




Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
 EM|consulte  
www.em-consulte.com



ARTICLE ORIGINAL

## Pneumopathie interstitielle diffuse et anti-TNF-alpha dans la polyarthrite rhumatoïde : deux formes différentes ?

Interstitial lung disease and anti-TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis: Two different patterns?

A. Schuller, M. Coudurier, J.-C. Lega, C. Khouatra, V. Cottin\*, J.-F. Cordier

*Service de pneumologie, centre de référence des maladies pulmonaires rares, hôpital Louis-Pradel, 28, avenue du Doyen-Lepine, 69677 Lyon cedex, France*

Reçu le 23 mars 2009 ; accepté le 21 septembre 2009  
Disponible sur Internet le 5 mars 2010

### MOTS CLÉS

Pneumopathie interstitielle diffuse ;  
Anti-TNF-alpha ;  
Polyarthrite rhumatoïde

**Résumé** Les complications infectieuses pulmonaires furent les premières décrites sous anti-TNF- $\alpha$  administrés dans la polyarthrite rhumatoïde (PR). Plus récemment des cas de pneumopathies interstitielles diffuses (PID) ont été décrits sous traitement. Nous rapportons deux observations de patientes atteintes de PR avec PID, chez lesquelles l'instauration d'un traitement par anti-TNF- $\alpha$  a été suivie de l'aggravation de la PID. Le délai de survenue de cette aggravation après l'instauration de l'anti-TNF- $\alpha$  était de deux mois pour le premier cas et 24 mois pour le second. À partir de ces deux cas et de 40 observations décrites dans la littérature, nous formulons l'hypothèse de deux modes distincts d'exacerbation des PID survenant sous anti-TNF- $\alpha$  dans la PR : un type précoce, le plus fréquent, survenant moins de quatre mois après l'instauration du traitement, et un autre type plus tardif avec un délai moyen d'aggravation de 26 mois. Ces deux formes pourraient également différer par des paramètres tels que les facteurs de risque, le type d'anti-TNF- $\alpha$ , le type histopathologique, ainsi que le pronostic.  
© 2010 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

### KEYWORDS

Interstitial lung disease;

**Summary** The first lung complications of anti-TNF- $\alpha$  therapy in rheumatoid arthritis (RA) that were reported were infections. Recently, interstitial lung disease (ILD) has been described as a consequence of this treatment. We report two cases of women treated with anti-TNF- $\alpha$  therapy for RA who both developed exacerbations of their preexisting ILD thought to be due

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [vincent.cottin@chu-lyon.fr](mailto:vincent.cottin@chu-lyon.fr) (V. Cottin).

Anti-TNF-alpha;  
Rheumatoid arthritis

to the treatment. In one case, this complication occurred 2 months after anti-TNF- $\alpha$  therapy, whereas the delay of occurrence was 26 months in the second case. Based on these two cases and on the first 40 observations in the literature, we hypothesize that ILD may be exacerbated according to two distinct patterns during anti-TNF- $\alpha$  treatment for RA, occurring early (most frequently) or late after treatment was started, with a mean of 4 and 26 months, respectively. Other features that may differ between these two presentations include the risk factors, the anti-TNF- $\alpha$  molecule used, the histopathological pattern, and the prognosis.  
© 2010 SPLF. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Introduction

Les manifestations pulmonaires d'origine iatrogénique ou infectieuse sont fréquentes au cours de la polyarthrite rhumatoïde (PR) [1]. Les premières complications pulmonaires identifiées des traitements de la PR par *antitumour necrosis factor* (TNF)- $\alpha$  furent infectieuses, essentiellement des infections pulmonaires opportunistes. Depuis une précédente revue générale en 2002 [2], plus de 40 cas de pneumopathie interstitielle diffuse (PID) non infectieuse apparaissant ou s'aggravant au cours d'un traitement par anti-TNF- $\alpha$  pour PR ont été décrits. Nous rapportons deux observations de patientes atteintes de PR avec PID, chez lesquelles l'instauration d'un traitement par anti-TNF- $\alpha$  a été considérée responsable de l'aggravation de la PID et de l'évolution respiratoire fatale. Ces deux observations diffèrent radicalement par le délai de survenue par rapport à l'instauration du traitement, nous conduisant à évoquer l'existence de deux formes cliniques distinctes d'aggravation de PID sous anti-TNF- $\alpha$  dans la PR. Les observations publiées dans la littérature ont été analysées dans le but de rechercher l'existence de ces deux formes cliniques et d'en identifier les caractéristiques.

