

LE GRANULOME ANNULAIRE GÉNÉRALISÉ : UNE INDICATION D'ABSTENTION THÉRAPEUTIQUE ?*

C. Mignon ⁽¹⁾, D. Tennstedt ⁽²⁾

Generalized granuloma annulare: Is therapeutic abstinence indicated?

Introduction :

While granuloma annulare is a benign disease, little is known about its pathophysiology, etiology, and comorbidities. Furthermore, its treatment remains poorly standardized. In this case report, we have reviewed and discussed the literature dealing with granuloma annulare, with a special focus on the advisable evaluations and therapies.

Clinical observation :

A 58-year-old man who had already been followed up for generalized granuloma annulare over 2 years sought a second medical opinion. He had previously been treated with topical corticoids, phototherapy, bath-PUVA therapy, hydroxychloroquine, dapsone, and methotrexate, without satisfactory results. Therapeutic abstinence was then proposed to the patient.

Conclusion :

Only dyslipidemia is significantly associated to granuloma annulare. The treatment of generalized granuloma annulare is based on low level evidence. A full work-up is not always necessary. Therapeutic abstinence may be an option to consider, either after multiple therapeutic failures, or if the patient does not wish to be treated or has previously experienced treatment-related adverse effects.

KEY WORDS

Granuloma annulare, work-up, therapy

Introduction

Le granulome annulaire est une maladie bénigne dont on ne connaît bien ni la physiopathologie, ni l'étiologie, ni les comorbidités et dont les traitements sont mal codifiés. L'intérêt de cette observation est de faire le tour des connaissances sur le granulome annulaire dans la littérature, en s'attardant plus particulièrement sur les traitements proposés et le bilan à effectuer.

Observation clinique

Un homme de 58 ans, déjà suivi pour un granulome annulaire généralisé depuis 2 ans, demande un second avis médical. Il a déjà été traité par corticoïdes locaux, photothérapie, balnéoPUVAthérapie, hydroxychloroquine, dapsone et méthotrexate sans obtenir de résultats satisfaisants. Une abstention thérapeutique est proposée.

Conclusion

Seule la dyslipidémie est associée de manière significative au granulome annulaire. Les connaissances du traitement du granulome annulaire généralisé reposent sur des articles de faible niveau d'évidence. Un bilan complet n'est pas d'office nécessaire et l'abstention thérapeutique est une option à envisager, soit après de multiples essais de traitements infructueux, soit si le patient ne désire pas être traité, soit s'il a présenté des effets indésirables liés aux thérapeutiques proposées.

Que savons-nous à ce propos ?

Le granulome annulaire est une maladie bénigne dont on ne connaît bien ni la physiopathologie, ni l'étiologie, ni les comorbidités et dont les traitements sont mal codifiés.

Que nous apporte cet article ?

L'intérêt de cette observation est de faire le tour des connaissances sur le granulome annulaire dans la littérature, en s'attardant plus particulièrement sur les traitements proposés et le bilan à effectuer.

What is already known about the topic?

Granuloma annulare is a benign disease whose pathophysiology, etiology, and comorbidities are not well known, while its treatment is poorly standardized.

What does this article bring up for us?

In this case report, we reviewed and discussed the literature concerning granuloma annulare, with a special focus on the advisable evaluations and therapies.

*L'article a été publié dans Dermactu 150, mars-avril 2016 : 14-17.

INTRODUCTION

Le granulome annulaire (GA) est une maladie bénigne caractérisée par des groupements polycycliques de papules jaunâtres, érythémateuses ou violacées. Toutes les parties du corps peuvent être touchées (1), bien que la tête ne le soit que très rarement (2). On distingue différentes formes de granulomes annulaires : le GA localisé, généralisé, perforant et sous-cutané (3). On parle de GA généralisé à partir de plus de 10 lésions (2). Cette forme représente 15 % des cas (2) et apparaîtrait surtout chez les moins de 10 ans et les plus de 40 ans, avec prédominance masculine (4). L'incidence exacte du granulome annulaire n'est pas connue. C'est une pathologie assez courante dans sa forme localisée, qui serait le motif de 0,1 à 0,4% des consultations en dermatologie (2).

