



Granulomatoses cutanées disséminées : orientation diagnostique et prise en charge



Rev Med Suisse 2009 ; 5 : 900-6

A.-K. Lapointe
E. Laffitte

Dr Anne-Karine Lapointe
Service de dermatologie
et vénéréologie
CHUV, 1011 Lausanne

Dr Emmanuel Laffitte
Clinique de dermatologie
HUG, 1211 Genève 14
emmanuel.laffitte@hcuge.ch

Disseminated cutaneous granulomatosis

The disseminated cutaneous granulomatosis (DCG) are heterogeneous cutaneous diseases histologically characterized by a granulomatous infiltrate. The most frequent cutaneous granulomatosis is sarcoidosis, but many other causes can be found, because DCG are probably a skin granulomatous reaction to different stimuli : infectious, inflammatory, neoplastic, metabolic or chemical. The histopathological examination is useful for the diagnosis of DCG, but gives rarely an etiological diagnosis.

In this article, we will propose a strategy for the etiological diagnosis of DCG, and propose therapeutic recommendations based on recent data from the literature.

Les granulomatoses cutanées disséminées (GCD) sont des dermatoses cliniquement et histologiquement hétérogènes, caractérisées à la biopsie cutanée par un infiltrat granulomateux. Même si la biopsie est utile pour poser le diagnostic de GCD, elle n'apporte que rarement des éléments étiologiques. La principale cause est la sarcoïdose cutanée, mais de nombreuses étiologies peuvent être retrouvées, car ces dermatoses correspondent vraisemblablement à un processus réactionnel cutané granulomateux à différents stimuli : infectieux, inflammatoires, néoplasiques, métaboliques ou chimiques. Par cet article, nous aborderons la conduite à tenir une fois le diagnostic clinique et histologique de GCD posé, par une approche centrée sur l'étiologie et proposerons des recommandations thérapeutiques, sur la base de cas et de séries rapportées dans la littérature.

INTRODUCTION

Les granulomatoses cutanées disséminées sont des dermatoses hétérogènes, toutes caractérisées par la présence d'un infiltrat granulomateux à l'histologie. Le mécanisme physiopathologique de ces dermatoses est encore mal connu, mais

il s'agit vraisemblablement d'un processus réactionnel granulomateux à différents stimuli : infectieux, inflammatoires, néoplasiques, métaboliques ou chimiques, ce qui explique la grande variété d'étiologies retrouvées face à des présentations cliniques et histologiques multiples, mais pouvant être assez stéréotypées.

Le but de cette mise au point est de proposer une démarche centrée par la recherche d'une étiologie afin de donner des orientations thérapeutiques.

PHYSIOPATHOLOGIE

Le mécanisme physiopathologique est encore incertain, mais il semble que les cellules initialement impliquées soient des lymphocytes T-helper-1 produisant de l'interféron- γ , et des macrophages qui expriment le facteur de nécrose tumorale α (TNF- α) et des métalloprotéinases, qui contribueraient à une réaction de type hypersensibilité retardée.¹ Il faut donc considérer les granulomatoses cutanées disséminées comme un état réactionnel à des stimuli variés, pouvant être inflammatoires, infectieux, toxiques ou néoplasiques. Ce mode réactionnel pourrait être variable selon les individus, et même variable dans le temps,² ce qui pourrait expliquer des présentations cliniques et histologiques hétérogènes pour une même étiologie.

DÉFINITION

La définition des granulomatoses cutanées disséminées est histologique. Leur dénominateur commun est la présence d'un infiltrat inflammatoire granulomateux dont la localisation est variable, dermique et/ou hypodermique. Le terme de granulomateux désigne un infiltrat majoritairement composé de macrophages groupés en nodules ou plages plus ou moins bien limitées, ayant une architecture



Figure 1. Aspect typique de granulomes cutanés : petites papules infiltrées, arrondies, bien limitées, rouges rosées sans signes épidermiques

nodulaire, palissadique ou interstitielle. Ils ont les caractères de cellules épithélioïdes mono ou multinucléées ou de cellules à corps étrangers. Celles-ci peuvent phagocytter des particules étrangères, des fibres élastiques, ou contenir des lipides, alors responsables d'un aspect spumeux.

