

## L'Année thérapeutique

# Quoi de neuf en pathologie unguéale ?



I. MOULONGUET<sup>1</sup>, R. ENCAOUA<sup>1</sup>,  
R. BARAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Cabinet de Dermatologie, PARIS.

<sup>2</sup> Centre de diagnostic et traitement des maladies des ongles, CANNES.

Les résumés des articles qui vous sont présentés sont issus des publications dans les revues indexées dans *PubMed* sur l'année 2023.

### Confirmation de l'amélioration du psoriasis unguéal par un anti-IL17 chez les patients présentant une atteinte unguéale à l'inclusion

L'un des objectifs de ce travail (actualisé et présenté à AAD 2024) était de rapporter l'efficacité du bimekizumab anticorps monoclonal contre l'IL17A et l'IL17F (cytokines pro-inflammatoires surexprimées dans le psoriasis) à 1 an dans la disparition du psoriasis unguéal chez les patients avec un rhumatisme psoriasique actif et qui présentaient une atteinte unguéale à l'inclusion. Les études BE COMPLETE et BE OPTIMAL [1, 2] ont évalué le bimekizu-

mab 160 mg toutes les 4 semaines chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique. Les deux études étaient contrôlées contre placebo jusqu'à la semaine 16, puis les patients traités par placebo ont reçu du bimekizumab.

Chez les patients présentant une atteinte unguéale à l'inclusion (mNAPSI > 0), les données ont montré une amélioration moyenne plus importante du score mNAPSI par rapport à l'inclusion avec le bimekizumab vs placebo à S16. Ce même score a continué à s'améliorer à S52 par rapport à l'inclusion chez les patients sous bimekizumab et après switch du placebo au bimekizumab. Par ailleurs, 38,5 % des patients traités par bimekizumab vs 17,2 % des patients sous placebo ont rapporté une disparition complète du psoriasis unguéal à S16 (mNAPSI = 0). Les réponses ont continué à s'améliorer à 1 an : 66,3 % des patients sous bimekizumab et 67,8 % des patients après switch du placebo au bimekizumab ont rapporté une disparition complète du psoriasis unguéal.

### Histopathologie de l'unité unguéale

L'évaluation histopathologique de l'unité unguéale est un élément essentiel au diagnostic des différentes pathologies. Cette revue [3] met en évidence les récentes mises à jour de l'histopathologie de l'unité unguéale et discute la littérature couvrant un large éventail des anomalies de l'ongle, y compris le mélanome/les lésions mélanocytaires, le carcinome épidermoïde, l'onychomatricome, l'onychopapillome, l'onychomycose, le lichen plan et les autres affections inflammatoires.

### Cas clinique d'un kératoacanthome unguéal avec des caractéristiques de régression

Le kératoacanthome unguéal (KAU) est une tumeur peu fréquente. Différent du kératoacanthome d'autres parties de la peau, le KAU régresse rarement et se développe de manière agressive avec une réaction d'ostéolyse de la phalange sous-jacente. Les cas rapportés présentant des caractéristiques de régression sont exceptionnels. Par ailleurs, les dermatopathologistes, experts en pathologie unguéale, déclarent avoir vu très peu de cas de régression. Cet article [4] rapporte le cas d'un homme de 77 ans présentant une lésion sous-unguéale douloureuse au majeur de la main droite. La radiographie a montré des signes d'érosion de la phalange distale sous-jacente. Le patient inquiet de cette tumeur a préféré une amputation de la phalange distale à un traitement conservateur. L'examen histopathologique a révélé un KAU présentant des caractéristiques de régression.

### Localisation peu habituelle d'un onychomatricome

L'onychomatricome est une tumeur bénigne rare de l'ongle, caractérisée par des projections en forme de doigt qui envahissent la matrice unguéale. Les femmes de type caucasien sont les plus souvent touchées. Les auteurs ont présenté [5] le cas d'un homme de 40 ans présentant un onychomatricome situé sur le 4<sup>e</sup> orteil, initialement traité comme une onychomycose. Cet article résume les caractéristiques cliniques de cette tumeur bénigne et présente une belle iconographie pré- et per-opératoire.

## I L'Année thérapeutique

Par ailleurs, il nous rappelle qu'elle a été décrite pour la première fois en 1992 par les Prs Baran et Kint.

