Revues générales

Traitement du psoriasis unguéal

RÉSUMÉ : Le psoriasis unguéal est source à lui seul d'une altération de la qualité de vie des patients avec des sensations d'inconfort, des douleurs et des limitations dans les gestes de la vie quotidienne. Son traitement est réputé plus difficile que celui du psoriasis en plaques. Les traitements topiques reposent essentiellement sur les dermocorticoïdes d'activité très forte et les analogues de la vitamine D. Les traitements systémiques conventionnels (méthotrexate, ciclosporine, acitrétine) sont similaires en termes d'efficacité, et ce sont surtout les effets secondaires et le profil du patient qui vont guider le choix de la molécule. Si une biothérapie est nécessaire, aucune n'a, à ce jour, démontré sa supériorité dans cette indication. Au-delà de ces traitements, il conviendra dans tous les cas de contrôler parfaitement les facteurs extérieurs aggravants (macération, Koebner, onychomycose associée…).

A. VILLANI[1, 2], **D. JULLIEN**[1]
[1] Service de Dermatologie, Vénéréologie, Allergologie, Dermatologie esthétique, Hôpital Édouard Herriot, Hospices Civils de Lyon, Université Claude Bernard Lyon I, LYON.
[2] Groupe Ongle de la SFD.

Parmi les différents phénotypes psoriasiques, l'atteinte unguéale est connue pour être l'une des plus compliquées à traiter et serait une fréquente source de frustration tant pour le dermatologue que pour les patients. En effet, le manque d'études comparatives dans cette indication rend difficile l'élaboration de stratégies thérapeutiques claires et laisse souvent le thérapeute dépourvu de solutions. Dans cette revue, nous allons aborder l'intérêt des différents traitements disponibles dans le psoriasis unguéal et discuter des stratégies thérapeutiques actuelles.

Le psoriasis unguéal n'est pas qu'une atteinte cosmétique

Le psoriasis unguéal est associé à une altération de la qualité de vie, non seulement pour des raisons cosmétiques et/ou d'exclusion sociale [1], mais également pour des symptômes fonctionnels. Dans une étude qui a porté sur 1 728 patients psoriasiques, environ la moitié de ceux présentant une atteinte unguéale rapportaient des douleurs (51,8 %), des perturbations dans les gestes de la vie quotidienne comme le fait de boutonner un vêtement (58,9 %) ou dans leur activité professionnelle (47,9 %).

Au-delà de l'aspect "esthétique", l'atteinte unguéale psoriasique est donc source d'un inconfort, voire d'une altération fonctionnelle parfois majeure : il est donc essentiel de prendre en compte cette atteinte dans le traitement global de la maladie psoriasique. Une atteinte unguéale même isolée, et ce d'autant plus si elle est sévère, peut parfaitement relever d'un traitement systémique conventionnel, voire d'une biothérapie (recommandations françaises pour les traitements systémiques du psoriasis modéré à sévère de l'adulte) [2].

Le psoriasis unguéal est associé au rhumatisme psoriasique

Les arguments suggérant que l'onychopathie psoriasique serait le témoin d'une atteinte inflammatoire profonde, voire un marqueur précoce de l'atteinte rhumatologique, sont de plus en plus nombreux. En effet, l'atteinte unguéale est plus fréquente (70-80 %) dans le rhumatisme psoriasique (RP) que dans le

psoriasis cutané (15-50 %), et plusieurs études épidémiologiques ont confirmé que l'atteinte unguéale est un facteur de risque évolutif vers un RP. Parmi les onychopathies psoriasiques plus spécifiquement associées à un risque de RP, on retrouve des atteintes du lit de l'ongle (onycholyse [3], hémorragies en flammèches [4]) et des atteintes matricielles (lignes de Beau ou *transverse grooves*) [4].