Plusieurs entités correspondent à la définition de granulomatose cutanée disséminée, leur différenciation étant basée sur l'aspect histologique. Il faut souligner l'absence fréquente de parallélisme entre l'aspect clinique et le type histologique, ce qui engendre une certaine confusion de terminologie. Plusieurs dénominations désignent dans la littérature des dermatoses d'aspect clinique et d'étiologies assez similaires : granulomatose cutanée disséminée (GCD), granulome annulaire disséminé (GAD) ou généralisé (GAG),

sarcoïdose cutanée isolée (SCI), dermatite granulomateuse interstitielle (DGI), dermatite granulomateuse palissadique et neutrophilique (DGPN).

DIAGNOSTIC DE GRANULOMATOSE CUTANÉE ÉTENDUE

Généralement, la clinique permet d'évoquer le diagnostic de granulomatose cutanée, qui doit être confirmée par une biopsie cutanée.

Aspects cliniques

Dans la forme la plus habituelle de granulomatose cutanée étendue, les signes cliniques sont assez typiques, mais peu spécifiques d'une étiologie particulière. La lésion élémentaire correspond à de petites papules infiltrées, indolores, arrondies, bien limitées, rouges rosées et prenant une couleur jaunâtre à la vitropression. Leur surface est lisse ou légèrement squameuse car il n'y a généralement pas de participation épidermique (figure 1). Elles siègent sur le tronc, les membres et le visage et confluent en plaques ou en grands placards (figure 2), avec parfois une disposition annulaire et rarement photodistribuée. Il n'y a généralement pas de prurit. Les lésions ont parfois un aspect plus atypique, plus ou moins figuré ou infiltré et de topographie variable.

Un aspect clinique peut orienter vers une entité particulière :

- des lésions classiques spécifiques (sarcoïdes à petits et gros nodules, *lupus pernio*, modification des cicatrices) et non spécifiques (érythème noueux, etc.) orientent vers une *sarcoïdose cutanée dans le cadre d'une sarcoïdose systémique*.³
- Des lésions érythémateuses papuleuses ou en plaques sur les faces latérales du tronc, les régions axillaires, les bras, sur le haut des cuisses, ayant parfois une disposition annulaire et/ou linéaire « en corde » chez des patients avec maladies de système de type arthrite rhumatoïde ou lupus systémique (figure 3)^{4,5} évoquent une *dermatite interstitielle granulomateuse avec arthrite*. Cette entité a été individualisée devant cette présentation clinique et un infiltrat granulo-



Figure 2. Placards confluents granulomateux chez un patient souffrant en plus d'une uvéite granulomateuse et d'un syndrome myélodysplasique

Noter sur les membres l'absence d'atteinte des régions sous les chaussettes et la montre, suggérant soit un caractère photo-induit, soit un effet bénéfique de la pression.



Figure 3. Dermate granulomateuse interstitielle avec arthrite : aspect moins typique des lésions, à disposition un peu annulaire sur les bras chez une patiente avec lupus systémique

mateux interstitiel à l'histologie; cet infiltrat interstitiel n'est pas spécifique de cette entité clinique et a été décrit en association avec de multiples causes.

- Chez l'enfant, un aspect ombiliqué (figure 4) qui peut être confondu avec un *molluscum contagiosum*⁶ et chez le sujet âgé, des lésions papulopustuleuses, parfois ombiliquées, confluentes en plaques, prurigineuses⁷ correspondent à une *granulomatose perforante*: cet aspect clinique particulier s'explique du fait d'une perforation avec élimination trans-épidermique d'une nécrose cellulaire, d'un matériel dégénératif ou d'un granulome palissadique.
- Des lésions papuleuses folliculaires et périfolliculaires généralement distribuées sur le tronc seraient caractéristiques d'un lichen *scrofulosorum* dans le cadre d'une tuberculose.⁸

Aspects histologiques

La biopsie cutanée est indispensable pour pouvoir porter le diagnostic de granulomatose cutanée, mais elle ne permet pas toujours d'en préciser l'étiologie.