### Mélanonychie induite par l'hydroxyurée

L'hydroxyurée (HU) est un cytostatique utilisé dans le traitement des troubles myéloprolifératifs qui peut provoquer des effets indésirables cutanéomuqueux, notamment une hyperpigmentation, des éruptions lichénoïdes, une alopecie et des ulcères de jambe. Cependant, l'apparition concomitante d'une mélanonychie transverse avec des bandes d'hyperpigmentation linéaires homogènes au cours d'un traitement prolongé par HU est relativement rare, avec seulement six cas signalés dans la littérature. L'article rapporte le cas d'une femme de 61 ans qui a développé une hyperpigmentation linéaire homogène et une mélanonychie transversale concomitante 6 mois après le début de l'HU pour thrombocytose.

Cette présentation clinique atypique [6] peut poser un défi diagnostique des mélanonychies et passe en revue les diagnostics différentiels : le mélanome, le carcinome épidermoïde pigmenté, l'hématome sous-unguéal, le nævus, la prédisposition ethnique, l'onychomycose nigricans et l'hyperpigmentation induite par d'autres médicaments.

### Les moisissures responsables d'onychomycose sont de plus en plus fréquentes

L'onychomycose est une infection courante et représente une partie importante des maladies des ongles. Elle est généralement causée par des dermatophytes et des levures, bien qu'elle soit également associée à des champignons filamenteux non dermatophytes (NDFP). Récemment, l'incidence des onychomycoses causées par les NDFP a augmenté, ce qui représente 2 à 12 % de toutes les infections fongiques des ongles.

*Cladosporium sp.*, un champignon dématé, est l'un des plus cosmopolites et serait abondant dans l'atmosphère. Sa couleur sombre, due au pigment mélanique de sa paroi cellulaire, est considérée comme un facteur de virulence. *Cladosporium halotolerans* a rarement été décrit comme agent pathogène. La mélanine est reconnue comme un facteur de virulence. Cela va de sa capacité à favoriser les maladies et sa capacité à prolonger sa vie et à s'adapter à plusieurs régions, le rendant stable et résistant. En raison du nombre croissant de patients immunodéprimés, de nombreuses espèces fongiques initialement considérées comme des contaminants sont désormais considérées comme des agents mycotiques pathogènes et peuvent également affecter les patients immunocompétents [7].

### Amyloïdome de l'appareil unguéal

L'atteinte unguéale est rare au cours de l'amylose et peut s'observer dans deux situations différentes : au cours d'une amylose systémique AL et en cas d'amylose nodulaire localisée à l'ongle ou amyloïdome. Deux articles récents [8, 9] ont rapporté trois cas d'amyloïdome de l'appareil unguéal, sous la forme d'un nodule rosé ou jaunâtre, de 7 à 10 mm de diamètre, siégeant sur le lit distal d'un orteil soulevant la tablette avec onycholyse. Dans ces trois cas, le diagnostic a été posé sur l'histologie, montrant un dépôt nodulaire d'amylose occupant tout le derme, s'étendant dans l'hypoderme, associé à un infiltrat lympho-plasmocytaire de densité modérée. Deux de ces cas correspondaient à une amylose AL. Le traitement a été chirurgical sans récurrence après excision. Le bilan initial était négatif. L'amyloïdome AL est en général d'évolution indolente mais une surveillance au long cours est nécessaire pour surveiller l'absence de récurrence, de progression vers un lymphome de la zone marginale ou vers une amylose systémique.

### Goutte et appareil unguéal

L'atteinte de l'appareil unguéal dans la goutte est exceptionnelle avec cinq cas rapportés dans la littérature. Cet article [10] décrit deux cas de tophi goutteux de l'appareil unguéal, l'un d'entre eux étant révélateur de la maladie. Les tophi goutteux réalisent des papules ou des nodules hyperkératosiques péri-unguéraux avec parfois élimination d'un matériel crayeux. L'existence de tophi à distance, les antécédents de goutte en rendent souvent le diagnostic facile mais ces localisations peuvent être révélatrices. Parfois, l'aspect peut être trompeur avec histologiquement une hyperplasie épithéliale marquée, pseudo-carcinomateuse pouvant prêter à confusion avec un carcinome épidermoïde comme dans un des cas rapportés dans cet article, où c'est l'exploration chirurgicale qui a permis le diagnostic de goutte, la biopsie initiale ayant suspecté un carcinome épidermoïde.

