

Titre en français : Cocaïne et lésions destructrices centro-faciales : à propos d'un cas

Titre en anglais : Cocaine and destructive centrofacial lesions : about a case

Auteurs (classés par ordre d'apparition) :

1. Félix Blaison ; Service de médecine interne et immunologie clinique, hôpital Saint-André, CHU de Bordeaux
2. Deborah Faganello ; Service de médecine interne et immunologie clinique, hôpital Saint-André, CHU de Bordeaux
3. Camille Goigoux ; Service de médecine interne et immunologie clinique, hôpital Saint-André, CHU de Bordeaux
4. Patrick Mercié ; Service de médecine interne et immunologie clinique, hôpital Saint-André, CHU de Bordeaux
5. Gildas Baulier ; Service de médecine interne et immunologie clinique, hôpital Saint-André, CHU de Bordeaux
6. Cécile Contin-Bordes ; Laboratoire d'immunologie et immunogénétique, hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux
7. Pierre Duffau ; Service de médecine interne et immunologie clinique, hôpital Saint-André, CHU de Bordeaux

1. RESUME :

Introduction : La consommation de cocaïne est associée à de multiples complications dont certaines peuvent mimer des maladies systémiques, particulièrement des vascularites associées aux Anticorps Anti-Cytoplasme des Neutrophiles (ANCA). Nous rapportons un cas de Cocaine Induced Midline Destructive Lesions (CIMDL) ayant fait discuter un diagnostic différentiel de granulomatose avec polyangéite (GPA).

Observation : Un homme de 42 ans, cocaïnomane, était hospitalisé pour bilan de lésions destructrices centro-faciales. Il n'avait pas d'atteinte extra-ORL. Biologiquement, il existait des ANCA de fluorescence périnucléaire en immunofluorescence indirecte et de spécificité anti-Protéinase 3 (immunodosage par chimiluminescence). Cette présentation immunologique particulière associée à l'absence d'argument histologique pour une GPA faisait retenir un diagnostic de CIMDL. Le patient était perdu de vue.

Conclusion : Les CIMDL correspondent à des lésions destructrices centro-faciales induites par la consommation de cocaïne par voie nasale. Elles sont fréquemment associées à la présence d'ANCA. Une fluorescence périnucléaire avec une double spécificité anti-HNE et anti-PR3 est évocatrice du diagnostic.

Mots clés : Cocaine Induced Midline Destructive Lesions ; Cocaïne ; Perforation du septum nasal; ANCA

ABSTRACT :

Introduction: Cocaine use is associated with multiple complications, some of which can mimic systemic diseases, especially Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA) associated vasculitis. We report a case of Cocaine Induced Midline Destructive Lesions (CIMDL) for which a diagnosis of granulomatosis with polyangiitis (GPA) was discussed.

Case report: A 42-year-old male, cocaine consumer, was admitted in our department for a centropacial destructive process. He had no extra ear, nose and throat (ENT) involvement. ANCA were positive with a perinuclear fluorescence pattern and an anti-Proteinase 3 specificity. Regarding this unusual immunologic pattern and in the absence of histological argument for a GPA, a diagnosis of CIMDL was made.

Conclusion: CIMDL is a centropacial destructive process due to intranasal cocaine use. It is frequently associated with the presence of p-ANCA with both anti-HNE and anti-PR3 specificity.

Key-words: Cocaine Induced Midline Destructive Lesions ; Cocaine ; Nasal septum perforation; ANCA

2. MANUSCRIT

2.1. Introduction

Les « Cocaine Induced Midline Destructive Lesions » (CIMDL) sont des lésions destructrices centro-faciales induites par la consommation de cocaïne par voie nasale. L'incidence exacte de cette entité n'est pas connue mais pourrait augmenter à l'avenir, avec la diffusion de l'usage de la cocaïne. Le tableau associe des signes fonctionnels aspécifiques, des ulcérations et des croûtes nasales, ainsi qu'une perforation du septum. Il s'y associe chez la majorité des patients des Anticorps Anti-Cytoplasme des Neutrophiles (ANCA) ayant la particularité d'avoir une fluorescence périmoléculaire avec une double spécificité Protéase 3 (PR3) et Human Neutrophil Elastase (HNE). Parmi les diagnostics différentiels, la granulomatose avec polyangéite (GPA) constitue un piège particulier. Nous rapportons le cas d'un homme de 42 ans, cocaïnomanie, adressé pour exploration de lésions destructrices centro-faciales.

