaux signes dermoscopiques pouvait améliorer le diagnostic préopératoire de cette tumeur relativement rare. Les critères retenus par les auteurs sont les suivants : lignes leuconychiques longitudinales parallèles, lésions aux bords parallèles, hématomes filiformes, globules foncés, dépressions

ponctuées et, enfin, épaissement du bord libre [3] (*fig. 1A et B*).

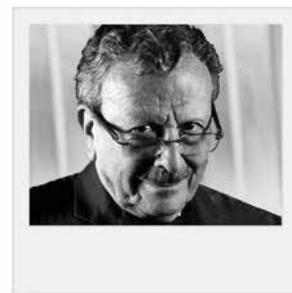
Comme traitement de l'onychomatricome, l'excision tangentielle de la tumeur matricielle semble la technique préférable pour prévenir les dystrophies unguéales, bien que l'excision risque d'être incomplète. Par conséquent, la technique micrographique de Mohs a été utilisée pour ôter l'onychomatri-



FIG. 1A : Onychomatricome, face dorsale.



FIG. 1B : Même ongle, face ventrale.



→ R. BARAN

Centre de diagnostic et traitement des maladies des ongles, CANNES.
Institut Gustave Roussy, VILLEJUIF.

come avec un minimum de perte tissulaire normale tout en prévenant les récurrences [4].

Après une infection staphylococcique cutanée, Amarouch *et al.* [5] ont observé l'apparition d'un fibrokératome digital.

Les tumeurs glomiques sont peu fréquentes aux doigts. Un faible nombre de cas multifocaux ont été publiés, la plupart en relation avec un désordre génétique. Yuen *et al.* [6] rapportent le cas de tumeurs glomiques multifocales de la même main chez un patient atteint de neurofibromatose de type I.

L'angiokératome pseudo-lymphomateux acral de l'enfant (APACHE) est une entité très rare survenant au niveau des extrémités chez les patients de sexe féminin. McFaddin *et al.* [7] décrivent pour la première fois une infiltration linéaire de papules et de nodules sur un index avec onychodystrophie.

Les tumeurs sous-unguérales de l'*incontinentia pigmenti* (IP) sont fort rares. Elles sont souvent étiquetées EOA (espèces oxygénées activées) ou kératoacanthomes. Une diminution de l'activité NF-kB chez les patients atteints d'IP suggère que le risque d'EOA spinocellulaire est accru [8].

PATHOLOGIE UNGUÉALE



FIG. 2: Maladie de Bowen polydactylique.

Parmi 43 malades traités pour des carcinomes épidermoïdes de l'appareil unguéal, Ormerod et de Berker [9] ont traité 7 patients immunodéprimés. Ces derniers présentaient une atteinte polydactylique (fig. 2), ainsi que des rechutes plus fréquentes au site initial et sur d'autres sites. Ces constatations permettent d'envisager des biopsies plus précoces pour des dystrophies unguéales chez les sujets immunodéprimés et une surveillance prolongée.

Arunachalam *et al.* [10] donnent le nom de "signe du triangle" à l'expansion proximale de la pigmentation d'un mélanome précocement invasif où la mélanonychie distale de la tablette s'avère plus étroite, ce que nous avons tous remarqué!

L'étude peropératoire des caractères dermoscopiques de la matrice unguéale et du lit dans 5 observations de mélanonychie longitudinale indique l'existence de différences histopathologiques par rapport aux descriptions précédentes qui ne sont pas parfaites pour aider le clinicien. Ainsi, un patron irrégulier peut être observé dans les *nævi* mélanocytaires bénins et dans le *nævus* bleu. Un patron globulaire peut définir une nouvelle variété correspondant seulement à des mélanophages. En fait, le faible nombre d'examen rapportés par les auteurs n'est pas de taille à modifier réellement nos connaissances actuelles sur l'intérêt de la dermoscopie [11].

