



Article scientifique

Article

2021

Published version

Open Access

This is the published version of the publication, made available in accordance with the publisher's policy.

Cellulite non infectieuse à connaître: le syndrome de Wells

Alvarez Martinez, David; Laffitte, Emmanuel Alexis

How to cite

ALVAREZ MARTINEZ, David, LAFFITTE, Emmanuel Alexis. Cellulite non infectieuse à connaître: le syndrome de Wells. In: Revue médicale suisse, 2021, vol. 17, n° 732, p. 610–614.

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:159806>

Cellulite non infectieuse à connaître: le syndrome de Wells

Dr DAVID ALVAREZ MARTINEZ^a et Dr EMMANUEL LAFFITTE^a

Rev Med Suisse 2021; 17: 610-4

Le syndrome de Wells est une dermatose éosinophilique rare qui se présente sous forme de plaques inflammatoires d'apparition brutale, souvent prurigineuses, généralement sans signes généraux. Une hyperéosinophilie sanguine est souvent présente et, en histopathologie, un infiltrat éosinophilique avec des images «en flammèche» est retrouvé. Il existe de nombreux facteurs déclenchants et maladies associées. La physiopathologie est inconnue, certains auteurs parlent d'une hypersensibilité retardée (réaction de type IV) sur un terrain prédisposé avec un déséquilibre TH1/TH2 et des cellules TH2 sécrétant de l'interleukine-5, qui stimulerait la dégranulation des éosinophiles. Le but de cet article est de faire le point sur cette pathologie rare, le principal diagnostic différentiel étant une cellulite d'origine infectieuse.

A non-infectious cellulitis to know: Wells' syndrome

Wells' syndrome is a rare inflammatory eosinophilic dermatosis. It typically appears as a sudden-onset of one or multiple inflammatory plaques associated with a pruritus. General symptoms are rare. There is often blood eosinophilia and a marked dermal eosinophilic infiltrate with flame figures on skin biopsy. Numerous trigger factors and associated diseases are described. The etiology is unclear. Most experts believe it to be a type IV hypersensitivity reaction in predisposed individuals with an imbalance TH1/TH2 cells. Circulating TH2 cells may be implicated by producing IL-5 which stimulates eosinophils' degranulation. The aim of this article is to review the diagnostic and therapeutic options of this pathology knowing that the main differential diagnosis is cellulitis of infectious origin.

INTRODUCTION

Le syndrome de Wells (SW), aussi appelé cellulite à éosinophiles, est une dermatite inflammatoire rare et décrite pour la première fois par George Wells en 1971,¹ qui fait partie des dermatoses éosinophiliques. Il n'y a pas de prédilection de sexe, ni ethnique. Elle touche principalement l'adulte, mais des cas ont été rapportés dans la population pédiatrique.²

Le SW pose des difficultés diagnostiques et est souvent, à tort, pris pour une infection cutanée. L'histoire clinique et l'histologie sont primordiales. Cette dernière est typique, avec des images dites «en flammèche» mais n'est pas pathognomonique de cette dermatose. L'éruption cutanée, sous forme d'une ou de plusieurs plaques inflammatoires, est brutale et prurigineuse. Les symptômes généraux sont rares. Le bilan biologique retrouve souvent une hyperéosinophilie. Nous allons illustrer cette pathologie par deux cas cliniques.

^aService de dermatologie et vénéréologie, Département de médecine, HUG, 1211 Genève 14
david.alvarezmartinez@hcuge.ch | emmanuel.laffitte@hcuge.ch

CAS CLINIQUE N° 1

Une patiente de 85 ans, connue pour une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non traitée étant donné l'absence de symptômes, consulte pour une plaque érythémateuse prurigineuse de la main gauche (figure 1). L'examen clinique révèle également une bulle sur le 4^e doigt. La patiente rapporte avoir été piquée par des insectes les jours précédant l'éruption. Le bilan biologique montre une leucocytose sanguine à 19,8 G/l, connue dans le cadre de sa LLC, avec une hyperéosinophilie à 1,2 G/l ainsi qu'une CRP dans la norme. L'histologie d'une biopsie cutanée de la plaque de la main met en évidence un infiltrat inflammatoire riche en éosinophiles et un aspect en flammèche. Le diagnostic de SW après piqûre d'insecte chez une patiente avec une LLC est alors retenu. L'évolution clinique et biologique est favorable sous dermocorticoïdes de classe IV.