2.2. Observation

Un homme de 42 ans, sans antécédent, était adressé pour exploration de lésions destructrices centro-faciales. L'histoire débutait un an auparavant par l'apparition de croûtes et d'ulcérations de la muqueuse nasale, qui persistaient malgré une antibiothérapie anti-Staphylococcique. Elles s'étaient progressivement aggravées avec apparition d'une perforation douloureuse de l'aile du nez.

A l'interrogatoire, il n'y avait pas de notion de fièvre ni d'altération de l'état général. Il rapportait un tabagisme actif, une exogénose chronique ainsi qu'une consommation régulière de cocaïne par voie nasale. Les signes fonctionnels se résumaient à d'importantes douleurs nasales ainsi qu'une sensation d'obstruction.

L'examen clinique mettait en évidence une lésion nécrotique de l'aile nasale gauche (Figure 1). Il n'y avait pas d'écoulement. Le reste de l'examen physique était normal.

La numération sanguine était marquée par la présence d'une éosinophilie à 1310/mm³ (15% des leucocytes totaux). Il n'y avait pas de syndrome inflammatoire biologique (CRP 4,7 mg/l). La créatinine était à 61 µmol/l, sans protéinurie. Le bilan hépatique était normal.

Le scanner des sinus et du thorax confirmait la présence d'une destruction du septum nasal cartilagineux (Figure 2). Il n'y avait pas d'adénopathie cervicale de taille significative. Les coupes parenchymateuses pulmonaires étaient normales.

Sur le plan immunologique, la recherche d'ANCA était positive en immunofluorescence indirecte (IFI) à 1/320 avec une fluorescence périnucléaire, et confirmée par une technique de détection en phase solide de Chimiluminescence avec une spécificité anti-Protéinase 3 (PR3) au titre de 63 UC (N<19 UC) (Figure 3). Ces ANCA n'étaient en revanche pas retrouvés en immunofluorimétrie et à peine détectables en immunodot. Une recherche spécifique d'ANCA anti-Human Neutrophil Elastase (HNE) était réalisée dans un laboratoire extérieur au CHU, avec un résultat rendu à la limite du seuil de positivité (0,9 UA/ml pour une norme < 1 UA/ml).

Une série de biopsies était réalisée. Celles-ci retrouvaient d'importants remaniements ulcéreux associés à un infiltrat inflammatoire polymorphe, riche en polynucléaires éosinophiles et focalement à des sections artérielles à paroi altérée et à lumière thrombosée, sans image de nécrose ou de leucocytoclasie. Il n'y avait pas de prolifération carcinomateuse ou lymphomateuse ni de granulome. Le marquage IgG4 était négatif. La culture bactériologique standard était positive à *Staphylococcus aureus* tandis que les cultures mycobactériologiques et mycologiques étaient négatives.

Un diagnostic de Cocaine Induced Midline Destructive Lesions (CIMDL) était finalement retenu. Le patient était perdu de vue.

2.3. Discussion

Largement consommée en Europe, la cocaïne est devenue une réelle problématique de santé publique au cours des dernières années. La probabilité pour un adulte français d'en consommer un jour dans sa vie est estimée à 5,4% [1,2].

L'addiction et les effets cardio-vasculaires de la cocaïne, connus de longue date [3,4], sont loin d'être les seules complications associées à sa consommation. En effet, la cocaïne et/ou ses produits de coupe, plus particulièrement le Lévamisol, sont également associés à des atteintes localisées ou multi-organes pouvant mimer des maladies systémiques, plus particulièrement les vascularites. Les distinguer peut être difficile, d'autant que ces formes sont fréquemment associées à la présence d'ANCA.

Au sein de ces tableaux trompeurs associés à la consommation de cocaïne, il est classique de différencier deux formes. La première, faisant l'objet de cette revue, se manifeste par un tableau purement ORL. Elle est appelée « Cocaine Induced Midline Destructive Lesions ». Elle est typiquement associée à la présence d'ANCA de fluorescence périnucléaire et de spécificité anti-HNE. La moitié environ réagit également avec la Protéinase 3. Cette forme est souvent difficile à distinguer cliniquement d'une authentique granulomatose avec polyangéite. La seconde, consécutive à l'utilisation de Lévamisol en tant que produit de coupe, réalise un tableau plus systémique avec des atteintes cutanée, rénale et pulmonaire notamment,

ainsi qu'une fréquente neutropénie. Elle est associée à la présence de p-ANCA de spécificité majoritairement anti-MPO, et de façon non exceptionnelle et particulièrement caractéristique, de double spécificité anti-MPO et anti-PR3, élément tout à fait rare dans les authentiques vascularites à ANCA [5-7].