Le mélanome de l'appareil unguéal de l'enfant à peau claire est une éventua-

lité exceptionnelle. Un enfant de 9 ans, d'origine italienne, est montré par ses parents parce qu'ils ont remarqué l'élargissement d'une bande pigmentée apparue à l'âge de 2 ans et dont l'expansion a diffusé sur toute la tablette. La dermoscopie montrait un espacement irrégulier et une absence d'homogénéité de la couleur des bandes. Une extension de la pigmentation attestait la présence d'un signe de Hutchinson. Une biopsie au *punch* de 3 mm de la partie interne de la matrice distale montrait un désordre architectural de la basale et des atypies mélanocytaires imposant aux auteurs le diagnostic de mélanome *in situ* et l'ablation de l'appareil unguéal suivi d'une cicatrisation de seconde intention [12].

Onychomycoses

L'infection à *Fusarium* spp. complique principalement les cancers hématologiques et les greffes de moelle. Plaies, ulcérations digitales, onychomycoses et paronychies sont les portes d'entrée classiques. Un traitement précoce chez des sujets immuno-compromis et chez des diabétiques est d'importance cruciale. La forme disto-latérale est la plus fréquente ainsi que la paronychie. L'itraconazole et la terbinafine ne sont que partiellement efficaces [13].

Les mélanonychies fongiques sont rares. Elles tirent leur intérêt de la nécessité d'éliminer les différentes causes de mélanonychie. On se souviendra surtout qu'habituellement, contrairement au mélanome, la tache noire est plus large dans la région distale que dans la portion proximale de la tablette [14].

On sait que dans la forme endonyx, classiquement à *T. soudanense* et *T. violaceum*, le champignon envahit exclusivement la tablette unguéale en respectant le lit. *T. tonsurans* s'est également trouvé impliqué. Dans cette variété d'onychomycose, l'absence d'une forte immunité locale et la limitation de la

pénétration médicamenteuse expliquent l'échec thérapeutique. Il en résulte la nécessité d'une triple association thérapeutique avec avulsion chimique ou chirurgicale de l'ongle, voire photothérapie dynamique (6 mois à 2 semaines d'intervalle) [15].

L'onychomycose endonyx s'est encore enrichie d'une étiologie supplémentaire avec le *T. rubrum*, qui détient maintenant tous les records, car il peut se rencontrer dans toutes les variétés cliniques d'onychomycose. Les auteurs estiment qu'il sera sage de proposer un traitement associant antifongiques topiques et systémiques ainsi que mécaniques (avulsion) ou photodynamiques [16].

L'étude de Gupta *et al.* [17] sur la prévalence des onychomycoses à dermatophytes (fig. 3) chez les patients à risque est intéressante. Alors qu'elle se situe dans la population générale à 3,22 %, elle est de 0,14 % chez l'enfant; 10,28 % chez le vieillard; 8,75 % chez le diabétique; 10,22 % dans le psoriasis; 10,40 % chez les sujets VIH +; 11,93 %



FIG. 3: Onychomycose disto-latérale, forme hyperkératosique.

parmi les patients sous dialyse et 5,17 % chez les transplantés rénaux.

Le laser sera un jour un traitement efficace des onychomycoses, mais il s'agit encore d'une technologie dans l'enfance. La FDA ne l'accepte jusqu'ici que pour ses effets cosmétiques. Comme il existe de nombreuses variétés de lasers, la FDA prépare actuellement des guides pour les essais cliniques ultérieurs qui permettront un jour de gagner la guerre que nous menons contre les onychomycoses [18].

Dans une étude pseudo-comparative sur les onychomycoses, El-Tatawy *et al.* ont montré que le laser Nd:YAG était une méthode sans risque et efficace, offrant une amélioration importante au bout de 6 mois, avec 80 % de cultures négativées – alors que les patients sans terbinafine locale avaient toujours une culture positive – d'où l'intérêt du laser chez le vieillard, les sujets immunodéprimés ou ceux souffrant d'une hépatopathie [19].

Parmi les malades HIV atteints de dermatophytose, *T. rubrum* est le plus fréquemment isolé [20].