La physiopathologie du GA n'est pas encore élucidée. Beaucoup de théories ont été évoquées dont la plus récurrente est la réaction d'hypersensibilité retardée (4,5) de type 4 à un antigène inconnu (6,7). La réaction impliquerait les lymphocytes Th1, les macrophages, l'IL2, le TNF α , les métalloprotéinases 2 et 9 (3,4) et l'interféron C (7). Cette réaction inflammatoire entraînerait la dégradation du collagène et d'autres protéines de la matrice extracellulaire (7).

Les facteurs étiologiques sont aussi incertains. Un facteur héréditaire a été évoqué (3) et une association avec les HLA Bw35 (4,5) et A29 (3,5) a été remarquée. Le GA peut apparaître sur de la peau traumatisée ou brûlée, sur cicatrice de varicelle, après vaccination ou tatouage (3). Le rôle des infections a aussi été évoqué mais une étude a analysé les biopsies de 10 patients et n'a pu trouver aucune preuve d'élément bactérien, fongique ou viral dans le GA (8). Des GA iatrogènes ont aussi été décrits, dont certains avec des médicaments utilisés comme traitement du GA (4). Le soleil a aussi été évoqué comme facteur pathogène. Cette supposition est tirée d'une étude s'attardant sur les lésions des mains et des avant-bras, zones photo-exposées touchées chez l'ensemble des huit patients observés (5). Il convient de rester critique face aux conclusions tirées d'un si petit échantillon de patients. De plus, le visage, une autre zone photo-exposée, n'est quasiment jamais atteint. La pathogénicité du soleil serait néanmoins intéressante à démontrer étant donné l'utilisation des photothérapies comme moyen de traitement.

La plupart du temps, l'examen clinique permet de mettre en évidence des lésions très évocatrices du diagnostic. L'étude histologique permet classiquement d'observer un infiltrat inflammatoire intradermique lymphohistiocytaire agencé en palissades (mais pas toujours (1) (4)) avec une dégénérescence du collagène. La présence de mucine est la clé du diagnostic différentiel (2-5). Il n'y a pas d'association entre certains types histologiques et les différentes formes cliniques (1).

Certaines pathologies pourraient être associées au granulome annulaire mais, encore une fois, il n'existe aucune certitude. On évoque le diabète, la dyslipidémie, les troubles thyroïdiens (surtout avec le GA localisé (4)), l'immunodéficience et les maladies malignes, la

nécrobiose lipidoïde, la sarcoïdose, l'arthrite rhumatoïde et les hépatites virales chroniques (1, 3-5). L'utilité de chercher ces maladies potentiellement associées sera discutée dans la partie « discussion ».

Le traitement du granulome annulaire n'est pas encore établi et peu de preuves d'efficacité existent dans la littérature. La forme localisée guérit spontanément en 2 ans dans la moitié des cas (4) mais la forme généralisée connaît une histoire beaucoup plus chronique et résistante au traitement (4)(9). Une étude sur 32 patients ayant effectué un *follow-up* sur 20 ans est rassurante : tous les patients ont guéri et sont restés en bonne santé (10).

RÉSUMÉ DE L'OBSERVATION CLINIQUE

Un homme de 58 ans se présente à la consultation de dermatologie. Il est déjà suivi pour un granulome annulaire généralisé depuis plus de 2 ans mais désire un regard neuf sur sa pathologie.

