



Faculté de médecine

Année 2020/2021

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Marie ALBERT

Née le 22 juin 1994 à Cholet (49)

TITRE

Manifestations cliniques et prise en charge du granulome annulaire chez l'enfant : revue systématique de la littérature

Présentée et soutenue publiquement le **3 septembre 2021** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Annabel MARUANI, Dermatologie, Faculté de Médecine -

Tours

Membres du Jury :

Professeur François LABARTHE, Pédiatrie, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Jean-Paul CLAUDEL, Dermatologie – Tours

Docteur Camille VERMESCH, Dermatologie – Boulogne-Billancourt

Directeur de thèse : Docteur Sophie LEDUCQ, Dermatologie, CCA, Faculté de Médecine –

Tours

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESSEURS

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*

Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*

Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*

Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*

Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*

Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972

Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Gilles BODY

Pr Jacques CHANDENIER

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Pascal DUMONT

Pr Dominique GOGA

Pr Gérard LORETTE

Pr Dominique PERROTIN

Pr Roland QUENTIN

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – P. COSNAY – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel	Immunologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FOUQUET Bernard	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne

MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien Soins palliatifs
POTIER Alain Médecine Générale
ROBERT Jean Médecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra Médecine interne
BARBIER Louise Chirurgie digestive
BINET Aurélien Chirurgie infantile
BISSON Arnaud Cardiologie (CHRO)
BRUNAUT Paul Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès Biostat., informatique médical et technologies de communication
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo Rhumatologie (au 01/10/2021)
CLEMENTY Nicolas Cardiologie
DENIS Frédéric Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure Hépatologie – gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie Anatomie et cytologie pathologiques
GOUILLEUX Valérie Immunologie

GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille	Immunologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste	Radiologie pédiatrique
PARE Arnaud.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille.....	Médecine légale
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte	Thérapeutique
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl.....	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLOU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoit.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 - ERL CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
LE MERREUR Julie.....	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche Inserm – UMR CNRS 1069
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....	Orthoptiste
SALAME Najwa.....	Orthoptiste

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

REMERCIEMENTS

A la présidente du jury,

Madame le Professeur Annabel MARUANI,

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse.

Je vous remercie pour votre expertise apportée lors de la relecture de ce travail.

Je vous prie de trouver ici l'expression de ma plus haute considération et de mon respect
profond et sincère.

A ma directrice de thèse,

Madame le Docteur Sophie LEDUCQ,

Je te suis extrêmement reconnaissante de m'avoir guidée tout au long de l'élaboration de ce
travail.

Merci pour ta disponibilité, ta bienveillance et ton soutien.

Je m'estime chanceuse d'avoir pu bénéficier de ton expérience au cours de ce travail.

Tu es pour moi un réel exemple et j'espère être digne de ton enseignement dans ma pratique
future.

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur François LABARTHE,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail et je vous en remercie.

Veillez croire en l'expression de ma plus haute considération.

Monsieur le Docteur Jean-Paul CLAUDEL,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

J'ai hâte de pouvoir travailler à vos côtés et de bénéficier de vos connaissances.

Madame le Docteur Camille VERMERSCH,

J'ai beaucoup appris à tes côtés, quand tu étais ma co-interne puis quand tu es devenue ma cheffe à Paris. Merci pour ta patience et ta gentillesse, j'aurai aimé pouvoir continuer à travailler à tes côtés.

Je suis très heureuse que tu aies accepté de juger ce travail.

Au Pr Laurent MACHET : Je ne suis pas certaine que tous les internes aient la chance d’avoir un chef de service tant à l’écoute de ses internes, toujours disponible si besoin et si bienveillant. Merci à vous pour tout cela, pour votre enseignement et votre soutien dans mes projets personnels.

Au Pr Mahtab SAMIMI : A travers les staffs du mardi, les quizz photos ou encore les présentations de cancérologie, tu nous pousses toujours à sortir de notre “zone de confort” pour nous améliorer jour après jour. Un grand merci pour ton implication dans notre formation d’internes, toujours avec un brin d’humour, et pour ta disponibilité.

Au Dr Emmanuelle LEBIDRE : Merci pour ton encadrement et ta gentillesse.

Aux Dr Chakib EL HABNOUBI, Dr Irène NICOLETIS, Dr Pierre-Antoine DOUARD, Dr Victoire MEURISSE, Dr Frédéric JAOUEN, Dr Jordane QUILLET et au Dr Juliette ROBERT : Merci à vous tous pour votre contribution individuelle à ma formation et pour votre disponibilité, toujours dans la bonne humeur.

Au Pr Gérard LORETTE : Je vous remercie de m’avoir généreusement transmis ces photographies de votre collection pour illustrer ce travail.

A l’ensemble des infirmières, aides-soignantes, secrétaires du CHU de Tours : Merci à vous toutes pour votre bonne humeur et votre bienveillance qui rendent les visites et astreintes plus agréables.

A toute l’équipe médicale et paramédicale de Dermatologie du CHR d’Orléans : Merci pour votre gentillesse et votre patience lors de mon premier semestre de dermatologie.

A toute l’équipe médicale et paramédicale de Chirurgie Plastique et du service des Brûlés : Un grand merci à Aurélie, Audrey et Nathalie pour votre patience lors de mes débuts de jeune chirurgienne et à Patricia, pour ta gentillesse inégalable.

A toute l'équipe médicale et paramédicale de Dermatologie de l'hôpital Ambroise Paré :

Un semestre inoubliable dans une équipe formidable où j'ai beaucoup appris tant sur le plan chirurgical qu'oncologique. Mention spéciale pour mes mentors en chirurgie qui m'ont permis de prendre confiance en moi. Alexandra, tu es bien sur la plus belle des rencontres de ce semestre, je n'oublierai pas nos trajets « karos ». Camille, c'est avec admiration que je t'ai regardé passer du statut « co-interne » à « cheffe » avec brio.

Charlotte, Anne, Cassandre,

La meilleure promo imaginable de boutonnologues. Je suis extrêmement reconnaissante de vous avoir à mes côtés pour l'internat et j'espère que ces belles amitiés dureront de longues années afin de continuer à construire de beaux souvenirs ensemble.

Juliette, je sais que sans toi mon internat aurait été totalement différent. Tes talents d'organisatrice nous ont fait passer un semestre inoubliable à Orléans et de supers moments par la suite sur Tours avec de belles amitiés à la clé. Un immense merci.

Marc-Antoine, Thibault, Sofiane, Emeline, une équipe de choc pour débiter l'internat. Je ne pouvais pas rêver mieux, je n'oublierai jamais ce semestre à Orléans à vos côtés qui s'est par la suite transformé en de belles amitiés.

Alexandre, Adrien, vous m'avez prouvé que les internes d'ortho représentent à merveille les clichés qui les définissent...un semestre riche en fou rire avec un mois supplémentaire en prime (merci le covid)! Un grand merci pour votre aide notamment en début de semestre dans ma vie de pseudo chirurgienne débutante et pour ce merveilleux semestre à vos côtés.

Sarah, une des plus belles rencontres de mon internat. Un merveilleux semestre à Orléans à la coloc avec toi et Charlotte. Que de beaux souvenirs, je suis fière de t'avoir comme amie.

Camille, Alice, Stéphanie, Diane, Jordan et Antoine : de très bons semestres passés à vos côtés au CHU.

La traquenard team (Juliette, Margaux, Thibault, Camille, Nicolas, Cassandre, Thomas, Jessica, Marc-Antoine, Charlotte), c'est grâce à ces merveilleuses rencontres que mon internat est unique. Tant de bons moments passés ensemble et tant de bons moments à venir, j'ai hâte ! Simplement un grand merci à vous pour ce que vous êtes.

Justine et Charlotte, mes plus vieilles amies de médecine. Toujours là dans les bons et les mauvais moments, je suis fière de notre petit trio qui nous a amené là où nous sommes aujourd'hui (vive nos sous-colles du dimanche soir à Angers !).

Aux Choletais,

Lulu et Elo, tant de bons moments passés ensemble sur des plateaux de compétition et en dehors. Je sais que je pourrai toujours vous compter parmi mes amies les plus proches.

Mathieu, Pierre-Emmanuel, déjà plus de dix ans d'amitié derrière nous et tant de bons souvenirs partagés et à venir. Merci pour votre soutien pendant toutes ces années.

Alexandra, un grand merci pour avoir été là tout au long de mes études et m'avoir soutenue dans les moments difficiles. Je sais que je pourrai toujours compter sur toi et je t'en suis extrêmement reconnaissante, je ne sais pas ce que je ferai sans toi. Martin, merci à toi aussi pour ton soutien et tes blagues qui ont su me redonner le sourire notamment en 1ère année.

A mes grands-pères, j'aurai aimé que vous partagiez ce moment à mes côtés, j'espère que vous êtes fiers, tout là-haut.

À mes grands-mères, vous représentez à mes yeux un exemple de force et de courage que j'essaie de suivre tous les jours.

A mon parrain et ma marraine, pour m'avoir toujours soutenue au cours de mes études et depuis toute petite.

Alex, Mathieu, Arnaud, Amandine, merci pour votre soutien pendant ces nombreux week-ends de révision à Cholet et votre bonne humeur. Je suis heureuse de vous avoir dans ma vie.

A Françoise, merci également à toi qui a dû endurer ma mauvaise humeur pendant de nombreux week-end de révision.

A mes parents,

Si je suis là aujourd'hui, c'est grâce à vous, à votre soutien et aux valeurs que vous m'avez transmises. Je ne vous remercierai jamais assez. Je vous aime très fort.

A mes frères et sœurs, Max, Popo et Arthur, merci pour votre bonne humeur, votre compréhension et votre soutien au cours des innombrables week-ends de révision des dernières années. J'ai tellement de chance de vous avoir tous les 3.

A Thomas, un immense merci pour ta patience et ton soutien dès le premier jour, je sais que rien n'aurait été pareil sans toi. Je suis tellement heureuse de t'avoir à mes côtés et je sais que je suis extrêmement chanceuse, je t'aime tellement.

Table des matières

I- INTRODUCTION GÉNÉRALE.....	14
II- RÉSUMÉ EN FRANÇAIS	19
III- ARTICLE SCIENTIFIQUE EN ANGLAIS.....	20
IV- CONCLUSION GÉNÉRALE.....	65

I- INTRODUCTION GÉNÉRALE

Le granulome annulaire (GA) est une dermatose inflammatoire bénigne d'étiologie inconnue qui se manifeste classiquement par des papules rosées ou de couleur peau normale avec une disposition annulaire. Les localisations privilégiées sont les extrémités distales avec une atteinte prédominante du dos des mains et des pieds (1). Thomas Colcott Fox fut le premier à décrire cette pathologie en 1895 en tant que « ringed eruption » (2) que l'on peut traduire par « éruption en anneau ». En 1902, Radcliffe Crocker renomma cette pathologie « granulome annulaire » (GA) (3). Le diagnostic est clinique ; la biopsie cutanée est réalisée uniquement dans les formes atypiques. L'examen histologique, lorsqu'il est réalisé, montre une réaction inflammatoire, essentiellement histiocytaire, avec une organisation palissadique autour de foyers d'altérations du tissu conjonctif (4). Quatre principales formes de cette pathologie ont été décrites : le GA localisé (**Figure**), sous-cutané, généralisé et perforant (5). Il existe d'autres sous-types de GA moins fréquents dont la forme papuleuse ombiliquée. La forme localisée est prépondérante représentant 75% des cas décrits avec une tendance à la rémission spontanée dans les deux années suivant le diagnostic (6–8). La forme sous-cutanée touche avec prédilection la population infantile (5) ; elle atteint les extrémités, comme la forme localisée, mais peut également atteindre le scalp. A l'inverse, la forme généralisée est faiblement représentée dans la population pédiatrique puisque 80% de la population atteinte est âgée de plus de 50 ans (9). Cette forme est définie par la présence de plus de dix lésions bien que d'autres définitions soient parfois retrouvées dans la littérature (10). La forme perforante est la moins fréquente et partage les mêmes caractéristiques cliniques que la forme papuleuse ombiliquée.

Cette pathologie affecte habituellement les jeunes adultes et les enfants, avec une prédominance féminine dans la population générale (sex-ratio femme:homme de 2:1) (6,11). Le GA est habituellement asymptomatique bien que certains patients décrivent parfois un prurit

ou une sensibilité en regard de la région atteinte (12). Les principaux diagnostics différentiels à évoquer devant une forme localisée sont les dermatophyties, l'eczéma annulaire et l'érythème annulaire centrifuge. Pour les formes sous-cutanées, une origine tumorale sera éliminée (5).

L'étiologie du GA reste inconnue. L'apparition de granulome annulaire a été décrite au décours d'infections, de vaccins et de traumatismes (7). Des associations, comme le diabète, les pathologies malignes et les dysthyroïdies ont également été rapportées (13).

La prise en charge du GA n'est pas codifiée. La régression est le plus souvent spontanée : dans les formes localisées, 50% des cas se résolvent dans les deux années suivant le diagnostic. Une régression de la lésion après biopsie a été rapportée dans plusieurs cas (14). Une abstention thérapeutique est habituellement proposée en 1^{ère} intention (7). En cas de persistance des lésions ou de gêne esthétique, les traitements les plus utilisés sont les dermocorticoïdes locaux ou intralésionnels (12). Les formes généralisées représentent cependant parfois un challenge thérapeutique avec de nombreux traitements rapportés dans la littérature, avec l'utilisation principalement d'antipaludéens de synthèse et de la PUVA thérapie mais également d'autres thérapies comme la dapsons, la corticothérapie orale ou les rétinoïdes systémiques (13).