## Matériel et méthodes

### Observations

#### Observation n° 1

Une femme de 48 ans, atteinte de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) post-tabagique, était traitée pour PR depuis 1990 avec initialement un traitement de sulfasalazine, du méthotrexate entre 1992 et 1997 interrompu en raison d'une anémie et relayé par une corticothérapie. En mars 2000, un traitement par étanercept a été instauré en raison d'arthralgies majeures. La radiographie du thorax avant traitement objectivait des opacités infiltrantes diffuses pulmonaires asymptomatiques. Les épreuves fonctionnelles respiratoires n'étaient pas réalisées.

En mai 2000 est apparue une dyspnée d'installation subaiguë, avec des râles crépitants bilatéraux, une hypoxémie ( $\text{PaO}_2$  à 60 mmHg), et un trouble ventilatoire restrictif (capacité vitale [CV] à 987 ml soit 51 % des valeurs théoriques, capacité pulmonaire totale [CPT] non réalisable par la patiente). Le scanner montrait un épaississement des septa peribulbaires ainsi que des lésions diffuses en verre dépoli. Un lavage broncho-alvéolaire permettait d'éliminer une

infection opportuniste. Une exacerbation de la PID était évoquée et l'imputabilité de l'anti-TNF- $\alpha$  suspectée en raison de son instauration récente. Malgré l'instauration rapide d'un traitement corticoïde (60 mg/j de prednisone) et l'interruption de l'étanercept, les opacités interstitielles et l'hypoxémie se sont aggravées ( $\text{PaO}_2$  à 71 mmHg sous 3,5 L par minute d'oxygène en août 2000). La patiente décéda en septembre 2000 dans un tableau de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).

#### Observation n° 2

Une patiente âgée de 52 ans, atteinte de PR depuis 1997, avait été initialement traitée par corticoïdes en monothérapie durant un an puis en association à du méthotrexate de 1998 à 2003. À cette date, la mise en évidence d'une PID responsable d'un trouble ventilatoire restrictif (CV 55 % de la valeur théorique, CPT 56 % de la valeur théorique) et d'opacités réticulaires au scanner thoracique, avait conduit à interrompre le méthotrexate et à instaurer un traitement par anti-TNF- $\alpha$  (étanercept d'avril à juillet 2004, puis adalimumab).

Alors que la PID était asymptomatique et stable depuis 1998, une aggravation progressive de la dyspnée et du trouble ventilatoire restrictif est survenue à partir de juillet 2004. En avril 2006 la dyspnée s'est majorée sur un mode subaigu (CPT 48 % de la valeur théorique), en l'absence de modification thérapeutique. Une biopsie pulmonaire vidéo-chirurgicale mit en évidence un aspect histopathologique de pneumopathie interstitielle commune (UIP). Le traitement



**Figure 1.** Exacerbation de fibrose pulmonaire avec opacités diffuses en verre dépoli sur la tomographie thoracique.

par anti-TNF- $\alpha$  fut interrompu et un traitement associant azathioprine, corticoïde, et N-acétyl-cystéine fut débuté en juin 2006.

En septembre 2006, on notait la poursuite de la dégradation respiratoire avec des opacités diffuses en verre dépoli au scanner (Fig. 1). Le diagnostic d'exacerbation de fibrose pulmonaire fut retenu après avoir éliminé les autres causes d'aggravation, cardiaque, infectieuse et thromboem-

bolique. Le principal élément en faveur de l'imputabilité de l'anti-TNF- $\alpha$  comme facteur déclenchant de l'aggravation de la PID était la modification évolutive de la PID après que ce traitement fut débuté (sur un mode progressif puis subaigu), alors qu'elle était antérieurement stable. Un traitement par cyclophosphamide en bolus et une corticothérapie orale furent instaurés, sans bénéfice clinique. La patiente décéda en juin 2007 en attente de transplantation.