La prévalence exacte des lésions de CIMDL chez les consommateurs de cocaïne est inconnue, mais certains auteurs rapportent une fréquence de perforations septales chez les usagers allant jusqu'à 4,8% [8]. Les signes fonctionnels rapportés sont relativement aspécifiques avec sensation d'obstruction nasale, hyposmie, épistaxis et douleur faciale. L'examen clinique retrouve des croûtes et des ulcérations nasales ainsi qu'une perforation plus ou moins étendue du septum. Les formes les plus sévères peuvent s'accompagner d'une extension de la nécrose aux cornets moyens et supérieurs, ainsi que de perforations des palais mou et/ou dur. Une déformation du nez en selle est possible. Les signes généraux (fièvre, asthénie, arthralgies) sont rares ou peu marqués. Leur présence doit faire évoquer un processus systémique. Ces formes ne s'accompagnent pas d'atteinte ophtalmologique (en dehors de complications infectieuses à type de cellulite orbitaire) ou auditive. La présence d'un syndrome inflammatoire est rare et doit faire rechercher en priorité une surinfection locale des lésions ou d'autres complications infectieuses sur ces terrains à risque (i.e endocardite, hépatite, infection cutanée, etc...) [9,10]

De nombreuses affections autres que la GPA peuvent mimer les CIMDL. Elles sont de nature infectieuse (mycobactérie, leishmaniose, actinomycose, mucormycose, et syphilis tertiaire notamment) [11,12], néoplasique (carcinome épidermoïde, lymphome nasal NK/T) ou inflammatoire (granulomatose éosinophilique avec polyangéite, sarcoïdose, maladie associée aux IgG4) [13,14].

Le bilan morphologique comprend la réalisation d'un scanner des sinus, complété éventuellement d'une IRM. L'acquisition de clichés thoraciques est d'un particulier intérêt pour rechercher une atteinte pulmonaire qui orienterait alors vers une GPA ou un autre diagnostic différentiel. Trimarchi et al. ont comparé les données d'imageries de patients atteints de CIMDL avec celles de patients porteurs d'une GPA [9]. Parmi les 16 patients avec CIMDL, 100% présentaient une perforation du septum nasal, 75% une destruction au moins partielle des cornets inférieurs et 62% des cornets moyens. À l'opposé, seulement 12,5% des 16 patients avec GPA avaient une perforation septale, ce qui constituait une différence statistiquement significative. Ces éléments conféraient une VPP de 89% à la perforation septale en faveur du diagnostic de CIMDL. Plus récemment, la même équipe a rapporté dans une série de 10 CIMDL l'importance de la perforation palatine comme élément discriminant dans le diagnostic différentiel entre CIMDL et GPA, rappelant qu'elle est extrêmement rare dans les GPA, les auteurs n'ayant identifié que 5 cas dans la littérature [15].

Exclure les nombreux diagnostics différentiels de CIMDL impose la réalisation de biopsies systématiques. Si la mise en évidence d'un infiltrat lymphomateux, carcinomateux ou la positivité des prélèvements à destinée microbiologique permettent facilement d'exclure ces diagnostics différentiels, distinguer des lésions de CIMDL de celles d'une GPA peut s'avérer beaucoup plus subtil. Là encore, les travaux de Trimarchi et al. ont permis d'identifier les éléments histologiques discriminant entre ces 2 entités [9]. Ils ont comparé les biopsies de 44 CIMDL et 29 GPA. Parmi les 44 biopsies de CIMDL, 25 (57%) montraient des anomalies histologiques jugées significatives. Toutes présentaient un infiltrat inflammatoire fait de cellules mononuclées associées à des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles. Quatre-vingt-seize pourcents avaient des images de péri-veinulite, 40% de microabcès dans les parois vasculaires et 28% des lésions de vascularite leucocytoclasique. Enfin, des thrombis n'étaient retrouvés que chez 28% également. Fait notable, aucune biopsie ne retrouvait de granulome ou de foyer de nécrose profonde (avec ou sans microabcès). A l'opposé, sur les 29 biopsies de patients atteints de GPA, 22 (76%) montraient des anomalies significatives qui étaient en tout point similaires à celles de patients atteints de CIMDL, en dehors de la présence de granulome et/ou de cellules géantes multinuclées retrouvés chez 41% des patients et de microabcès avec nécrose profonde chez 86%. Ces différences étaient statistiquement significatives, faisant de ces 2 lésions élémentaires des marqueurs différentiels entre CIMDL et GPA. Par ailleurs, les phénomènes apoptotiques induit par la cocaïne semblent jouer un rôle important dans la pathogenèse des lésions de CIMDL. L'utilisation de kit TUNEL (Terminal deoxynucleotidyl transférase-mediated dUTP-digoxygenin Nick End Labeling) permet de réaliser un marquage des cellules en apoptose sur prélèvement histologique. Un haut niveau d'apoptose serait un marqueur fiable de CIMDL par opposition à la GPA, mais cette technique est peu utilisée en routine [16].

