

DIU de Dermatologie Pédiatrique

Cours n°16-1

Histiocytoses de l'enfant

Pauline Bataille, Julie Bonigen, Olivia Boccara

Service de Dermatologie

Hôpital Necker Enfants Malades



Introduction

Les histiocytoses sont des maladies rares incluant toutes les proliférations cellulaires issues de 2 grandes classes de cellules :

- Le système phagocytaire mononuclé (monocytes circulants et macrophages tissulaires) ;
- Et la famille des cellules dendritiques ou cellules présentatrices d'antigènes (APC).

Elles regroupent un très grand nombre d'entités.

• Physiopathologie

Les histiocytes correspondent à 2 types cellulaires définis par des fonctions distinctes : les macrophages et les cellules dendritiques. Ces cellules ont un rôle crucial dans l'homéostasie des tissus. Elles initient et régulent l'inflammation, participent à la présentation des antigènes et à la réponse cellulaire.

Les macrophages phagocytent et digèrent tous les déchets présents dans les tissus. Les cellules dendritiques initient la réponse T-dépendante en présentant les déterminants antigéniques associés au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II.

Elles dérivent toutes les 2 d'un précurseur commun hématopoïétique CD34+ puis se différencient en exprimant chacune des marqueurs spécifiques :

- Les monocytes migrent dans les tissus où ils se différencient en macrophages exprimant le CD14, le CD68 et le CD163 ;
- Les cellules dendritiques se différencient dans la moelle osseuse. Il en existe plusieurs catégories présentes dans les organes lymphoïdes et les tissus périphériques. Les cellules de Langerhans constituent une forme particulière de cellules dendritiques localisées au niveau des épithéliums malpighiens et respiratoires, caractérisés par la présence de granules de Birbeck, et expriment le CD1a et la langerine (CD207).

• Classification

En 1987, l'Histiocyte Society a recommandé de classer les histiocytoses selon la dichotomie langerhansienne ou non, ainsi qu'en fonction de leur malignité.

Toutefois, de nouveaux outils diagnostiques ont permis de faire évoluer cette classification ces dernières années. Depuis 2016, une nouvelle classification est proposée et est basée sur les caractéristiques cliniques, radiologiques, histologiques, phénotypiques, moléculaires, des différentes entités connues.

5 groupes sont individualisés:

- Le groupe L : les histiocytoses langerhansiennes, la maladie d'Erdheim Chester et les histiocytoses à cellules indéterminées ;
- Le groupe C : les histiocytoses non langerhansiennes cutané-muqueuses ;
- Le groupe R : les histiocytoses malignes ;
- Le groupe M : la maladie de Rosai-Dorfman et les histiocytoses non langerhansiennes

non cutanéomuqueuses;

- Le groupe H : la lympho-histiocytose phagocytaire les syndromes hémophagocytaires acquis.

Cette classification sépare les entités résultant des mutations clonales identifiées (groupe L) des entités pour lesquelles l'hypothèse physiopathologique principale est celle d'une infiltration histiocytaire induite par une activation immunitaire anormale, non clonale (groupe C).

Nous aborderons dans ce cours uniquement les histiocytoses atteignant spécifiquement la peau et les muqueuses, c'est-à-dire les histiocytoses du groupe L et du groupe C.

1. Les histiocytoses du groupe L

Les histiocytoses du groupe L regroupent les **histiocytoses langerhansiennes**, la **maladie d'Erdheim Chester** et les **histiocytoses à cellules indéterminées**. Nous aborderons ici l'histiocytose langerhansienne (HL), les autres entités étant exceptionnelles chez l'enfant.

L'HL est définie par la prolifération clonale de cellules dendritiques ayant les caractéristiques morphologiques et immunologiques de cellules de Langerhans au sein de différents tissus. Tous les organes peuvent être atteints mais l'organe le plus fréquemment touché est l'os.

Il s'agit d'une affection rare, dont la fréquence est estimée entre 5 à 9 enfants par million et par an (et à 2.7 cas par million chez l'adulte). L'HL atteint plus souvent les garçons que les filles et surtout les jeunes enfants (entre 1 et 4 ans). De rares cas familiaux ont été décrits, sans terrain génétique sous-jacent.

Le diagnostic repose sur l'association de signes radio-cliniques et d'une infiltration tissulaire confirmée en histologie.

Historiquement, on distingue 4 grands groupes : les granulomes à éosinophiles (forme chronique avec atteinte osseuse quasi exclusive), le syndrome de Hand-Schüller-Christian (forme subaiguë caractérisées par des lésions osseuses notamment crâniennes, une exophtalmie et un diabète insipide), la maladie de Letterer Siwe (forme aiguë disséminée avec atteinte cutanée diffuse et une possible atteinte osseuse, et multi-viscérale et l'histiocytose auto-involutive de Hashimoto Pritzker (forme néonatale bénigne avec une atteinte exclusivement cutanée). Ces formes n'ont pas de critères spécifiques histologiques ou immunologiques. Il est donc aujourd'hui plus important de distinguer les formes avec atteinte multisystémique, de celles avec lésions localisées.

Ainsi on distingue :

- Les HL localisées, atteinte d'un organe parmi : les os (unifocale ou multifocale), la peau, les ganglions, les poumons, le système nerveux central, l'axe hypothalamo hypophysaire, ou autre (thyroïdie, thymus)
- Les HL multisystémiques: atteinte de 2 ou plus d'organes. On distingue alors les formes avec atteinte d'un organe à risque (hématologique, rate ou foie) ou sans organe à risque.

1.1. Cellules de Langerhans et physiopathologie

- Cellules du Langerhans

Les cellules de Langerhans sont des histiocytes cutanés avec une activité spécifique de présentation d'antigènes. Comme toutes les cellules présentatrices d'antigènes, elles ont des récepteurs Fc pour les immunoglobulines et des lysosomes avec des activités enzymatiques spécifiques. Elles expriment les molécules d'histocompatibilité majeure de classe II. Les cellules de Langerhans dérivent des précurseurs hématopoïétiques CD34 qui migrent dans les régions supra basales des épithéliums malpighiens de la peau et des muqueuses. Elles forment ainsi un réseau à la surface de la peau, qui s'auto-régénère in situ, et qui peut proliférer lors de l'inflammation. Elles sont également retrouvées dans les aires T des ganglions lymphatiques et du thymus. Comme les autres cellules histiocytaïres, ce sont de grandes cellules mononucléées à noyau encoché. Leur cytoplasme dendritique s'étend entre les cellules épithéliales. Sur le plan ultra-structural, elles contiennent des structures cytoplasmiques spécifiques, les granules de Birbeck, qui représentent probablement des invaginations de la membrane cellulaire.