CAS CLINIQUE N° 2

Un patient de 42 ans, originaire du Cameroun et en Suisse depuis 10 ans, développe un œdème inflammatoire de l'avant-bras droit avec des décollements bulleux (figure 2). Il n'a pas de symptômes généraux. Il rapporte un récent voyage au Cameroun. Le bilan biologique met en évidence une hyperéosinophilie sanguine à 3,4 G/l, une CRP à 8 mg/l et des immunoglobulines E (IgE) à 3033 UI/ml. Les sérologies parasitaires reviennent positives pour la filariose (onchocercose due à *Onchocerca volvulus*). Par ailleurs, l'examen parasitologique des selles et la recherche de microfilarémie nuit et jour se révèlent négatifs. L'histologie d'une biopsie cutanée montre un infiltrat éosinophilique avec un aspect en flammèche. Un SW associé à une filariose est retenu, qui évolue favorablement après application de dermocorticoïdes et un traitement systémique par une dose unique de 0,2 mg/kg d'ivermectine, sans oublier la prévention par corticothérapie orale d'une éventuelle réaction de Mazzotti.

PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie du SW reste encore inconnue. Cela semble être une pathologie réactionnelle à un processus interne. La plupart des auteurs sont en faveur d'un phénomène d'hypersensibilité retardée (réaction de type IV) à des stimuli endogènes et exogènes sur un terrain prédisposé avec un déséquilibre TH1/TH2.

FIG 1	Plaque érythémateuse de la main gauche et bulle sur le 4^e doigt
--------------	---



FIG 2	Placard inflammatoire de l'avant-bras droit avec plusieurs bulles
--------------	--



Dernièrement, il a été découvert que l'interleukine-5 (IL-5) exerce un effet chimiotactique activateur sur la survie des éosinophiles.² Cette interleukine semble être augmentée chez les patients avec un SW.³ Il se pourrait qu'un clone circulant TH2 CD4⁺ CD7⁻ à tropisme cutané et sécrétant de l'IL-5 soit responsable de l'enclenchement de la cascade des effets précédemment mentionnés.²

PRÉSENTATION CLINIQUE

L'éruption cutanée débute de façon brutale. Il s'agit d'une ou de plusieurs plaques érythémateuses, chaudes infiltrées et prurigineuses. Elles peuvent prendre un aspect urticarien, de peau d'orange ou annulaire. On peut observer le développement de phlyctènes et des bulles. Les lésions cutanées siègent sur les extrémités, le tronc ou le visage. Les lésions involuent sous forme d'une induration similaire à la morphée, qui régresse sans cicatrice résiduelle (figures 3 et 4). Il n'y a quasi jamais de symptômes généraux à l'exception d'une légère fièvre.

FIG 3	Plaques érythémateuses et papules érythémateuses folliculaires
--------------	---

Chez un patient avec un mycosis fongioïde folliculaire.



FIG 4	Nombreuses papules érythémateuses confluentes en plaques
--------------	---

Chez une patiente sans contexte particulier.



DIAGNOSTIC

L'anamnèse, le bilan sanguin et histologique contribuent à poser le diagnostic de SW. Des critères diagnostiques sont mentionnés dans le **tableau 1**.

Le bilan sanguin montre une hyperéosinophilie. Parfois, une hyperglobulinémie de type IgE est présente. L'histopathologie met en évidence un œdème dermique avec un infiltrat éosinophilique formant des images «en flammèche». Il s'agit de fibres de collagène entourées de granules éosinophiles et de cellules inflammatoires (effet cytotoxique). Ces images ne sont pas pathognomoniques, car elles peuvent être retrouvées dans des biopsies cutanées de piqûres d'insectes, d'eczéma, de prurigo, de pemphigoïde bulleuse, de granulomatose

éosinophilique avec polyangéite (syndrome de Churg-Strauss) ou encore d'infections parasitaires. De plus, elles peuvent être absentes selon le stade des lésions. On n'observe pas d'image de vasculite dans ce syndrome.^{2,4}