La grande majorité des patients atteints de CIMDL ont des ANCA. Ces ANCA ont la particularité d'être fréquemment dirigés contre la protéine HNE « Human Neutrophil Elastase », une protéine sérase de la famille des chymotrypsines proche de la PR3. Wiesner et al. ont étudié 95 sérums de 25 patients atteints de CIMDL qu'ils ont comparé à 604 témoins (64 GPA, 14 PAM, 45 volontaires sains et 526 autres patients atteints de diverses maladies dont des connectivites, des MICI, des vascularites inclassés, des hépatopathies auto-immunes ou encore des thyroïdites auto-immunes). Quatre-vingt-quatre pourcents des patients avec CIMDL avaient des ANCA anti-HNE détectables par au moins une technique. L'aspect de fluorescence était majoritairement péri-nucléaire, même si des fluorescences cytoplasmiques ont également été mises en évidence. Malgré cet aspect de fluorescence, 57% d'entre eux réagissaient également avec la PR3, aucun avec la MPO. A l'opposé, aucun des témoins atteints de GPA ou de PAM n'avaient d'ANCA anti-HNE. Ceux-ci ont été retrouvés chez seulement 8 des autres témoins (dont 1 seul

avait une fluorescence périnucléaire en IFI) [17]. Les travaux de Peikert et al [18] ont d'une part permis de confirmer que le pattern de fluorescence des ANCA des patients CIMDL était essentiellement périnucléaire, mais également d'apporter la preuve que la double spécificité anti-PR3 et anti-HNE n'est pas la conséquence d'une réaction croisée mais bien d'une double cible antigénique, justifiant la recherche spécifique d'ANCA anti-HNE devant des p-ANCA de spécificité anti-PR3 dans un contexte évocateur.

Notre patient présentait un tableau de lésions chroniques destructrices centro-faciales, dans un contexte de consommation avouée de cocaïne. L'examen clinique et le scanner thoracique n'objectivaient pas d'atteinte extra-ORL. La positivité des ANCA anti-PR3 devant ce tableau ORL faisait discuter un diagnostic différentiel de GPA, d'autant qu'il existait une éosinophilie sanguine, certes classiquement associée à l'EGPA mais non exceptionnelle dans d'authentiques GPA. Deux éléments ont fait retenir le diagnostic de CIMDL. Premièrement, l'association d'une fluorescence périnucléaire avec une spécificité anti-PR3, qui, comme évoqué plus haut, est un élément évocateur de CIMDL, la présence d'anticorps anti-HNE à la limite du seuil de significativité ayant renforcé cette hypothèse. Il est à noter que cet examen n'est pas réalisé en routine et qu'il existe de grandes disparités dans les performances des techniques utilisées. On soulignera également la négativité des ANCA par la technique d'Immuno-fluorimétrie, rappelant, comme l'indiquent les recommandations internationales, qu'une telle situation doit conduire à réaliser une autre technique d'Immunoassay en cas de forte suspicion clinique de vascularite [19]. Deuxièmement, les multiples biopsies ne retrouvaient pas de granulome ou de cellules géantes multinuclées, ni de foyer de nécrose profonde avec micro-abcès, éléments évocateurs de GPA.