L'activation des cellules de Langerhans fait partie de la réponse immune spécifique d'antigènes. Les cellules de Langerhans activées ingèrent et transforment l'antigène puis migrent par les vaisseaux lymphatiques dans les aires para-corticales des ganglions de drainage où l'antigène est présenté aux lymphocytes T.

- Physiopathologie de l'HL

L'HL est une maladie proliférative d'origine clonale. La pathogénie des HL est probablement multifactorielle et non complètement connue ce jour. Le rôle favorisant de certains virus (EBV, CMV, HHV6) a été supposé mais non retenu. Le seul facteur de risque identifié reste le tabagisme actif, favorisant l'apparition de l'atteinte pulmonaire chez l'adulte.

Le rôle d'une dysrégulation cellulaire d'origine immune et inflammatoire a été suggéré. En effet, un infiltrat inflammatoire composé de lymphocytes T, polynucléaires éosinophiles et neutrophiles, macrophages est observé dans les lésions d'HL avec importante sécrétion locale de cytokines pro-inflammatoires. Les enfants avec des HL disséminées et actives ont un taux élevé du GM-CSF sérique, suggérant que le GM-CSF est un facteur de croissance pour les cellules prolifératives des HL. Des anomalies des lymphocytes T régulateurs résultant de l'incapacité du système immunitaire d'éliminer les cellules de l'HL ont également été suggérées.

Récemment, il a été montré que 57 % des HL présentent la mutation *V600E* de BRAF, ce qui vient renforcer l'hypothèse d'une pathologie néoplasique. Cette mutation retrouvée dans certains cancers comme le mélanome, confère la capacité aux cellules d'échapper aux processus de régulation de la prolifération, et de devenir résistantes aux signaux d'apoptose. La voie des MAP-kinases, à laquelle appartient la protéine RAF, est impliquée dans la maturation et la différenciation des cellules myéloïdes, pouvant ainsi partiellement expliquer l'importance de la mutation de BRAF dans l'origine des HL. Il est à noter que l'activation de la voie RAS-RAF-ERK-MEK est constante dans les lésions d'HL, et que dans les HL BRAF non mutées, des mutations de MEK ont été retrouvées dans 27 % des cas. Il semblerait que le moment de survenue de la

dérégulation de cette voie lors de la maturation des cellules pluripotentes myéloïdes pourrait expliquer les différentes manifestations cliniques des HL. En effet, la survenue d'une mutation de *BRAF* au sein d'un précurseur précoce médullaire exposerait à des formes agressives, diffuses et de mauvais pronostic, alors qu'une mutation plus tardive survenant dans un précurseur tissulaire et bien différencié d'histiocyte serait associée à des formes limitées, mono-organe, et de meilleur pronostic.

1.2. Manifestations cliniques

- Manifestations dermatologiques

Les lésions cutanées sont présentes d'environ 33% des cas et sont souvent la première manifestation d'HL.

Les zones les plus fréquemment atteintes sont : le cuir chevelu, les sillons rétro-auriculaires, les conduits auditifs, les grands plis de flexions (en particulier la zone sous la couche et les plis inguinaux) et le tronc avec une distribution classique en maillot de corps. Les membres et le visage sont moins fréquemment atteints.



Figure 1. Histiocytose langerhansienne de l'enfant : macules et papules diffuses adoptant une disposition en « maillot sans manches », épargnant les épaules et les membres et associées à un intertrigo spécifique interfessier (coll Dr D. Bessis, Montpellier)



Figure 2. Atteinte cutanée limitée au cours d'une histiocytose langerhansienne du nourrisson : papules érythémateuses, rosées ou brunes, de 1 à 3 mm du tronc (coll Dr D. Bessis, Montpellier)



Figure 3. Histiocytose langerhansienne de l'enfant : érythème diffus et purpurique adoptant une disposition en « maillot sans manches », épargnant les épaules et les membres (coll Dr D. Bessis, Montpellier)



Figure 4. Histiocytose langerhansienne du cuir chevelu : érythème papulo-squameux et croûteux pouvant mimer une dermite séborrhéique, associé à un intertrigo spécifique du cou (coll Dr D. Bessis, Montpellier)



Figure 5. Intertrigo axillaire au cours d'une histiocytose langerhansienne de l'adulte (coll Dr D. Bessis, Montpellier)

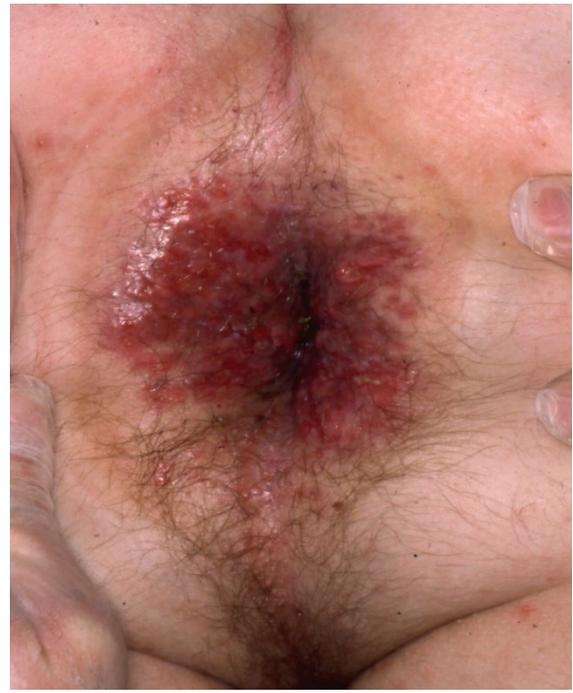


Figure 6. Érythème érosif et fissuraire anal et périanal au cours d'une histiocytose langerhansienne de l'adulte (coll Pr F. Cambazard, Saint-Étienne)



Figure 7. Intertrigo érosif et purpurique, végétant et ulcéré des plis inguinaux et sous-ombilical au cours d'une histiocytose langerhansienne du nourrisson (coll Pr F. Cambazard, Saint-Étienne)

Les lésions sont polymorphes :

- Papules ou nodules de couleur chair, discrètement érythémateuses ou rouge brun. Ces lésions peuvent évoluer vers des lésions squameuses, crouteuses ou purpuriques et peuvent confluer sous forme de placards.
- Pustules ou vésicules évoluant en croûtes mellicériques ou hématicques puis fissuraires ; Les lésions les plus anciennes sont parfois verruqueuses et hémorragiques.
- Des nodules sous cutanés violacés
- Un purpura pétéchial ou ecchymotique

Plus rarement, des lésions palmo-plantaires sont observées. Sur peau pigmentée les

lésions peuvent être dépigmentées. Sur le cuir chevelu, l'atteinte initialement squameuse peut devenir suintante et croûteuse. Les lésions peuvent confluer et s'accompagner d'une alopecie. L'ablation des squames ou des croûtes peut être hémorragique, ce qui est parfois un signe évocateur. Dans les plis, les papules et les vésicules peuvent confluer et conduire à des ulcérations superficielles suintantes.