El-Komy et Samir [21] rapportent un travail concernant 8 femmes atteintes de paronychie chronique ancienne sur 11 doigts depuis 6 à 24 mois et qui ont reçu 2 à 5 séances de laser Nd:YAG. Les résultats sont pauvres : un seul doigt a guéri complètement. Les autres doigts ont cependant montré une importante amélioration.

Simmons *et al.* [22] estiment, avec raison, que la difficulté majeure du traitement des onychomycoses provient d'une pénétration insuffisante de la substance photosensibilisante au cours de la photothérapie dynamique (PDT). Ils proposent donc un pré-traitement à l'urée (au minimum à 20 %) des ongles infectés pour améliorer la pénétration de l'acide aminolévulinique (ALA) ou du méthyl aminolévulinate (MAL). Une

micro-abrasion fait également l'affaire, tout comme l'avulsion unguéale totale. Les traitements par PDT sont bien tolérés malgré une légère douleur transitoire et une sensation de brûlure avec érythème.

L'utilisation de bleu de méthylène et de toluidine bleue au cours d'un traitement photodynamique d'onychomycose a permis aux auteurs d'obtenir une bonne réponse chez 53 des 62 patients traités, sans douleur ni brûlure. La guérison totale n'a toutefois été obtenue que chez 28 d'entre eux [23].

Mehra *et al.* [24] proposent une alternative aux traitements antifongiques traditionnels : une chimiothérapie photodynamique dont un agent photosensibilisant irradié produit des molécules d'oxygène singulet susceptibles de détruire des pathogènes sans dommage pour les cellules humaines. Les auteurs ont utilisé à cet effet 1 mL de toluidine bleue 0 et un LED classique pour vérifier leur action sur *T. rubrum*. Le résultat a semblé prometteur.

Helou *et al.* [25] attirent notre attention sur le risque que représente une anesthésie locale avant le traitement au laser Nd:YAG pour onychomycose à propos de 2 cas. Le malade, qui ne ressent pas la sensation de chaleur ou même de simple inconfort, se retrouve le lendemain avec une douleur excruciante, un œdème avec érythème, suintement et sensation de brûlure.

Moutran *et al.* [26] décrivent une complication survenue à la suite du traitement d'une onychomycose par un laser Nd:YAG (1064 nm) chez une diabétique de 64 ans. Les 20 ongles sans paronychie associée furent traités par deux traitements séquentiels (l'un horizontal, l'autre vertical) ; une bordure cutanée de 2-3 mm subit le même traitement. L'énergie du *pulse* s'élevait à 200 mJ. En l'absence de manifestation douloureuse, deux passages séquentiels additionnels furent effectués. Deux jours plus

tard, les orteils présentèrent un œdème insensible, mais deux semaines après le traitement survinrent des lésions nécrotiques. Les pouls étaient palpables des deux côtés. Malgré une antibiothérapie par amoxicilline, clavulamate et ciprofloxacine après qu'un *Staphylococcus aureus* ait confirmé sa sensibilité aux deux antibiotiques, les lésions des orteils s'améliorèrent sauf ceux des deux gros orteils qu'il fallut amputer : la patiente présentait une neuropathie diabétique qui l'empêchait de ressentir la douleur et la brûlure.

Essayed *et al.* [27] ont réalisé un travail échographique intéressant portant sur 100 patients répartis en trois groupes : le premier groupe comportait 25 sujets atteints de psoriasis unguéal du pouce, le deuxième 25 sujets présentant une onychomycose du pouce et le troisième 50 sujets témoins. L'épaisseur de l'ongle était de $0,80 \pm 0,14$ mm dans le groupe 1, de $0,77 \pm 0,21$ mm dans le groupe 2 et de $0,61 \pm 0,09$ mm dans le dernier groupe. L'épaisseur du lit était de $2,05 \pm 0,32$ dans le psoriasis, de $2,13 \pm 0,32$ dans l'onychomycose et de $1,74 \pm 0,23$ dans le groupe témoin. Le psoriasis unguéal préserve l'aspect bilamellaire de la tablette. En revanche, l'onychomycose montre sa disparition dans la région proximale, un œdème du repli sus-unguéal, ainsi qu'un raccourcissement de la distance entre la zone proximale de la tablette et l'interphalangienne distale.