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le diagnostic différentiel s'ouvre principalement entre la dermohypodermite d'origine infectieuse et les autres dermatoses éosinophiliques telles que la fasciite à éosinophiles (syndrome de Shulman), la granulomatose éosinophilique avec polyangéite ou le syndrome hyperéosinophilique.⁵ Le SW peut également se confondre avec un syndrome de Sweet, une urticaire, un érythème migrant, un granulome annulaire, un *erythema elevatum diutinum* et, si l'aspect est bulleux, également avec une pemphigoïde bulleuse.^{2,4}

FACTEURS DÉCLENCHANTS ET MALADIES PRÉDISPOSANTES/ASSOCIÉES

De nombreux facteurs déclenchants ont été décrits: piqûres d'insectes,⁶ cryothérapie, prise médicamenteuse (antibiotiques (pénicillines), aspirine, anti-inflammatoires non stéroïdiens, diurétiques thiazidiques, antihypertenseurs, hormones thyroïdiennes, agents biologiques (adalimumab, infliximab et ustékinumab), vaccins contenant du thiomersal,⁷ etc.), infections bactérienne (*Mycoplasma pneumoniae*...⁸), fongique (*Trichophyton rubrum*...⁹), virale (Coxsackievirus A6,¹⁰ herpès et varicella zoster, oreillons, parvovirus B19 chez les enfants, etc.) ou parasitaire (filariose, ascaris, *Toxocara canis*, giardia,¹¹ etc.).⁴ Un cas d'insuffisance surrénalienne a été rapporté.¹²

Le SW a également été rapporté en association à d'autres maladies à éosinophiles (panniculite à éosinophiles, fasciite de Shulman, granulomatose éosinophilique avec polyangéite, etc.).²

Plusieurs cas ont été signalés en association à des néoplasies (hémopathies ou tumeurs solides). Il est plus fréquent de trouver des hémopathies telles qu'une leucémie myéloïde chronique, une LLC ou des lymphomes non hodgkiniens.⁴ Cela impose un suivi biologique pour ces patients. Cela est illustré dans le premier cas clinique décrit chez lequel nous retrouvons la classique hypersensibilité aux piqûres d'insectes des patients atteints d'une LLC. Dans les rares cas associés à des tumeurs solides, il s'agit d'un cancer épidermoïde bronchique ou anal, d'un carcinome nasopharyngé, d'un adénocarcinome colique ou d'un carcinome rénal.¹³

Pour terminer, quelques cas de rectocolite ulcéro-hémorragique ont été décrits.¹⁴ Le traitement de la maladie intestinale a permis la régression de la pathologie cutanée.

Le **tableau 2** fournit une liste non exhaustive des facteurs déclenchants et des maladies prédisposantes ou associées.

PRISE EN CHARGE

La prise en charge se base principalement sur des séries de cas ou des rapports de cas. À notre connaissance, aucun essai

	TABLEAU 1	Critères diagnostiques du syndrome de Wells	
Critères majeurs (au minimum 2)			
<ul style="list-style-type: none"> • Clinique compatible • Évolution clinique par poussées • Exclusion de maladies systémiques • Histopathologie: infiltrat éosinophilique, sans signes de vasculite 			
Critères mineurs (au minimum 1)			
<ul style="list-style-type: none"> • Histopathologie: images «en flammèche» • Histopathologie: changement granulomateux • Hyperéosinophilie sanguine jusqu'à 1500/μl • Facteur déclenchant identifié 			

(Adapté de réf. 2).

	TABLEAU 2	Facteurs déclenchants et maladies prédisposantes/associées	
--	------------------	---	--

Liste non exhaustive.