Le lien physiopathologique entre psoriasis unguéal et RP reste débattu et plusieurs hypothèses non mutuellement exclusives ont été proposées :
– l'ongle pourrait être le marqueur précoce d'une enthésite infraclinique (enthèse digitale distale qui met en connexion la phalange distale, l'ongle et le ligament extenseur des doigts) : l'inflammation de l'enthèse induirait une inflammation unguéale, et donc une onychopathie psoriasique ;
– mais l'ongle pourrait également être une "porte d'entrée" du RP périphérique : l'ongle, qui est soumis à des microtraumatismes réguliers, pourrait transmettre ces microtraumatismes à l'enthèse digitale distale, induisant ainsi un phénomène de "Koebner articulaire" et une enthésite [5].

Il est donc important de dépister de façon répétée un potentiel RP, et ce d'autant plus chez les patients présentant une atteinte unguéale. La présence ou l'absence d'un RP associé guidera également le choix d'un traitement systémique s'il est indiqué.

Toujours rechercher et contrôler les facteurs exogènes aggravants

Comme pour l'atteinte cutanée, le psoriasis unguéal peut être le résultat d'un phénomène de Koebner en lien avec des facteurs exogènes irritants et répétés. Parmi les plus classiques, on retrouve le port de faux ongles, le fait d'avoir les ongles longs, l'arrachement des cuticules, l'utilisation de produits irritants, le fait de nettoyer les débris sous les ongles (aggravation de l'onycholyse) ou une macération trop importante (lavage compulsif des mains, par exemple). Plus récemment, une équipe italienne a suggéré que l'utilisation intensive des téléphones portables pourrait être associée à des phénomènes d'enthésite et à une atteinte unguéale plus sévère, toujours par un phénomène de Koebner [6].

Les meilleurs traitements du psoriasis unguéal resteront inefficaces si ces facteurs exogènes ne sont pas contrôlés. Leur dépistage doit donc être systématique, avec un interrogatoire rigoureux qui, idéalement, permettra de réaliser un temps d'éducation thérapeutique pour permettre au patient de comprendre pourquoi tel ou tel facteur aggrave son atteinte unguéale.

Une autre cause fréquente d'échec thérapeutique est la contamination à dermatophytes que l'on retrouve dans18-30 % des cas. Devant une suspicion d'onychomycose surajoutée à un psoriasis unguéal, il conviendra de réaliser une histologie avec coloration PAS ainsi qu'une culture sur milieu de Sabouraud afin d'identifier avec certitude le germe. En cas d'onychomycose avérée, il est le plus souvent nécessaire d'associer un traitement spécifique antifongique en plus du traitement du psoriasis unguéal. Chez un patient psoriasique bien contrôlé, une récidive unguéale isolée doit également faire suspecter une onychomycose surajoutée (et ce d'autant plus s'il est traité par inhibiteurs de l'IL17 ou de l'IL23).

Le ***tableau I*** résume les principaux facteurs à rechercher et les méthodes de correction, souvent imparfaites mais qui doivent systématiquement être mises en place.

Les traitements topiques sont similaires en termes d'efficacité

Les traitements topiques ont une très mauvaise pénétration à travers la tablette unguéale. Leur application doit donc se faire en regard du repli unguéal proximal et/ou de l'hyponychium.

On conseille généralement l'utilisation en 1re intention des dermocorticoïdes d'activité très forte ou des analogues de la vitamine D avec ou sans dermocorticoïdes. Le tazarotène, le 5-fluorouracile et la ciclosporine sous leurs formes topiques ont été également été décrits dans la littérature mais sont nettement moins utilisés.

Facteurs aggravants	Mesures de prévention et/ou d'éviction
Macération	Port de gants, séchage intensif systématique
Arrachement des cuticules	Éducation thérapeutique
Ongles trop longs et/ou onycholyse	Couper les ongles courts, découpe de l'onycholyse à l'onychotome
Utilisation de produits irritants	Éviter l'utilisation des produits en question, porter systématiquement des gants si leur utilisation est nécessaire
Nettoyage des débris sous-unguéaux	Port de gants lors des travaux salissants, utilisation de petites brosses pour le nettoyage doux sous les ongles
Smartphone	Utilisation d'un stylet, utilisation des index au lieu du pouce
Onychomycose associée	Diagnostic : histologie/PAS + culture sur milieu de Sabouraud. Associer un traitement spécifique de l'onychomycose

Tableau I : Principaux facteurs aggravants au cours du psoriasis unguéal et mesures de prévention et/ou d'éviction.