À l'examen clinique sont visibles des lésions papulo-érythémateuses polycycliques à bords nets et infiltrés (figure 1), disséminées sur les mains, les avant-bras, l'abdomen (figure 2), les jambes et les pieds. Les lésions sont typiques du granulome annulaire. Le reste de l'examen clinique est sans particularité. Ces lésions sont accompagnées d'un léger prurit. L'inconfort du patient vient essentiellement de l'aspect inesthétique des lésions. Il est actuellement sous traitement par méthotrexate et PUVAthérapie mais ne constate pas d'amélioration de l'état de sa peau. Il se présente avec les résultats d'une biologie de contrôle récente composée d'un bilan hépatique et lipidique équilibré.

Figure 1. Détails d'une lésion



Figure 2. Aperçu de la distribution des lésions sur les membres supérieurs et l'abdomen



L'historique thérapeutique de son granulome annulaire se compose de corticoïdes locaux, de 20 séances de photothérapie (nature non précisée), d'hydroxychloroquine à la dose de 200 mg/j pendant plus de 3 mois, de balnéo-PUVAthérapie, de méthotrexate à la dose maximale de 20mg/sem et de dapsons (dosage inconnu). Le traitement ayant montré les meilleurs résultats selon le patient est l'hydroxychloroquine mais l'amélioration n'a été que temporaire.

Au cours de son suivi, un bilan a été réalisé. Une biopsie d'une lésion a tout d'abord été effectuée pour exclusion de diagnostics différentiels. Le compte-rendu confirme le diagnostic de granulome annulaire en évoquant un épiderme sans particularité et un infiltrat interstitiel constitué essentiellement d'histiocytes, avec quelques cellules multinucléées au sein du derme superficiel, sans nette nécrobiose du collagène. Un bilan biologique a été complété au fil des consultations. Il est finalement composé de la NFS, l'ionogramme, la glycémie à jeun, les bilans ferrique, lipidique, hépatique et thyroïdien incluant les AC anti-thyroglobuline et anti-TPO. La CRP, le facteur rhumatoïde et les AC anti-nucléaires, les sérologies des virus VHA, VHB, VHC, HIV et de borrelia, l'électrophorèse des protéines et un typage lymphocytaire ont aussi été demandés. Tous les résultats sont dans les normes, sauf les AC anti-TPO (valeur = 766 U/ml normal = <60 U/ml) et le typage lymphocytaire qui montre une augmentation des lymphocytes T3 CD3+ et T4 CD4+, une diminution des T8 CD8+ et cytotoxiques avec un rapport T4/T8 augmenté. Finalement, une néoplasie a été recherchée et exclue par

un scanner thoracique et abdominal sans anomalie, le dosage du PSA (valeur = 0,52µg/l, nl = 0-3,5) et l'avis d'un urologue.

DISCUSSION

Diagnostic – bilan

Concernant la biopsie, les lésions étaient typiques le jour de la consultation et ne nécessitaient pas de test de confirmation. Il n'est cependant pas possible de comparer avec l'aspect qu'elles avaient il y a deux ans et donc de juger du caractère superflu ou non de cette biopsie. L'étude histologique d'une lésion peut être d'une grande aide en cas de doute ou de forme atypique. Bien que le diagnostic soit parfois évident à l'examen clinique, certains auteurs considèrent que la biopsie est un examen indispensable au diagnostic et à la corrélation clinico-pathogénique (4).

Pour rappel, les pathologies potentiellement associées au GA sont le diabète, les dyslipidémies, les maladies thyroïdiennes, les cancers, l'immunodéficience, les hépatites virales et certaines maladies inflammatoires. Un article (4) propose une liste d'examen à considérer chez les patients atteints de granulome annulaire. Les auteurs préconisent avant tout de faire une revue approfondie des différents systèmes et des antécédents médicaux du patient ainsi qu'un examen clinique exhaustif incluant la palpation des aires ganglionnaires pour repérer les patients pour lesquels des bilans complémentaires

seraient utiles. La thyroïde doit être palpée surtout dans les formes localisées. Les dosages biologiques conseillés sont la glycémie, l'hémoglobine A1c, le bilan thyroïdien avec les AC thyroïdiens, un bilan lipidique, des sérologies HIV, HVB et HVC si présence de facteurs de risque. Les imageries proposées sont une radiographie du thorax ou un scanner thoraco-abdomino-pelvien en cas de forte suspicion clinique d'une néoplasie. Un dépistage de cancer adapté à l'âge du patient et incluant une colonoscopie et un examen prostatique chez les hommes ou pelvien chez les femmes, est aussi recommandé. Le bilan du patient correspond presque parfaitement à cette liste et ses résultats sont rassurants.