Effets adverses des thérapies anticancéreuses

Le traitement des paronychies induites par les inhibiteurs de la tyrosine kinase est d'abord préventif : double paire de gants pour tous les travaux en milieu humide et ongles courts selon Califano *et al.* [28]. Les effets adverses apparaissent 1 à 6 mois après le début des soins. Au cours du grade I, les corticoïdes puissants, l'eau chaude et le vinaigre blanc sont recommandés. Lors du grade II,

PATHOLOGIE UNGUÉALE

les bains ou les compresses vinaigrées doivent être associés à des corticoïdes très puissants. Les crayons de nitrate d'argent à 10 % sont utilisés tous les 8 jours pour détruire le tissu de granulation. Au stade III, on arrête le traitement systémique jusqu'à l'obtention d'une amélioration rétablissant le stade II.

L'imatinib, un inhibiteur de la tyrosine kinase, a révolutionné le traitement de nombreux cancers (présence du chromosome de Philadelphie, leucémie myéloïde chronique, tumeurs gastro-intestinales stromales, etc.). Si les manifestations cutanées secondaires sont fréquentes, il existe de très rares observations de pigmentation unguéale isolée.

Das *et al.* [29] rapportent un cas de mélanonychie transversale des doigts et des orteils où la pigmentation était toutefois relativement moins foncée. Le mécanisme de cette pigmentation reste obscur. Un mécanisme moléculaire a néanmoins été proposé : parmi les cibles de l'imatinib, le C-Kit est normalement exprimé dans les cellules basales et les mélanocytes. L'imatinib intervient dans la fonction de celui-ci, ce qui conduit à une stimulation des mélanocytes de la portion visible de la matrice distale.

Callander et Jong [30] ont constaté la présence d'une coloration brune des ongles de la main gauche chez un patient qui appliquait depuis 1 mois un topique au 5-fluorouracile (5-FU) avec sa main droite. L'interrogatoire a permis de comprendre ce paradoxe : le patient, âgé de 68 ans, dormait sur le côté droit, la main gauche calée sous la joue droite.

Une rare observation de mélanonychie transversale des 10 ongles des mains a été décrite par Baumert *et al.* [31] après un traitement radiothérapique à faibles doses pour une arthrite douloureuse des mains : 1 Gy \times 6, à raison de 2 \times semaine, avec un total de 6 Gy avec forte énergie de 6 MV en provenance d'un accélérateur photonique. La pénétration de chaque

dose était de 1,5 cm de profondeur. Un mois après le traitement, tous les ongles étaient barrés de bandes foncées transversales. La littérature ne révèle que 7 autres cas témoignant de cette réaction après une radiothérapie dont la dose peut être aussi faible que 1,39 Gy.

Divers

On sait que les ongles peuvent accumuler des substances pour de longues périodes et qu'ils apportent ainsi une information rétrospective concernant la présence de substances chimiques diverses : amphétamines, cocaïne, opiacés, éthyl glucoronide, kétamine et phéncyclidine, sédatifs, antipsychotiques, stéroïdes, antifongiques. Parmi les médicaments, ceux qui accélèrent la pousse des ongles sont – en particulier pour Cappelle *et al.* [32] – la biotine, la terbinafine, l'itraconazole et le fluconazole. Parmi ceux qui ralentissent la croissance unguéale, citons le méthotrexate et l'azathioprine.

Selon Rajkomer *et al.* [33], des allergènes nouveaux à visée unguéale responsables d'une dermatite de contact allergique, comprenant l'anhydride phtalique et l'acide adipique, sont devenus les causes les plus communes d'allergie au vernis à ongles comparativement à la résine tosylamide formaldéhyde.

Montgomery et Wilkinson [34] insistent sur la nécessité de tester les acrylates aussi bien chez les professionnels que chez leurs clients atteints d'eczéma du visage et/ou des mains. Si un test au 2-HEMA est utile, les auteurs suggèrent d'utiliser toute la série des acrylates pour déceler l'allergie de tous les patients.