La lésion histologique la plus caractéristique retrouvée est un granulome palissadique composé au centre de collagène dégénéré (nécrobiose), entouré d'une couronne

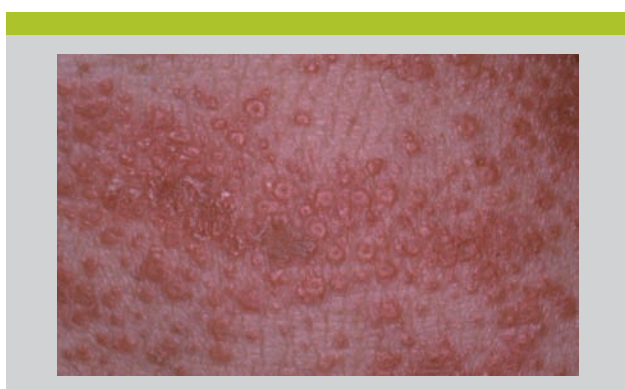


Figure 4. Aspect ombiliqué, pseudo *molluscum contagiosum*

histiocyto-lymphocytaire et macrophagique, ce qui correspond à l'aspect histologique du granulome annulaire, mais qui reste non spécifique. Les fibres élastiques peuvent être absentes, mais pas nécessairement, phagocytées par des cellules géantes réparties en périphérie du granulome. Dans la forme interstitielle, l'infiltrat et la dégénérescence du collagène ne sont pas organisés d'une façon nodulaire, mais plus diffusément; les cellules macrophagiques sont interstitielles et entourent des fibres de collagène transformées en boules épaisses, homogénéisées.

L'histologie peut orienter sur une étiologie :

- en faveur d'une pathologie infectieuse : hyperplasie épidermique, ulcération, association de l'infiltrat granulomateux à des polynucléaires neutrophiles ou éosinophiles, à des plasmocytes, présence d'une nécrose caséiforme. La topographie péri-annexielle et périnerveuse est en faveur d'une lèpre. La mise en évidence d'un agent pathogène est plus formelle, mais plus rare du fait du caractère réactionnel de la dermatose : bacilles alcool-résistants à la coloration de Ziehl en faveur d'une tuberculose, d'une mycobactériose atypique, d'une lèpre, visualisation de champignons.
- La présence de corps étrangers peut orienter vers une origine exogène, ou bien vers une sarcoïdose.
- L'association à un infiltrat lymphocytaire épidermotrope doit faire suspecter un mycosis fongicoïde granulomateux et faire pratiquer des immunomarquages lymphocytaires et une recherche de monoclonalité T.

Examens complémentaires à la recherche d'une étiologie

Le bilan étiologique doit être orienté par l'anamnèse, l'examen clinique et l'histologie, mais on peut proposer un bilan minimal à réaliser devant une granulomatose cutanée généralisée d'origine indéterminée (tableau 1), qui a pour but de rechercher une cause infectieuse, néoplasique, métabolique ou inflammatoire sous-jacente (tableau 2).

Tableau 1. Conduite à tenir devant un patient avec granulomatose cutanée disséminée, à adapter et compléter en fonction de la présentation clinique et de l'interrogatoire

Confirmer le diagnostic

- Biopsie cutanée avec éventuellement mise en culture (bactériologie, mycobactériologie, mycologie) et conservation d'un fragment congelé pour d'éventuelles PCR (mycobactéries) ou étude de clonalité

Recherche d'une cause secondaire

- Interrogatoire y compris exposition professionnelle, prise de médicaments; examen clinique avec palpation des aires ganglionnaires
- Intradermoréaction à la tuberculine
- Sang:
 - Biologie de base: numération formule sanguine, VS, CRP, créatinine, calcémie, bilan hépatique, LDH, glycémie, hémoglobine glycosylée, cholestérol, triglycérides, TSH
 - Electrophorèse des protéines sériques
 - Bilan immunologique: anticorps antinucléaires, facteur rhumatoïde, activité de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
 - Sérologies VIH, VDRL, hépatites B et C
 - En cas de discordance avec l'intradermoréaction à la tuberculine: TSPOT-TB (ou Quantiferon)
- Imagerie: scanner thorax, abdomen, pelvis