Le lien du granulome annulaire avec la plupart des associations citées n'est pourtant pas prouvé. Certaines études ont échoué à trouver un lien avec le diabète (3)(4) et les cancers (4). Par contre, l'association entre la dyslipidémie et le GA a été démontrée comme statistiquement significative par une étude contrôlée, surtout pour la forme généralisée du GA (1). Les tests lipidiques sont donc intéressants à vérifier tout au long du suivi, comme c'est le cas du patient de cette histoire clinique. Le reste du bilan doit faire l'objet d'une réflexion selon l'ensemble du contexte clinique.

TRAITEMENT

Plus de trente traitements sont décrits dans la littérature (4) mais la majorité sous forme de cas isolés, de petites séries de cas et de petites études rétrospectives ne constituant pas un niveau élevé d'évidence. Ne seront détaillés ici que les traitements reçus par le patient : les corticoïdes locaux, la photothérapie, la balnéoPUVATHérapie, l'hydroxychloroquine, le méthotrexate et la dapsone.

Les corticoïdes locaux injectés en intralésionnel sont un traitement efficace du GA localisé mais montrent peu de résultats dans le GA généralisé en l'absence de traitement systémique (6). Les corticoïdes systémiques peuvent aider à une amélioration mais une dose élevée est nécessaire et il y a souvent une rechute à l'arrêt du traitement.

Les recherches concernant l'hydroxychloroquine n'ont pas permis de trouver un article l'abordant spécifiquement. Un article de revue de littérature (6) a par contre recensé des rapports de cas de traitements par chloroquine donnant une excellente réponse mais certains de ces rapports parlent d'une rechute à l'arrêt du traitement. L'action thérapeutique des anti-malariques repose probablement sur leurs actions immunosuppressives et anti-inflammatoires par stabilisation des membranes lysosomiales, inhibition de la synthèse des prostaglandines et inhibition de la synthèse d'ADN. Ce traitement impose un examen ophtalmologique tous les 4 mois à cause de sa toxicité oculaire.

Concernant la photothérapie, le rapport d'un cas isolé signale une amélioration très rapide d'un granulome annulaire suite à une photothérapie par UVB à spectre étroit (11). Une étude de 20 cas traités par photothérapie à UVA1 (12) relate des réponses bonnes à complètes chez la moitié des patients mais 7 d'entre eux ont

rechuté dans les trois mois. Des biopsies ont été réalisées après le traitement, ce qui a permis de montrer que les remaniements granulomateux étaient toujours présents même chez des patients avec réponse complète. Au vu des rechutes fréquentes, les auteurs conseillent de maintenir un traitement à long terme tout en restant prudent par rapport aux risques des UVA. L'efficacité des UVA-1 viendrait de son induction de l'apoptose des lymphocytes T et d'un effet immunomodulateur. De plus, les UVA-1 activent la collagénase 1. Moduler le métabolisme du collagène pourrait avoir un effet thérapeutique sur le GA.