Une atteinte muqueuse est possible tout comme une atteinte unguéale. Les ongles deviennent friables, avec des dépressions longitudinales, pimentées, des stries purpuriques, avec parfois une hyperkératose de la tablette. Des pustules sous unguéales, une paronychie, une onychorrhexis et une onycholyse peuvent également être retrouvées. L'évolution peut se faire vers une dystrophie unguéale permanente.



Figure 8. Dystrophie unguéale, purpura et pigmentation des tablettes unguéales, onycholyse et hyperkératose sous-unguéale au cours d'une histiocytose langerhansienne (coll Pr F. Cambazard, Saint-Étienne)

Les HL purement cutanées peuvent régresser spontanément. Cependant elles peuvent s'accompagner d'une atteinte viscérale même après plusieurs années.



Figure 9. Histiocytose auto-involutive de Hashimoto-Pritzker : lésions papuleuses et vésiculeuses superficielles herpétiformes pouvant évoquer une infection virale (coll Pr F. Cambazard, Saint-Étienne)



Figure 9 et 9bis. Histiocytose auto-involutive de Hashimoto-Pritzker : macules et papules violines du visage localisées avec prédilection sur le front et les régions péri-orbitaires, associées à une lésion sous-narinaire droite tumorale à centre nécrotique (coll Pr F. Cambazard, Saint-Étienne)

- **Manifestations extra dermatologiques**

- **Atteinte osseuse**

L'atteinte osseuse est localisation la plus fréquente des HL (80%). Les lésions peuvent être uniques ou multiples. Elle peut être révélée par des douleurs osseuses, une tuméfaction, une déformation, une fracture pathologique ou une compression en particulier médullaire en cas d'atteinte vertébrale. Dans 50% des cas, elles peuvent être asymptomatiques.

L'image radiologique typique est une lyse à l'emporte-pièce, parfois une rupture de la corticale et une réaction périostée. La distribution des lésions montrent une prédominance axiale et céphalique.



Figure 11. Atteinte osseuse crânienne au cours d'une histiocytose langerhansienne (coll Pr F. Cambazard, Saint-Étienne)

- **Atteinte hypophysaire**

L'atteinte hypophysaire qui concerne 25% des patients peut être responsable d'un diabète insipide par défaut de sécrétion d'hormone anti diurétique. Les autres axes peuvent également être atteints à l'origine d'endocrinopathies. Ainsi, un déficit en hormone de croissance peut également être vu et être à l'origine d'un retard de croissance. L'infiltration de la posthypophyse peut engendrer une hémianopsie bitemporale. Une atteinte de l'antéhypophyse est également possible. L'atteinte hypophysaire est plus fréquente lorsqu'elle s'associe à une atteinte osseuse crânienne.

- **Atteinte pulmonaire**

L'atteinte pulmonaire est présente dans 12 à 23%, en particulier chez les patients adultes. Les manifestations cliniques peuvent être une toux, des douleurs thoraciques, dyspnée, associées à de la fièvre et à un amaigrissement.

Les imageries pulmonaire (radiographies et scanner) montrent des micronodules et plus tard une atteinte interstitielle ou des opacités réticulo-nodulaires. Ces lésions peuvent avoir une évolution destructrice, conduisant à une lyse alvéolaire, la formation de cavités kystiques et de nodules plus ou moins excavés pouvant se compliquer de pneumothorax, d'une insuffisance respiratoire chronique et d'une HTAP. Un lavage broncho-alvéolaire, retrouve dans ce cas plus de 5% de cellules de Langerhans par immuno-marquage.

- **Atteinte hépatique et splénique**

Le foie et la rate sont atteints dans 15 à 50% des HL pouvant conduire à insuffisance hépatocellulaire, une hypertension portale, une cholangite sclérosante pouvant évoluer vers une cirrhose.

- **Atteinte hématologique**

L'atteinte médullaire est rare, et constitue l'atteinte la plus sévère. Elle est à l'origine d'une anémie, d'une thrombocytopénie, d'une leucopénie ou d'une pan-cytopenie. L'atteinte du système hématopoïétique peut se compliquer d'un syndrome d'activation macrophagique. Le myélogramme et la biopsie ostéo-médullaire qui seront réalisés (les 2) devant une anomalie de la NFS, permettent d'éliminer une autre pathologie hématologique et peuvent montrer une infiltration focale de cellules de Langerhans.

- **Atteinte gastro-intestinale**

La fréquence de l'atteinte gastro-intestinale est souvent sous-estimée. Il peut exister des manifestations non spécifiques telles que douleurs abdominales, vomissements, diarrhées, ulcère duodéal, ou entéropathie exsudative s'accompagnant d'une perte protidique. La malabsorption peut s'accompagner d'une cassure de la courbe de poids. Ces manifestations sont dues à une infiltration muqueuse pouvant être confirmée sur les biopsies endoscopiques.

Des atteintes ORL, ganglionnaire, endocrinienne, neurologique et stomatologique sont possibles.

1.3. Examens complémentaires

- **Histologie**

Microscopie optique

- Les cellules

Les HL sont caractérisées par une prolifération de cellules de Langerhans dans les tissus atteints. Ces cellules ont un grand cytoplasme, homogène, rose (coloration par l'hématoxyline-éosine) et présentent de nombreuses vacuoles. Le noyau a un aspect réniforme, encoché et excentré, avec une chromatine irrégulière et granuleuse. Des polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, des lymphocytes et des mastocytes sont également retrouvés. Des cellules géantes multinucléées sont fréquemment retrouvées.

Dans la peau, l'infiltrat à cellules de Langerhans se situe dans le derme papillaire. Un épidermotropisme est parfois retrouvé avec un aspect lichenoïde de l'interface. La présence de pustules, vésicules, de globules rouges extravasés est également possible.

Le diagnostic d'histiocytose langerhansienne est obligatoirement confirmé par immunohistochimie.