A notre connaissance, aucune revue de la littérature sur le granulome annulaire chez l'enfant n'a été réalisée. Le travail de cette thèse a donc porté sur une revue systématique de la littérature incluant tous les articles publiés jusqu'en janvier 2021 sur le granulome annulaire dans la population pédiatrique, définie de 0 à 18 ans.

Les objectifs de cette revue systématique de la littérature étaient d'étudier les manifestations cliniques, de décrire les facteurs déclenchants et les comorbidités associées et enfin, de décrire les thérapeutiques rapportées et l'évolution du granulome annulaire dans la population pédiatrique. Après un enregistrement du protocole de la revue de la littérature sur *Prospero* (registre international des revues systématiques), nous avons mené ce travail de janvier à juin 2021. Les résultats seront présentés aux Journées Dermatologiques de Paris en

2022. L'article sera soumis pour publication au *Journal of the American Academy of Dermatology* (Impact factor 11,527).

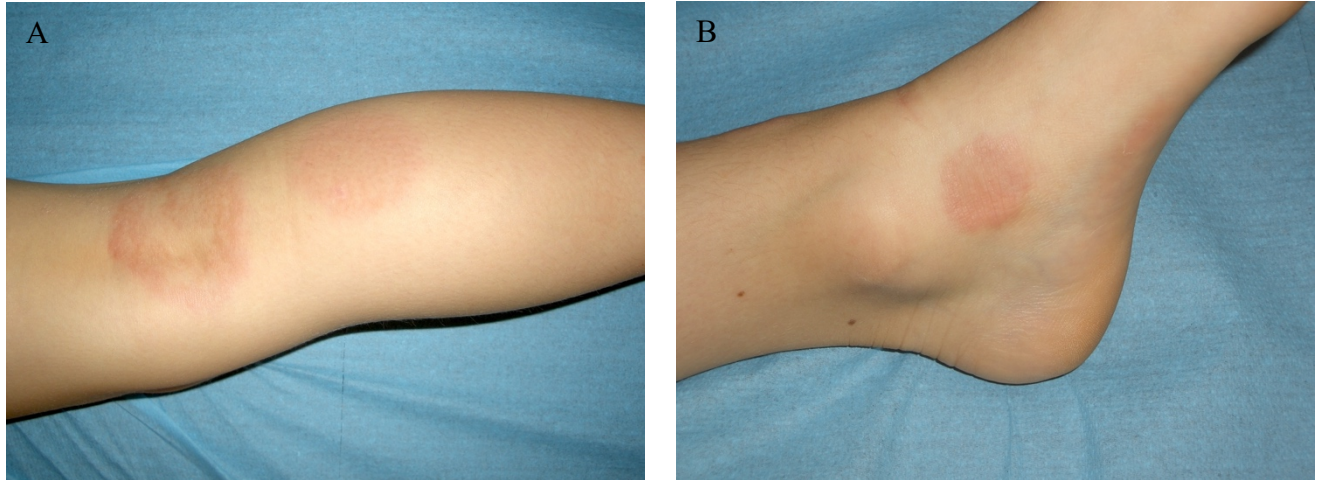


Figure : Fillette de 7 ans présentant des lésions de granulome annulaire localisé sur la jambe droite (Fig. 1A) et sur la cheville gauche (Fig. 1B) (*Collection Pr Lorette*)

Références

1. Lemont H, Simon W. Granuloma annulare. Case reports of superficial and deep forms. J Am Podiatr Med Assoc. 1987;77(2):82-85.
2. Fox T. Ringed eruption of the fingers. Br J Dermatol. 1895;7:91-92.
3. Radcliffe-Crocker H. Granuloma Annulare. Br J Dermatol. 1902;14(1):1-9.
4. Ben Mously R, El Euch D, Chakroun R, Mokni M, Cherif F, Azaïz MI, et al. Granuloma annulare: A report of 18 cases. Tunis Med. 2003;81(7):495-498.
5. Patrizi A, Gurioli C, Neri I. Childhood granuloma annulare: a review. G Ital Dermatol E Venereol Organo Uff Soc Ital Dermatol E Sifilogr. 2014;149(6):663-674.
6. Piette EW, Rosenbach M. Granuloma annulare: Clinical and histologic variants, epidemiology, and genetics. J Am Acad Dermatol. 2016;75(3):457-465.
7. Thornsberry. Etiology, diagnosis, and therapeutic management of granuloma annulare: an update. Am J Clin Dermatol. 2013;14:279-290.
8. Wang J, Khachemoune A. Granuloma Annulare: A Focused Review of Therapeutic Options. Am J Clin Dermatol. 2018;19(3):333-344.
9. Fond L, Michel JL, Gentil-Perret A, et al. [Granuloma annulare in the child]. Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr. 1999;6(9):1017-1021.
10. Dabski K, Winkelmann RK. Generalized granuloma annulare: clinical and laboratory findings in 100 patients. J Am Acad Dermatol. 1989;20(1):39-47.
11. Lakdawala N, Ferenczi K, Grant-Kels JM. Granulomatous diseases: Kids are not just little people. Clin Dermatol. 2017;35(6):555-565.

12. Caminero M, Duarte AM. Annular skin lesions in childhood: Five common entities. *Int Pediatr*. 2005;20(2):108-112.
13. Goucha S, Khaled A, Kharfi M, et al. Granuloma annulare. *G Ital Dermatol E Venereol Organo Uff Soc Ital Dermatol E Sifilogr*. 2008;143(6):359-363.
14. Ould Abdina A, Mortureux P, Léaute-Labrière C, et al. [Deep granuloma annulare in children]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. 1995;2(9):858-860.

II- RÉSUMÉ EN FRANÇAIS

Introduction – Le granulome annulaire (GA) est une dermatose inflammatoire affectant principalement l'enfant. L'étiologie du GA reste inconnue et la prise en charge thérapeutique nécessite d'être clarifiée.

Objectif – L'objectif de cette étude était de décrire les caractéristiques cliniques, la prise en charge thérapeutique et l'évolution du granulome annulaire dans la population pédiatrique.

Méthodes – La recherche documentaire a été faite en janvier 2021. Était éligible toute publication avec un diagnostic de granulome annulaire dans la population pédiatrique (patients âgés de 0 à 18 ans).

Résultats – La recherche initiale a identifié 2440 articles ; pour 371 d'entre eux le texte intégral a été analysé. Nous avons finalement inclus 202 publications (836 patients) : 165 cas cliniques et 37 séries de cas. L'âge moyen était de 5,7 ans ($\pm 3,8$) avec un ratio F:H de 1,3. Les formes localisées (n=384, 46,8%) et sous-cutanées (n=353, 43,0%) étaient les plus fréquentes. La principale localisation du GA était les membres inférieurs (47,9% soit 272/568 patients). Les facteurs de risque présumés les plus fréquents étaient les traumatismes locaux. Vingt-deux patients (2,6%) étaient atteints d'un diabète. Un taux élevé de rémission spontanée était observé (91,1%, n=163/179) avec un délai médian de 9 mois. Différents traitements ont été utilisés mais on observait principalement l'utilisation de la chirurgie et des dermocorticoïdes. Une récurrence était observée dans 38,0% des cas (161/441 patients) quel que soit la stratégie thérapeutique.

Limites – Un nombre limité de données individuelles étaient disponibles pour certaines larges séries de cas.

Conclusion – Une régression spontanée est fréquemment observée dans le GA pédiatrique avec cependant un taux de récurrence élevé. Par conséquent, les traitements invasifs ne devraient pas être recommandés en 1^{ère} ligne dans les GA asymptomatiques.

III- ARTICLE SCIENTIFIQUE EN ANGLAIS

Article type: Original article

Title: Clinical manifestations and management of pediatric granuloma annulare: a systematic review

Authors and affiliations

Marie Albert^{1,2}, MD; Annabel Maruani^{1,2,3}, MD, PhD; Sophie Leducq^{1,2,3}, MD

¹Department of Dermatology and Reference Center for Rare Diseases and Vascular Malformations (MAGEC), CHRU Tours, Tours, France

²Unit of Pediatric Dermatology, CHRU Tours, Tours, France

³Universities of Tours and Nantes, INSERM 1246–SPHERE, 37000 Tours, France

Corresponding author

Dr Sophie Leducq, Department of Dermatology, CHRU Tours, Avenue de la République, 37044 Tours Cedex 9, France

Tel: +33 2 47 47 90 80

Fax: +33 2 47 47 82 47

Email: sophie.leducq@univ-tours.fr

Funding sources: None

Conflict of interest: None declared

IRB approval status: Not applicable

Reprint requests: Reprints not available from the authors

Manuscript word count [excluding capsule summary, abstract, references, figures, tables]:
2267

Abstract word count: 197

Capsule summary word count: 49

References: 24

Figures: 2

Tables: 3

Keywords: systematic review, granuloma annulare, therapeutic, management, diagnosis, epidemiology, pediatric dermatology

ABSTRACT

Background

Granuloma annulare (GA) is a relatively common skin disorder occurring predominantly in children. Its etiology and optimal treatment need to be clarified.

Objective

This systematic review aimed to determine the clinical manifestations, management and outcomes of pediatric GA.

Methods

We searched PubMed, LILACS and EMBASE databases from inception to January 2021 for study reports of children (<18 years old) with a diagnosis of granuloma annulare.

Results

Among the 2440 reports screened, 202 were included (836 patients). The mean (SD) age was 5.7 (3.8) years and F:M ratio 1.3:1. Localized GA (n=384, 46.8%) and subcutaneous GA (n=353, 43.0%) were the most prevalent. The most affected site was lower limbs (n=272/568, 47.9%). Suspected triggering factors were mainly local trauma. Diabetes was associated in 22 (2.6%) patients. The rate of spontaneous remission was high (n=163/179, 91.1%), at a median delay of 9 months. The most frequent therapies were surgery and topical corticosteroids. Recurrence was observed in 38.0% (n=168/441) of patients, whatever the treatment.

Limitations

Publication bias, and only pooled data were reported in several case series.

Conclusion

Pediatric GA frequently spontaneously resolves with albeit a high recurrence rate. Hence, in asymptomatic forms, invasive therapies are not recommended as first-line treatment.

CAPSULE SUMMARY

- Granuloma annulare is a benign skin disorder of unknown etiology that affects children in most cases. Clinical management is disparate and poorly codified.
- This review highlights that granuloma annulare is likely to self-resolve but with a high recurrence rate. In asymptomatic cases, no therapy as first-line treatment is proposed.

INTRODUCTION

Granuloma annulare (GA) is a benign inflammatory dermatosis of unknown etiology characterized by the appearance of annular, flesh-colored grouped papules, mostly affecting the extensor surfaces of lower and upper extremities (1,2). The diagnosis is usually based on physical examination and can be confirmed by histopathology examination. Four common variants of GA have been described: localized GA (LGA), subcutaneous GA (SGA), generalized GA (GGA) and perforating GA (PGA). Papular umbilicated GA is an unusual and rare variant (3). GA occurs in both adults and children but is mainly in infants (3).

The differential diagnoses for LGA or GGA include dermatophyte infection, annular elastolytic giant cell granuloma, central annular erythema, annular lichen planus, nummular eczema, sarcoidosis and secondary syphilis (4–7). SGA may be confused with rheumatoid nodules or trauma and must be distinguished from a tumoral cause on biopsy (5,8). PGA may be misdiagnosed as acquired perforating dermatoses, particularly perforating collagenosis, pityriasis lichenoides, varioliforme acuta and molluscum contagiosum (3,7). Although the pathogenesis of GA has not been entirely elucidated, several hypothesis based on histological features have been proposed (4,9,10). Multiple studies support a mechanism of delayed hypersensitivity reaction in which inflammatory cell activation leads to matrix degeneration and collagen synthesis. The presence of activated T-helper cells in the inflammatory infiltrate of GA corroborates this theory and implicates a cell-mediated immune response to various triggering factors (4,11).

GA remains a poorly understood condition and data are lacking and need to be clarified. We aimed to investigate the clinical manifestations, triggering factors, associated diseases and management of pediatric GA by performing a systematic review of all previously published cases in the scientific literature.

METHODS

This systematic review adhered to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines (PRISMA 2020) (**Supplemental file 1**) and was registered in the PROSPERO database (registration no.: CRD42021225903).

Search strategy and information sources

We searched electronic databases, including MEDLINE via PubMed, Latin American and Caribbean Health Sciences (LILACS) and EMBASE from inception to January 2021 using the terms *child**, *children*, *infant* or *pediatric* combined with *granuloma annulare* or *granuloma annular*. We also searched the website ScienceDirect. Search terms were in English only, and we had no restriction on the publication date of the papers.

Eligibility criteria

We included all original reports of patients < 18 years old with a diagnosis of GA and all original reports describing any intervention, including topical or systemic drugs in these patients. We excluded patients with an uncertain diagnosis. No restriction on language was initially planned, but publications in non-Latin script languages were excluded.

Study selection strategy and data extraction

Two authors (M.A. and S.L.) independently selected studies on the basis of their title and abstract and then examined the full texts of articles. Then, these two authors extracted the following data: first author, publication year, characteristics of the study and the study patients, triggers, comorbidities, number and localization of lesions, subtype of GA, investigation (histology, blood test or radiology examinations), associated symptoms, number of patients treated, treatment used, drug efficacy and side effects, time to spontaneous regression and follow-up. Any disagreements in article selection or data extraction were resolved by discussion with a third author (A.M.).