En l'absence de cause secondaire détectée: suivi clinique/paraclinique au long cours

Tableau 2. Principales étiologies des granulomatoses cutanées disséminées non infectieuses

Maladies inflammatoires systémiques

- Sarcoidose³
- Connectivites, lupus systémique, polyarthrite rhumatoïde (granulomatose interstitielle diffuse avec arthrite)^{4,5,15}
- Colites inflammatoires, hépatites auto-immunes
- Chez l'enfant, syndrome de Blau

Néoplasies¹⁵⁻¹⁸

- Lymphomes
 - cutanés : lymphomes T de type mycosis fongoïde (granulomateux)
 - systémiques : hodgkiniens, non hodgkiniens
- Syndromes myélodysplasiques
- Tumeurs solides : pulmonaire, sein, col de l'utérus, prostate

Métaboliques

- Diabète, dyslipidémies, troubles thyroïdiens¹⁵

Toxiques

- Médicamenteux : antihypertenseurs, hypolipémiants¹⁹
- Immunothérapie et facteurs de croissance : interféron α , G-CSF, inhibiteurs du TNF- α
- Agents chimiques par réaction à corps étranger : béryllium, cérium²³

Déficits immunitaires²¹

- **congénitaux**, déficit immunitaire commun variable ou sévère, syndrome de Wiskott-Aldrich, granulomatose cutanée chronique
- **acquis**, iatrogènes

Idiopathique, diagnostic d'attente

ÉTIOLOGIES

Les granulomatoses cutanées disséminées ont des étiologies diverses qui peuvent être réparties globalement en deux groupes, les causes infectieuses et non infectieuses. Nous n'avons pas fait la distinction entre les différentes dénominations utilisées dans la littérature (GCD, GAD, GAG, DGI, DGPN, SCI), puisqu'il n'y a généralement pas de différence étiologique à ces présentations.

Granulomes infectieux

Il s'agit principalement d'infections systémiques, le germe n'est classiquement pas retrouvé dans les lésions cutanées en histologie ou en culture; les techniques de PCR plus sensibles sont cependant parfois positives.^{9,10} Les principaux germes en cause sont des mycobactéries: tuberculose (lichen *scrofulosorum*), mycobactéries atypiques (*M. avium* et *M. Szulgai*)^{9,10} et la lèpre, en particulier lors d'états réactionnels de type réaction de réversion (figure 5). Beaucoup d'autres germes ont été rapportés: mycoses profondes (coccidioïdomycose), virus (VIH (figure 6),¹¹ hépatite C,¹² Epstein-Barr virus),¹³ bactéries (syphilis,¹⁴ brucellose), le rôle de la borréliose est discuté. Quelques rares cas de scabiose ont été rapportés. Des cas ont été décrits après vaccination contre le tétanos, l'hépatite B ou après le BCG.

Granulomes non infectieux

Sarcoïdose cutanée

La sarcoïdose cutanée est la mieux documentée des granulomatoses cutanées disséminées non infectieuses.³ Elle s'observe généralement dans le cadre d'une sarcoïdose systémique, 25% des patients ayant des lésions cutanées spécifiques. Les lésions cutanées de la sarcoïdose



Figure 5. Réaction de réversion dans le cadre d'une lèpre tuberculoïde chez une enfant brésilienne de 10 ans

Noter la lésion du bras hypopigmentée non infiltrée avant (photo du haut), puis l'apparition des lésions granulomateuses typiques (photo du bas) lors de la survenue de la réaction de réversion.



Figure 6. Granulomatose cutanée disséminée chez un patient infecté par le VIH (étiquetée sarcoïdose cutanée avant la découverte de la séropositivité pour le VIH)

peuvent précéder les signes systémiques de six mois à trois ans dans 30% des cas. Lorsque les lésions cutanées sont isolées, la distinction avec les autres granulomatoses cutanées est parfois difficile.