Plusieurs situations peuvent rendre le diagnostic complexe. Premièrement, de par le caractère illégal de la cocaïne, les patients tendent à minimiser voire omettre leur consommation. Il n'est en pratique pas possible de retenir un diagnostic de CIMDL en l'absence d'une consommation avérée. Le recours à des dosages toxicologiques sanguin, urinaire ou capillaire peut donc être d'une aide majeure. Deuxièmement, si la présence de c-ANCA anti-PR3 dans un contexte d'atteinte ORL permet généralement de retenir le diagnostic de GPA, il faut rappeler que la positivité des ANCA n'est que de 60% dans les formes ORL pures, et que 20% d'authentiques GPA ont des ANCA de type MPO avec une fluorescence cytoplasmique.

Trimarchi et al. ont proposé un algorithme diagnostique pour l'évaluation des lésions destructrices centro-faciales [15]. La démarche consiste dans un 1^{er} temps à pratiquer des biopsies afin d'éliminer une lésion maligne ou une infection. Une fois ces diagnostics éliminés, la présence de lésions granulomateuses et/ou de foyers de nécrose profonde avec ou sans microabcès oriente vers une GPA. La recherche de marqueurs d'apoptose par la technique TUNEL peut éventuellement venir en complément, mais ne constitue pas un élément discriminant en soi. À notre sens, et contrairement à l'algorithme proposé par les auteurs, la

recherche d'ANCA doit rester systématique. En effet, même en présence d'une histologie évocatrice de GPA, les ANCA restent un marqueur diagnostique et pronostique majeur de ces vascularites systémiques et garde toute sa place en 1^{ère} intention. Devant une fluorescence cytoplasmique avec spécificité anti-PR3, un diagnostic de GPA sera évoqué en priorité, tandis qu'une fluorescence périnucléaire avec spécificité anti-PR3 évoquera davantage une CIMDL. On rappelle enfin qu'en l'absence d'une histologie discriminante et si les ANCA sont négatifs, la présence d'une perforation palatine est un argument fort pour une CIMDL. Le Tab.1 rappelle les principaux éléments différenciant CIMDL et GPA.

La physiopathologie des CIMDL est peu connue. Contrairement aux formes associées au Lévomisolé, il ne semble pas y avoir de prédisposition génétique évidente [20]. La cocaïne, principalement par ses propriétés vasoconstrictrices, est responsable de lésions ischémiques de la muqueuse nasale. Ces phénomènes ischémiques ne sont pas spécifiques aux patients atteints de CIMDL mais touchent l'ensemble des consommateurs. L'élément distinguant les patients évoluant vers une CIMDL semble être la présence d'ANCA, dont l'apparition serait favorisée par les phénomènes de surinfection à bactéries surperantigéniques, notamment à *S.Aureus*. Ces ANCA favoriseraient ainsi la pérennisation du processus inflammatoire local et la destruction des structures ostéo-cartilagineuse. Par ailleurs, comme indiqué plus haut, la cocaïne est responsable de phénomène apoptotique sur les muqueuses nasales et respiratoires [16]. En présence d'ANCA, la clairance de ces corps apoptotique est perturbée, ce qui serait à l'origine d'une réaction inflammatoire accrue, également responsable l'aggravation et de la chronicisation des lésions [21].

La prise en charge est essentiellement basée sur l'abstinence complète et prolongée de cocaïne. Une prise en charge chirurgicale efficace ne peut s'envisager en l'absence d'un sevrage définitif. Certains auteurs préconisent même de ne pas l'envisager avant une abstinence complète d'au moins six mois. En parallèle de la prise en charge addictive et chirurgicale, les soins locaux ont une place importante avec des lavages quotidiens à l'eau salée et un décroûtage régulier. Le recours à une antibiothérapie topique et/ou systémique se justifie en cas d'argument pour une surinfection [8,22,23]. A l'instar de la GPA dans laquelle plusieurs études suggèrent le rôle physiopathologique de *S.Aureus* [24] ainsi que l'intérêt de l'association Triméthoprime-Sulfaméthoxazole à forte dose en prévention des rechutes [25], une attitude identique pourrait s'appliquer aux CIMDL. Le tableau 1 résume les principaux éléments différenciant CIMDL et GPA.

Sigmund Freud écrivait en 1913 dans son ouvrage Totem et Tabou, « l'excès fait partie de la nature même de la fête ». Il était lui-même atteint d'un cancer du palais, attribué à son appétence marquée pour les cigares. Moins connue était sa consommation de cocaïne. La survie particulièrement prolongée, 16 ans,

suite au diagnostic de ce cancer a fait soulever la question de l'authenticité de celui-ci. Une CIMDL a notamment été proposée comme alternative diagnostique [26].