Statistical analyses

Descriptive data are expressed as mean $\pm$ standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR) for quantitative data and number (%) for categorical data. Chi-square or Fisher exact test was used to analyze categorical outcomes. Student *t* test or Wilcoxon rank sum test was used to analyze continuous outcomes. A two-sided $p < 0.05$ was considered statistically significant. Statistical analyses were performed with R 4.0.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). No methods were used to handle missing data.

RESULTS

Characteristics of included reports

Our search strategy yielded 2440 studies; 371 articles underwent full-text review and 202 publications (836 children) met the inclusion criteria (**Figure 1**). Studies were published between 1957 and 2020: 37 reports were case series and 165 case reports. There were no trials or cohort studies. Populations ranged from 3 to 190, with a median of 5 (IQR 5.0-17.0).

Characteristics of included patients

Characteristics of included patients are in **Table I**. The mean (SD) age was 5.7 (3.8) years and 336 (42.6%) were boys (F:M ratio 1:3). All types of GA were represented, with most being LGA in 384/821 (46.8%) patients and SGA in 353/821 (43.0%). Lesions were single in 284/747 (38.0%) patients and were mostly on lower limbs ($n=272/568$, 47.9%). Pain was reported in 30 (3.6%) patients and pruritus in 19 (2.3%).

Diabetes was reported in 22 (2.6%) patients: GA occurred before the diabetes diagnosis in 6 patients (median time 12 weeks, range 3-312); GA occurred at the same time as the diabetes diagnosis in 1 patient and after the diagnosis in 7 patients (median time 261 weeks, range 4-417). Among the 22 patients with diabetes, only 5 were asymptomatic and had diabetes diagnosed by blood screening; 7 patients were symptomatic (weakness, headaches, weight loss,

polydipsia or polyuria) and the remaining patients had a history of diabetes without data on associated symptoms. Atopy was noted in 40 (4.8%) patients.

The most prevalent triggering factors were local trauma (n=29, 3.5%) and infections (n=22, 2.6%). Infections were diverse: viral infections in 7 patients (including Epstein-Barr virus, mononucleosis, rubella and varicella); upper respiratory-tract infection (n=7); gastroenteritis, streptococcal pharyngitis, impetigo (n=2 each); and latent tuberculosis, oral candidosis, otitis and isolated fever (n=1 each). Among the 15 patients with a vaccination trigger, 10 had a bacille Calmette-Guerin vaccination preceding the GA. Two cases of congenital GA were reported.

Characteristics of included patients by age

Table II shows the characteristics of patients according by age group: infants < age 3 years, children 3 to 11 years old and adolescents ≥ 12 years old. Subcutaneous GA was more prevalent in infants than others (n=50/71, 70.4%; p=0.025). In contrast, LGA was predominant in children (n=64/230, 27.8%) and adolescents (n=14/40, 35.0%, p=0.046). In all subgroups, the lower limb was the most frequent localization. Scalp involvement was more common in infants than others (n=21/71, 29.6%; p<0.001), whereas hand involvement was more frequent in children than others (n=57/228, 25.0%; p=0.029). Pain was reported more for adolescents than others (n=8/40, 20.0%, p = 0.005), but pruritus was present more in children (n=18/232, 7.8%, p=0.038). We observed a predominance of trauma (n=9/71, 12.7%) and infection (n=8/71, 11.3%) as triggering factors in infants versus children and adolescents. The age groups did not differ in comorbidities.

Characteristics of included patients by GA subtype

Characteristics of patients by GA subtype are in **Table III**. Children with LGA were older than those with GGA or SGA (mean age 7.5 vs 5.4 and 5.8 years, respectively, p=0.005). Females were predominant in SGA, with 61.5% girls (n=169/275; p=0.026). The most frequent

localization in LGA was lower limbs (n= 64/146, 43.8%) and foot (n=51/146, 34.9%).

Involvement of scalp was exclusively reported for SGA.

Pain was almost exclusively described in SGA (n=25/322, 7.8%, p=0.002) whereas pruritus was more frequent in GGA than other types (n=6/47, 12.8%, p < 0.001). Vaccination (n=8/47, 17.0%), and infection (n=5/47, 10.6%) were the main triggering factors in GGA (p ≤0.05).

Family history of GA was reported more in LGA than other types (n=21/151, 10.5%; p<0.001).

The subtypes did not differ in comorbidities.

Diagnosis and management

For diagnosis, the most frequent examination was a skin sample for pathology examination, obtained in 493 (59.0%) patients. Routine laboratory investigations were conducted to find associated diseases in 326 (39.0%) patients. Data on treatments were available for 464 patients (missing data or no extractable data for 372 patients) (**Figure 2 and Supplemental file 2**).

Treatment was initiated in 264/464 (56.9%) patients and no treatment was chosen for 200/464 (43.1%). Treatments observed in this review were predominantly surgery (n=139) and topical corticosteroids (n=81). Associations of treatments were used for only a few patients (n=7) and are described in **Figure 2 and Supplemental file 2**. The efficacy of therapies is represented in **Figure 2a**. Resolution outcomes of these treatments by GA subtype are in **Figure 2b, 2c and 2d**.

Evolution

Complete spontaneous remission was achieved in 141/179 (78.8%) patients at a median of 9 months (IQR 3.0-12.0; data available for 111 patients), and partial spontaneous remission in 22/179 (12.3%) (**Table I**). GA regressed after skin biopsy in 54/200 (27.0%) patients at a median of 1.4 months (IQR 0.9-3.0; data available for 24 patients). For the 264 patients with treatment, 198 (84.3%) showed complete resolution and 25 (10.6%) partial regression; 12 (5.1%) did not achieve resolution (n=29 patients with missing data for regression after

treatment). Recurrence regardless of the treatment received occurred in 168/441 (38.0%) patients at a median of 12 months (IQR 4.4-12.0; data available for 80 patients). Recurrence was more frequent in SGA than LGA and GGA (46.3% vs 24.0 and 20.0, $p<0.001$) (**Table III**).

Risk of bias assessment

No randomized controlled trial was included, so we could not perform a meta-analysis. Given that only case series and case reports were included, risk of bias was not assessed.

DISCUSSION

Key results

To our knowledge, this is the first systematic review of pediatric GA. The most common form was LGA, followed by SGA. Almost all children were asymptomatic; however, pruritus was reported more frequently with GGA than other types and pain with SGA than other types. Most of the patients for whom no treatment was chosen as first-line therapy showed spontaneous remission at a median delay of 9 months. When a therapeutic approach was chosen, surgery and topical corticosteroids were the first-line treatments. Regardless of therapeutic approach, recurrence occurred in 38% of patients.

Interpretation

Most of our results were consistent with the literature. In adults, GA occurs with a female predominance (F:M ratio 2:1) (10), whereas in children, Rapelanoro-Rabenja *et al.* reported a sex ratio of F/M of 1.3, which is close to our findings (12). LGA is usually more frequent in adults than children (75% reported by Cyr *et al.*) (13), whereas in the present review, LGA (46.8%) and SGA (43.0%) were the two most-reported subtypes.

Several associations have been reported for the development of GA in the literature (14). Diabetes, dyslipidemia, malignancies, local trauma, systemic infections, vaccination and thyroid disease are the most commonly reported associated conditions (9). Prevalence of

comorbidities was very low in our study. No case of dyslipidemia was reported. Over the decades, the association of GA and diabetes mellitus has remained controversial (15,16). Kidd *et al.* suggested that glucose tolerance might be low in GA and that insulin resistance might exist (17). The latest studies suggested an association of GGA and diabetes in adults (11,18) but in children, small series failed to demonstrate homogenous results regarding a possible association. In our review, diabetes mellitus was observed in only 2.6% of patients and diagnosed with blood screening in only 5 in a cohort of 836 patients. Most diabetic children had a diagnosis based on typical symptoms (polyuria, polydipsia, weight loss) or already had diabetes at the time of GA.

In our review, a triggering factor was described for 12.9% of children; we found an association between previous infection, vaccination (mostly bacille Calmette-Guerin vaccination) or sun exposure with the onset of GGA. However, bites and stings were predominantly associated with LGA.

Although GA can be diagnosed clinically, histology was performed for most patients (59.0%), which may be related to publication bias. However, for SGA, a biopsy could be performed, mainly to rule out malignancy. As we observed in this review, treatment options vary. Evolution of the disease is unpredictable but mostly benign (19,20). Although the high rate of spontaneous remission we observed must be related to a publication bias (absence of spontaneous regression not described), therapy should be considered only in case of discomfort or symptoms.

We observed rapid resolution of GA after skin biopsy in almost one third of patients, which could suggest a cause-and-effect relation between GA resolution and skin biopsy as previously reported (21,22). Levin *et al.* suggested that biopsy or minor trauma could trigger resolution of GA by initiating a turnover of matrix proteins, neovascularization and wound healing (21).

Moreover, regardless of the therapeutic approach, recurrence occurred in almost 40% of cases, which was higher than previously reported (12,23). Lastly, recurrence was more frequent in

SGA than LGA and GGA. Therefore, invasive treatments such as surgery are not recommended, especially in the pediatric population. Management for the generalized form of GA can be more challenging because lesions are less likely to self-resolve and can be resistant to treatment (10,24). In this review, phototherapy, antimalarial drugs, disulone, contrast-pulsed-laser, and vitamin E were effective in small series and well tolerated, which is mainly consistent with data regarding GGA treatments in adults (24). The possible benefits of these treatments must be balanced with their side effects. Topical treatments were often prescribed, but their efficacy was poor.

Limitations

Owing to the low prevalence of pediatric GA, one limitation of this review is that all the included studies were case series and case reports. No randomized controlled trial was included, so we could not perform a meta-analysis. Publication bias is another limitation because only published articles were evaluated. Some large case series presented only pooled data and did not allow for extracting individual data.

CONCLUSIONS

From this systematic review of pediatric GA, we suggest obtaining a blood glucose profile only in patients with symptoms suggesting diabetes or those with risk factors (family history of diabetes or personal history of obesity/hypertension). For asymptomatic GA, no treatment should be proposed. Treatment should be considered for symptomatic patients and can include surgery for LGA and SGA or systemic treatments for GGA. Patients and parents should be informed of the risk of recurrence, especially with SGA.

REFERENCES

1. Lemont H, Simon W. Granuloma annulare. Case reports of superficial and deep forms. *J Am Podiatr Med Assoc.* 1987;77(2):82-85.
2. Radcliffe Crocker. Granuloma annulare. *Br J Dermatol.* 1902;14:1-9.
3. Patrizi A, Gurioli C, Neri I. Childhood granuloma annulare: a review. *G Ital Dermatol Venereol.* 2014;149(6):663-674.
4. Smith MD, Downie JB, DiCostanzo D. Granuloma annulare. *Int J Dermatol.* 1997;36(5):326-333.
5. Ben Mously R, El Euch D, Chakroun R, et al. Le granulome annulare: à propos de 18 observations. *Tunis Med.* 2003;81(7):495-498.
6. Hogan P. Annular skin lesions with a smooth surface. *Aust Fam Physician.* 1998;27(12):1133-1134.
7. Muhlbauer JE. Granuloma annulare. *J Am Acad Dermatol.* 1980;3(3):217-230.
8. Argent JD, Fairhurst JJ, Clarke NM. Subcutaneous granuloma annulare: four cases and review of the literature. *Pediatr Radiol.* 1994;24(7):527-529.
9. Piette EW, Rosenbach M. Granuloma annulare: Pathogenesis, disease associations and triggers, and therapeutic options. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(3):467-479.
10. Thornsberry. Etiology, diagnosis, and therapeutic management of granuloma annulare: an update. *Am J Clin Dermatol.* 2013;14:279-290.
11. Yun JH, Lee JY, Kim MK, et al. Clinical and Pathological Features of Generalized Granuloma Annulare with Their Correlation: A Retrospective Multicenter Study in Korea. *Ann Dermatol.* 2009;21(2):113-119.
12. Rapelanoro-Rabenja F, Maleville J, Taïeb A. Granulome annulaire localisé chez l'enfant: évolution de 30 cas. *Arch Pédiatrie.* 1995;2(12):1145-1148.

13. Cyr PR. Diagnosis and Management of Granuloma Annulare. *Am Fam Physician*. 2006;74(10):1729-1734.
14. Barron DF, Cootauco MH, Cohen BA. Granuloma annulare. A clinical review. *Lippincotts Prim Care Pract*. 1997;1(1):33-39.
15. Spicuzza L, Salafia S, Capizzi A, et al. Granuloma annulare as first clinical manifestation of diabetes mellitus in children: a case report. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;95(3):e55-57.
16. Almazan E, Roh YS, Belzberg M, et al. Comorbidities Associated with Granuloma Annulare: A Cross-Sectional, Case-Control Study. *Med Basel Switz*. 2020;7(9):e53.
17. Kidd GS, Graff GE, Davies BF, et al. Glucose tolerance in granuloma annulare. *Diabetes Care*. 1985;8(4):380-384.
18. Barbieri JS, Rosenbach M, Rodriguez O, et al. Association of Granuloma Annulare With Type 2 Diabetes, Hyperlipidemia, Autoimmune Disorders, and Hematologic Malignant Neoplasms. *JAMA Dermatol*. 2021;9:e211805
19. Terziroli Beretta-Piccoli B, Mainetti C, Peeters M-A, et al. Cutaneous Granulomatosis: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54(1):131-146.
20. Dahl MV. Granuloma annulare: long-term follow-up. *Arch Dermatol*. 2007;143(7):946-947.
21. Levin NA, Patterson JW, Yao LL, et al. Resolution of patch-type granuloma annulare lesions after biopsy. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46(3):426-429.
22. Hashizume H, Umayahara T. Case of granuloma annulare resolving after repetitive pricking. *J Dermatol*. 2013;40(9):761-762.
23. Martinon-Torres F, Martinon-Sanchez JM, Martinon-Sanchez F. Localized granuloma annulare in children: A review of 42 cases [1]. *Eur J Pediatr*. 1999;158(10):866.