Causes	Exemples
Paranéoplasiques	Hémopathies (leucémie myéloïde chronique, leucémie lymphocytaire chronique, lymphomes non hodgkiniens), tumeurs solides (cancer épidermoïde bronchique ou anal, carcinome nasopharyngé, adénocarcinome colique, carcinome rénal)
Para-inflammatoires	Panniculite à éosinophiles, fasciite de Shulman, granulomatose éosinophilique avec polyangéite, rectocolite ulcéro-hémorragique
Para-infectieuses	Infections bactérienne (<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ...), fongique (<i>Trichophyton rubrum</i>), virale (Coxsackievirus A6, herpès et varicella zoster, oreillons, parvovirus B19), parasitaire (filariose, ascaris, <i>Toxocara canis</i> , giardia)
Médicamenteuses	Antibiotiques (pénicillines), aspirine, anti-inflammatoires non stéroïdiens, thiazidiques, antihypertenseurs, hormones thyroïdiennes, agents biologiques (adalimumab, infliximab, ustékinumab), vaccins contenant du thiomersal
Métabolique	Insuffisance surrénalienne
Externes	Piqûres d'insectes, cryothérapie
Idiopathique	Aucune cause retrouvée

randomisé et contrôlé n'a été publié. La première intervention est l'éviction du facteur déclenchant. Toutefois, en ce qui concerne les hémopathies, cela n'est pas constamment dépendant de l'évolution de la maladie oncologique.¹⁵

Le traitement de première intention est la corticothérapie locale ou par voie générale. Si la maladie est localisée, il faut favoriser la galénique topique. Si l'atteinte est étendue ou que l'évolution n'est pas favorable avec les dermocorticoïdes, une corticothérapie par voie orale peut être instaurée. La posologie est variable selon la sévérité de l'atteinte, de 0,5 à 2 mg/kg/jour, avec un schéma dégressif après 1 semaine.^{16,17}

D'autres options thérapeutiques sont les antihistaminiques, la ciclosporine à la dose de 100 mg 1 x/jour, voire de 200 mg, la dapsone à raison de 100 mg 1 x/jour avec un schéma dégressif, ou encore la griséofulvine.¹⁶ Le tacrolimus oral,¹⁸ le méthotrexate¹⁹ et la colchicine²⁰ peuvent aussi être utilisés.

Les traitements biologiques ont également été prescrits, tels que l'adalimumab,⁴ l'omalizumab (sans qu'il existe forcément

une élévation des IgE totales)²¹ et les anti-IL-5 (mépilizumab,²² benralizumab²³ ou reslizumab²⁴).

PRONOSTIC

L'évolution clinique est quasiment toujours favorable avec la régression des lésions dans les semaines, voire mois suivant le début des symptômes. Il y a souvent des récurrences avec de nouvelles poussées et cela peut durer des années.^{4,25,26}

CONCLUSION

Le SW se présente souvent de façon aiguë et la clinique, au premier abord, évoque un processus infectieux. L'histoire clinique et l'histopathologie permettent, dans la plupart des cas, de poser le diagnostic. Il existe de multiples options thérapeutiques mais pas de directives formelles. La corticothérapie locale ou par voie générale reste le premier choix. Il est nécessaire d'identifier le facteur déclenchant et de l'éradiquer.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Une plaque érythémateuse, tuméfiée et chaude n'est pas nécessairement secondaire à un processus infectieux
- Le syndrome de Wells (SW) évolue par poussées et la maladie se résout souvent spontanément
- Les images histologiques «en flammèche» sont typiques mais non pathognomoniques
- De nombreuses maladies prédisposantes ou associées existent, telles que les hémopathies et les helminthiases, qu'il est primordial de rechercher
- La mise en évidence de la physiopathologie de l'interleukine-5 dans le SW ouvre de nouvelles options thérapeutiques

1 **Peckruhn M, Elsner P, Tittelbach J. Eosinophilic Dermatoses. *J Dtsch Dermatol Ges* 2019;17:1039-51.

2 **Weins AB, Biedermann T, Weiss T, Weiss JM. Wells Syndrome. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016;14:989-93.

3 *Mashima E, Sawada Y, Yamaguchi T, et al. Eosinophilic Cellulitis Possibly Due to Mosquito Bite With High IL-5 Production. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2017;27:149-50.

4 **Long H, Zhang G, Wang L, Lu Q. Eosinophilic Skin Diseases: A Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016;50:189-213.

5 Kettani F, Baline K, Hali F, Azzouzi S, Chiheb S. [Wells syndrome misdiagnosed as bacterial cellulitis]. *Rev Med Interne* 2020;41:496-9.