2.4. Conclusion

Parmi les complications associées à la consommation de cocaïne, les CIMDL occupent une place particulière de par les difficultés diagnostiques qu'elles constituent. Outre un interrogatoire poussé et le screening toxicologique pour objectiver une consommation de cocaïne, la mise en évidence de p-ANCA de spécificité anti-HNE, dont la moitié environ a également pour cible antigénique la PR3, constitue un argument diagnostique majeur. Le recours à un pathologiste expérimenté est préconisé puisque certains éléments histologiques peuvent trancher la question du diagnostic différentiel avec la GPA. La prise en charge est basée sur l'abstinence complète et prolongée en cocaïne, les soins locaux, et la reconstruction chirurgicale.

3. CONFLITS D'INTERET

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

4. TABLEAU ET FIGURES

Figure 1. Perforation de l'aile du nez

Figure 2. Scanner des sinus : destruction du septum nasale cartilagineux

Figure 3. Immunofluorescence indirecte, sur neutrophiles humains (dilution du sérum 1/40) : marquage d'aspect périnucléaire

Tableau. Comparaison des caractéristiques de la granulomatose avec polyangéite (Wegener) et de la Cocaine Induced Midline Destructive Lesions (CIMDL)

5. REFERENCES

- [1] Mounteney J, Griffiths P, Sedefov R, Noor A, Vicente J, Simon R. The drug situation in Europe: an overview of data available on illicit drugs and new psychoactive substances from European monitoring in 2015: The drug situation in Europe: overview of available data. *Addiction* 2016;111:34–48.
- [2] Karila L, Zarndini R, Petit A, Lafaye G, Lowenstein W, Reynaud M. Addiction à la cocaïne : données actuelles pour le clinicien. *Presse Médicale* 2014;43:9–17.
- [3] Schwartz BG, Rezkalla S, Kloner RA. Cardiovascular Effects of Cocaine. *Circulation* 2010;122:2558–69.
- [4] Cregler LL, Mark H. Medical Complications of Cocaine Abuse. *N Engl J Med* 1986;315:1495–500.
- [5] Néel A, Agard C, Hamidou M. Vasculitides induced by cocaine and/or levamisole. *Joint Bone Spine* 2018;85:9–14.
- [6] Dartevell A, Chaigne B, Moachon L, Grenier F, Dupin N, Guillevin L, et al. Levamisole-induced vasculopathy: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2019;48:921–6.
- [7] Subesinghe S, van Leuven S, Yalakki L, Sangle S, D’Cruz D. Cocaine and ANCA associated vasculitis-like syndromes – A case series. *Autoimmun Rev* 2018;17:73–7.
- [8] Trimarchi M, Bertazzoni G, Bussi M. Cocaine induced midline destructive lesions. *Rhinology* 2014; 52:104-11.
- [9] Trimarchi M, Gregorini G, Facchetti F, Morassi ML, Manfredini C, Maroldi R, et al. Cocaine-induced midline destructive lesions: clinical, radiographic, histopathologic, and serologic features and their differentiation from Wegener granulomatosis. *Medicine (Baltimore)* 2001;80:391–404.
- [10] Trimarchi M, Bussi M, Sinico RA, Meroni P, Specks U. Cocaine-induced midline destructive lesions — An autoimmune disease? *Autoimmun Rev* 2013;12:496–500.
- [11] Brahn E, Pegues DA, Yao Q, Craft N. Mucocutaneous leishmaniasis masquerading as Wegener granulomatosis: *JCR J Clin Rheumatol* 2010;16:125–8.
- [12] Bains MK, Hosseini-Ardehali M. Palatal perforations: past and present. Two case reports and a literature review. *Br Dent J* 2005;199:267–9.
- [13] Lanzillotta M, Campochiaro C, Trimarchi M, Arrigoni G, Gerevini S, Milani R, et al. Deconstructing IgG4-related disease involvement of midline structures: Comparison to common mimickers. *Mod Rheumatol* 2017;27:638–45.
- [14] Trimarchi M, Sinico RA, Teggi R, Bussi M, Specks U, Meroni PL. Otorhinolaryngological manifestations in granulomatosis with polyangiitis (Wegener’s). *Autoimmun Rev* 2013;12:501–5.
- [15] Trimarchi M, Bondi S, Della Torre E, Terreni MR, Bussi M. Palate perforation differentiates cocaine-induced midline destructive lesions from granulomatosis with polyangiitis. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2017;37:281–5.
- [16] Trimarchi M, Miluzio A, Nicolai P, Morassi ML, Bussi M, Marchisio PC. Massive Apoptosis Erodes Nasal Mucosa of Cocaine Abusers. *Am J Rhinol* 2006;20:160–4.
- [17] Wiesner O, Russell KA, Lee AS, Jenne DE, Trimarchi M, Gregorini G, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies reacting with human neutrophil elastase as a diagnostic marker for cocaine-induced midline destructive lesions but not autoimmune vasculitis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2954–65.
- [18] Peikert T, Finkielman JD, Hummel AM, McKenney ME, Gregorini G, Trimarchi M, et al. Functional characterization of antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with cocaine-induced midline destructive lesions. *Arthritis Rheum* 2008;58:1546–51.
- [19] Bossuyt X, Cohen Tervaert J-W, Arimura Y, Blockmans D, Flores-Suárez LF, Guillevin L, et al. Revised 2017 international consensus on testing of ANCAs in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol* 2017;13:683–92.