Autres granulomatoses disséminées

Les étiologies sont nombreuses et peuvent être réparties selon plusieurs grands groupes détaillés dans le **tableau 2**: affections dysimmunitaires;^{4,5,15} néoplasies (figure 2 et 7);¹⁵⁻¹⁸ causes métaboliques¹⁵ ou toxiques et médicamenteuses;¹⁹ et déficits immunitaires congénitaux ou acquis.²⁰⁻²²

Cette longue liste correspond surtout à une compilation de cas cliniques ou de courtes séries de patients, et né-



Figure 7. Granulomatose cutanée disséminée associée à une papulose lymphomatoïde

Noter les lésions typiques granulomateuses initiales, puis d'autres lésions papuleuses squameuses (gros plan) apparues dans un second temps.

cessite quelques commentaires. La plus grande série, ancienne, comporte 100 cas d'éruption étiquetée granulome annulaire disséminé, dans laquelle un diabète ou une dyslipidémie était retrouvé dans 21% des cas, et un cancer solide dans 14% des cas.¹⁵ Comme dans tout syndrome paranéoplasique, l'éruption peut survenir avant, pendant ou après la découverte de la néoplasie. En ce qui concerne les formes associées au lymphome, elles peuvent être de deux grands types : infiltrat spécifique des cellules tumorales au sein du granulome, ou réaction granulomateuse non spécifique.¹⁷

De plus en plus de cas sont rapportés en association avec des médicaments,¹⁹ et avec l'utilisation de cytokines ou de facteurs de croissance : interféron α , G-CSF, inhibiteurs du TNF- α (lenalidomide, infliximab, étanercept, adalimumab). A noter à ce sujet que la survenue d'une éruption granulomateuse sous anti-TNF- α doit avant tout faire rechercher une infection par une mycobactérie. Des granulomatoses cutanées étendues ont été également décrites associées à la présence de corps étrangers. Dans ce cas, ils peuvent soit en être la cause (par exemple béryllium ou cérium),²³ soit être associés ou révélateurs d'une sarcoïdose systémique. En effet, Marcoval et coll. ont mis en évidence des particules étrangères dans 22% des biopsies d'une série de 65 sarcoïdoses systémiques avec lésions cutanées.²⁴

L'immunocompétence semble également jouer un rôle puisque des cas ont été rapportés après administration de médicaments immunosuppresseurs, que ce soit dans un contexte oncologique ou non, et dans des déficits immunitaires congénitaux.²¹

Dans certains cas, aucune étiologie n'est retrouvée initialement et un suivi clinique au long cours, voire des biopsies cutanées répétées sont nécessaires pour détecter une cause secondaire de démasquage tardif, en particulier des formes associées aux lymphomes cutanés ou systémiques¹⁷ ou aux connectivites et à la sarcoïdose systémique.³

TRAITEMENT

Lorsqu'une cause curable est trouvée : infectieuse, auto-immune, médicamenteuse, néoplasique, un traitement spécifique doit être entrepris.

Pour les autres granulomatoses cutanées disséminées d'origine indéterminée, les recommandations thérapeutiques sont basées sur des observations ou de petites études ouvertes, généralement rétrospectives, et sur l'expérience clinique en sachant que les essais négatifs ne sont généralement pas rapportés. L'approche thérapeutique correspond globalement à celle de la sarcoïdose cutanée, revue en détail par Descamps et coll.³ à savoir corticothérapie locale ou générale, cyclines, antipaludéens de synthèse, immunosuppresseurs de type méthotrexate ou ciclosporine, et éventuellement anti-TNF de type thalidomide.