### Érythème pigmenté fixe au fluconazole

Cet article [11] rapporte un cas d'érythème pigmenté fixe (EPF) se manifestant par une lésion érythémateuse, prurigineuse de la face palmaire de l'annulaire gauche, survenant 24 heures après la prise d'une dose unique de 150 mg de fluconazole pour une candidose vaginale. Les diagnostics de cellulite du doigt traitée par doxycycline et de panaris herpétique traité par valacyclovir ont été portés lors des deux poussées précédentes. Lors de l'épisode relaté dans ce cas clinique, il s'agissait, là encore, d'une lésion érythémateuse prurigineuse avec une bulle en voie d'éviction et on notait une dépression transversale dans la partie médiane de la tablette (ligne de Beau). La biopsie du doigt trouvait des altérations vacuolaires de la basale avec un infiltrat lymphocytaire dermique superficiel, tout à fait en accord avec un EPF. Le développement des lignes de Beau coïncidait avec la prise de fluconazole, témoi-

## I L'Année thérapeutique

gnant de l'atteinte matricielle de cet EPF secondaire à l'utilisation récurrente du fluconazole. Cette localisation d'un EPV avec lignes de Beau est à connaître, pour éviter une errance diagnostique, des traitements inutiles et permettre d'éviter les récurrences en arrêtant le médicament inducteur.

### Mélanonychies transversales après traitement par inhibiteur de la tyrosine kinase

La mélanonychie transversale est caractérisée par la présence de bandes pigmentées grises à noires horizontales, traversant la tablette. Les causes de cette affection rares sont variées mais il s'agit souvent d'un effet secondaire médicamenteux : infliximab, antipaludéens de synthèse, zidovudine, minocycline, chimiothérapie (bléomycine, pémétréxed, dacarbazine, vincristine, hydroxyurée). D'autres causes comme la radiothérapie, l'électronthérapie, la PUVA thérapie ou le melanotan ont été rapportées. Ce cas clinique [12] décrit la survenue de mélanonychies transversales des dix doigts chez un homme traité par un inhibiteur de tyrosine kinase (dasatinib) pour une LMC depuis 1 an et demi. Le mécanisme de la mélanonychie transversale, encore mal connu, est discuté par les auteurs : toxicité directe sur la matrice de l'ongle responsable d'une altération de la fonction des mélanocytes ? Stimulation des mélanocytes de la matrice unguéale ?

### Lupus érythémateux chronique et appareil unguéal

Le lupus érythémateux chronique (LEC) de l'appareil unguéal est rare avec des lésions chroniques et destructrices, provoquant une atrophie dont le type dépend de la zone touchée : des lésions péri-unguéales peuvent affecter la matrice de l'ongle, avec des modifications de la tablette qui peuvent aller de légères stries à un amincissement pro-

gressif de l'ongle ou à de graves dystrophies. L'atteinte du lit de l'ongle est très rare et provoque une onycholyse. Ce cas clinique [13] rapporte un carcinome épidermoïde destructeur de l'ongle chez une patiente afro-brésilienne de 65 ans atteinte de LEC avec des lésions cutanées typiques des oreilles et du cuir chevelu. L'examen clinique mettait en évidence des lésions rondes verruqueuses ou atrophiques de la face palmaire des doigts. Les ongles des dix doigts étaient le siège de striations, les cuticules étaient hyperkératosiques et la peau péri-unguéale était érythémateuse avec des zones d'atrophie et dépigmentation. Il existait une tumeur friable et hyperkératosique du pouce droit provoquant une onycholyse et une destruction de la tablette. La survenue d'un carcinome épidermoïde est classique dans le LEC mais jusqu'ici aucune localisation à l'appareil unguéal n'a été rapportée.