6 Kucharczyk M, Slowik-Rylska M, Krecisz B. Insect Bites as a Trigger Factor of Eosinophilic Cellulitis. *Ann Agric Environ Med* 2019;26:256-9.

7 Fournier C, Auger I, Houle M-C. Wells Syndrome (Eosinophilic Cellulitis) Following Vaccination: Two Pediatric Cases with Positive Patch Test to Aluminium Salts. *Contact Dermatitis* 2020;82:401-2.

8 Kim SH, Yoo HW, Kim YM, Kim H-Y. Wells' Syndrome Related to Mycoplasma Pneumoniae in a 5-Year-Old Boy. *Pediatr Int* 2020;62:635-7.

9 Hattori Y, Seishima M. Wells' Syndrome Associated with Trichophyton Infection. *J Dermatol* 2019;46:e451-2.

10 Yoshii Y, Ishikawa T, Munetsugu T, et al. Wells' Syndrome Associated with Coxsackievirus A6 Infection. *Acta Derm Venereol* 2018;98:791-2.

11 Canonne D, Dubost-Brama A, Segard M, Piette F, Delaporte E. Wells' Syndrome Associated with Recurrent Giardiasis. *Br J Dermatol* 2000;143:425-7.

12 Shen W-C, Chang C-H. Wells Syndrome (Eosinophilic Cellulitis) Caused by Adrenal Insufficiency and Relieved by Cortisone Supplementation. *J Formos Med Assoc* 2018;117:450-1.

13 *Santos RP, Carvalho SD, Ferreira O, Brito C. Wells syndrome associated with lung cancer. *BMJ Case Rep* 2017;2017:bcr2017220323.14

Sakaria SS, Ravi A, Swerlick R, Sitaraman S. Wells' Syndrome Associated with Ulcerative Colitis: a Case Report and Literature Review. *J Gastroenterol* 2007;42:250-2.

15 *Shin D, Kim DY. Chronic Relapsing Eosinophilic Cellulitis Associated, Although Independent in Severity, with Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:159-61.

16 **Räbfler F, Lukács J, Elsner P. Treatment of Eosinophilic Cellulitis (Wells Syndrome) – a Systematic Review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:1465-79.

17 Coldiron BM, Robinson JK. Low-dose Alternate-day Prednisone for Persistent Wells' Syndrome. *Arch Dermatol* 1989;125:1625-6.

18 Morvay M, Bergman R, Avitan-Hersh E. Oral Tacrolimus for Severe Recalcitrant Eosinophilic Cellulitis. *JAAD Case Rep* 2020;6:1211-3.

19 Yeon J, Chan RC, Zagarella S. Eosinophilic Cellulitis Successfully Treated with Methotrexate. *Australas J Dermatol* 2020;61:e421-3.

20 Puzas Á, Álvarez LM, Menéndez ÁF, Romero Yuste S, Gómez OP. Wells' Syndrome Successfully Treated with Colchicine. *Case Rep Dermatol* 2017;9:65-9.

21 *Coattreac Y, Ibrahim Yasmine L, Harr T, Spoerl D, Jandus P. Long-term Remission of Wells Syndrome With

Omalizumab. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2020;30:58-9.

22 Terhorst-Molawi D, Altrichter S, Röwert J, et al. Effective Treatment with Mepolizumab in a Patient with Refractory Wells Syndrome. *J Dtsch Dermatol Ges* 2020;18:737-9.

23 Blomberg M, Winther C, Høyrup S, Skov L. Treatment of Widespread Eosinophilic Cellulitis (Wells' Syndrome) with Benralizumab. *Acta Derm Venereol* 2020;100:adv00332.

24 Kuruvilla M. Treatment of Hypereosinophilic Syndrome and Eosinophilic Dermatitis with Reslizumab. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;120:670-1.

25 Sinno H, Lacroix J-P, Lee J, et al. Diagnosis and Management of Eosinophilic Cellulitis (Wells' Syndrome): a Case Series and Literature Review. *Can J Plast Surg* 2012;20:91-7.

26 *Caputo R, Marzano AV, Vezzoli P, Lunardon L. Wells Syndrome in Adults and Children: a Report of 19 Cases. *Arch Dermatol* 2006;142:1157-61.

* à lire

** à lire absolument