Revues générales

1. Les dermocorticoïdes d'activité très forte

Les dermocorticoïdes d'activité très forte peuvent être utilisés 1 à 2 fois par jour, sous occlusion si nécessaire. Un traitement au long cours n'est pas recommandé, notamment en raison du risque d'atrophie cutanée. Certains auteurs ont même rapporté des lyses osseuses de la phalange distale au cours de traitements prolongés sur une période de plus d'un an et/ou chez des enfants.

2. Les analogues de la vitamine D-calcipotriol

L'efficacité du calcipotriol est similaire à celle des dermocorticoïdes de classe très forte, notamment pour les atteintes du lit de l'ongle (hyperkératose sous-unguéale). On préférera utiliser le calcipotriol pour éviter les effets secondaires à type d'atrophie cutanée rencontrés sous dermocorticoïdes. Néanmoins, les dérivés de la vitamine D sont source d'irritation locale, d'inflammation périunguéale et ne doivent pas être appliqués sous occlusion. On peut par exemple les utiliser en alternance avec les dermocorticoïdes.

3. Les traitements combinés

Les traitements associant dérivés de la vitamine D et dermocorticoïdes peuvent être utilisés et sont réputés plus efficaces. Ils peuvent être appliqués soit ensemble, soit de façon dissociée : une étude ouverte a rapporté l'efficacité d'un protocole associant calcipotriol (appliqué 2 fois/j et 5 j/sem) et dermocorticoïdes (2 fois/sem), notamment sur les atteintes du lit de l'ongle.

Injections localisées

Il s'agit essentiellement d'injections locales de corticoïdes dans la matrice et/ou dans le lit unguéal selon la technique dite de "De Berker". Il n'existe pas de consensus sur la molécule, les doses, la fréquence des injections et la durée du traitement. Le protocole le plus courant consiste en une injection de triamcinolone diluée à 10 mg/mL toutes les 3 à 8 semaines. On injecte classiquement 0,1 cc/quadrant (***fig. 1***). Les effets secondaires sont dominés par les douleurs au point d'injection, surtout pour les injections intra-lit unguéal. Des hématomes sous-unguéaux après injection dans le lit matriciel sont régulièrement observés. Du fait de la relative mauvaise tolérance de ces techniques, elles sont réservées aux patients avec atteintes de quelques ongles seulement (classiquement ≤ 3).

Quelques auteurs ont également rapporté l'intérêt du méthotrexate en injections intralésionnelles. Une étude a récemment comparé chez 17 patients l'efficacité du méthotrexate, de la triamcinolone et de la ciclosporine en intralésionnel : il n'existait pas de différence significative entre le méthotrexate et la triamcinolone mais les auteurs rapportaient une meilleure tolérance des injections de méthotrexate. Comparativement, la ciclosporine était moins efficace [7].

Les traitements systémiques conventionnels sont similaires en termes d'efficacité

Méthotrexate, ciclosporine, dérivés de la vitamine A

Le méthotrexate a été évalué *versus* placebo au cours de l'étude METOP (17,5 mg/sem, avec augmentation posologique à 22,5 mg/sem en cas de non-obtention du PASI 50 après 8 semaines