Dans les actualités thérapeutiques, on peut cependant citer l'utilisation récente de différents agents topiques et systémiques :

- Les inhibiteurs de la calcineurine topiques (tacrolimus à 0,1% ou pimecrolimus à 1%)^{25,26} ont eu un effet bénéfique chez certains patients. Une photothérapie par UVA1 s'est révélée efficace, dans une étude, chez 50% des patients, avec cependant une récurrence précoce des lésions dans la majorité des cas.²⁷
- Les rétinoïdes oraux et en particulier l'isotrétinoïne à raison de 0,5-1 mg/kg/j ont également été essayés chez plusieurs patients avec parfois une bonne réponse clinique.²⁸
- L'efficacité des biothérapies dirigées contre le TNF- α (infliximab, étanercept, adalimumab) a été rapportée dans quelques cas,^{29,30} alors qu'à l'inverse ils ont été incriminés dans l'apparition d'éruptions granulomateuses.³¹

CONCLUSION

Les granulomatoses cutanées disséminées sont des dermatoses réactionnelles aux mécanismes peu clairs et aux étiologies multiples. Une origine infectieuse, inflammatoire ou néoplasique doit être systématiquement recherchée et, lorsqu'aucune cause n'est détectée, une surveillance régulière est indispensable. Les traitements sont souvent empiriques et mal codifiés, l'absence d'essai thérapeutique étant expliquée par la rareté et l'hétérogénéité de ces dermatoses. ■

Remerciements

Au Dr Janine Wechsler pour la relecture du manuscrit et son aide précieuse.



Implications pratiques

- > En cas de suspicion de granulomatose cutanée, une biopsie cutanée doit être effectuée pour confirmer le diagnostic
- > Un bilan étiologique à la recherche d'une cause infectieuse, paranéoplasique ou d'une autre nature systémique doit être conduit de façon systématique
- > Un suivi médical est nécessaire à long terme et certains examens paracliniques peuvent être répétés à intervalles réguliers et selon les symptômes ou signes d'appel cliniques puisque les symptômes cutanés peuvent précéder de plusieurs années une cause systémique
- > Le traitement doit être dirigé en fonction de l'étiologie: en cas de cause curable, spécifique; pour les formes idiopathiques, basé sur la réponse clinique, les comorbidités du patient et les effets secondaires des médicaments