### ■ Signe de Hutchinson

Une étude rétrospective a évalué les caractéristiques histopathologiques du signe de Hutchinson chez douze patients atteints de mélanome *in situ* de l'appareil unguéal [14] avec biopsie du signe de Hutchinson et de la matrice. Dans 10/12 cas, il existait, sur la biopsie du signe de Hutchinson, une augmentation significative du nombre de mélanocytes qui comportaient des atypies. Dans deux cas cependant, les modifications étaient plus discrètes. Les auteurs soulignent l'intérêt de la biopsie du signe de Hutchinson à visée diagnostique. Des experts commentent cet article, en rappelant que la biopsie matricielle est le gold standard pour le diagnostic de mélanome unguéal et qu'elle est, à quelques rares exceptions près, indispensable au diagnostic [15]. Si une biopsie du signe de Hutchinson est pratiquée pour une suspicion de mélanome, elle doit être accompagnée de renseignements cliniques adéquats avec des photos et nécessite une collaboration étroite



Fig. 1A : Mélanome du médium avec signe de Hutchinson chez un homme de 67 ans : la pigmentation des tissus péri-unguéaux est plus discrète.

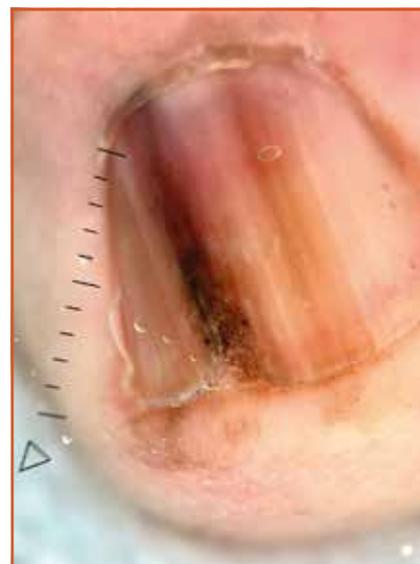


Fig. 1B : Aspect dermoscopique de la tablette avec lignes pigmentées, irrégulières de taille inégale évoquant un mélanome. Le signe de Hutchinson est bien visible avec un fond brun du repli sus-unguéal, de la cuticule et de l'hyponychium. Coll. Dr B. Ovtchinnikoff.

entre le dermatologue et le dermatopathologiste pour permettre un diagnostic approprié [15] (fig. 1A et 1B).

### Intérêt du clipping pour le diagnostic de mélanome de l'appareil unguéal

La technique de *clipping*, souvent utilisée pour le diagnostic d'onychomycose, de psoriasis ou plus rarement d'onycho-

matricome, peut révéler un mélanome de l'adulte en mettant en évidence des cellules mélanocytaires s'éliminant dans la tablette. Cependant, cet aspect peut être observé dans des nævus de l'enfant sans porter à préjudice. Dans cet article [16], les auteurs rapportent un cas d'une patiente ayant une lésion très suspecte de mélanome de l'appareil unguéal du pouce, refusant initialement la biopsie matricielle en raison du risque de séquelles dystrophiques. Le *clipping* a trouvé une pigmentation mélanique de la tablette et des débris de mélanocytes conduisant à la biopsie matricielle, qui a permis d'objectiver un mélanome *in situ*. Les auteurs proposent cette technique dans la routine d'évaluation diagnostique et thérapeutique d'une mélanonychie, afin de trier les patients nécessitant une biopsie urgente si ces résidus de mélanocytes sont mis en évidence dans le *clipping*. Cet article est intéressant, cependant, la biopsie matricielle reste le *gold standard* du diagnostic de mélanome. De plus, la présence de ces résidus de mélanocytes (*remnants*) doit être corrélée aux données cliniques et leur absence n'exclut pas le diagnostic de mélanome.

### ■ Maladie de Kaposi

Les localisations cutanées de la maladie de Kaposi sont exceptionnelles. Cet article [17] rapporte un cas se présentant

sous la forme d'un nodule hyperkératosique à base violacée qui soulève la tablette d'un orteil sans autre localisation cutanée ou viscérale. C'est l'histologie qui a permis de porter le diagnostic trouvant une prolifération vasculaire atypique HHV8+ avec des hémorragies et un infiltrat comportant des plasmocytes. L'atteinte des doigts est moins fréquente que celle des orteils, elle est exclusivement rencontrée au cours des Kaposi HIV+. L'atteinte des orteils plus fréquente, concerne aussi les Kaposi méditerranéens qui affectent d'ailleurs plus volontiers les membres inférieurs comme dans cette observation.

### ■ Onychopapillome (OP) atypique

Le premier cas d'onychopapillome (OP) malin a été décrit par E. Haneke en 2021, chez un homme de 58 ans qui consultait pour une érythronychie longitudinale du pouce droit, présente depuis plusieurs années. La lésion ne s'était pas modifiée mais était devenue douloureuse depuis quelques mois, ce qui avait motivé son exérèse.