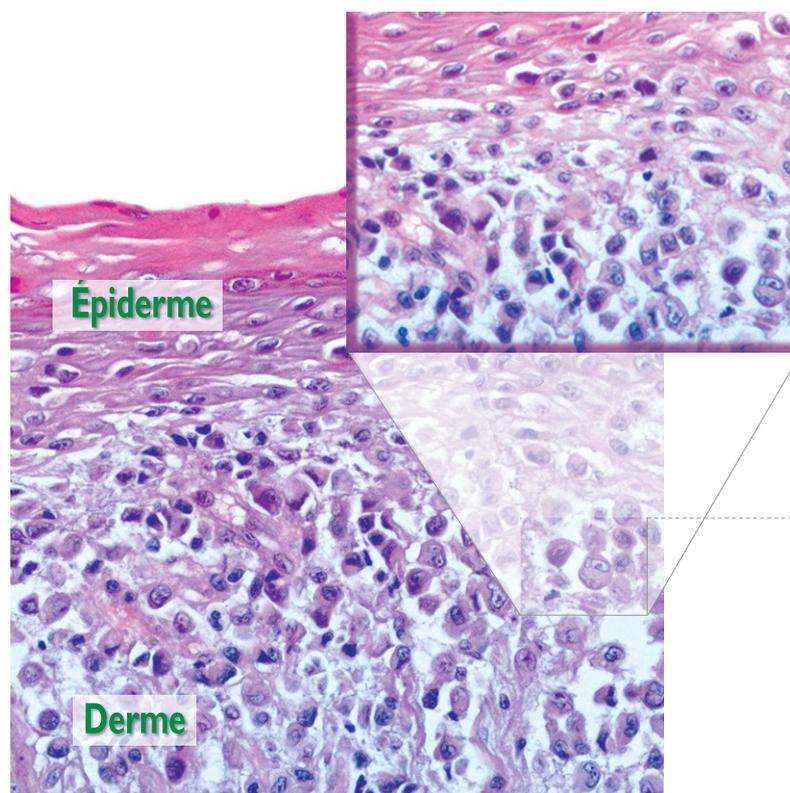


Figure 12. Atteinte histologique cutanée au cours d'une histiocytose langerhansienne : prolifération dermique de cellules de Langerhans (coloration hématoxyline-éosine) : les cellules ont un grand cytoplasme, homogène, rose et de nombreuses vacuoles. Leur noyau a un aspect réniforme, encoché et excentrique, avec une chromatine irrégulière et granuleuse.

- Les études immunocytochimiques

La nature langerhansienne des histiocytes est suspectée sur l'examen morphologique et est confirmée par l'expression de divers marqueurs. En effet, les cellules de Langerhans expriment la PS100, le CD1a et la langerine (CD207).

Microscopie électronique

Figure 13. Microscopie électronique. Granules de Birbeck : structures cytoplasmiques lamellaires avec une striation centrale (corps en bâtonnets), se terminant parfois par dilatation vésiculaire (apparence d'une raquette de tennis) (coll Pr F. Cambazard, Saint-Étienne)

- **Diagnostic moléculaire**

Une analyse moléculaire est systématiquement réalisée en cas d'HL à partir des échantillons tissulaires congelés ou fixés. L'ADN est extrait à partir d'une zone sélectionnée par les anatomo-pathologistes riche en cellules de Langerhans. En première intention, une recherche de mutation *BRAF* par PCR est réalisée. La mutation la plus fréquemment retrouvée est la mutation V600E mais d'autres ont été décrites. En l'absence d'anomalie du gène *BRAF*, une atteinte du gène codant pour la protéine MEK ou des autres protéines de la voie RAS peuvent être recherchées.

- **Bilan d'extension**

Une fois le diagnostic d'HL confirmé histologiquement, un bilan d'extension est réalisé systématiquement même en l'absence de symptômes ; comme suit :

-L'interrogatoire et l'examen clinique permettent de rechercher des atteintes d'organes. Ainsi on recherchera : des douleurs, des tuméfactions, une otorrhée, une irritabilité, une fièvre, une perte d'appétit, des diarrhées, une perte de poids, un retard de croissance, une soif inhabituelle, une polydipsie, une polyurie, une dyspnée, des adénopathies, un changement de comportement ou des changements neurologiques...

-Les examens paracliniques sont:

- NFS-plaquettes
- Albumine
- EPP
- Ionogramme sanguin
- Créatinine
- Bilan hépatique complet

- CRP, VS
- Bilan d'hémostase
- Fibrinogène
- Radiographie thoracique
- Echographie abdominale
- Radiographies du squelette puis en fonction de la clinique discuter une scintigraphie au technétium, une TEP au 18FDG ou une IRM corps entier peuvent se discuter

Ces examens sont répétés régulièrement au cours du suivi.

Des examens supplémentaires spécifiques à chaque atteinte d'organe seront ensuite demandés en fonction des signes cliniques et des résultats du bilan de 1^{ere} intention.

Le bilan d'extension permet de classer la maladie en 4 groupes de sévérité :

- HL avec atteinte d'un seul organe
- HL avec atteinte pulmonaire
- HL avec atteinte multiviscérale dont un organe à risque : foie, rate ou moelle
- HL avec atteinte multiviscérale sans atteinte d'organe à risque

1.4. Diagnostics différentiels

- La dermatite séborrhéique en raison de squames sur le cuir chevelu, ou d'une atteinte des grands plis. Cependant l'existence de lésions purpuriques ou de croutes, et la résistance aux traitements locaux habituels doivent orienter vers le diagnostic d'HL.
- La dermatite atopique mais qui est beaucoup plus prurigineuse, moins infiltrée rarement purpurique et bien plus cortico-sensible.
- Candidoses des plis et teigne du cuir chevelu
- Chez le nouveau-né, des lésions vésiculeuses peuvent évoquer une varicelle ou un herpès, ou une autre pathologie vésiculo-bulleuse.

1.5. Prise en charge thérapeutique

Le pronostic varie selon l'âge de début et le caractère multiviscéral de l'atteinte. Dans une étude française en 2008, la survie à 2 ans était de 94% dans les formes disséminées et 100% dans les autres.

Rarement, des cancers solides ou des hémopathies peuvent être associées aux HL. Ils peuvent être de diagnostic concomitant, précéder ou suivre le diagnostic d'HL. Chez l'enfant, le rôle à long terme des chimiothérapies et de la radiothérapie apparaît bien établi dans la survenue de ces néoplasies. La radiothérapie est donc de plus en plus rarement réalisée.

Le traitement des HL dépend de leur extension viscérale. Dans les formes localisées une surveillance simple ou des traitements locaux sont indiqués. En cas de forme localisée sévère ou d'atteinte multisystémique, des traitements généraux sont utilisés. Les traitements sont variés avec des avancées majeures ces dernières années en terme de thérapie ciblées.

En cas d'atteinte localisée, les patients sont pris en charge dans les spécialités correspondant à l'organe atteint. Ainsi les formes cutanées pures, sont prises en charge en dermatologie. Cependant, dès lors qu'il s'agit d'une forme multisystémique ou complexe, une prise en charge dans un service d'hématologie spécialisée est indiquée afin d'initier des traitements généraux.

L'efficacité thérapeutique peut être évaluée par l'intermédiaire d'un **score d'activité** de la maladie décrit par Donadieu et al (cf p 15). Une surveillance clinique et paraclinique régulière pendant plusieurs années est indiquée, car les manifestations viscérales peuvent survenir à distance.

- **Traitement des formes localisées cutanées**

Les dermocorticoïdes d'activité forte sont utilisés en 1ère intention. En cas d'atteinte profuse ou résistante Une chimiothérapie locale par chlorméthine (Valchlor) peut être indiquée, un traitement systémique par méthotrexate peut aussi être discuté.