Plusieurs articles informent de bons résultats grâce à la PUVATHérapie (13-15). Une étude rétrospective sur 33 patients constate une disparition complète des lésions dans la moitié des cas. Cependant les lésions réapparaissent dans deux tiers des cas (14). L'efficacité de la PUVA est expliquée par l'altération des réactions immunologiques en affectant les lymphocytes (13). La PUVATHérapie orale et la balnéoPUVATHérapie donnent les mêmes résultats (14). La photothérapie à UVA-1 est considérée comme ayant la même efficacité (6). Ici aussi, il faut penser à la balance bénéfiques/risques de ce traitement connu pour augmenter le risque de cancer cutané (4). Un autre inconvénient non négligeable est l'obligation pour le patient de se déplacer jusqu'au centre de photothérapie. La PUVATHérapie a été comparée à la PUVATHérapie combinée aux esters d'acide fumarique (FAE) dans une étude rétrospective (16). Si l'étude montre de bons résultats grâce à la PUVA seule (11 patients répondant, dont 5 avec une réponse quasi complète), elle montre la supériorité de la combinaison de la PUVA avec les FAE (7 patients avec une réponse quasi complète sur 9). De plus, la combinaison des deux permet de diminuer la dose d'UVA. Cependant, les effets secondaires des FAE surviennent dans plus de la moitié des cas. Ceux-ci se manifestent par du *flushing*, des problèmes gastro-intestinaux ou hématologiques. Les auteurs recommandent une durée de traitement de trois mois.

L'efficacité du méthotrexate est rapportée par plusieurs cas isolés (7,17). Dans le seul disponible à la lecture (7), l'amélioration avait été constatée après six semaines de traitement à 15mg/semaine. Le patient a rechuté à l'arrêt. Notre patient a reçu une dose allant jusqu'à 20mg/sem pendant plus de trois mois, sans remarquer d'amélioration. Le méthotrexate pourrait diminuer l'inflammation granulomateuse retrouvée dans le GA par un mécanisme conduisant à l'inhibition de l'activation des lymphocytes T, à la diminution de l'expression des molécules d'adhésion nécessaires aux interactions des cellules de l'inflammation, à l'inhibition de la libération de cytokines par les monocytes et les macrophages et à l'inhibition de la cytolysse des neutrophiles et des monocytes.

Au sujet de la dapsone, son efficacité a été signalée dès deux semaines de traitement sur le prurit et après deux mois sur la peau, à la dose de 100mg/J (9). Une disparition totale des lésions a pu être obtenue après douze mois, laissant malgré tout des cicatrices. Des cas où la dapsone est restée inefficace ont aussi été décrits (9). Ce serait le traitement de première intention pour les

formes généralisées chez l'enfant (18). La dapsons est un médicament de la famille des sulfones agissant par un effet anti-inflammatoire. L'effet indésirable principal est l'anémie hémolytique. Son utilisation demande un bilan pré-thérapeutique vérifiant la numération sanguine, les anomalies cardiaques, hépatiques et rénales, une éventuelle grossesse et la G6PDH ou l'acide folique.

Un article a établi une revue de la littérature sur le sujet et propose un plan de traitement pour le GA généralisé. La première ligne de traitement est constituée de corticoïdes locaux, de tacrolimus ou pimecrolimus locaux ou de vitamine E en prise orale. En seconde ligne sont proposées soit la balnéoPUVATHérapie, la photothérapie à UVA-1 ou la thérapie photodynamique si les équipements sont disponibles, soit les esters d'acide fumarique, l'hydroxychloroquine, les rétinoïdes ou la dapsons si ce n'est pas le cas (6). Des combinaisons de ces traitements ont aussi été proposées : PUVATHérapie et prednisone 10mg en alternance, rétinoïdes avec pimecrolimus en topique, photothérapie combinée aux FAE (5).

Dans cette histoire clinique, bien que les corticoïdes locaux aient été utilisés au début de la prise en charge, les lésions du patient sont désormais trop étendues pour envisager cette approche, même s'il n'a aucune contre-indication aux corticoïdes. Le tacrolimus ou pimecrolimus en crème à 1% et la vitamine E n'ont pas été essayés. Les premiers appliqués deux fois par jour (5) ont montré de bons résultats dans quelques cas, bien que l'on ne sache pas clairement par quel mécanisme (6). La vitamine E agirait par diminution de la sécrétion de l'IL-1 β par les monocytes. Elle offre le grand avantage de ne pas avoir d'effet secondaire (6). Les rétinoïdes, les FAE et la photothérapie dynamique n'ont pas non plus été envisagés. Les rétinoïdes inhibent les réactions d'hypersensibilité retardée, mécanisme suspecté d'être à l'origine du granulome annulaire. Des rémissions complètes ont été relatées après une administration de courte durée. Ce traitement aurait éventuellement pu être essayé chez notre patient mais il n'est actuellement plus demandeur. Les effets secondaires des FAE sont très fréquents, ce qui est un gros inconvénient de ce traitement donnant des améliorations rapides (6). La photothérapie dynamique montre aussi des effets rapidement en cas de réponse (5) mais a les mêmes inconvénients que toutes les photothérapies.