**Tableau 1** Caractéristiques des 42 patients ayant présenté une pneumopathie interstitielle diffuse apparaissant ou s'aggravant sous anti-TNF- $\alpha$  administré au cours de la polyarthrite rhumatoïde (PR).

Référence	Délai apparition (semaines)	Sexe	Âge (ans)	PID avant	Type anti-TNF- $\alpha$	MTX	Évolution	Histopathologie
[3]	3	F	64	Non	Infliximab	Oui	Amélioré	DIP
[3]	3	F	63	Non	Infliximab	Oui	Amélioré	UIP
[3]	3	F	80	Non	Infliximab	Oui	Amélioré	/
[3]	3	F	70	Non	Infliximab	Oui	Amélioré	/
[4]	3	F	75	Oui	Infliximab	Non	Décédé	/
[3]	3	F	68	Non	Infliximab	Oui	Décédé	/
[5]	4	M	52	Non	Étanercept	Non	Amélioré	/
[6]	4	F	72	Non	Infliximab	Oui	Décédé	UIP
[7]	4	F	84	Oui	Infliximab	Non	IRC	/
[4]	5	F	60	Oui	Infliximab	Non	Décédé	UIP
[7]	6	F	63	Non	Infliximab	Oui	Amélioré	/
[7]	6	F	70	Non	Infliximab	Oui	/	/
[7]	6	F	68	Non	Infliximab	Oui	Amélioré	/
[8]	6	F	49	Non	Infliximab	Non	Amélioré	/
[9]	6	F	61	Oui	Étanercept	Oui	Décédé	/
[7]	6	M	70	Non	Infliximab	Oui	Amélioré	/
[7]	7	F	64	Non	Infliximab	Oui	Amélioré	/
[2]	8	F	50	Non	Étanercept	Non	Amélioré	Granulomes
[10]	8	F	66	Non	Infliximab	Oui	Amélioré	/
[11]	8	F	60	Non	Étanercept	Oui	Amélioré	UIP/Granulomes
[12]	8	F	65	Oui	Infliximab	Non	Décédé	/
[12]	8	F	65	Oui	Infliximab	Oui	IRC	/
[12]	8	F	61	Oui	Étanercept	Non	IRC	/
[13]	8	F	70	Oui	Étanercept	Non	Amélioré	/
Obs n° 1	8	F	43	Oui	Étanercept	Non	Décédé	/
[11]	8	F	60	Oui	Étanercept	Oui	Amélioré	UIP/Granulomes
[4]	9	M	67	Oui	Infliximab	Non	Décédé	UIP
[7]	9	F	80	Non	Infliximab	Oui	Amélioré	/
[7]	10	F	72	Non	Infliximab	Oui	Décédé	/
[14]	10	F	76	Non	Adalimumab	Oui	Décédé	/
[8]	10	F	68	Oui	Infliximab	Non	Décédé	/
[9]	12	F	64	Non	Étanercept	Oui	Amélioré	/
[15]	12	M	67	Non	Adalimumab	Non	Amélioré	/
[11]	12	F	64	Non	Étanercept	Non	Amélioré	UIP/Granulomes
[11]	16	F	65	Oui	Étanercept	Oui	Amélioré	UIP/Granulomes
[5]	36	M	42	Oui	Étanercept	Non	Amélioré	/
[16]	44	F	56	Oui	Étanercept	Non	Amélioré	/
[17]	48	M	73	Non	Étanercept	Non	Amélioré	Granulomes
[12]	80	F	66	Oui	Infliximab	Oui	Décédé	/
Obs n° 2	160	F	52	Oui	Adalimumab	Non	Décédé	UIP
[12]	164	F	71	Non	Infliximab	Oui	Décédé	/
[12]	204	M	73	Oui	Étanercept	Non	Décédé	/

PID : pneumopathies interstitielles diffuses ; granulomes : PID avec granulomes ; UIP : *usual interstitial pneumonia* ; DIP : *desquamative interstitial pneumonia*.

**Tableau 2** Comparaison des principales caractéristiques des patients dont l'apparition ou l'aggravation de la pneumopathie interstitielle diffuse est survenue précocement (moins de quatre mois) ou tardivement (plus de quatre mois) après le début du traitement par anti-TNF- $\alpha$ .