- **Traitement des formes extra dermatologiques et multisystémiques**

Traitements locaux

Pour ne citer que les traitements indiqués dans l'atteinte osseuse qui est fréquente, une injection intra-lésionnelle de corticoïdes ou d'interféron, peuvent être envisagées. Un traitement chirurgical est parfois nécessaire, en cas de lésion de petite taille, de déformations ou de fractures. L'indication de ces traitements dépend de la symptomatologie mais aussi de la taille et du nombre des lésions.

Traitements généraux

Le traitement de première intention des formes sévères repose sur les chimiothérapies. En première ligne, la vinblastine associée à une corticothérapie générale sera utilisée. En cas d'échec, un relai par cladribine parfois associée à la cytarabine est indiqué.

Plus récemment, la découverte de mutations de *BRAF* au sein d'une forte proportion d'HL a ouvert de nouvelles perspectives dans le traitement des HL. Des thérapies ciblées sont ainsi utilisées en cas d'identification de mutations *BRAF* comme le vémurafénib, l'un des inhibiteurs de BRAF indiqué initialement dans le traitement des mélanomes métastatiques. L'utilisation de thérapies ciblées anti MEK est également possible. Elles sont de plus en plus utilisées en première intention. Leur place par rapport aux chimiothérapies usuelles reste cependant aujourd'hui à définir, de nouvelles recommandations sont en cours de rédaction.

Enfin, les transplantations de moelle de donneurs HLA identiques ou une auto-transplantation avec une moelle déprimée en CD1a peuvent être réalisées en cas d'HL sévères et résistantes.

Score d'activité clinique de l'HL selon Donadieu et al

Hyperthermie (> 38,5 8C)	
Oui	1
Non	0
Os(a)	
Douleur	1
Pas de douleur	0
Os(b)	
Compression d'un organe de voisinage (orbite ou moelle épinière. . .)	2
Pas de compression	0
Peau : surface	
25 %	2
5-25 %	1
Moins de 5 %	0
Poumon : iconographie	
Pneumothorax	2
Lésion interstitielle sur la radio du poumon ou le scanner	1
Radiographie/scanner du poumon normale	0
Poumon : fonction	
Ventilation mécanique ou fonction pulmonaire altéré à moins de 50 % des normes	5
Besoin en oxygène ou fonction pulmonaire entre 50 et 80 % des normes	2
Pas d'atteinte fonctionnelle pulmonaire ou de cyanose ou de besoin en oxygène	0
Infiltration tumorale des tissus mous (incluant atteinte du SNC)	
5 cm max diamètre	2
2-5 cm max diamètre	1
0-2 cm diamètre	0
Adénopathies (> 2 cm)	
Oui	1
Non	0
Foie	
Sous l'ombilic	2
Augmenté au-dessus de l'ombilic	1
Non augmenté	0
Rate	
Sous l'ombilic	2
Augmentée au-dessus de l'ombilic	1
Non augmentée	0
Foie (enzymes)	
10 N	2
Entre 3 N et 10 N	1
< 3 N	0
Foie (gammaGT)	
10 N	2
Entre 3 N et 10 N	1
< 3 N	0
Albumine	
Perfusion nécessaire depuis la dernière semaine	3
Ou albumine < 15 g/L	2
Pas de perfusion mais taux < 30 g/L et > 15 g/L	1
Taux > 30 g/L	0
Besoin transfusionnel en plaquettes dans la semaine précédente	
Plus de 2 transfusions/semaine	4
1 or 2 transfusions/semaine	3
Taux bas sans besoin transfusionnel	2
Taux plaquettaire normal	0
Besoin transfusionnel en GR dans la semaine précédente	
Plus de 2 transfusions/semaine	4
1 or 2 transfusions/semaine (Hb < 8 g/dL)	3
Taux bas sans besoin transfusionnel (8-10 g/dL)	2
Taux normal d'hémoglobine (> 10 g/dL)	0

2. Les histiocytoses non langerhansiennes cutanéomuqueuses (groupe C)

Les histiocytoses non langerhansiennes cutanéomuqueuses constituent un groupe hétérogène d'entités caractérisées par une infiltration réactionnelle de monocytes et de macrophages. Elles sont classées selon leur appartenance ou non à la famille des xanthogranulomes juvéniles et selon leur atteinte systémique.

Synthèses des entités du groupe C

Histiocytoses non langerhansiennes cutanéomuqueuses	
Famille des xanthogranulomes juvéniles	<i>Xanthogranulome juvénile</i> <i>Xanthogranulome de l'adulte</i> <i>Granulome réticulo-histiocytocytaire</i> <i>Histiocytose céphalique bénigne</i> <i>Histiocytose éruptif généralisé</i> <i>Histiocytose progressive nodulaire</i>
Histiocytoses n'appartenant pas à la famille des xanthogranulomes juvéniles	<i>Maladie de Rosai-Dorfman cutanée</i> <i>Xanthogranulome nécrobiotique</i> <i>Histiocytoses à cellules indéterminées</i>
Histiocytoses non langerhansiennes cutanéomuqueuses avec atteinte majeure d'un autre organe	
Famille des xanthogranulomes juvéniles	<i>Xanthome disséminé</i>
Histiocytoses n'appartenant pas à la famille des xanthogranulomes juvéniles	<i>Réticulo-histiocytose multicentrique</i>

Il est habituel de différencier les histiocytoses non langerhansiennes cutanéomuqueuses (xanthomatoses normolipidémiques) des xanthomatoses hyperlipoprotéïnémiques, dues à une altération du métabolisme lipidique. Toutefois, les présentations cliniques de ces deux groupes peuvent être très proches (xanthélasma, xanthomes plans, xanthomes tubéreux, xanthomes éruptifs). Une recherche de perturbations du bilan lipidique sera à rechercher au moindre doute.

2.1. La famille des xanthogranulomes juvéniles

De par leurs similitudes cliniques et histologiques ces différentes entités représentent probablement un spectre de maladies découlant d'un unique processus pouvant prendre plusieurs formes cliniques.

- **Le xanthogranulome juvénile**

Epidémiologie

Le xanthogranulome juvénile est la forme d'histiocytose la plus fréquente de l'enfant. Les lésions apparaissent typiquement avant l'âge d'un an (dans 75% des cas) mais elles peuvent également être présentes à la naissance.

Présentation dermatologique

Il s'agit de lésions papuleuses, ou nodulaires de taille très variable allant de quelques millimètres à plusieurs centimètres, fermes avec une surface lisse. Initialement couleur chair

puis rouge brun, ils vont prendre progressivement une coloration typique, jaune orangée. L'évolution se fait souvent vers une ulcération centrale avec une évolution croûteuse et des télangiectasies périphériques.