Bibliographie

- 1 Fayyazi A, Schweyer S, Eichmeyer B, et al. Expression of IFN gamma, coexpression of TNF alpha and matrix metalloproteinases and apoptosis of T lymphocytes and macrophages in granuloma annulare. *Arch Dermatol Res* 2000;292:384-90.
- 2 Chu P, Connolly Mk, Leboit P. The histopathologic spectrum of palisaded neutrophilic and granulomatous dermatitis in patients with collagen vascular disease. *Arch Dermatol* 1994;130:1278-83.
- 3 ** Descamp V, Bouscarat F, Marinho E. Manifestations cutanées de la sarcoidose. *EMC-Dermatologie Cosmétique* 2005;2:177-88.
- 4 Verneuil L, Dompmartin A, Comoz F, Pasquier C, Leroy D. Interstitial granulomatous dermatitis with cutaneous cords and arthritis: A disorder associated with autoantibodies. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:286-91.
- 5 Wollina U, Schonlebe J, Unger L, et al. Interstitial granulomatous dermatitis with plaques and arthritis. *Clin Rheumatol* 2003;22:347-9.
- 6 Choi JC, Bae JY, Cho S, et al. Generalized perforating granuloma annulare in an infant. *Pediatr Dermatol* 2003; 20:131-3.
- 7 Gamo Villegas R, Sopena Barona J, Guerra Tapia A, et al. Pustular generalized perforating granuloma annulare. *Br J Dermatol* 2003;149:866-8.
- 8 Sehgal V. Lichen *scrofulosorum*: Current status. *Int J Dermatol* 2005;44:521-3.
- 9 Ross G, Chong H, Collyns T, Gascoyne-Binzi D, Sarkany R. Lichen *scrofulosorum* caused by *Mycobacterium szulgai*: A new cause of a tuberculide reaction. *Br J Dermatol* 2007;156:586-7.
- 10 Komatsu H, Terunuma A, Tabata N, Tagami H. *Mycobacterium avium* infection of the skin associated with lichen *scrofulosorum*: Report of three cases. *Br J Dermatol* 1999; 141:554-7.
- 11 O'moore E, Nandawni R, Uthayakumar S, Nayagam A, Darley C. HIV-associated granuloma annulare (HAGA): A report of six cases. *Br J Dermatol* 2000;142:1054-6.
- 12 Granel B, Serratrice J, Rey J, et al. Chronic hepatitis C virus infection associated with a generalized granuloma annulare. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43:918-9.
- 13 Brinkmeier T, Reuter T, Metzke D, Frosch P, Herbst R. Disseminated hyperkeratotic and granulomatous nodules in a child with fatal Epstein-Barr-virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Dermatol* 2006; 23:35-8.
- 14 Wu S, Nguyen E, Nielsen T, Pellegrini A. Nodular tertiary syphilis mimicking granuloma annulare. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:378-80.
- 15 * Dabski K, Winkelmann R. Generalized granuloma annulare: Clinical and laboratory findings in 100 patients. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20:39-47.
- 16 Jouary T, Beylot-Barry M, Vergier B, et al. Mycosis fungoides mimicking granuloma annulare. *Br J Dermatol* 2002;146:1102-4.
- 17 Rongioletti F, Cerroni L, Massone C, et al. Different histologic patterns of cutaneous granulomas in systemic lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51:600-5.
- 18 Shimizu S, Yasui C, Tsuchiya K. Atypical generalized granuloma annulare associated with two visceral cancers. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54:S236-8.
- 19 * Magro C, Crowson A, Schapiro B. The interstitial granulomatous drug reaction: A distinctive clinical and pathological entity. *J Cutan Pathol* 1998; 25:72-8.
- 20 Paul M, Cribier B, Heid E, Grosshans E, Lipsker D. Generalized granuloma annulare and drug-induced immunodeficiency. *Ann Dermatol Venereol* 2004;131:1051-4.
- 21 Mitra A, Pollock B, Gooi J, et al. Cutaneous granulomas associated with primary immunodeficiency disorders. *Br J Dermatol* 2005; 153:194-9.
- 22 Mazzatenta C, Martini P, Luti L, Matteucci L, Domenici R. Granulomatous dermatitis in common variable immunodeficiency with functional T-cell defect. *Arch Dermatol* 2006;142:783-4.
- 23 Boye T, Terrier J, Coillot C, et al. Cerium-induced granulomatous dermatitis. *Ann Dermatol Venereol* 2006; 133:50-2.
- 24 Marcoval J, Mana J, Moreno A, et al. Foreign bodies in granulomatous cutaneous lesions of patients with systemic sarcoidosis. *Arch Dermatol* 2001;137:427-30.
- 25 Jain S, Stephens C. Successful treatment of disseminated granuloma annulare with topical tacrolimus. *Br J Dermatol* 2004;150:1042-3.
- 26 Rigopoulos D, Prantsidis A, Christofidou E, et al. Pimecrolimus 1% cream in the treatment of disseminated granuloma annulare. *Br J Dermatol* 2005;152:1364-5.
- 27 Schnopp C, Tzaneva S, Mempel M, et al. UVA1 phototherapy for disseminated granuloma annulare. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2005;21:68-71.
- 28 Adams D, Hogan D. Improvement of chronic generalized granuloma annulare with isotretinoin. *Arch Dermatol* 2002;138:1518-9.
- 29 Shupack J, Siu K. Resolving granuloma annulare with etanercept. *Arch Dermatol* 2006;142:394-5.
- 30 Hertl M, Haendle I, Schuler G, Hertl M. Rapid improvement of recalcitrant disseminated granuloma annulare upon treatment with the tumour necrosis factor-alpha inhibitor, infliximab. *Br J Dermatol* 2005; 152:552-5.
- 31 Deng A, Harvey V, Sina B, et al. Interstitial granulomatous dermatitis associated with the use of tumor necrosis factor alpha inhibitors. *Arch Dermatol* 2006; 142:198-202.

* à lire

** à lire absolument