24. Lukács J, Schliemann S, Elsner P. Treatment of generalized granuloma annulare – a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(8):1467-1480.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank Mrs Virginie Rochereau, University of Tours, for her technical assistance.

AVAILABILITY OF DATA

The data extracted from included studies are available from the corresponding author on reasonable request.

ABBREVIATIONS

GA, granuloma annulare

GGA, generalized granuloma annulare

LGA, localized granuloma annulare

PGA, perforating granuloma annulare

SGA, subcutaneous granuloma annulare

TABLES

Table I. Characteristics of patients with granuloma annulare (GA) (N=836)

	Missing data	
Demographic characteristics		
Mean age, years (SD)	303	5.7 (3.8)
Sex (male), n (%)	48	336 (42.6)
Clinical features		
Single GA lesion, n (%)	89	284 (38.0)
Clinical presentation*, n (%)	15	
Localized		384 (46.8)
Generalized		69 (8.4)
Perforating		14 (1.7)
Subcutaneous		353 (43.0)
Papular umbilicated		15 (1.8)
Lesion location*, n (%)	268	
Scalp		76 (13.4)
Visage		57 (10.0)
Upper limb		110 (19.4)
Hand		116 (20.4)
Lower limb		272 (47.9)
Feet		131 (23.1)
Trunk		51 (9.0)
Genital area/buttock		27 (4.8)
Symptoms, n (%)		
Pain*		30 (3.6)
Pruritus*		19 (2.3)
Trigger†, n (%)		108 (12.9)
Trauma		29 (3.5)
Bites and stings		18 (2.2)
Vaccines		15 (1.8)
Infection		22 (2.6)
Sun exposure		14 (1.7)
Other**		11 (1.3)
Family history of GA, n (%)		29 (3.5)
Comorbidities, n (%)		
Diabetes		22 (2.6)
Thyroid disease		3 (0.36)
Uveitis		5 (0.60)
Immunodepression***		3 (0.36)
Atopy		40 (4.8)
Investigations		
Diagnostic testing*, n (%)		
Histology		493 (59.0)
Echography		35 (4.2)
Radiography		109 (13.0)
MRI/CT		48 (5.7)

Laboratory investigations, n (%)		326 (39.0)
Evolution		
Regression after biopsy ^Σ , n (%)	155	54 (27.0)
Complete		46 (23.0)
Partial		8 (4.0)
Spontaneous resolution ^Δ , n (%)	21	163 (91.1)
Complete		141 (78.8)
Partial		22 (12.3)
Recurrence (with or without treatment), n (%)	395	168 (38.0)

**A patient may have several characteristics*

***Stressful events for 9 patients and treatment with vitamin D or acetazolamide for 2 patients*

**** One patient with chronic myelogenous leukemia, one with IgG immunodeficiency and one with IgA-IgG2 deficiency*

† One patient had 2 triggers reported

^Σ 355 patients with histology performed

^Δ 200 patients with no treatment

Table II. Characteristics of patients by age

	NR	Infants < 3 years (N = 71)	NR	Children 3-11 years (N = 232)	NR	Adolescents ≥12 years (N = 40)	p value
Demographic characteristics							
Sex (male), n (%)	0	34 (47.9)	1	97 (42.0)	0	15 (37.5)	0.530
Clinical features							
Single GA lesion, n (%)	2	22 (31.9)	10	60 (27.0)	2	12 (31.6)	0.671
Clinical presentation*, n (%)	0		2		0		
Localized		11 (15.5)		64 (27.8)		14 (35.0)	0.046
Generalized		10 (14.1)		31 (13.5)		2 (5.0)	0.301
Perforating		1 (1.4)		13 (5.7)		0 (0.0)	0.173
Subcutaneous		50 (70.4)		121 (52.6)		23 (57.5)	0.025
Papular umbilicated		0 (0.0)		13 (5.7)		2 (5.0)	0.076
Lesion location*, n (%)	0		4		2		
Scalp		21 (29.6)		26 (11.4)		1 (2.6)	<0.001
Visage		9 (12.7)		40 (17.5)		5 (13.2)	0.545
Upper limb		18 (25.4)		55 (24.1)		6 (15.8)	0.486
Hand		8 (11.3)		57 (25.0)		5 (13.2)	0.021
Lower limb		34 (47.9)		112 (49.1)		17 (44.7)	0.878
Feet		8 (11.3)		56 (24.6)		10 (26.3)	0.057
Trunk		15 (21.1)		30 (13.2)		1 (2.6)	0.026
Genital area/buttock		2 (2.8)		19 (8.3)		5 (13.2)	0.113
Symptoms, n (%)							
Pain*		3 (4.2)		12 (5.2)		8 (20.0)	0.005
Pruritus*		1 (1.4)		18 (7.8)		0 (0.0)	0.038
Trigger, n (%)							
Traumatic		9 (12.7)		9 (3.9)		1 (2.5)	0.020
Bites and stings		3 (4.2)		8 (3.4)		0 (0.0)	0.573
Vaccine		6 (8.4)		8 (3.4)		1 (2.5)	0.198
Infection		8 (11.3)		6 (2.6)		2 (5.0)	0.009
Sun exposure		0 (0.0)		3 (1.3)		0 (0.0)	-
Other		0 (0.0)		2 (0.9)		0 (0.0)	-
Family history of GA, n (%)		1 (1.4)		18 (7.8)		3 (7.5)	0.123
Comorbidities, n (%)							
Diabetes		2 (2.8)		12 (5.2)		2 (5.0)	0.726
Thyroid disease		0 (0.0)		3 (1.3)		0 (0.0)	-
Uveitis		0 (0.0)		4 (1.7)		1 (2.5)	-
Immunodepression		0 (0.0)		3 (1.3)		0 (0.0)	-
Atopy		4 (5.6)		9 (3.9)		3 (7.5)	0.445
Evolution							
Spontaneous resolution**, n (%)	3	18 (81.8)	12	68 (90.7)	2	5 (83.3)	0.310
Complete		14		53		5	
Partial		4		15		0	
Recurrence (with or without treatment), n (%)	39	19 (59.4)	161	43 (60.6)	15	11 (44.0)	0.068

Data are for 343 patients because of missing data on age for 303 patients and no individualizable data for 190 patients.

**A patient may have several characteristics*

***For 25,87 and 8 patients, respectively, with no treatment*

NR: not reported

Table III. Characteristics of patients by granuloma annulare (GA) subtype

Characteristics	NR	Localized GA (N = 151)	NR	Generalized GA (N = 47)	NR	Subcutaneous GA (N = 322)	p value
Mean age, years (SD)	72	7.5 (4.0)	6	5.4 (3.6)	140	5.8 (4.3)	0.005
Sex (male), n (%)	0	75 (49.7)	1	25 (54.3)	47	106 (38.5)	0.026
Lesion location*, n (%)	5		8		1		
Scalp		0 (0.0)		0 (0.0)		76 (23.5)	<0.001
Visage		5 (3.4)		8 (20.5)		36 (11.2)	<0.001
Upper limb		18 (12.3)		26 (66.7)		45 (14.0)	<0.001
Hand		47 (32.2)		9 (23.1)		33 (10.3)	<0.001
Lower limb		64 (43.8)		32 (82.1)		140 (43.6)	<0.001
Feet		51 (34.9)		4 (10.3)		53 (16.5)	<0.001
Trunk		9 (6.2)		27 (69.2)		6 (1.9)	<0.001
Genital area/buttock		7 (4.8)		9 (23.1)		11 (3.4)	<0.001
Symptoms, n (%)							
Pain*		2 (1.3)		0 (0.0)		25 (7.8)	0.002
Pruritus*		2 (1.3)		6 (12.8)		1 (0.3)	<0.001
Trigger, n (%)							
Traumatic		2 (1.3)		0 (0.0)		12 (3.7)	0.263
Bites and stings		4 (2.6)		1 (2.1)		2 (0.6)	-
Vaccine		3 (2.0)		8 (17.0)		2 (0.6)	<0.001
Infection		1 (0.7)		5 (10.6)		8 (2.5)	0.005
Sun exposure		0 (0.0)		2 (4.3)		0 (0.0)	-
Other		0 (0.0)		0 (0.0)		2 (0.6)	-
Family history of GA, n (%)		21 (10.5)		0 (0.0)		4 (1.2)	<0.001
Comorbidities, n (%)							
Diabetes		8 (5.3)		2 (4.3)		8 (2.9)	0.226
Thyroid disease		2 (1.3)		1 (2.1)		0 (0.0)	-
Uveitis		2 (1.3)		0 (0.0)		1 (0.3)	-
Immunodepression		0 (0.0)		1 (2.1)		2 (0.6)	-
Atopy		2 (1.3)		1 (2.1)		10 (3.1)	0.514
Spontaneous resolution**, n (%)	8	85 (94.4)	1	10 (90.9)	11	50 (87.7)	0.278
Complete		79		10		37	
Partial		6		0		13	
Recurrence (with or without treatment), n (%)	51	24 (24.0)	22	5 (20.0)	78	113 (46.3)	<0.001

Data are for 520 patients because of missing data on clinical presentation (15 patients), patients with papular umbilicated and perforating form (25 patients), multiple types of GA (12 patients) and no individualizable data for 264 patients.