Figure 14 : Xanthogranulome juvénile : nodule en dôme à surface « peau d'orange » et de coloration typique jaune-orangée (coll Dr D. Bessis, Montpellier)



Figure 15. Xanthogranulomes multiples à petits nodules du dos (coll Dr D. Bessis, Montpellier)



Figure 16. Xanthogranulome unique tumoral : volumineux nodule de couleur orangée à surface lisse et télangiectasique (coll Dr D. Bessis, Montpellier)

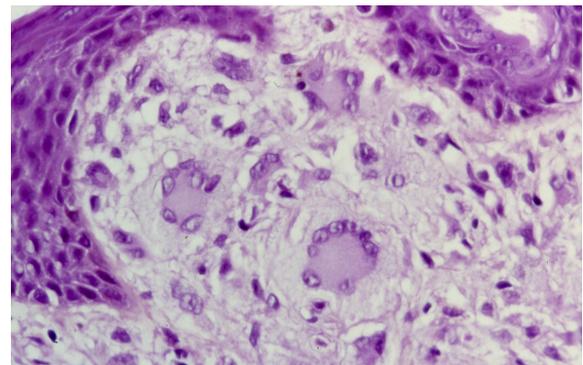


Figure 17. Atteinte histologique cutanée au cours d'un xanthogranulome juvénile : histiocytes à cytoplasme spumeux associées à des cellules géantes multinucléées de Touton (coll Dr D. Bessis, Montpellier)

Elles sont le plus souvent localisées sur l'extrémité céphalique et la nuque mais les XGJ peuvent survenir partout sur le tégument. Des atteintes de la cavité buccale sont possibles.

La forme congénitale géante solitaire est formée initialement d'une tuméfaction brillante et de couleur rouge violet. Elle peut être strictement sous cutanée, difficile à différencier d'une tumeur d'une autre nature.

Atteinte viscérale

Les localisations viscérales sont très rares. L'atteinte oculaire serait néanmoins la plus commune. Elle est généralement unilatérale, et peut se compliquer d'hémorragies, de glaucome pouvant conduire à la cécité. En pratique, devant la rareté de cette atteinte, un examen ophtalmologique systématique n'est pas justifié devant une lésion unique. Les signes cliniques devant alerter sont un œil rouge, douloureux, irrité et une photophobie. Un

examen ophtalmologique sera toutefois pratiqué tous les 6 mois en présence de lésions multiples chez l'enfant de moins de 2 ans.

Les autres atteintes extra-cutanées sont, par ordre de fréquence : pulmonaire (opacités arrondies) puis hépatique (hépatomégalie), et de façon beaucoup plus rare splénique, pancréatique, rétropéritonéale, gastro-intestinale, rénale, gonadique, surrénalienne, péricardique, myocardique, osseuse, neurologique (atteinte du système nerveux central), salivaire, parotidienne et trachéale. La découverte de ces localisations est en général liée à des signes compressifs en rapport avec la prolifération tumorale avec, dans la majorité des cas, une atteinte cutanée ou sous-cutanée multiple.

Associations

Il n'y a pas d'association avec des anomalies métaboliques.

L'association classiquement décrite entre Leucémie myélomonocytaire juvénile, neurofibromatose de type 1 et XGJ n'est en fait pas démontrée.

Histologie

On retrouve un infiltrat dermique ou dermo-hypodermique, sans atteinte de l'épiderme, dense et bien limité d'histiocytes.

Dans les lésions précoces, les cellules histiocytaires prédominent. D'autres cellules inflammatoires (lymphocytes, éosinophiles, plasmocytes et neutrophiles) peuvent également être présentes. La recherche de CD1a est négative et on ne retrouve pas de granules de Birbeck en microscopie électronique.

Dans les lésions bien développées, les histiocytes ont un cytoplasme spumeux et on retrouve des cellules géantes multi-nucléées de Touton. Ces cellules n'expriment pas le CD1a. Eosinophiles et neutrophiles sont disséminés au sein de cet infiltrat.

Dans les lésions anciennes, des fibroblastes apparaissent avec des zones de fibrose.

Traitement et pronostic

Aucun traitement n'est nécessaire, le xanthogranulome juvénile, qu'il soit unique ou multiple régresse habituellement en 3 à 6 ans. Les lésions deviennent jaunâtres et brunissent, s'affaissent et laissent une petite cicatrice.

En cas de problème esthétique, une exérèse chirurgicale est réalisée.

Les formes oculaires, lorsqu'elles menacent le pronostic visuel, sont traitées par corticoïdes topiques ou chirurgie.

Pour les rares cas d'atteinte systémique avec retentissement clinique, la stratégie thérapeutique est basée sur celle de l'HL.

- **L'histiocytose céphalique bénigne**

L'histiocytose céphalique bénigne débute habituellement dans les 3 premières années de vie, et particulièrement dans la première année de vie. L'atteinte commence sur l'extrémité céphalique (front et joues) et s'étend parfois sur la nuque et les épaules. Il s'agit de macules et papules de coloration jaune brun mesurant de 2 à 4 mm. Il n'y a pas d'atteinte muqueuse ni viscérale. L'aspect histologique est celui du XGJ.

Les lésions régressent habituellement spontanément sans cicatrice en quelques mois ou années.



Figure 18. Histiocytose céphalique bénigne : macules et papules de coloration jaune-brun touchant les joues, les paupières, le front (coll Dr D. Bessis, Montpellier)

- L'histiocytose éruptive généralisée

L'histiocytose éruptive généralisée touche principalement les adultes (âge moyen de 30 ans) mais peut également être présente chez les enfants (âge moyen de 3 ans).

Les lésions cutanées sont formées de nombreuses papules (50 à 1000), de petite taille, qui apparaissent par poussées successives, principalement sur le tronc, le visage, et la racine des membres. Une atteinte muqueuse est possible. Il n'y a pas de prurit ni d'atteinte viscérale. Comme pour l'histiocytose céphalique bénigne l'histologie est celle du XGJ. De rares cas d'association avec une hémopathie myéloïde ont été rapportés. Les lésions régressent habituellement spontanément.



Figure 19. Histiocytose éruptive généralisée : multiples papules de petite taille, lisses, jaunes ou rose brunâtres du tronc (coll Pr F. Cambazard, Saint-Étienne)



Figure 20. Histiocytose éruptive généralisée : multiples papules nodules lisses, jaunes ou rose brunâtres du pli axillaire (coll Pr F. Cambazard, Saint-Étienne)

- L'histiocytose progressive nodulaire

Forme d'histiocytose d'évolution chronique sans régression spontanée, les adultes sont plus souvent touchés que les enfants. La maladie est caractérisée par l'apparition progressive de centaines de papules et de nodules sous cutanés atteignant la peau et les muqueuses de façon aléatoire en épargnant les plis de flexion et les régions articulaires. Les régions génitales sont souvent atteintes et l'atteinte du visage peut conférer un faciès léonin.