Imadojemu et Rubin [35] ont redécouvert l'intérêt des injections intralésionnelles dans le repli sus-unguéal des syndromes xanthonychiques, un traitement déjà préconisé par Abell et Samman en 1973... Ils se sont même montrés très

inspirés en ajoutant, 10 mois après l'amélioration observée, le fluconazole (que nous avons proposé en 2010 avec Luc Thomas pour accélérer la croissance unguéale) après avoir gavé le patient de vitamine E.

Bibliographie

1. SARANYA M, SARITHA M, KARTHIKEYAN K. Ram's horn nail – giant onychomatricoma treated by complete surgical excision: A rare report. *Indian J Dermatol*, 2015; 60:523.
2. POOJARY SA, HALWAI V. A tumor hidden beneath the nail plate: report of a rare case of onychomatricoma with three-dimensional histopathological analysis and immunohistochemical study. *Indian J Dermatol*. DOI: 10.413/0019-5154.152569.
3. LESORT C, DEBARBIEUX S, DURU G *et al.* Dermoscopic features of onychomatricoma. A study of 34 cases. *Dermatology*, 2015;231:177-183.
4. GRAVES MS, ANDERSON JK, LeBLANC KG. Utilization of Mohs Micrographic surgery in a patient with onychomatricoma. *Dermatol Surg*, 2015;41:753-755.
5. AMAROUC H, AITOURGHOUI M, RAMLI I *et al.* Post-staphylococcal acquired digital fibrokeratoma: a new case. *Presse Med*, 2015;44: 843-845.
6. YUEN J, BAVAN L, GRAHAM A. A rare case of multiple subungual glomus tumours in a neurofibromatosis type I patient. *Hand Surg*, 2015;20:159-160.
7. McFADDIN C, GREENE J, PAREKH P. Linear acral pseudolymphomatous angiokeratoma of children with associated nail dystrophy. *Dermatol Online J*, 2015;21. pii:13030/qt9kt5z5gw.
8. PENA ZG, BREWER JD. Multiple subungual squamous cell carcinomas in a patient with Incontinentia Pigmenti. *Dermatol Surg*, 2014;40:1159-1161.
9. ORMEROD E, DE BERKER D. Nail unit squamous cell carcinoma in people with immunosuppression. *Br J Dermatol*, 2015; 173:701-712.
10. ARUNACHALAM M, TAGHIPOUR K, ESDALE B. The 'triangle' sign – an important dermoscopic feature of early invasive nail unit melanoma. *Br J Dermatol*, 2015;173 (suppl S1):98.
11. GÖKTAY F, GÜNES P, YASAR S *et al.* New observations of intraoperative dermoscopic features of the nail matrix and bed in longitudinal melanonychia. *Int J Dermatol*, 2015;54:1157-1162.
12. BONAMONTE D, ARPAIA N, CIMMINO A *et al.* In situ melanoma of the nail unit pre-