	Formes précoces	Formes tardives	<i>p</i>
Nombre de cas	35	7	
Délai d'apparition de la PID (mois)	$\leq 4$	9 à 51	
Délai moyen de latence (mois)	1,78	26,2	
Nombre de patients	35 (83,3%)	7 (16,6%)	
Âge moyen (années)	65,6	63,1	0,79
Sexe féminin	31/35 (88%)	4/7 (57%)	0,769
PID préexistante	13/35 (37%)	5/7 (71%)	0,118
MTX associé	21/35 (60%)	2/7 (28%)	0,214
Infliximab	22/35 (62%)	2/7 (28%)	
Étanercept	11/35 (31%)	5/7 (71%)	0,15
Adalimumab	2/35 (5%)	1/7 (14%)	
Histopathologie	10/35 <sup>a</sup>	2/7 <sup>b</sup>	0,887
Décès	11/35 (31%)	4/7 (57%)	0,225

<sup>a</sup> Cinq PID avec granulomes, quatre pneumopathies interstitielles communes, une pneumopathie interstitielle desquamative.

<sup>b</sup> Une pneumopathie avec granulomes, une pneumopathie interstitielle commune.

## Revue de la littérature

Parmi les 40 observations de PID s'aggravant ou apparaissant sous anti-TNF- $\alpha$  au cours de PR, disponibles via la base de données MedLine, nous avons relevé le délai d'apparition des symptômes respiratoires après le début du traitement par anti-TNF- $\alpha$ . Nous avons distingué deux groupes selon que le délai de dégradation respiratoire après l'instauration du traitement était de moins de quatre mois (formes précoces) ou de plus de quatre mois (formes tardives). Le délai de quatre mois a été choisi arbitrairement et n'est pas fondé sur une classification existante de la toxicité médicamenteuse. Nous avons comparé entre les deux groupes (formes précoces et tardives) le sexe, l'âge, l'existence ou non d'une PID avant mise sous anti-TNF- $\alpha$ , le type d'anti-TNF- $\alpha$  administré, l'association à un traitement de méthotrexate, l'évolution et le type histopathologique.

## Résultats

Les données des 42 observations figurent dans le [Tableau 1 \[2–17\]](#). Les caractéristiques des patients, en fonction du caractère précoce ou tardif de l'atteinte respiratoire sous anti-TNF- $\alpha$  figurent dans le [Tableau 2](#). Bien que les différences entre les deux groupes ne soient pas statistiquement significatives, les tendances suggèrent deux formes cliniques distinctes de PID sous anti-TNF- $\alpha$ .

Les formes d'apparition ou d'aggravation précoce de la PID sont plus nombreuses dans la littérature (35/42 observations), avec un délai d'apparition moyen de 1,8 mois. Elles seraient plus souvent liées à l'infliximab et prédomineraient chez des sujets de sexe féminin. Elles seraient également caractérisées par une plus grande fréquence de traitement associé par le méthotrexate, une moindre fréquence de PID préexistante, et une évolution plus souvent favorable.

Les formes d'apparition ou d'aggravation tardive de PID sont beaucoup moins fréquentes dans la littérature (7/42). Leur délai d'apparition moyen serait de 26 mois, avec le plus souvent une PID préexistante (71% des cas). La prédominance féminine serait moins marquée, et l'utilisation d'un traitement associé de méthotrexate non retrouvée. Le pronostic serait cependant bien plus sombre avec un taux de décès de 57%.

## Discussion

Au cours de la PR, la fréquence de survenue ou d'aggravation d'une PID sous anti-TNF- $\alpha$  est très variable selon la source des données (de presque nulle dans les essais thérapeutiques, de 25,1 à 31,5/100 000 patients pour la *Food and Drug Administration* en fonction de l'anti-TNF- $\alpha$  utilisé [18]).