**A patient may have several characteristics*

*** 98, 12 and 68 patients, respectively, with no treatment*

NR: not reported

FIGURES LEGEND

Figure 1. Flow chart of included reports

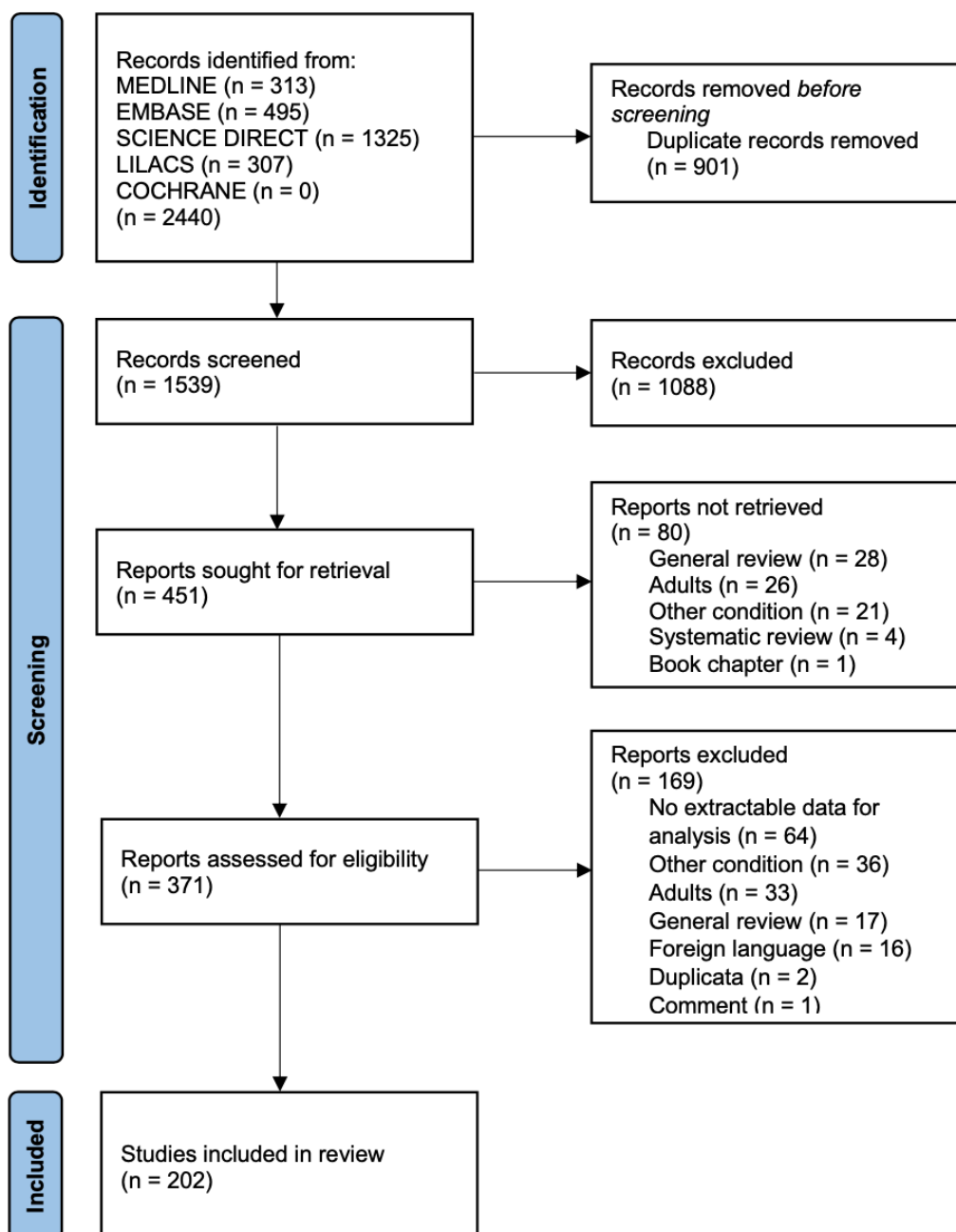
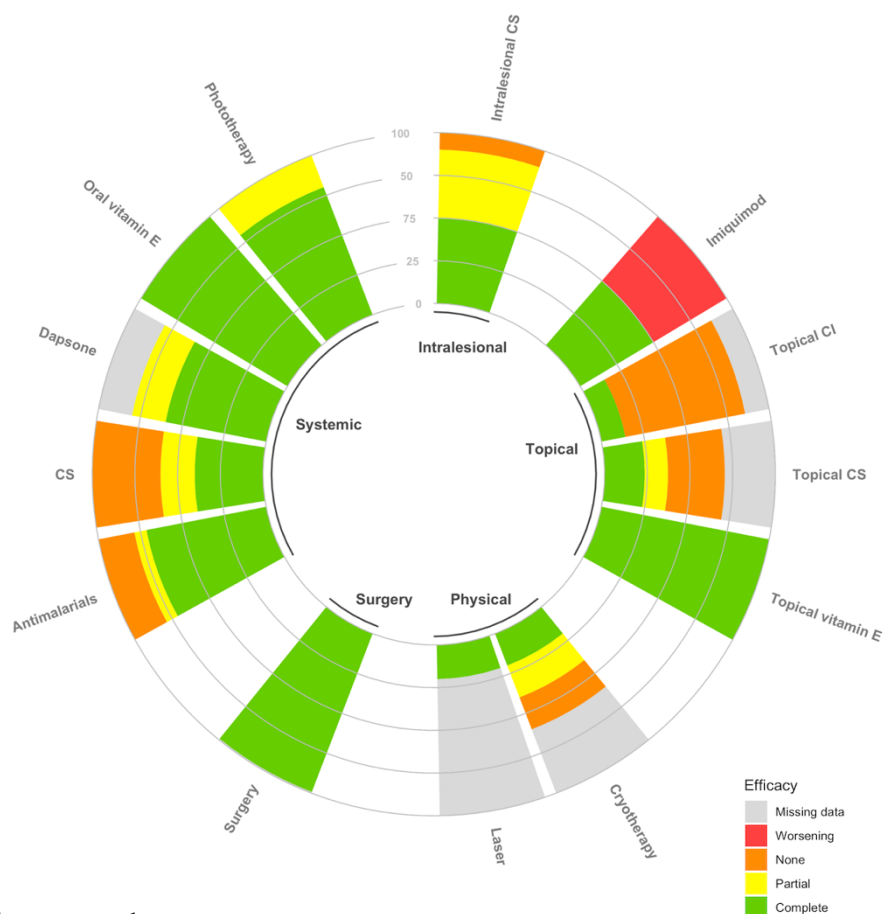
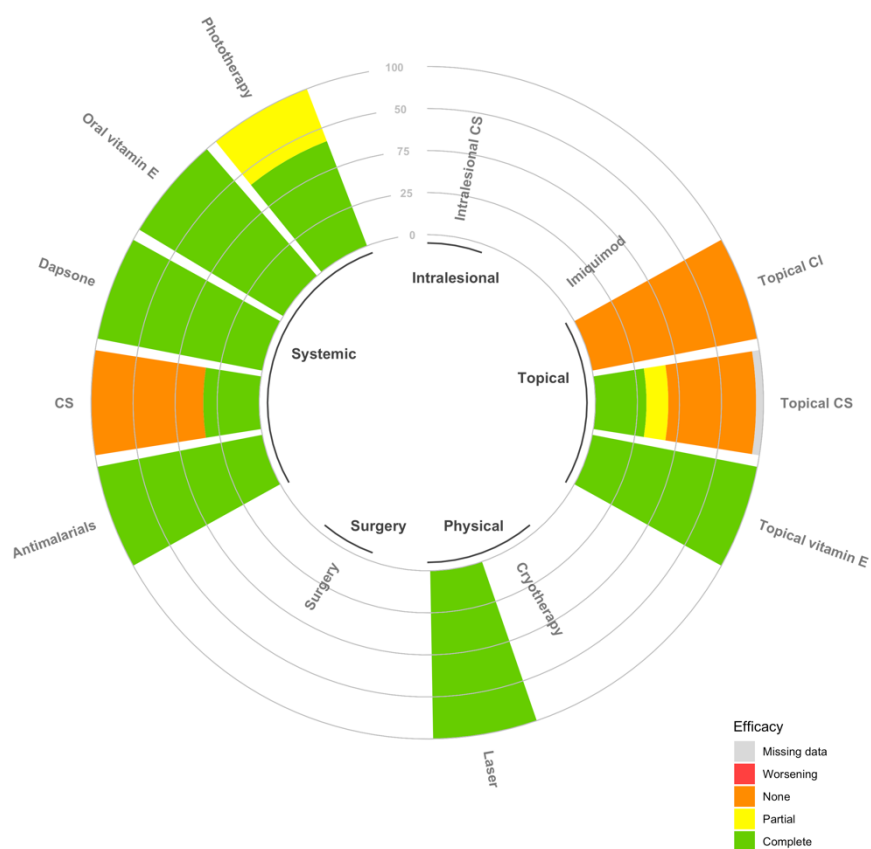


Figure 2.

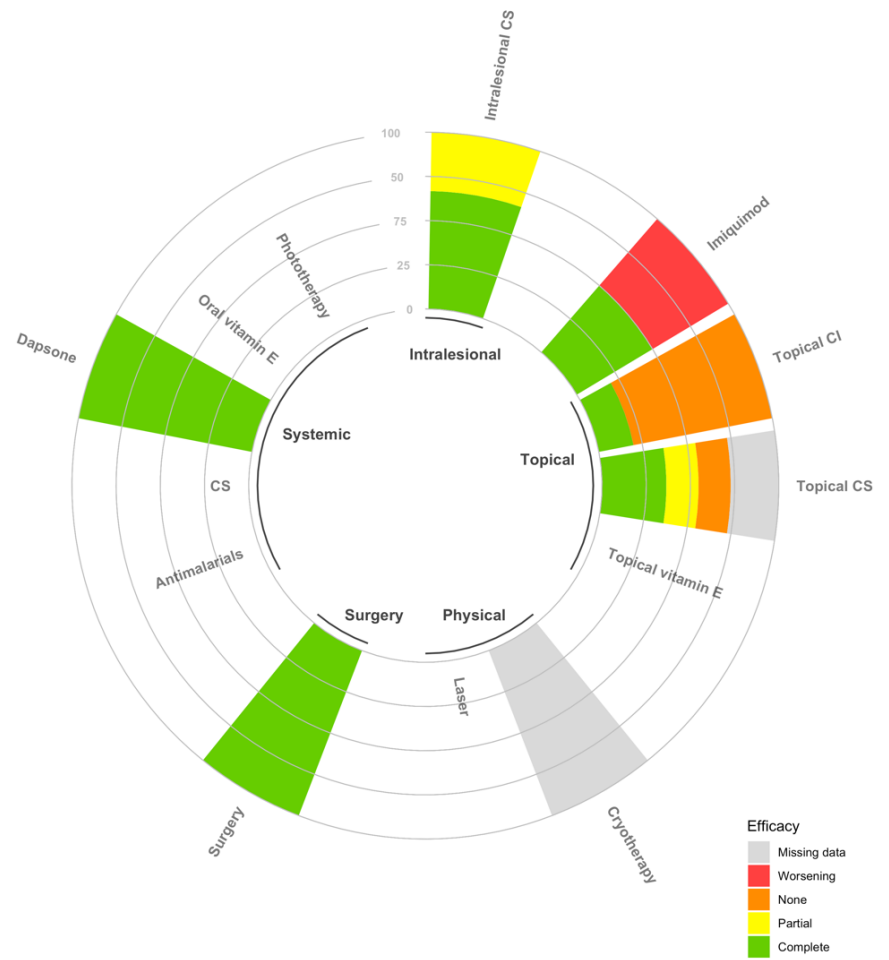
For each treatment, resolution outcomes (complete efficacy, partial, none or worsening) and missing data are represented in percentage



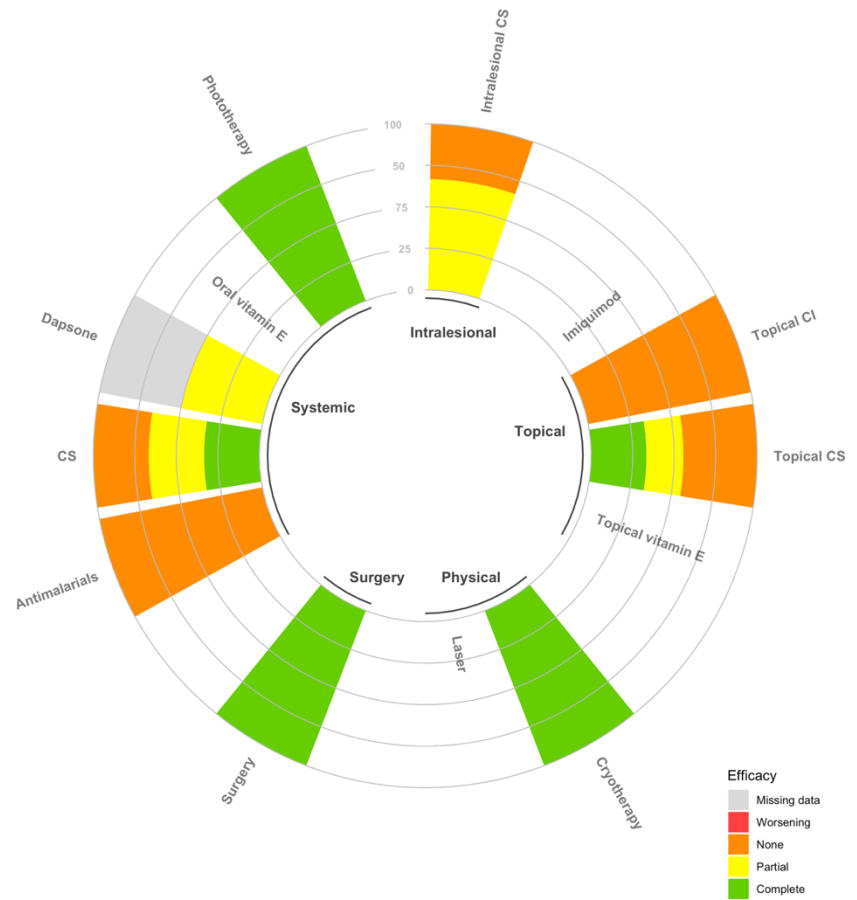
(a) Therapies for pediatric granuloma annulare



(b) Therapies for generalized granuloma annulare



(c) Therapies for localized granuloma annulare



(d) Therapies for subcutaneous granuloma annulare

Supplemental file 1. Prisma check list



PRISMA 2020 Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist Item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	20
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	22
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	24
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	24
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	25
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	25
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	25
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	25
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	25
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	25
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	25
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	29
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	26
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	25
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	26
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	26
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	26
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	26
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	29
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	29



PRISMA 2020 Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist Item	Location where item is reported
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	NA
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	26
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	25
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	26
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	NA
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	27-28
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	27-28
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	27-28
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	NA
Reporting biases	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	29
	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	NA
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	NA
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	29
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	31
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	31
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	31
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	25
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	25
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	25
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	20
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	20
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	35

Supplemental file 2. Therapies for granuloma annulare

	Treated patients	Resolution outcomes				
	Number of patients (number of studies)	Number of patients with available data on outcomes	Complete	Partial	None	Worsening
Surgery	139 (38)	138	138	0	0	-
Topical treatment						
Corticosteroids	81 (47)	57	19	11	27	0
Calcineurin inhibitors	7 (5)	6	1	0	5	0
Vitamin E	1 (1)	1	1	0	0	0
Imiquimod	2 (2)	2	1	0	0	1
Physical treatment						
Cryotherapy	10 (6)	6	2	2	2	0
Laser	5 (2)	1	1	0	0	0
Intralesional corticosteroids	10 (7)	10	5	4	1	0
Systemic treatment						
Corticosteroids	6 (6)	6	2	1	3	0
Phototherapy	5 (5)	5	4	1	0	0
Anti malarial agents	14 (8)	14	10	1	3	0
Vitamin E	1 (1)	1	1	0	0	0
Dapsone	5 (4)	4	3	1	0	0
Associations of treatment						
Topical corticosteroids and corticosteroids	1 (1)	1	1	0	0	0
Topical corticosteroids and topical tacrolimus	2 (2)	2	1	1	0	0
Surgery and intralesional corticosteroids	2 (2)	2	1	1	0	0
Topical corticosteroids and oral vitamin E	1 (1)	1	0	0	1	0
Topical corticosteroids, topical tacrolimus and anti malarial agents	1 (1)	1	1	0	0	0

Data for treatment were available for 464 patients (missing data or not extractable for 372 patients). Abstention for 200 and treatment for 264 patients.