À la suite de ce premier cas, trois nouveaux OP atypiques/malins ont été rapportés [18], après relecture histologique d'une série de 88 cas d'OP. Il s'agissait d'une érythronychie et de deux mélano-

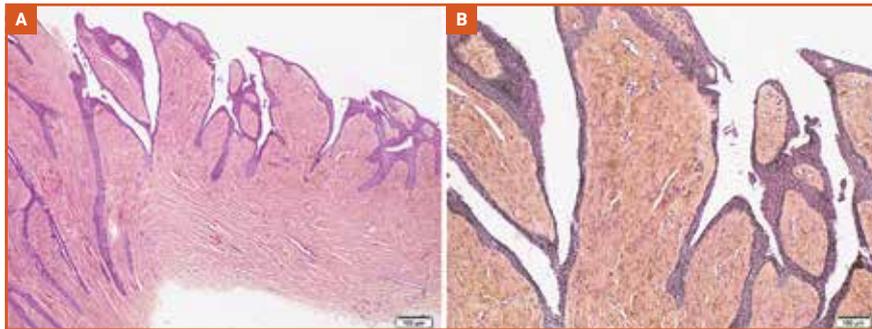
nychies avec une fissure et un foyer d'hyperkératose distale suggérant cliniquement le diagnostic d'OP chez les trois patients. Ces lésions sont-elles réellement des OP malins ou seulement des OP atypiques et quel est leur pronostic? Un des trois cas a récidivé malgré une exérèse initiale complète. Cependant, aucun des quatre cas rapportés à ce jour n'a entraîné d'invasion dermique, osseuse ou de métastase. Le terme d'OP atypique semble préférable à celui d'OP malin. Il est difficile de savoir s'il s'agissait d'une dégénérescence d'un OP pré existant ou d'emblée d'un OP malin. Ces observations d'OP atypique/malin soulignent la nécessité d'une surveillance clinique des OP et d'une ablation en cas d'évolutivité.

La tendance actuelle est d'opérer, d'une part les OP qui gênent les patients et d'autre part les OP pigmentés qui peuvent prêter à confusion avec une lésion mélanocytaire ou une maladie de Bowen. Deux de ces OP atypiques/malins se présentaient comme des mélanonychies, ce qui tend à conforter cette attitude de pratiquer l'exérèse des OP pigmentés et des OP qui se modifient cliniquement. Sur le plan histopathologique, la présence d'atypies dans une lésion ayant un aspect clinique et architectural d'OP doit inciter à effectuer une étude en immunohistochimie par la P53 et le Ki67 afin de voir s'il s'agit d'un OP atypique (**fig. 2A, 2B et 2C**).



**Fig. 2. A :** Onychopapillome malin : mélanonychie longitudinale débutant sous le repli proximal, avec onycholyse distale. Coll. Pr B. Richert. **B :** Onychopapillome malin : mélanonychie longitudinale à bords flous avec onycholyse distale. Coll. Pr B. Richert. **C :** Érythronychie longitudinale avec onycholyse distale. Coll. Pr B. Richert.

## L'Année thérapeutique



**Fig. 3A et 3B :** Onychomatricome, travées matricielles s'invaginant dans un stroma siège d'une prolifération de cellules fusiformes. La perte de RB1 dans le contingent matriciel, récemment découverte, classe l'onychomatricome comme une tumeur mésenchymateuse avec hyperplasie matricielle réactionnelle et non plus comme une tumeur fibro-épithéliale.

### Onychomatricome, une tumeur conjonctive

Deux études [19, 20] rapportent la perte de RB1 observée dans le contingent mésenchymateux de l'onychomatricome (OM) et non dans le contingent épithélial, suggérant que la composante matricielle de l'OM est secondaire à la prolifération mésenchymateuse et que l'OM doit être rattaché au groupe des tumeurs avec délétion de RB1 et ne doit plus être considéré comme une tumeur fibro-épithéliale (**fig. 3A et 3B**).

Nous remercions le Pr Bertrand Richert et le Dr Bernadette Ovtchinnikoff pour le partage photographique.