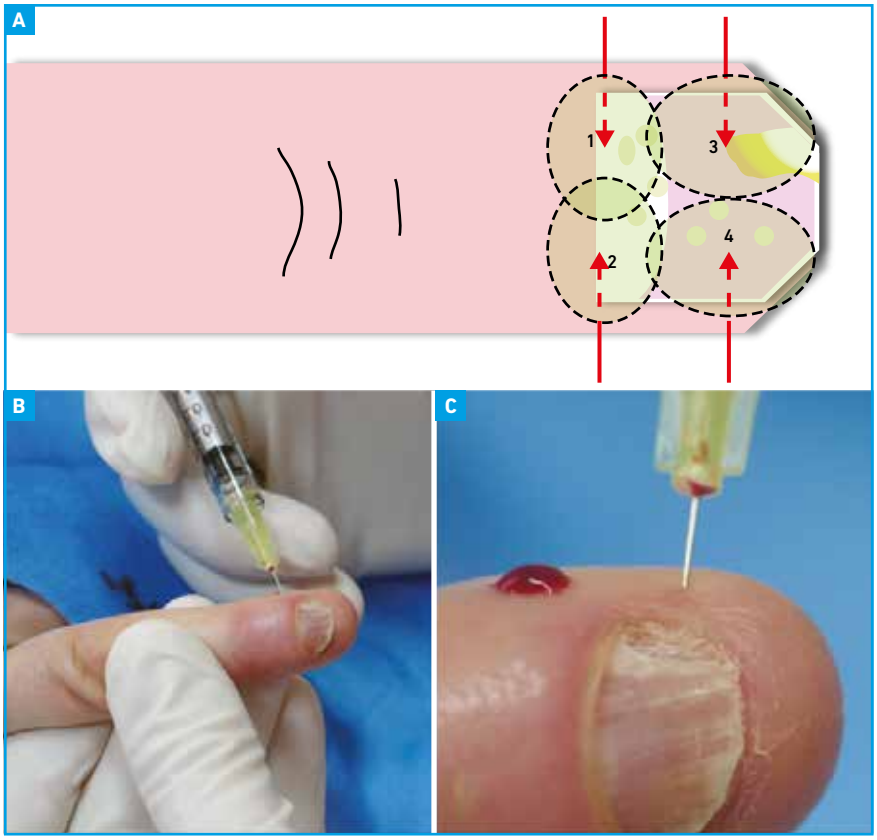

Fig. 1 : Injections intramatricielles et du lit de l'ongle. **A :** on définit classiquement 4 quadrants, 2 matriciels (1 et 2) et 2 en regard du lit de l'ongle (3 et 4). Les **flèches rouges** montrent le trajet de l'aiguille pour l'injection. **B :** injection du quadrant matriciel. **C :** injection du lit de l'ongle. Toujours utiliser une seringue vissée, de volume 1 cc et une aiguille fine (par exemple 30 G).

POINTS **FORTS**

- Le psoriasis unguéal est un facteur de risque de rhumatisme psoriasique.
- Le contrôle des facteurs externes aggravants est essentiel.
- Il faut penser à dépister et traiter une éventuelle onychomycose associée devant un cas résistant.
- Au sein de chaque catégorie de traitements (topiques, systémiques conventionnels, biologiques), les différentes molécules disponibles sont équivalentes en termes d'efficacité.

de traitement) : l'amélioration moyenne du NAPSI était d'environ 45,8 % après 52 semaines de traitement, avec 14 % des patients qui présentaient un NAPSI à 0. Une étude randomisée a comparé le méthotrexate 15 mg/sem à la ciclosporine 5 mg/kg/j [8] : la réduction moyenne du NAPSI était de 43,3 % et 37,2 % respectivement. Le méthotrexate était plus efficace sur les signes en rapport avec une atteinte de la matrice tandis que la ciclosporine était plus efficace sur les atteintes en rapport avec une atteinte du lit de l'ongle.

Une étude a également comparé l'étrétinate à la ciclosporine [9] sans trouver de différence statistiquement significative entre les 2 groupes. Une autre étude en ouvert a analysé 36 patients sous acitrétine 0,2 à 0,3 mg/kg : après 6 mois de traitement, la réduction moyenne du NAPSI était de 41 % [10].