- senting as a rapid growing longitudinal melanonychia in a 9-year-old white boy. *Dermatol Surg*, 2014;40:1154-1157.
13. RANAWAKA RR, NAGAHAWATTE A, GUNASEKARA TA. Fusarium onychomycosis: prevalence, clinical presentations, response to itraconazole and terbinafine pulse therapy, and 1-year follow-up in nine cases. *Int J Dermatol*, 2015;54:1275-1282.
 14. GARCIA C, ARENAS R, VASQUEZ DEL MERCADO E. Subungual black onychomycosis and melanonychia striata caused by *Aspergillus niger*. *Skin Med*, 2015;13:154-156.
 15. BUNYARATAVEJ S, BUNYARATAVEJ S, MUANPRASART C *et al*. Endonyx onychomycosis caused by *Trichophyton tonsurans*. *IJDVL*, 2015;81:390-392.
 16. MULVANEY PM, TELANG GH, JELLINEK N. *Trichophyton rubrum* endonyx onychomycosis resistant to standard oral and topical therapies. *Dermatology Online J*, 2015;21.pii:13030/qt3jb3t80q.
 17. GUPTA AK, DAIGLE D, FOLEY KA. The prevalence of culture-confirmed toenail onychomycosis in at-risk patient populations. *JEADV*, 2015;29:1039-1044.
 18. GUPTA AK, SIMPSON FC, HELLER DF. The future of lasers in onychomycosis. *J Dermatol Treat*, 2016;27:167-172.
 19. EL-TATAWY RA, ABD EL-NABY NM, EL-HAWARY EE *et al*. A comparative clinical and mycological study of Nd:YAG laser versus topical terbinafine in the treatment of onychomycosis. *J Dermatol Treat*, 2015;26:461-464.
 20. COSTA JE, NEVES RP, DELGADO MM *et al*. Dermatophytosis in patients with human immunodeficiency virus infection: Clinical aspects and etiologic agents. *Acta Trop*, 2015;150:111-115.
 21. EL-KOMY MH, SAMIR N. 1064 Nd:YAG laser for the treatment of chronic paronychia: a pilot study. *Lasers Med Sci*, 2015;30:1623-1626.
 22. SIMMONS BJ, GRIFFITH RD, FALTO-AIZPURUA LA *et al*. An update on photodynamic therapies in the treatment of onychomycosis. *JEADV*, 2015;29:1275-1279.
 23. TARDIVO JP, WAINWRIGHT M, BAPTISTA M. Small scale trial of photodynamic treatment of onychomycosis in São Paulo. *J Photochem Photobiol Biol*, 2015;150:66-68.
 24. MEHRA T, SCHALLER M, WALKER B *et al*. Efficacy of antifungal PACT in an in vitro model of onychomycosis. *JEADV*, 2015;29:86-90.
 25. HELOU J, KORKOMAZ J, HABER R *et al*. Laser treatment of onychomycosis: beware of ring block anesthesia! *Lasers Med Sci*, 2015;30:2399-2400.
 26. MOUTRAN R, MAATOUK I, HELOU J. Diabetic neuropathy and Nd:YAG (1064 nm) laser for onychomycosis: be careful. *JEADV*, 2015;29:1239-1240.
 27. ESSAYED SMA, AL-SHATOURI MA, ALLAH YSN *et al*. Ultrasonographic characterization of the nails in patients with psoriasis and onychomycosis. *Egyptian J Radiol Nucl Med*, 2015;46:733-739.
 28. CALIFANO R, TARIQ N, COMPTON S *et al*. Expert consensus on the management of adverse events from EGFR Tyrosine kinase inhibitors in the UK. *Drugs*, 2015;75:1335-1348.
 29. DAS A, PODDER I, KUMAR D *et al*. Imatinib-induced transverse melanonychia: an unusual presentation. *Indian J Dermatol*, 2015;60:412-413.
 30. CALLANDER J, JONG C. An unexpected side-effect of topical 5-fluorouracil. *Br J Dermatol*, 2015;173(suppl S1)BC06: 86-89.
 31. BAUMERT BG, WODARSKI C, KLEIN C. Transverse melanonychia induced by radiotherapy. *Radiother Oncol*, 2015;114:282-283.
 32. CAPPELLE D, YEGLES M, NEELS H *et al*. Nail analysis for the detection of drugs of abuse and pharmaceuticals: a review. *Forensic Toxicol*, 2015;33:12-36.
 33. RAJKOMAR V, STREET G, MANNION J *et al*. Nail varnish allergens, one step forward, two steps back? *Br J Dermatol*, 2015;173(suppl S1):169.
 34. MONTGOMERY R, WILKINSON M. Allergic contact dermatitis to acrylates in consumers. *Br J Dermatol*, 2015;173(suppl S):170-171.
 35. IMADJEMU S, RUBIN A. Dramatic improvement of yellow nail syndrome with a combination of intralesional triamcinolone, fluconazole and sinusitis management. *Int J Dermatol*, 2015;54:e497-e499.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.