Pour le patient, qui avait essayé six traitements différents pendant deux ans sans résultat, le temps et l'argent perdus dans ces thérapies devenaient plus gênants que l'inconfort de sa maladie. Il semblait raisonnable d'arrêter tout traitement. Un cas de guérison spontanée d'un GA généralisé a déjà été rapporté (2). De plus, tous les traitements proposés ont des effets secondaires non négligeables, et le « primum non nocere » est un principe fondamental en médecine.

CONCLUSION

Le granulome annulaire est une maladie dermatologique bénigne et fréquente, dont la physiopathologie reste floue et l'étiologie inconnue. Le diagnostic est souvent évident à l'examen clinique mais une biopsie peut aider à la certitude du diagnostic.

De nombreuses maladies sont soupçonnées d'être associées au GA mais actuellement seule la dyslipidémie a montré un lien statistiquement significatif. Un bilan lipidique peut donc être intéressant à faire lors du suivi. Le bilan des autres maladies potentiellement associées, telles que le diabète, les maladies thyroïdiennes et les cancers peut être envisagé mais doit avant tout être corrélé avec les antécédents du patient et l'examen clinique.

Il n'y a pas de traitement réellement efficace connu pour la forme généralisée et la littérature ne contient que des rapports de petites séries de cas ou de cas isolés, sans groupe de contrôle. Des études contrôlées sur de grands groupes de patients sont nécessaires pour guider le traitement à l'avenir. En attendant, il faut choisir le traitement selon la motivation du patient, le coût du traitement, ses avantages et inconvénients et les risques d'effets secondaires. L'abstention thérapeutique reste une option à ne pas négliger.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- Un bilan lipidique est intéressant lors du suivi d'un patient atteint d'un granulome annulaire généralisé.
- Le bilan des autres comorbidités potentielles doit avant tout être corrélé en fonction des antécédents du patient et de l'examen clinique.
- Le choix du traitement dépendra de la motivation du patient, du coût du traitement, de ses avantages et des risques d'effets secondaires potentiels.
- L'abstention thérapeutique reste une option à ne pas négliger et doit être discutée avec le patient.