Les traitements biologiques sont similaires en termes d'efficacité

Si l'on ne considère que l'atteinte unguéale, les différentes biothérapies actuellement disponibles en France sont comparables en termes d'efficacité. Les quelques études qui ont comparé 2 biothérapies n'ont, à ce jour, pas réussi à démontrer la supériorité d'une molécule (ixekizumab *versus* étanercept ou guselkumab *versus* adalimumab) dans cette indication. Les molécules pour lesquelles nous disposons du plus de recul et de données positives sont l'infliximab, l'adalimumab, l'étanercept et l'ustekinumab. Le secukinumab, l'ixekizumab, le guselkumab et le certolizumab, bien que plus récents, ont également démontré leur efficacité dans cette indication.

1. Les anti-TNFα (étanercept, adalimumab, infliximab, certolizumab)

De nombreuses études ont rapporté l'efficacité des anti-TNFα dans le traitement du psoriasis unguéal sans que l'on puisse les hiérarchiser en termes d'efficacité. Une étude récente randomisée *versus* placebo a montré l'efficacité de l'adalimumab dans cette indication avec une amélioration du NAPSI moyen de 56,2 % à la semaine 26 (contre 11,5 % dans le groupe placebo). Le pourcentage de patients avec une amélioration d'au moins 75 % de leur NAPSI initial était de 46,6 % à la semaine 26 contre seulement 3,4 % dans le groupe placebo.

2. Les anti-p40 (anti-IL12/23)

Dans l'étude PHOENIX 1 [11], 545 patients (71,1 %) présentaient également une atteinte unguéale. Après 24 semaines de traitement, le score NAPSI moyen était amélioré de 46,5 % sous ustekinumab 45 mg toutes les 12 semaines et d'environ 68 % après 52 semaines de traitement quelle que soit la posologie.

3. Les anti-IL17

- ***Secukinumab***

L'efficacité du secukinumab dans le psoriasis unguéal a été analysée dans l'étude TRANSFIGURE [12] : le NAPSI moyen était amélioré de 45,4 % après 16 semaines de traitement (contre 11,2 % pour le placebo) et de 63,2 % après 32 semaines de traitement.

- ***Ixekizumab***

Dans l'étude UNCOVER-3, l'ixekizumab était comparé au placebo et à l'étanercept. Après 12 semaines de traitement, on note une amélioration moyenne de 40 % du NAPSI dans le groupe ixekizumab contre seulement 28 % dans le groupe étanercept et 4,7 % dans le groupe placebo. Néanmoins, après 60 semaines de traitement, l'amélioration du NAPSI était de plus de 80 % sous étanercept et sous ixekizumab sans aucune différence statistiquement significative [13].

4. Les anti-IL23 (guselkumab)

Dans l'étude VOYAGE 1, le guselkumab était associé à une amélioration moyenne du NAPSI de 52,9 % après 24 semaines de traitement (pas de différence *versus* adalimumab, amélioration de 51,9 %). Ce pourcentage d'amélioration passait à 68 % à la semaine 48, toujours sans différence statistique avec l'adalimumab [14].

5. L'aprémilast

Une analyse en sous-groupes des études ESTEEM 1 et 2 a montré la supériorité de l'aprémilast *versus* placebo après 16 semaines de traitement [15]. Après 52 semaines de traitement, le score NAPSI était amélioré en moyenne de 60 %. Ce résultat est à interpréter avec précaution en l'absence de contrôle actif et en raison de la proportion élevée de patients ayant interrompu l'étude en cours de route.

Revues générales

Synthèse et stratégie thérapeutique

Comme précisé en introduction, l'absence d'études comparatives solides, en dehors des traitements biologiques, rend l'élaboration d'une stratégie thérapeutique difficile. Comme dans le psoriasis en plaques, les traitements devront être choisis en fonction de la sévérité, du rapport bénéfice/risque et également du coût (***fig. 2***). La présence ou l'absence d'un rhumatisme psoriasique associé sera également clé dans la décision thérapeutique.