Supplemental file 3. References of included studies

1. Abbas O, Kurban M. Generalized granuloma annulare after varicella infection: Wolf isotopic response? *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(3):e80-82.
2. Abrusci V, Weiss E, Planas G. Familial generalized perforating granuloma annulare. *Int J Dermatol*. 1988;27(2):126-127.
3. Agrawal AK, Kammen BF, Guo H, et al. An unusual presentation of subcutaneous granuloma annulare in association with juvenile-onset diabetes: case report and literature review. *Pediatr Dermatol*. 2012;29(2):202-205.
4. Akyürek N, Atabek ME, Eklioglu BS, et al. A rare case of granuloma annulare in a 6-year-old child with type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2013;26(9):811-812.
5. Aliaga A, Serrano G, De La Cuadra J, et al. Perforating granuloma annulare and vitamin D. *DERMATOLOGICA*. 1982;164(1):62-66.
6. Amin AG, Dave JN, Khan AU. Granuloma annulare. *Indian J Dermatol Venereol*. 1975;41(5):199-200.
7. Arekapudi S, Whitfield K, Morrison D. Panuveitis associated with granuloma annulare in a child. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2009;46(1):45-46.
8. Argent JD, Fairhurst JJ, Clarke NM. Subcutaneous granuloma annulare: four cases and review of the literature. *Pediatr Radiol*. 1994;24(7):527-529.
9. Arner S, Aspegren N. Familial granuloma annulare. *Acta Dermato-Venereologica*. 1968;48(3):253-254.
10. Bala S, Niranjana S, Amitava S, et al. Extensive papulonodular lesion in a child - granuloma annulare presenting as a diagnostic dilemma. *J Pak Assoc Dermatol*. 2013;23(3):335-337.
11. Baskan EB, Tunali S, Kacar SD, et al. A case of granuloma annulare in a child following tetanus and diphtheria toxoid vaccination. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005;19(5):639-640.

12. Basler RS, Taylor WB. Subcutaneous granuloma annulare. *Am J Dis Child*. 1978;132(6):637-637.
13. Batchelor R, Clark S. Clearance of generalized papular umbilicated granuloma annulare in a child with bath PUVA therapy. *Pediatr Dermatol*. 2006;23(1):72-74.
14. Baykal C, Ozkaya-Bayazit E, Kaymaz R. Granuloma annulare possibly triggered by antitetanus vaccination. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002;16(5):516-518.
15. Benmously R, Kharfi M, Fitouri Z, et al. Diagnostic difficulties in childhood granuloma annulare. 2003;23(1):17-19.
16. Bonifazi E. Generalized granuloma annulare. *Eur J Pediatr Dermatol*. 2014;24(1):57.
17. Bourgeois-Spinasse J, Grupper C. [Annular granuloma with persistent lipid deposits in a child]. *Bulletin De La Societe Francaise De Dermatologie Et De Syphiligraphie*. 1969;76(2):152-153.
18. Bowen JR. Subcutaneous granuloma annulare in identical twins. *Del Med J*. 1982;54(9):509-512.
19. Bulinckx A, Cambier N, Wayllace Gaspar L, et al. Granulomes annulaires profonds multiples céphaliques de l'enfant. *Ann Dermatol Venereol*. 2017;144(10):612-616.
20. Burnett JW, Nowosiwsky T, Calton GJ. Letter: Unusual case of granuloma annulare. *Arch Dermatol*. 1975;111(7):931-931.
21. Cannistraci C, Lesnoni La Parola I, Falchi M, et al. Treatment of generalized granuloma annulare with hydroxychloroquine. *Dermatology*. 2005;211(2):167-168.
22. Castellanos Posse FN, Suaya GF, Lenardon RL. Granuloma anular profundo. *Rev argent dermatol*. 1982;63:335-340.
23. Challa VR, Weidner N, Bell WO, et al. Granuloma annulare: a rare occipital lesion in infants and children. *Surg Neurol*. 1987;28(3):211-214.
24. Chiang K, Bhalla R, Mesinkovska NA, et al. Periocular granuloma annulare: a case report and review of literature. *Pediatr Dermatol*. 2014;31(6):722-725.

25. Cho E, Cho SH, Lee JD. Unusual presentations of papular umbilicated granuloma annulare. *J Dermatol*. 2011;38(4):402-404.
26. Cho Y-S, Kim J-I, Song K-H, et al. Auricular granuloma annulare in a child. *Int J Dermatol*. 2014;53(3):e218-220.
27. Choi J-C, Bae J-Y, Cho S, et al. Generalized perforating granuloma annulare in an infant. *Pediatric Dermatology*. 2003;20(2):131-133.
28. Cronquist SD, Stashower ME, Benson PM. Deep dermal granuloma annulare presenting as an eyelid tumor in a child, with review of pediatric eyelid lesions. *Pediatr Dermatol*. 1999;16(5):377-380.
29. Czarnecki DB, Gin D. The response of generalized granuloma annulare to dapsone. *Acta Derm Venereol*. 1986;66(1):82-84.
30. Dannenberg AM, Young I, Tuncali MT. Granuloma annulare; report of a case with lesions in the galea aponeurotica of a child. *AMA Journal of Diseases of Children*. 1958;96(6):720-723.
31. Davids JR, Kolman BH, Billman GF, et al. Subcutaneous granuloma annulare: recognition and treatment. *J Pediatr Orthop*. 1993;13(5):582-586.
32. Davison JE, Davies A, Moss C, et al. Links between granuloma annulare, necrobiosis lipoidica diabetorum and childhood diabetes: a matter of time? *Pediatr Dermatol*. 2010;27(2):178-181.
33. De Aloe G, Risulo M, Sbrano P, et al. Congenital subcutaneous granuloma annulare. *Pediatr Dermatol*. 2005;22(3):234-236.
34. De Becker I, Summers CG, Kaye V, et al. Periocular granuloma annulare in four children. *J AAPOS*. 2010;14(3):280-282.
35. De Maeseneer M, Vande Walle H, Lenchik L, et al. Subcutaneous granuloma annulare: MR imaging findings. *Skeletal Radiol*. 1998;27(4):215-217.
36. De Noronha L, Neto JF, De Pinho Sepulcri R, et al. [Subcutaneous granuloma annulare: Report of two cases with clinical and histological analysis]. 2000;75(2):179-183.

37. Degos R, Guilaine J. [Deep annular granulomas]. 1964;71:49-51.
38. Dicken CH, Carrington SG, Winkelmann RK. Generalized granuloma annulare. Arch Dermatol. 1969;99(5):556-563.
39. Dos Santos Correia S, Kanashiro LM, Enokihara MY, et al. [Subcutaneous granuloma annulare. Case report]. 1992;67(5):221-222.
40. Duncan WC, Smith JD, Knox JM. Generalized perforating granuloma annulare. Arch Dermatol. 1973;108(4):570-572.
41. Duperrat B, Puissant A, Delanoë J, et al. Granulomes annulaires disséminés chez un enfant. Ann Dermatol Venereol. 1978;105(2):209-211.
42. Duperrat B, Goetschel GE. [Juxta-articular nodules of granuloma annulare in four-year-old boy]. Bulletin De La Societe Francaise De Dermatologie Et De Syphiligraphie. 1957;64(2):158-159.
43. Dutton JJ, Escaravage GK. Periocular subperiosteal deep granuloma annulare in a child. Ophthalmic Plast Reconstr Surg. 2006;22(2):141-143.
44. Endo Y, Sekiguchi A, Motegi S-I, et al. Subcutaneous granuloma annulare on the heel: A case report and review of the Japanese published work. J Dermatol. 2020;47(6):677-679.
45. Estrella V, Leroux MB, Bergero A. Cual es su diagnostico? 2004;85(4):239-244.
46. Faina P, Andreoli GM, Cantisani V, et al. Clinical misleading: Multiple bilateral nodules in an Ethiopian child. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009;23(3):350-352.
47. Fathi K, Harangi F, Kravjak A, et al. Subcutaneous granuloma annulare of the penis associated with a urethral anomaly: case report and review of the literature. Pediatric Dermatology. 2014;31(4):e100-103.
48. Felner EI, Steinberg JB, Weinberg AG. Subcutaneous granuloma annulare: a review of 47 cases. Pediatrics. 1997;100(6):965-967.
49. Ferrante MR, Bonifazi E. Clinical course of granuloma annulare. Eur J Pediatr Dermatol. 2005;15(2):125-132.

50. Ferry AP. Subcutaneous granuloma annulare (« pseudorheumatoid nodule ») of the eyebrow. *J Pediatr Ophthalmol*. 1977;14(3):154-157.
51. Fittipaldi H, Kozmhinsky V, Cardoso de Siqueira R. Granuloma anular papuloso umbilicado. A apresentação de um caso. *Med Cutan Ibero Lat Am*. 2000;28(6):322-324.
52. Floyd MSJ, Kokai G, McAndrew HF. Granuloma annulare of the penis in a seven-year-old boy. *Scand J Urol Nephrol*. 2011;45(1):77-79.
53. Friedman SJ, Winkelmann RK. Familial granuloma annulare. Report of two cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 1987;16(3):600-605.
54. Fuller BW, Binnick A, Baughman R, Dinulos JGH. Progressive diffuse papules in a child. *Arch Dermatol*. 2004;140(7):877-882.
55. García Mata S, Hidalgo Ovejero A. [Subcutaneous granuloma annulare in the child]. 1998;42(1):35-37.
56. Ghazawi FM, Cheung K, Gavigan G. Rapidly enlarging scalp nodules in a 20-month-old child. *CMAJ*. 2020;192(37):e1066.
57. Goldstein SM, Douglas RS, Binenbaum G, et al. Paediatric periocular granuloma annulare. *Acta Ophthalmol Scand*. 2003;81(1):90-91.
58. Gomez-Moyano E, Vera-Casaño A, Martinez S, et al. Periorbital granuloma annulare successfully treated with tacrolimus 0.1% ointment. *Int J Dermatol*. 2014;53(2):e156-57.
59. Goon AT, Wong SS. A case of recurrent disseminated granuloma annulare. *Singapore Med J*. 2000;41(8):405-406.
60. Goucha S, Khaled A, Kharfi M, et al. Granuloma annulare. *G Ital Dermatol Venereol*. 2008;143(6):359-363.
61. Grogg KL, Nascimento AG. Subcutaneous granuloma annulare in childhood: clinicopathologic features in 34 cases. *Pediatrics*. 2001;107(3):e42-e42.
62. Guerrero Fernández J, Guiote Domínguez M, Guerrero Vázquez J, et al. [Generalized granuloma annulare. Report of two cases]. *Anales Espanoles De Pediatria*. 2001;55(2):178-180.

63. Guglielmo A, Viridi A, Misciali C, et al. Generalized granuloma annulare-like eruption secondary to acute Epstein-Barr virus infection. *International Journal of Dermatology*. 2020;60(3):e110-e112.
64. Guimaraes MJ, Gomes J, Caldas R, et al. Subcutaneous granuloma annulare induced by acetazolamide. *Pediatr Dermatol*. 2020;37(6) :1181-1182
65. Guiote Domínguez MV, Vilanova Mateu A, Vieira R, et al. Granuloma anular generalizado: respuesta al tratamiento con vitamina E. *Med Cutan Ibero Lat Am*. 2005;33(6):261-263.
66. Guo EL, Degesys CA, Jahan-Tigh R, et al. Deep Granuloma Annulare Mimicking Inflamed Cysts in a Teenager. *Pediatric Dermatology*. 2017;34(4):e207-208.
67. Hacıhamdioglu B, Ozcan A, Kalman S. Subcutaneous granuloma annulare in a child: a case report. *Clin Pediatr (Phila)*. 2008;47(3):306-308.
68. Hanson SG, Levy ML. Granuloma annulare. *Pediatrics*. 1999;103(1):195-196.
69. Harb JN, George EV, Walker A, et al. Concomitant granuloma annulare and necrobiosis lipoidica: do they have a related pathogenesis? *Clin Exp Dermatol*. 2019;44(6):674-676.
70. Harris MD. Granuloma annulare; a case report. *Journal of the American Podiatry Association*. 1958;48(12):567.
71. Harth W, Linse R. Topical tacrolimus in granuloma annulare and necrobiosis lipoidica. *Br J Dermatol*. 2004;150(4):792-794.
72. Hashizume H, Umayahara T. Case of granuloma annulare resolving after repetitive pricking. *J Dermatol*. 2013;40(9):761-762.
73. Hata N, Inamura T, Imayama S, et al. Multiple palisading granulomas in the scalp of an infant: a case report. *Surg Neurol*. 2001;56(6):396-399.
74. Hoehn ME, Rosenbaum PS. Granuloma annulare in association with congenital ptosis: A case report. *Clin Surg Ophthalmol*. 2006;24(3):100-101.
75. Houcke-Brughe C, Delaporte E, Catteau B, et al. Granulome annulaire après vaccination par le BCG. *Ann Dermatol Venereol*. 2001;128(4):541-544.