RÉFÉRENCES

1. Wu W, Robinson-Bostom L, Kokkotou E, Jung HY, Kroumpouzou G. Dyslipidemia in granuloma annulare: A case-control study. *Arch Derm* 2012; 148 (10) : 1131-1136. Doi:10.1001/archdermatol.2012.1381.
2. Boudhir H, Bouhllab J, Rimani M, Senouci K, Hassam B. Granulome annulaire généralisé. *Presse Médicale* 2014 ; 43 (11) : 1299-1301. Doi:10.1016/j.lpm.2014.02.017.
3. Lo Schiavo A, Ruocco E, Gambardella A, O'Leary RE, Gee S. Granulomatous reactions (sarcoidosis, granuloma annulare, and others) on differently injured skin areas. *Clin Dermatol* 2014; 32 (5): 646-653. doi : 10.1016/j.clindermatol.2014.04.012.
4. Thornsberry LA, English JC. Etiology, diagnosis, and therapeutic management of granuloma annulare : An update. *Am J Dermatol* 2013; 14 (4) : 279-290. Doi : 10.1007/s40257-013-0029-5.
5. Patrascu V, Giurca C, Ciurea RN, Georgescu CV. Disseminated granuloma annulare : Study on eight cases. *Rom J Morphol Embryol* 2013; 54 (2) : 327-331. En ligne : <http://www.rjme.ro/RJME/resources/files/540213327331.pdf>
6. Lukacs J, Schliemann S, Elsner P. Treatment of generalized granuloma annulare – A systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2015; 29 (8) : 1467-1480. doi : 10.1111/jdv.12976
7. Plotner A N, Mutasim DF. Successful treatment of disseminated granuloma annulare with methotrexate. *Br J Dermatol* 2010; 163 (5) : 1116-1145. Doi : 10.1111/j.1365-2133.2010.09923.x
8. Avitan-Hersh E, Sprecher H, Ramon M, Bergman R. Does infection play a role in the pathogenesis of granuloma annulare? *J Am Acad Dermatol* 2013; 68 (2) : 342-343. Doi: 10.1016/j.jaad.2012.08.023.
9. Martin-Saez E, Fernandez-Guarino M, Carrillo-Gijon R, Munoz-Zato E, Jaen-Olasolo P. Efficacy of dapson in disseminated granuloma annulare : A case report and review of the literature. *Actas Dermosifiliograficas* 2008 ; 99 (1) : 64-68.
10. Dahl MV. Granuloma annulare: long-term follow-up. *Arch Dermatol* 2007; 143 (7) : 945-955. Doi:10.1001/archderm.143.7.946.
11. Inui S, Nishida Y, Itami S, Katayama I. Disseminated granuloma annulare responsive to narrowband ultraviolet B therapy. *Jf Am Acad Dermatol* 2005; 53 (3) : 533-534. Doi:10.1016/j.jaad.2005.02.022
12. Schnopp C, Tzavena S, Mempel M, Schulmeister K, Abeck D, Tanew A. UVA1 phototherapy for disseminated granuloma annulare. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2005, 21 (2) : 68-71. Doi : 10.1111/j.1600-0781.2005.00145.x.
13. Setterfield J, C.Huilgol S, Black MM. Generalised granuloma annulare successfully treated with PUVA. *Clin Experim Dermatol* 1999; 24(6) : 458-460.
14. Browne F, Turner D, Goulden V. Psoralen and ultraviolet A in the treatment of granuloma annulare. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2011; 27 (2) : 81-84. doi: 10.1111/j.1600-0781.2011.00574.x.
15. Schmutz JL. PUVA therapy of granuloma annulare. *Clin Experim Dermatol* 2000; 25 (5) : 451. DOI: 10.1046/j.1365-2230.2000.00685-2.x.
16. Wollina U, Langner D. Treatment of disseminated granuloma annulare recalcitrant to topical therapy: A retrospective 10-year analysis with comparison of photochemotherapy alone versus photochemotherapy plus oral fumaric acid esters. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2012; 26 (10) : 1319-1327. Doi : 10.1111/j.1468-3083.2011.04320.x.
17. Bégon E, Petitjean B, Bachmeyer C. Long-term efficacy of methotrexate in a patient with generalized granuloma annulare. *Ann Dermatol Vénérolog* 2013 ; 140 (2) : 136-137. Doi: 10.1016/j.ann-der.2012.11.004.
18. Fond L, Michel JL, Gentil-Perret A, Montelimard N, Perrot JL, Chalencon V, Cambazard F. Granulome annulaire de l'enfant. *Arch Pédiatr* 1999 ; 6 (9) : 1017-1021.

AFFILIATIONS

1. Université catholique de Louvain, Faculté de médecine, B-1200 Bruxelles
catherine.mignon@student.uclouvain.be
2. Pr (ém.) D. Tennstedt, Service de dermatologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, B-1200 Bruxelles

Correspondance

CATHERINE MIGNON

Université catholique de Louvain
Faculté de médecine et médecine dentaire
Etudiante en Master 4
catherine.mignon@student.uclouvain.be