Histologiquement, on retrouve des histiocytes fusiformes dermiques avec un cytoplasme abondant et vacuolisé associés à des cellules géantes de Touton.

Malgré l'évolution chronique, les patients ne présentent pas d'atteinte viscérale et restent en bon état général (15). L'excision chirurgicale des lésions défigurantes est actuellement préconisée. Du laser CO₂, des corticoïdes intralésionnels ou systémiques, de la chimiothérapie (vincristine, cyclophosphamide) ont été essayés sans nette efficacité.

- Le xanthome disséminé

Il s'agit de la seule entité, avec le xanthogranulome juvénile, avec une potentielle atteinte systémique. La peau, les muqueuses, l'hypothalamus et l'hypophyse sont les organes les plus couramment concernés.

Les hommes sont plus souvent atteints avec un pic autour de 40 ans. L'atteinte cutanée est formée de centaines de papules rouge brun puis jaunâtres sur le tronc, le visage, et les plis de flexions. Ces lésions peuvent confluer pour former des plaques. Les paupières, conjonctives, lèvres, pharynx, et larynx sont typiquement infiltrés de plaques rouges ou jaunâtres. Un diabète insipide est présent dans la moitié des cas. Le métabolisme des lipides est habituellement normal. Des cellules spumeuses et des histiocytes sont retrouvés en histologie. Dans la forme spontanément régressive, les lésions cutanées et les anomalies endocriniennes disparaissent en quelques années. Cependant il existe des formes persistantes et défigurantes.

Il n'y a pas de traitement de référence validé. En cas de gêne fonctionnelle, l'utilisation de corticoïdes, de laser CO₂, de la thalidomide, de cyclophosphamide a été rapportée.



Figure 21. Xanthome disséminé : lésions papuleuses et nodulaires jaune-rosé ou brun-chamois, non prurigineuses, abondantes, confluentes en nappes du tronc (coll Dr H. Adamski, Rennes)

Synthèse des différentes entités retrouvées dans la famille des xanthogranulomes juvéniles du groupe C

Entités	Sémiologie dermatologique	Localisation	Atteinte systémique	Régression spontanée	Traitement
Histiocytose céphalique bénigne	Macules et papules de coloration jaune brun mesurant de 2 à 4 mm	Extrémité céphalique (front et joues)	Non	Oui	Non
Histiocytose éruptive généralisée	Nombreuses papules (50 à 1000), de petite taille, qui apparaissent par poussées successives	Visage, tronc, racine des membres	Non	Oui	Non
Histiocytose progressive nodulaire	Centaines de papules et de nodules sous cutanés. Facies léonin.	Visage (facies léonin), organes génitaux externes.	Non	Non	Non Pas de traitement efficace. Traitement chirurgical pour les lésions invalidantes
Xanthome disséminé	Centaines de papules rouge brun puis jaunâtres	Visage, tronc, plis de flexion. Atteinte muqueuse dans 40% des cas.	Oui Diabète insipide (40% des cas)	Rare	Oui Corticoïdes oraux, thalidomide, chimiothérapies

2.2. Les histiocytoses non langerhansiennes cutané-muqueuses n'appartenant pas à la famille des xanthogranulomes

La maladie de Rosai Dorfman avec atteinte cutanée, la réticulo-histiocytose multicentrique et le xanthogranulome nécrobiotique sont des histiocytoses non langerhansiennes rares. Elles surviennent généralement chez l'adulte et sont plus rares chez l'enfant.

- **La maladie de Rosai-Dorfman avec atteinte cutanée pure**

La maladie de Rosai-Dorfman est une affection indolente associant des adénopathies cervicales bilatérales, de la fièvre, une anémie, une neutrophilie et une hypergammaglobulinémie polyclonale. Elle touche habituellement les enfants et les jeunes adultes (âge moyen 20 ans) d'origine africaine, mais les formes cutanées pures atteignent principalement les adultes caucasiens et asiatiques avec un âge médian de 43 ans.

Les lésions cutanées sont peu fréquentes (10%), multiples, polymorphes et aspécifiques. Elles sont formées de macules, papules, nodules ou plaques, érythémateuses ou brunes, jaunâtres pouvant évoluer vers l'ulcération. Les localisations préférentielles sont les paupières, les régions malaires, le cou et le torse.

L'histologie cutanée ou ganglionnaire retrouve une infiltration histiocytaire sinusale avec des images typiques d'empérioplose (phagocytose des lymphocytes et erythrocytes) et une infiltration plasmocytaire.

La plupart des lésions est asymptomatique et l'évolution est spontanément favorable en quelques mois à quelques années. Aucun traitement n'est nécessaire.

Des cas de maladie de Rosai-Dorfman associée à une maladie à IgG4 ont été rapportés et l'association est à rechercher systématiquement.

- **Le xanthogranulome nécrobiotique**

Le xanthogranulome nécrobiotique affecte les adultes vers l'âge de 55-60 ans.

Les lésions cutanées sont multiples à type de papules ou nodules infiltrés jaunâtres évoluant en plaques extensives bien délimitées. Les localisations préférentielles sont péri-orbitaires, thoraciques et les racines des membres. Tous les organes peuvent être atteints avec 80% d'atteinte oculaire.

Une gammopathie monoclonale IgM est présente dans 80% des cas et doit être recherchée.

L'histologie retrouve un granulome palissadique dermique pouvant s'étendre jusqu'à l'hypoderme formé d'histiocytes, de follicules lymphoïdes, de cellules géantes de Touton, de cellules spumeuses et de cellules multinuclées à corps étranger avec zones de nécrobiose hyaline. Il n'y a pas d'attitude de traitement validée, l'exérèse chirurgicale, le laser CO2, la plasmaphérèse, les corticoïdes systémiques et la chimiothérapie (melphalan, chlorambucil, cyclophosphamide) sont les traitements utilisés.

- **La réticulo-histiocytose multicentrique**

La réticulo-histiocytose multicentrique affecte habituellement les adultes dans les 50 premières années de vie.

Les lésions cutanées sont formées de papules ou de nodules touchant les articulations interphalangiennes des mains, les genoux, les épaules, et les poignets. Elles peuvent évoluer vers des lésions sclérosantes et mutilantes. Une arthrite peut s'associer, survenant quelques années avant, ou quelques mois après le début des lésions cutanées.

On peut retrouver également une élévation de la VS [50 %], une anémie et une hypercholestérolémie [30%].

L'histologie montre un granulome histiocytaire avec des cellules géantes, des lymphocytes T activés et des macrophages. Cette prolifération histiocytaire réactionnelle peut régresser spontanément.

Si nécessaire les AINS, la cyclosporine et les immunosuppresseurs sont décevants. Les corticoïdes et les agents alkylants sont parfois efficaces. Le méthotrexate peut être efficace chez l'adulte.