Des recommandations internationales ont récemment été publiées [16] afin d'aider le thérapeute : les experts font la distinction entre les atteintes ≤ 3 ongles et > 3 ongles. Si ≤ 3 ongles à traiter, c'est la sémiologie qui va guider le traitement de 1re intention :
– atteinte matricielle : injections intralésionnelles de corticoïdes ;
– atteinte du lit de l'ongle : traitements topiques dermocorticoïdes ou combinaison de vitamine D topique et dermocorticoïdes ;
– atteinte mixte : injections intralésionnelles ou traitement topique.

Si > 3 ongles atteints, les experts recommandent un traitement topique et/ou un traitement systémique, dont le choix sera fonction de la sévérité de l'atteinte et des comorbidités du patient. Il est conseillé de changer de traitement systémique en l'absence de réponse positive après 6 mois de traitement. Les recommandations françaises ont proposé une hiérarchisation des traitements systémiques et biologiques :
– traitement systémique conventionnel : 1re intention : méthotrexate (grade B), 2e intention ciclosporine (grade B) ou acitrétine (grade C) ;
– traitement biologique : 1re intention : ustekinumab, adalimumab, infliximab ou aprémilast (grade B) ; 2e intention : *switch* ustekinumab pour anti-TNFα et inversement ou anti-IL17 (anti-IL23 non hiérarchisés dans ces recommandations).

Que faire en cas d'échec ?

En cas d'échec, toujours se poser les questions suivantes : les facteurs exogènes aggravants sont-ils bien contrôlés ? Existe-t-il une onychomycose associée ? Ai-je fait le bon diagnostic ? Sur ce dernier point, certaines formes sont parfois trompeuses, notamment lorsqu'il s'agit d'une onychopathie psoriasique sans atteinte cutanée. L'histologie de la tablette unguéale peut apporter des arguments en faveur du diagnostic même si non spécifiques. Si un doute existe pour un lichen unguéal, il est parfois nécessaire d'avoir recours à une biopsie latéro-longitudinale complète afin d'obtenir un diagnostic de certitude.

Conclusion

Si le traitement du psoriasis unguéal apparaît plus difficile que celui du psoriasis en plaques, il existe néanmoins de très nombreuses options thérapeutiques à la disposition du dermatologue. Dans chaque catégorie (topiques, systémiques conventionnels, biothérapie), il n'existe pas de traitement plus efficace qu'un autre. C'est donc essentiellement le profil du patient et en particulier ses comorbidités qui vont guider le choix du traitement. Mais au-delà de ces traitements, les mesures d'accompagnement et notamment le contrôle strict des facteurs exogènes aggravants permettront d'optimiser la réponse clinique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Baran R. The burden of nail psoriasis: an introduction. *Dermatology*, 2010;221 Suppl 1:1-5.
2. Amatore F, Villani AP, Tauber M *et al.* Psoriasis Research Group of the French Society of D. French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019;33:464-483.