- [20] Larocque A, Hoffman RS. Levamisole in cocaine: Unexpected news from an old acquaintance. *Clin Toxicol* 2012;50:231–41.
- [21] Harper L, Ren Y, Savill J, Adu D, Savage COS. Antineutrophil cytoplasmic antibodies induce reactive oxygen-dependent dysregulation of primed neutrophil apoptosis and clearance by macrophages. *Am J Pathol* 2000;157:211–20.
- [22] Colletti G, Autelitano L, Chiapasco M, Biglioli F, Giovanditto F, Mandalà M, et al. Comprehensive surgical management of cocaine-induced midline destructive lesions. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72:1395.e1-1395.e10.
- [23] Salmela A, Rasmussen N, Tervaert JWC, Jayne DRW, Ekstrand A, on behalf of the European Vasculitis Study Group. Chronic nasal *Staphylococcus aureus* carriage identifies a subset of newly diagnosed granulomatosis with polyangiitis patients with high relapse rate. *Rheumatology* 2017;56:965–72.
- [24] Stegeman CA. Association of Chronic Nasal Carriage of *Staphylococcus aureus* and Higher Relapse Rates in Wegener Granulomatosis. *Ann Intern Med* 1994;120:12.
- [25] Stegeman CA, Cohen Tervaert JW, de Jong PE, Kallenberg CGM. Trimethoprim–Sulfamethoxazole (Co-Trimoxazole) for the Prevention of Relapses of Wegener’s Granulomatosis. *N Engl J Med* 1996;335:16–20.
- [26] Trimarchi M, Bertazzoni G, Bussi M. The disease of Sigmund Freud: oral cancer or cocaine-induced lesion? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2019;276:263–5.

Rôle des auteurs/Author contribution

Déclaration de la contribution individuelle de chaque auteur au travail soumis à la revue pour publication.

Author statement outlining their individual contributions to the paper using the relevant CRediT roles.

Rôle (critères CRediT)	CRediT role	Nom ou initiales des auteurs/Author names or initials
Conception de l'étude ou du projet	<i>Conceptualization</i>	Félix Blaison (FB) Pierre Duffau (PD)
Collecte des données	<i>Data curation</i>	Félix Blaison (FB) Camille Goigoux (CG) Déborah Faganello (DF)
Analyse	<i>Formal analysis</i>	
Obtention des financements	<i>Funding acquisition</i>	
Réalisation des expériences	<i>Investigation</i>	
Élaboration de la méthodologie	<i>Methodology</i>	
Suivi du projet	<i>Project administration</i>	
Ressources (matériels, réactifs)	<i>Resources</i>	
Logiciel	<i>Software</i>	
Supervision	<i>Supervision</i>	Pierre Duffau (PD)
Validation	<i>Validation</i>	
Représentation des travaux	<i>Visualization</i>	
Rédaction du manuscrit initial	<i>Writing - original draft</i>	Félix Blaison (FB)
Relecture/révisions du manuscrit	<i>Manuscript review & editing</i>	Pierre Duffau (PD) Baulier Gildas (BG) Cécile Contin-Bordes (CCB) Patrick Mercié (PM)

Autre (préciser) :	<i>Other (please specify):</i>	

Pour plus de précisions et des exemples, les auteurs peuvent consulter le site dédié ici (en anglais)

More details and example here.