76. Hutcheson ACS, Hurray DH, Smith MT, et al. Subcutaneous granuloma annulare of the scalp: a case report and case review. *Cutis*. 2005;76(6):377-382.
77. Izumi AK. Generalized perforating granuloma annulare. *Archives of Dermatology*. 1973;108(5):708-709.
78. Jackson MD, Pratt L, Lawson P. Asymptomatic papules on a child. Perforating granuloma annulare. *Arch Dermatol*. 2001;137(12):1647-1652.
79. Jankowski PP, Krishna PH, Rutledge JC, et al. Surgical management and outcome of scalp subcutaneous granuloma annulare in children: case report. *Neurosurgery*. 2008;63(5):e1002.
80. Jee MS, Kim ES, Chang SE, et al. Disseminated granuloma annulare associated with chronic myelogenous leukemia. *J Dermatol*. 2003;30(8):631-633.
81. Jones MA, Laing VB, Files B, et al. Granuloma annulare mimicking septic emboli in a child with myelodysplastic syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 1998;38(1):106-108.
82. Kakourou T, Psychou F, Voutetakis A, et al. Low serum insulin values in children with multiple lesions of granuloma annulare: a prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005;19(1):30-34.
83. Kakurai M, Kiyosawa T, Ohtsuki M, et al. Multiple lesions of granuloma annulare following BCG vaccination: case report and review of the literature. *Int J Dermatol*. 2001;40(9):579-581.
84. Kaloogian H, Havens R, Thul JR, et al. Pseudorheumatoid nodule versus granuloma annulare. A case report. *J Am Podiatr Med Assoc*. 1985;75(8):434-437.
85. Katz R, Kantor I. Granuloma annulare. *Arch Dermatol*. 1968;98(5):554-555.
86. Khachemoune A, Ogholikhan M. A collection of rashes: Granuloma annulare. 2014;54(9).
87. Kibarian MA, Mallory SB, Keating J, et al. Papular umbilicated granuloma annulare in association with Alagille syndrome. *Int J Dermatol*. 1997;36(3):207-209.
88. Klein P, Levy RS. Granuloma annulare. *Arch Dermatol*. 1984;120(5):578.

89. Kruyt NM, Kooij N, Weltevreden EF, et al. [Subcutaneous granuloma annulare in a child]. 2014;24(11):645-647.
90. Kütükçüler N, Tütüncüoglu S, Yilmaz D, et al. Subcutaneous granuloma annulare and IgA-IgG2 deficiency. Turk J Pediatr. 1998;40(2):279-281.
91. Kuwahara RT, Naylor MF, Skinner RB. Treatment of granuloma annulare with topical 5% imiquimod cream. Pediatr Dermatol. 2003;20(1):90-90.
92. Laarman R, Herd TJ, Horii KA. Granuloma annulare presenting as firm nodules on the forehead and scalp in a child. Cutis. 2019;104(2):E15-17.
93. Lainka E, Niehues T, Engers R, et al. [Diagnosis and therapy of pseudorheumatoid nodules (subcutaneous granuloma annulare)]. 2002;150(9):1101-1104.
94. Laugier P. [Abnormal clinical form of annular granuloma]. Bulletin De La Societe Francaise De Dermatologie Et De Syphiligraphie. 1957;64(5):724-726.
95. Lee SW, Cheong SH, Byun JY, et al. Generalized granuloma annulare in infancy following bacillus calmette-guerin vaccination. Ann Dermatol. 2011;23:S319-21.
96. Leite MIBAP, Leitão C, Ribeiro A, et al. Childhood granuloma annulare. A 16-year clinical perspective from a Pediatric Hospital Dermatology Department. Cogent Med. 2017;4(1).
97. Lemont H, Simon W. Granuloma annulare. Case reports of superficial and deep forms. J Am Podiatr Med Assoc. 1987;77(2):82-85.
98. Letts M, Carpenter B, Soucy P, et al. Subcutaneous granuloma annulare of the extremities in children. Can J Surg. 2000;43(6):425-430.
99. Levi L, Sala G, Galbiati G, et al. [Granuloma anulare perforans: 2 clinically different forms]. Der Hautarzt; Zeitschrift Fur Dermatologie, Venerologie, Und Verwandte Gebiete. 1986;37(1):23-27.
100. Lucky AW, Prose NS, Bove K, et al. Papular umbilicated granuloma annulare. A report of four pediatric cases. Arch Dermatol. 1992;128(10):1375-1378.

101. Maoz K, Greenberger S, Maly A, et al. Subcutaneous granuloma annulare mimicking dermatomyositis. *Pediatr Dermatol.* 2020;37(4):687-689.
102. Marchetti F, Gerarduzzi T, Longo F, et al. Maturity-onset diabetes of the young with necrobiosis lipoidica and granuloma annulare. *Pediatr Dermatol.* 2006;23(3):247-250.
103. Martín Moreno L, Jiménez Reyes J, Palomo Arellano A, et al. Granuloma anular subcutáneo. A propósito de dos casos. *An Esp Pediatr.* 1985;23(8):605-608.
104. Martínez Ruiz E, Meseguer García P, Roca Estellés MaJ. [Resolution of a case of granuloma annulare subcutaneous with oral isotretinoin]. 2009;37(1):33-37.
105. Martínón-Torres F, Martínón-Sánchez JM, Martínón-Sánchez F. Localized granuloma annulare in children: a review of 42 cases. *Eur J Pediatr.* 1999;158(10):866-866.
106. Maschio M, Marigliano M, Sabbion A, et al. A rare case of granuloma annulare in a 5-year-old child with type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis. *Am J Dermatopathol.* 2013;35(3):385-387.
107. Masmoudi A, Abdelmaksoud W, Turki H, et al. Interet des antipaludeens de synthese dans le traitement du granulome annulaire généralisé de l'enfant. *Tunis Med.* 2006;84(2):125-127.
108. McDermott MB, Lind AC, Marley EF, et al. Deep granuloma annulare (pseudorheumatoid nodule) in children: clinicopathologic study of 35 cases. *Pediatr Dev Pathol.* 1998;1(4):300-308.
109. McNeal S, Daw JL. Subcutaneous granuloma annulare: an unusual presentation in the eyelids and scalp. *Ann Plast Surg.* 2005;55(6):684-686.
110. Medlock MD, McComb JG, Raffel C, et al. Subcutaneous palisading granuloma of the scalp in childhood. *Pediatr Neurosurg.* 1994;21(2):113-116.
111. Minifee PK, Buchino JJ. Subcutaneous palisading granulomas (benign rheumatoid nodules) in children. *J Pediatr Surg.* 1986;21(12):1078-1080.
112. Misago N, Narisawa Y. Subcutaneous granuloma annulare with overlying localized granuloma annulare. *J Dermatol.* 2010;37(8):755-757.

113. Moran J, Lamb J. Localized granuloma annulare and autoimmune thyroid disease. Are they associated? *Can Fam Physician*. 1995;41:2143-2144.
114. Morice-Picard F, Boralevi F, Lepreux S, et al. Severe linear form of granuloma annulare along Blaschko's lines preceding the onset of a classical form of granuloma annulare in a child. *Br J Dermatol*. 2007;157(5):1056-1058.
115. Moyer DG. Papular granuloma annulare. *Archives of Dermatology*. 1964;89:41-45.
116. Mukamel M, Metzker A. Pseudorheumatoid nodules preceding granuloma annulare. *Cutis*. 1984;33(2):225-229.
117. Mur EC, Fernández CM, Hermosa JMH. Bilateral and subcutaneous palmar nodules in a 2-year-old child suggesting deep granuloma annulare. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005;19(1):100-103.
118. Na CH, Kim MS, Song SH, et al. Solitary Granuloma Annulare: The First Case of Development on a Healthy Child's Palm. *Ann Dermatol*. 2014;26(1):113-114.
119. Nagase K, Koba S, Okawa T, et al. Generalized granuloma annulare following BCG vaccination, mimicking papular tuberculid. *Eur J Dermatol*. 2011;21(6):1001-1002.
120. Nessmann A, Klein R, Herzer P, et al. Zwei Kinder mit intermediärer Uveitis und Granuloma anulare in derselben Nachbarschaft. *Ophthalmologe*. 2017;114(12):1155-1157.
121. Neto Pimentel DR, Michalany N, De Abreu MAMM, et al. Multiple deep granuloma annulare limited to the cephalic segment in childhood. *Pediatr Dermatol*. 2008;25(3):407-408.
122. Nomiya T, Takenaka H, Kishimoto S, et al. Granuloma annulare-like reaction to the bacillus Calmette-Guerin vaccination. *Australas J Dermatol*. 2013;54(1):e4-7.
123. Ould Abdina A, Mortureux P, Léaute-Labrière C, et al. [Deep granuloma annulare in children]. *Archives De Pédiatrie: Organe Officiel De La Société Française De Pédiatrie*. 1995;2(9):858-860.

124. Owens DW, Freeman RG. Perforating granuloma annulare. *Arch Dermatol.* 1971;103(1):64-67.
125. Padi D, Jeyaraman A, Danda N, et al. A rare case of granuloma annulare in 11yr old with type 1 diabetes mellulitis. *Pediatr Diabetes.* 2017;18:162.
126. Pajot C, Maillard H, Pajot O, et al. [Granuloma annulare of the eyelid in a child: an atypical localization]. *Annales De Dermatologie Et De Venereologie.* 2007;134(4):381-383.
127. Park J-Y, Park JE, Kim YC. Generalized granuloma annulare possibly associated with acute Epstein-Barr virus infection. *Eur J Dermatol.* 2011;21(5):788-789.
128. Patrizi A, Neri I, Guerrini V, et al. Granuloma annulare: clinical and laboratory findings in a pediatric group of patients. *Acta Derm Venereol.* 1996;76(4):326-328.
129. Patrizi A, Neri I, Guerrini V, et al. Papular eruption on the elbows and trunk in an infant. *Pediatr Dermatol.* 1997;14(2):151-153.
130. Pederiva F, Paloni G, Berti I. Subcutaneous Granuloma Annulare: A Diagnostic Conundrum-Learning From Mistakes. *Pediatr Emerg Care.* 2017;33(8):e30-31.
131. Pereira P, Cassinelli A, de Anda G. Granuloma anular diseminado. Niño de dieciséis meses. *Med Cutan Ibero Lat Am.* 1984;12(5):442-445.
132. Pesce V, Notarnicola A, Moretti B. Diagnostic dilemma of a subcutaneous nodule following a trauma in a child: immunohistochemical examination put the final diagnosis of deep granuloma annulare. *Musculoskelet Surg.* 2010;94(1):49-51.
133. Pilar Orgaz Gallego M, Palacios MP. Localized granuloma annulare. *Granuloma anular localizado.* 2009;16(9):568-569.
134. Planas-Girón G, Abrusci V, Weiss EE. Granuloma anular perforante. *Med Cutan Ibero Lat Am.* 1987;15(3):251-255.
135. Quezada Ramírez MB, Alvarez Franco M, Laterza AM, et al. Granuloma anular profundo de la piel cabelluda en pacientes pediátricos. *Dermatol rev mex.* 1992;36(1):41-43.

136. Quinn A, Oziemski M, O'Brien B. Pediatric Dermatology Photoquiz: A 9-Year Old Girl with Papules on Her Hands. Papular umbilicated granuloma annulare. *Pediatr Dermatol.* 2016;33(1):89-90.
137. Rallis E, Stavropoulou E, Korfitis C. Granuloma annulare of childhood successfully treated with potent topical corticosteroids previously unresponsive to tacrolimus ointment 0.1%: report of three cases. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34(7):e475-476.
138. Ran Cai Z, Mamet F, Kokta V, et al. Subcutaneous nodules in children: Don't forget deep granuloma annulare: A Case Report. *SAGE open medical case reports.* 2020;8:2050313X20935713.
139. Rangel MA, Ferreira AM, Campos RA, et al. Subcutaneous granuloma annulare in a child: A marker of type i diabetes mellitus? *Pediatr Diabetes.* 2017;18:162.
140. Rao NA, Font RL. Pseudorheumatoid Nodules of the Ocular Adnexa. *American Journal of Ophthalmology.* 1975;79(3):471-478.
141. Rapelanoro-Rabenja F, Maleville J, Taïeb A. Granulome annulaire localisé chez l'enfant: évolution de 30 cas. *Arch Pediatr.* 1995;2(12):1145-1148.
142. Reyes-Baraona F, Hasbún P, González S, et al. Granuloma anular subcutáneo: reporte de un caso. *Rev Chil Pediatr.* 2017;88(5):652-655.
143. Riebel T, Scheer I. [Subcutaneous annular granuloma: a differential diagnosis not to be forgotten in expansive lower leg (soft-tissue) lesions of young children]. *Ultraschall in Der Medizin (Stuttgart, Germany: 1980).* 2011;32(6):604-607.
144. Rivelli Oddone V, Aldama Caballero A. Umbilicated papular lesions on the extremities. *Lesiones papulosas umbilicadas en las extremidades.* 2010;25(5):270-272.
145. Roche Gamón E, Febrer Bosch I. Pápulas auriculares asintomáticas. *Piel.* 2007;22(3):140-142.
146. Rodrigues AL, Medeiros S, Carvalho A, et al. Generalized granuloma annulare, a case report. *Eur J Pediatr Dermatol.* 2012;22(1):86-87.