### BIBLIOGRAPHIE

- MEROLA JF, LANDEWÉ R, MCINNÉS IB *et al.* Bimekizumab in patients with active psoriatic arthritis and previous inadequate response or intolerance to tumour necrosis factor- $\alpha$  inhibitors: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (BE COMPLETE). *Lancet*, 2023;401:38-48.
- MCINNÉS IB, ASAHINA A, COATES LC *et al.* Bimekizumab in patients with psoriatic arthritis, naive to biologic treatment: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (BE OPTIMAL). *Lancet*, 2023;401:25-37.
- GODSE R, RODRIGUEZ O, OMUETI AYOADE K *et al.* Update on nail unit histopathology. *Hum Pathol*, 2023;140:214-232.
- FERNANDEZ FLORES A, GARCIA-PAINO L, SANTOS PERON A *et al.* Ungual Keratoacanthoma With Features of Regression. *Am J Dermatopathol*, 2023;45:113-116.
- ANTUNES-DUARTE S, FRAGA A, SOARES-DE-ALMEIDA L. Onychomatricoma on the fourth toenail: A rare tumor in a rare localization. *Indian J Dermatol, Venereol Leprol*, 2023;89:408-410.
- BUONTEMPO MG, CHAUDHRY ZS, RAVAL RS *et al.* Hydroxyurea-induced melanonychia. *JAAD Case Reports*, 2023; 42:91-94.
- SANTANA GN, GLAUCE MARTINS NEFF C, PETRI V *et al.* A peculiar case of onychomycosis caused by *Cladosporium halotolerans*. *Einstein (São Paulo)*, 2023;21:eRC0326.
- CHENG YJ, LI Y, LIM KH, OH CC. Dermatoscope of primary localized cutaneous nodular amyloidosis on hallux nail bed. *JAAD Case Rep*, 2022;27:46-48.
- BONITO F, KOLIVRAS A, SASS U *et al.* Nail Amyloidoma: Two Case Reports of a New Entity. *Skin Appendage Disord*, 2023;9:216-220.
- HU JZ, JELINEK NJ, HINSHAW MA. Gout affecting the nail unit: report of 2 cases and literature review. *Skin and Appendage Disord*, 2024;10:99-103.
- HERNANDEZ LE, JADOO A, MORRISON B. Recurrent fluconazole-induced fixed drug eruption of the digit with nail matrix involvement: a case report and review of the literature. *Skin Appendage Disord*, 2023;9:457-460.
- TYAGI M, GAURAV V, KAUR J. Dasatinib-Induced Transverse Melanonychia. *Skin Appendage Disord*, 2023;9:449-452.
- YENDO TM, GABBI TVB, NICO MMS. Squamous cell carcinoma arising in discoid lupus erythematosus of the nail unit. *Skin Appendage Disord*, 2023;9: 221-223.
- OH SJ, LEE J, PARK S *et al.* Hutchinson sign: biopsy may assist in diagnosis of subungual melanoma in situ. *Dermatol Surg*, 2022;48:28-31.
- RUBIN AI, RICHERT B, HANEKE E. Commentary on Hutchinson sign: biopsy may assist in diagnosis of subungual melanoma in situ. *Dermatol Surg*, 2022;48:32-33.
- RODRIGUEZ O, ELENITSAS R, JIANG AJ *et al.* A call for nail clipping histopathology to become an essential component of the routine evaluation of melanonychia: benefitting patients as a triage and surgical planning maneuver. *J Cutan Pathol*, 2023;50:279-283.
- KRYGIER J, SASS U, MEIERS I *et al.* Kaposi sarcoma of the nail unit: a case report and review of the literature. *Skin Appendage Disord*, 2023;9:465-469.
- ANDRÉ J, EWBANK A, MOULONGUET I *et al.* Three atypical/malignant onychopapillomas in a 52-case series with immunohistochemical study. *J Cutan Pathol*, 2024;51:239-245.
- PERRIN C, PEDEUTOUR F, COUTTS M *et al.* Onychomatricoma: a clinicopathological, immunohistochemical, and molecular study of 10 cases highlighting recurrent RB1 deletion and the potential diagnostic value of LEF-1. *Histopathology*, 2023;82:767-778.
- LIU Y, ZOU D, HUANG Q *et al.* RB1 loss in the mesenchymal component of onychomatricoma. *J Cutan Pathol*, 2023;50:1094-1098.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.