	GRANULOMATOSE AVEC POLYANGEITE	CIMDL
Aspects cliniques	<p>Manifestations ORL</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sinusite - Ulcérations/croûtes nasales - Perforation du septum rare ; Perforation palatine exceptionnelle - Déformation du nez en selle - Otite moyenne ; Surdité ; Acouphènes - Hyperplasie gingivale - Chondrites <p>Manifestations ophtalmologiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sclérite/Épisclérite - Pseudo-tumeur orbitaire <p>Atteinte systémique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Poumon - Rein - SNC/SNP - Peau <p>Signes généraux et syndrome inflammatoire biologique fréquent</p>	<p>Fréquents :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ulcérations/croûtes nasales diffuses - Perforation du septum et des cornets inférieurs fréquente <p>Formes sévères :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Extension de la nécrose aux cornets moyens et supérieurs - Perforation palatine <p>Signes négatifs :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pas d'atteinte auditive ou ophtalmologique - Signes généraux et syndrome inflammatoire absents (ou modérés) - Pas d'atteinte systémique
Histologie	<ul style="list-style-type: none"> - Infiltrat inflammatoire polymorphe avec périveinulite - Vascularite leucocytoclasique et nécrose fibrinoïde - Granulome et/ou cellules géantes multinucléées - Microabcès avec nécrose profonde 	<ul style="list-style-type: none"> - Infiltrat inflammatoire polymorphe avec périveinulite - Microabcès des parois vasculaire - Vascularite leucocytoclasique et nécrose fibrinoïde
ANCA	<p>ANCA > 80% (60% dans les formes ORL pures isolées)</p> <p>IFI : cytoplasmique</p>	<p>ANCA > 80%</p> <p>IFI : périnucléaire</p> <p>Spécificité : anti-HNE ; ~ 60% de</p>

	Spécificité : majoritairement anti-PR3	double réactivité HNE + PR3
Prise en charge	<ul style="list-style-type: none"> - Rôle central du traitement immunosuppresseur 	<ul style="list-style-type: none"> - Soins locaux - Abstinence en cocaïne - Chirurgie réparatrice - Triméthoprime-Sulfaméthoxazole ?

Contribution des auteurs :

Félix Blaison : acquisition des données et rédaction.

Déborah Faganello : acquisition des données.

Camille Goigoux : acquisition des données.

Patrick Mercié : relecture et validation.

Gildas Baulier : relecture et validation.

Cécile Contin-Bordes : relecture et validation.

Pierre Duffau : relecture et validation.



Figure 1

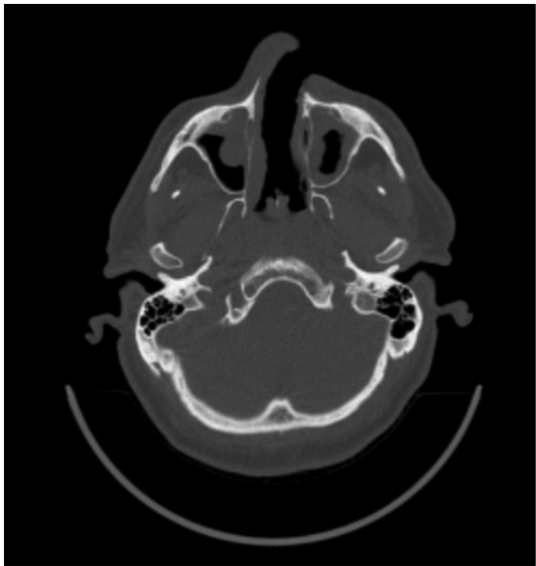


Figure 2

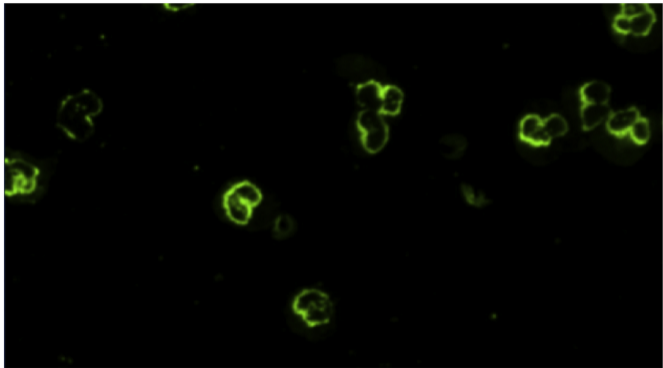


Figure 3