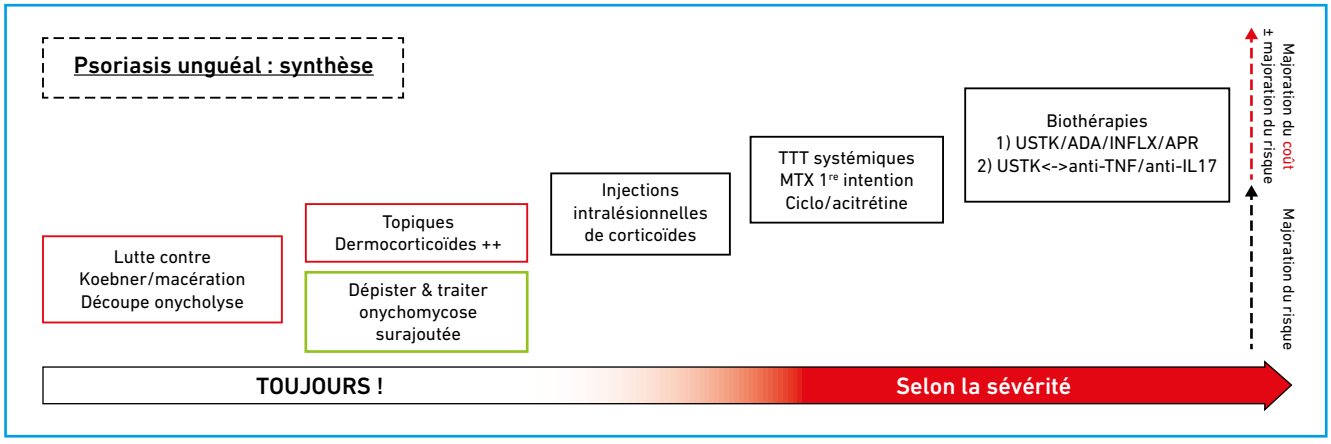

Fig. 2 : Psoriasis unguéal : synthèse des différentes options thérapeutiques. Hiérarchisation basée sur les recommandations françaises du traitement du psoriasis [2].

3. Love TJ, Gudjonsson JE, Valdimarsson H *et al.* Psoriatic arthritis and onycholysis -- results from the cross-sectional Reykjavik psoriatic arthritis study. *J Rheumatol*, 2012;39:1441-1444.
4. Zenke Y, Ohara Y, Kobayashi D *et al.* Nail findings in patients with psoriatic arthritis: A cross-sectional study with special reference to transverse grooves. *J Am Acad Dermatol*, 2017;77:863-867.
5. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP *et al.* IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR-gammat+ CD3+CD4-CD8- entheseal resident T cells. *Nat Med*, 2012;18:1069-1076.
6. Megna M, Gisonni P, Napolitano M *et al.* The effect of smartphone addiction on hand joints in psoriatic patients: an ultrasound-based study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:73-78.
7. Mittal J, Mahajan BB. Intramatricial injections for nail psoriasis: An open-label comparative study of triamcinolone, methotrexate, and cyclosporine. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2018;84:419-423.
8. Gumusel M, Ozdemir M, Mevlitoglu I *et al.* Evaluation of the efficacy of methotrexate and cyclosporine therapies on psoriatic nails: a one-blind, randomized study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011;25: 1080-1084.
9. Mahrle G, Schulze HJ, Farber L *et al.* Low-dose short-term cyclosporine *versus* etretinate in psoriasis: improvement of skin, nail, and joint involvement. *J Am Acad Dermatol*, 1995;32:78-88.
10. Tosti A, Ricotti C, Romanelli P *et al.* Evaluation of the efficacy of acitretin therapy for nail psoriasis. *Arch Dermatol*, 2009;145:269-271.
11. Rich P, Bourcier M, Sofen H *et al.* Ustekinumab improves nail disease in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from PHOENIX 1. *Br J Dermatol*, 2014;170:398-407.
12. Reich K, Sullivan J, Arenberger P *et al.* Effect of secukinumab on the clinical activity and disease burden of nail psoriasis: 32-week results from the randomized placebo-controlled TRANSFIGURE trial. *Br J Dermatol*, 2018. 10.1111/bjd.17351. [Epub ahead of print]
13. van de Kerkhof P, Guenther L, Gottlieb AB *et al.* Ixekizumab treatment improves fingernail psoriasis in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the randomized, controlled and open-label phases of UNCOVER-3. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017;31:477-482.
14. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE *et al.* Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol*, 2017;76:405-417.
15. Rich P, Gooderham M, Bachelez H *et al.* Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with difficult-to-treat nail and scalp psoriasis: Results of 2 phase III randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and ESTEEM 2). *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:134-142.
16. Rigopoulos D, Baran R, Chiheb S *et al.* Recommendations for the definition, evaluation, and treatment of nail psoriasis in adult patients with no or mild skin psoriasis: a dermatologist and nail expert group consensus. *J Am Acad Dermatol*, 2019;81:228-240.

A. Villani a déclaré être consultant pour Bailleul, GSK, Novartis, Janssen.
D. Jullien a déclaré être consultant pour AbbVie, Celgene, Eli Lilly, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer, Sandoz, Medac.