Références

1. Histiocytosis syndromes in children. Writing Group of the Histiocyte Society. *Lancet Lond Engl*. 1987 Jan 24;1(8526):208–9.
2. Emile J-F, Abla O, Fraitag S, Horne A, Haroche J, Donadieu J, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood*. 2016 Jun 2;127(22):2672–81.
3. Emile J-F, Charlotte F, Chassagne-Clement C, Copin M-C, Fraitag S, Mokhtari K, et al. Classification histologique et altérations moléculaires des histiocytoses. *Presse Médicale*. janv 2017;46(1):46-54.
3. Donadieu J, Pigué C, Bernard F, Barkaoui M, Ouache M, Bertrand Y, et al. A New clinical score for disease activity in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. déc 2004;43(7):770-6.
4. Donadieu J, Chalard F, Jeziorski E. Medical management of langerhans cell histiocytosis from diagnosis to treatment. *Expert Opin Pharmacother*. juin 2012;13(9):1309-22.
5. Donadieu J, Larabi IA, Tardieu M, Visser J, Hutter C, Sieni E, et al. Vemurafenib for Refractory Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis in Children: An International Observational Study. *J Clin Oncol*. 1 nov 2019;37(31):2857-65.
6. Donadieu J, Héritier S. Histiocytose langerhansienne de l'enfant. *Presse Médicale*. janv 2017;46(1):85-95.
7. Guyot-Goubin A, Donadieu J, Barkaoui M, Bellec S, Thomas C, Clavel J. Descriptive epidemiology of childhood Langerhans cell histiocytosis in France, 2000–2004. *Pediatr Blood Cancer*. juill 2008;51(1):71-5.
8. Héritier S, Emile J-F, Hélias-Rodzewicz Z, Donadieu J. Progress towards molecular-based management of childhood Langerhans cell histiocytosis. *Arch Pédiatrie*. juill 2019;26(5):301-7.
9. Krooks J, Minkov M, Weatherall AG. Langerhans cell histiocytosis in children. *J Am Acad Dermatol*. juin 2018;78(6):1035-44.
10. Samuelov L, Kinori M, Chamlin SL, Wagner A, Kenner-Bell BM, Paller AS, et al. Risk of intraocular and other extracutaneous involvement in patients with cutaneous juvenile xanthogranuloma. *Pediatr Dermatol*. 2018 May;35(3):329–35.
11. Chang MW, Frieden IJ, Good W. The risk intraocular juvenile xanthogranuloma: survey of current practices and assessment of risk. *J Am Acad Dermatol*. 1996 Mar;34(3):445–9.
12. Zvulunov A, Barak Y, Metzker A. Juvenile xanthogranuloma, neurofibromatosis, and juvenile chronic myelogenous leukemia. World statistical analysis. *Arch Dermatol*. 1995 Aug;131(8):904–8.
13. Arachchilage DRJ, Carr TF, Kerr B, Hawkins K, Kelsey A, Judge M, et al. Juvenile myelomonocytic leukemia presenting with features of neonatal hemophagocytic lymphohistiocytosis and cutaneous juvenile xanthogranulomata and successfully treated with allogeneic hemopoietic stem cell transplant. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010 Mar;32(2):152–5.
14. Raygada M, Arthur DC, Wayne AS, Rennert OM, Toretsky JA, Stratakis CA. Juvenile xanthogranuloma in a child with previously unsuspected neurofibromatosis type 1 and juvenile myelomonocytic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Jan;54(1):173–5.
15. Jans SRR, Schomerus E, Bygum A. Neurofibromatosis type 1 diagnosed in a child based on multiple juvenile xanthogranulomas and juvenile myelomonocytic leukemia. *Pediatr Dermatol*. 2015 Feb;32(1):e29-32.
16. Liy-Wong C, Mohammed J, Carleton A, Pope E, Parkin P, Lara-Corrales I. The relationship between neurofibromatosis type 1, juvenile xanthogranuloma, and malignancy: A retrospective case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Jun;76(6):1084–7.
17. Cambiaghi S, Restano L, Caputo R. Juvenile xanthogranuloma associated with

- neurofibromatosis 1: 14 patients without evidence of hematologic malignancies. *Pediatr Dermatol.* 2004 Apr;21(2):97–101.
18. Polat Ekinci A, Buyukbabani N, Baykal C. Novel Clinical Observations on Benign Cephalic Histiocytosis in a Large Series. *Pediatr Dermatol.* 2017 Jul;34(4):392–7.
19. Caputo R, Ermacora E, Gelmetti C, Berti E, Gianni E, Nigro A. Generalized eruptive histiocytoma in children. *J Am Acad Dermatol.* 1987 Sep;17(3):449–54.
20. Takahashi S, Muto J, Takama H, Yanagishita T, Takeo T, Ohshima Y, et al. Generalized eruptive histiocytoma: Pediatric case report and review of the published work. *J Dermatol.* 2019 Nov;46(11):e407–8.
21. Ziegler B, Peitsch WK, Reiter A, Marx A, Goerdt S, Géraud C. Generalized Eruptive Histiocytosis Associated With FIP1L1-PDGFR α -Positive Chronic Eosinophilic Leukemia. *JAMA Dermatol.* 2015 Jul;151(7):766–9.
22. Nofal A, Assaf M, Tawfik A, Elsayed N, Nofal E, Elnakib N, et al. Progressive nodular histiocytosis: a case report and literature review. *Int J Dermatol.* 2011 Dec;50(12):1546–51.
23. Caputo R, Veraldi S, Grimalt R, Gianotti R, Tosti A, Varotti C, et al. The various clinical patterns of xanthoma disseminatum. Considerations on seven cases and review of the literature. *Dermatol Basel Switz.* 1995;190(1):19–24.
24. Bruce-Brand C, Schneider JW, Schubert P. Rosai-Dorfman disease: an overview. *J Clin Pathol.* 2020 Nov;73(11):697–705.
25. Brenn T, Calonje E, Granter SR, Leonard N, Grayson W, Fletcher CDM, et al. Cutaneous rosai-dorfman disease is a distinct clinical entity. *Am J Dermatopathol.* 2002 Oct;24(5):385–91.
26. Sampaio R, Silva L, Catorze G, Viana I. Cutaneous Rosai-Dorfman disease: a challenging diagnosis. *BMJ Case Rep.* 2021 Feb 4;14(2).
27. Luder CM, Nordmann TM, Ramelyte E, Mühleisen B, Kerl K, Guenova E, et al. Histiocytosis - cutaneous manifestations of hematopoietic neoplasm and non-neoplastic histiocytic proliferations. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2018 Jun;32(6):926–34.
28. Dellatorre G, Miqueloto JK. Necrobiotic Xanthogranuloma. *JAMA Dermatol.* 2020 Jun 1;156(6):696.