147. Rodríguez Bandera AI, Stewart N, Beato MJ, et al. Comment on “Usefulness of ultrasonography in the diagnosis of subcutaneous granuloma annulare”. *Pediatr Dermatol.* 2018;35(6):875-876.
148. Rubin M, Lynch FW. Subcutaneous granuloma annulare. Comment on familial granuloma annulare. *Arch Dermatol.* 1966;93(4):416-420.
149. Sabuncuoglu H, Oge K, Söylemezoglu F, et al. Subcutaneous granuloma annulare of the scalp in childhood: a case report and review of the literature. *Turk Neurosurg.* 2007;17(1):19-22.
150. Samalens-Izsak G. [Disseminated granuloma annular in children]. 1995;14(3):209.
151. Sánchez Tocino H, Galindo Ferreiro A, Galindo Alonso J, et al. Granuloma anular del párpado: una localización poco frecuente. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2004;79(8):397-400.
152. Sandwich JT, Davis LS. Granuloma annulare of the eyelid: a case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol.* 1999;16(5):373-376.
153. Sano K, Katagiri K, Ozeki S. Atypical subcutaneous granuloma annulare on the digit: a case report. *Hand Surg.* 2014;19(2):257-259.
154. Sethuraman G, Kuruvilla S, Sethuraman R. Granuloma annulare. *Indian Pediatr.* 2000;37(8):907-908.
155. Shehan JM, El-Azhary RA. Magnetic resonance imaging features of subcutaneous granuloma annulare. *Pediatr Dermatol.* 2005;22(4):377-378.
156. Shelnitz LB, Esterly NB. Umbilicated papular eruption on the extremities of a child. *Arch dermatol.* 1986;122(8):931-936.
157. Shokouhi B, Vahedi A, Esmaily HA. A Case of Subcutaneous Granuloma Annulare (SGA) in the Scalp of a Child: Histological Findings. *Fetal Pediatr Pathol.* 2015;34(5):332-335.
158. Shuman AM. Granuloma annulare in a two-year-old girl. A case report. *J Am Podiatry Assoc.* 1969;59(7):275-275.

159. Siddalingappa K, Murthy SC, Herakal K, et al. Multiple Granuloma Annulare in a 2-year-old Child. *Indian J Dermatol.* 2015;60(6):636-636.
160. Sidwell RU, Green JSA, Agnew K, et al. Subcutaneous granuloma annulare of the penis in 2 adolescents. *J Pediatr Surg.* 2005;40(8):1329-1331.
161. Simon M, von den Driesch P. Antimalarials for control of disseminated granuloma annulare in children. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31(6):1064-1065.
162. Sliger BN, Burk CJ, Alvarez-Connelly E. Treatment of granuloma annulare with the 595 nm pulsed dye laser in a pediatric patient. *Pediatr Dermatol.* 2008;25(2):196-197.
163. Spicuzza L, Salafia S, Capizzi A, et al. Granuloma annulare as first clinical manifestation of diabetes mellitus in children: a case report. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012;95(3):e55-57.
164. Srinivas S, Goswami M, Naik M. Periocular granuloma annulare in a child. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2014;80(2):171-172.
165. Steiner A, Pehamberger H, Wolff K. Sulfone treatment of granuloma annulare. *J Am Acad Dermatol.* 1985;13(6):1004-1008.
166. Stenzel M, Voss U, Mutze S, et al. A pretibial lump in a toddler - sonographic findings in subcutaneous granuloma annulare. *Ultraschall Med.* 2010;31(1):68-70.
167. Stephenson S, Nedorost S. Granuloma annulare: dramatically altered appearance after application of 5% imiquimod cream. *Pediatr Dermatol.* 2008;25(1):138-139.
168. Suarez Peñaranda JM, Aliste C. Granuloma annulare of the penis: a uncommon location for an usual disease. *Am J Dermatopathol.* 2011;33(4):e44-46.
169. Suite M, Jankey N. Familial granuloma annulare. *International Journal of Dermatology.* 1992;31(11):818.
170. Takeyama J, Sanada T, Watanabe M, et al. Subcutaneous granuloma annulare in a child's palm: a case report. *J Hand Surg Am.* 2006;31(1):103-106.
171. Takigawa M, Aoshima T. Generalized granuloma anulare in a 15-month-old infant. *Dermatologica.* 1976;153(3):202-206.

172. Tarazona Casany I, Ibáñez Pradas V, Lázaro Santander R. Nódulos subcutáneos en la infancia: granuloma anular subcutáneo. *Cir pediátr.* 2002;15(3):130-131.
173. Thomas C, Morley K, Schmidt B, et al. Subcutaneous granuloma annulare involving the scalp. *Pediatr Dermatol.* 2018;35(1):e72-73.
174. Toepfer NJ, Wessner SR, Elston DM, et al. Three cases of subcutaneous granuloma annulare of the penis: a rare presentation of a common disease. *Urology.* 2011;78(3):508-510.
175. Torrelo A, Mitxelena J, Mediero IG, et al. Granuloma anular perforante generalizado asociado a colestasis crónica. *Actas dermo-sifiliogr (Ed impr).* 2000;91(12):575-577.
176. Tröbs RB, Borte M, Voppmann A, et al. Granuloma annulare, nodular type—a subcutaneous pseudorheumatoid lesion in children. *Eur J Pediatr Surg.* 1997;7(6):349-352.
177. Truhan AP, Pachman LM, Esterly NB. Granuloma annulare. *Arthritis Rheum.* 1987;30(1):117-119.
178. Tsubouchi K, Kato H, Nishida E, et al. Successful treatment of subcutaneous granuloma annulare with bath-psoralen plus ultraviolet A therapy. *J Dermatol.* 2015;42(11):1114-1115.
179. Uenotsuchi T, Imayama S, Furue M. Seasonally recurrent granuloma annulare on sun-exposed areas. *Br J Dermatol.* 1999;141(2):367-367.
180. Umphress B, Kruse L, Yazdan P. Pediatric granuloma annulare with hypertrichosis: An atypical presentation of a common dermatosis. *Am J Dermatopathol.* 2018;40(6):e93.
181. Van Caneghem P, Fievez C. [Superficial & deep annular granulomas]. *Archives Belges De Dermatologie Et De Syphiligraphie.* 1957;13(3):230-232.
182. Van Kooij B, van Dijk MC, de Boer J, et al. Is granuloma annulare related to intermediate uveitis with retinal vasculitis? *Br J Ophthalmol.* 2003;87(6):763-766.
183. Vandevenne JE, Colpaert CG, De Schepper AM. Subcutaneous granuloma annulare: MR imaging and literature review. *Eur Radiol.* 1998;8(8):1363-1365.

184. Varrasso G, Schiavetti A, Clerico A, et al. Pseudorheumatoid nodules of childhood. *Ital J Pediatr.* 2002;28(2):143-145.
185. Vázquez-Osorio I, Quevedo A, Rodríguez-Vidal A, et al. Usefulness of ultrasonography in the diagnosis of subcutaneous granuloma annulare. *Pediatr Dermatol.* 2018;35(3):e200-201.
186. Vera K. C, Puerto T. C del, et al. Granuloma anular diseminado. *Rev chil dermatol.* 2012;28(4):455-455.
187. Vogel MN, Hansmann S, Kümmerle-Deschner J, et al. [Subcutaneous Granuloma annulare]. *RoFo: Fortschritte Auf Dem Gebiete Der Rontgenstrahlen Und Der Nuklearmedizin.* 2007;179(12):1215-1218.
188. Wagner G, Schmoll J, Sachse MM. Linear granuloma annulare in an infant—an unusual clinical presentation. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2012;10(6):434-435.
189. Weston WL, Morelli JG. « Painful and disabling granuloma annulare »: a case of Munchausen by proxy. *Pediatr Dermatol.* 1997;14(5):363-364.
190. Whelan JP, Zembowicz A. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 19-2006. A 22-month-old boy with the rapid growth of subcutaneous nodules. *N Engl J Med.* 2006;354(25):2697-2704.
191. Winer MN. Familial granuloma annulare. *Cutis.* 1973;12(5):713.
192. Wojno T, Tenzle RR, Thomas M. Granuloma annulare of the eyelid. *Ann Ophthalmol.* 1985;17(1):73-75.
193. 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 Venereol.* 2012;26(10):1319-1321.
194. Wong GA, Verbov JL. Subcutaneous granuloma annulare of the scalp in a diabetic child. *Pediatr Dermatol.* 2002;19(3):276-277.

195. Wong SM, Jong KK. Subcutaneous granuloma annulare: A paediatric case. *Hong Kong J Dermatol Venereol*. 2015;23(1):29-32.
196. Xu Q, Gu Y, Li Y, et al. Concurrence of generalized perforating and subcutaneous granuloma annulare in a 4-year-old boy with latent tuberculosis infection successfully treated with low-dose hydroxychloroquine. *J Dermatol*. 2020;47(2):e71-72.
197. Xue J, Lam JM. Granuloma annulare. *Paediatrics & Child Health*. 2019;24(6):366-367.
198. Yang S-Y, Chang C-H. Bacilli-containing granuloma with subsequent granuloma annulare-like eruptions following Bacillus Calmette–Guérin vaccination. *Pediatrics & Neonatology*. 2018;59(5):525-526.
199. Yoon NY, Lee NR, Choi EH. Generalized granuloma annulare after bacillus Calmette–Guérin vaccination, clinically resembling papular tuberculid. *J Dermatol*. 2014;41(1):109-111.
200. Youssef M, Patel N, Conboy E, et al. Synchronous, recurrent granuloma annulare in monozygotic twin girls. *Pediatr Dermatol*. 2017;34:S83.
201. Ang SM, Elangasinghe V. A papular granulomatous disorder with scarring in a child. *Poster Abstracts*. 2013;68(4):AB168.
202. Bonifazi E. Deep granuloma annulare. *Eur J Pediatr Dermatol*. 2015;25(4):253.

IV- CONCLUSION GÉNÉRALE

La revue systématique que nous avons menée permet d'étudier les manifestations cliniques, les comorbidités associées, l'évolution et la prise en charge du granulome annulaire dans la population pédiatrique.

La majorité des cas ainsi inclus était des formes asymptomatiques. Les examens complémentaires tels que l'imagerie et l'examen histologique peuvent être utiles en cas de lésion atypique, notamment pour éliminer une origine tumorale dans le granulome annulaire sous-cutané. Très peu de comorbidités ont été décrites dans notre revue de la littérature : le diabète était la principale comorbidité chez 2,6% des enfants. La plupart des enfants atteints de diabète ont été diagnostiqués devant des symptômes typiques (pollakiurie, polydipsie ou perte de poids) ou avaient déjà un antécédent de diabète lors de l'apparition du granulome annulaire. En s'appuyant sur ces données, une glycémie de dépistage devrait être réalisée seulement en cas de symptômes évocateurs ou de facteurs de risque (antécédents familiaux de diabète ou antécédents personnels d'obésité/hypertension).

Concernant la prise en charge thérapeutique, plus d'un tiers des patients de notre étude étaient en abstention thérapeutique. Chez ces patients, une rémission spontanée des lésions était observée. L'abstention thérapeutique associée à une réassurance des parents doit être la stratégie thérapeutique privilégiée, notamment pour les formes localisées. Des traitements invasifs, tel que la chirurgie, ne devraient pas être recommandés dans la population infantile. En ce qui concerne la forme généralisée du granulome annulaire, les options thérapeutiques incluaient la photothérapie, la disulone et les antipaludéens de synthèse et devraient être proposées en cas de lésions diffuses avec gêne et/ou symptômes rapportés par l'enfant.

Vu, le Directeur de Thèse

A handwritten signature in blue ink, consisting of a series of loops and a long horizontal stroke.

Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le

ALBERT Marie

Nombre de pages : 68

Tableaux : 3

Figures : 2

Annexes : 3

Résumé :

Rationnel - Le granulome annulaire (GA) est une dermatose inflammatoire bénigne, plus fréquente chez l'enfant que chez l'adulte. Son étiologie est inconnue. De nombreuses options thérapeutiques ont été décrites dans la littérature mais la prise en charge reste mal codifiée.

Objectif - L'objectif de ce travail a été de décrire l'état des connaissances actuelles sur les caractéristiques cliniques, les facteurs déclenchants et associations, la prise en charge thérapeutique et l'évolution du GA dans la population pédiatrique par une revue systématique de la littérature.

Méthodes - La recherche documentaire a été réalisée en Janvier 2021 sur MEDLINE via Pubmed, EMBASE, COCHRANE, LILACS et ScienceDirect. Était éligible toute publication avec un diagnostic de GA dans la population pédiatrique. Les patients de plus de 18 ans ou avec un diagnostic incertain de GA étaient exclus. La sélection des articles et l'extraction des données a été faite en doublon indépendant.

Résultats - La recherche initiale a permis d'identifier 2440 articles, parmi lesquelles 202 publications ont été incluses (37 séries de cas et 165 cas cliniques) impliquant au total 836 patients. L'âge moyen était de 5,7 ans ($\pm 3,8$) avec une petite majorité de filles (57,4 %). Les formes localisées prédominaient, la forme généralisée étant rapportée chez 8,4% des patients (69/821). La principale localisation du GA était les membres inférieurs (47,9%, soit 272/568 patients). La majorité des patients étaient asymptomatiques : 30 patients (3,6%) décrivaient une douleur et 19 (2,3%) se plaignaient d'un prurit. Vingt-deux patients (2,6%) étaient atteints d'un diabète. Un facteur déclenchant a été identifié chez 108 patients (12,9%). Une rémission spontanée complète était observée chez 141/179 patients (78,8%), délai médian de 9 mois et partielle chez 22/179 patients (12,3%). Différents traitements ont été utilisés, les plus fréquents étant la chirurgie (139/464 patients, soit 30,0%) et des dermocorticoïdes (81/464 patients, 17,5%). Une récurrence était observée dans 38,0% des cas (168/441 patients) avec un délai médian de 12 mois.

Mots clés : revue systématique, granulome annulaire, traitement, diagnostic, épidémiologie, dermatologie pédiatrique

Jury :

Président du Jury : Professeur Annabel MARUANI

Directeur de thèse : Docteur Sophie LEDUCQ

Membres du Jury : Professeur François LABARTHE

Docteur Jean-Paul CLAUDEL

Docteur Camille VERMESCH

Date de soutenance : 3 septembre 2021