Notre analyse suggère l'hypothèse de deux types de PID différant par leur délai d'apparition. La forme précoce, la plus fréquente (83% des cas), apparaît en moyenne 1,8 mois suivant l'instauration du traitement ; la forme tardive, plus rare, survient en moyenne après 26 mois. Il a été récemment évoqué un risque supérieur de PID sous anti-TNF- $\alpha$  chez la femme et après 60 ans [10,15], en accord avec les caractéristiques de la population de patients qui a présenté une PID précocement ou tardivement dans la littérature (88% de femmes dans les formes précoces et 57% dans les formes tardives). La préexistence d'une PID, qui est un facteur de risque des PID induites par le méthotrexate [19], est retrouvée chez 71% des patients dans les formes tardives mais seulement 37% des patients dans les formes précoces. L'association du méthotrexate et des anti-TNF- $\alpha$  semble être un facteur prédisposant, surtout fréquent dans les formes précoces (60% contre 28% des formes tardives). Le type d'anti-TNF- $\alpha$  impliqué diffère dans les deux groupes ; l'infliximab est utilisé dans 62% des formes précoces, alors

que l'éтанercept est prédominant dans les formes tardives (71%).

Le pronostic semble meilleur dans les formes précoces, avec 31% de décès, contre 57% des patients dans les formes tardives. Dans une récente revue de la littérature [20] analysant les pathologies auto-immunes survenues sous anti-TNF- $\alpha$ , Ramos-Casals et al. ont évoqué le pronostic péjoratif des PID sous anti-TNF- $\alpha$ . La mortalité était de 32%, proche de celle observée dans les formes précoces que nous décrivons. La préexistence d'une PID avant traitement semblait être un facteur prédisposant au décès (6/9 patients) comme dans notre analyse, mais le délai de survenue n'était pas précisé. Les auteurs recommandaient de ne pas instaurer de traitement par anti-TNF- $\alpha$  en cas de PID préexistante.

Le type histopathologique de la PID pourrait constituer l'une des explications à ces différentes évolutions. En effet, alors que l'atteinte interstitielle la plus fréquemment retrouvée dans la PID associée à la PR est un aspect de type pneumopathie interstitielle commune, on notait une fréquence élevée de PID granulomateuses dans les formes précoces de PID sous anti-TNF- $\alpha$ . Cet aspect histopathologique, à forte composante inflammatoire, serait amélioré par le traitement corticoïde, expliquant une évolution moins grave.

La principale limite de ce travail est la difficulté d'imputer l'aggravation d'une PID à un traitement, en particulier lorsqu'il s'agit d'une aggravation progressive et/ou retardée. Une aggravation spontanée de la PID compliquant la PR, progressive ou subaiguë, est possible, et il est donc impossible d'affirmer la responsabilité de l'éтанercept dans la seconde observation ; la stabilité de la PID pendant 6 ans puis son aggravation progressive dès l'introduction de l'éтанercept sont toutefois en faveur d'un rôle de ce dernier. Il est vraisemblable qu'il existe un biais de publication, les cas éventuels d'aggravation tardive de la PID sous anti-TNF- $\alpha$  étant moins souvent publiés parce que l'imputabilité est plus difficile à établir. Le nombre restreint de cas décrits ne permet pas d'observer de différence statistiquement significative entre les deux types de présentation, mais seulement des tendances. L'analyse de nos observations et de celles de la littérature permet néanmoins de formuler l'hypothèse de deux formes cliniques distinctes d'aggravation de PID sous anti-TNF- $\alpha$  dans la PR selon leur délai de survenue ; seules des études prospectives permettraient de confirmer ou d'infirmer cette hypothèse.

## Conclusion

Ce travail suggère, bien que les différences entre les deux groupes ne soient pas significatives, l'existence de 2 types de PID apparues ou aggravées sous anti-TNF- $\alpha$  :

- le type précoce serait le plus fréquent, surviendrait moins de quatre mois après l'instauration du traitement ; l'inflximab serait l'anti-TNF- $\alpha$  le plus fréquemment utilisé. Il serait favorisé par l'association au méthotrexate. Son évolution, souvent favorable sous corticoïde, évoquerait une pneumopathie d'hypersensibilité ;
- le second type tardif, plus rare, serait plus fréquent chez les patients sous étanercept et avec PID préexistante. Il correspondrait à un profil évolutif et histopathologique de

type fibrose pulmonaire idiopathique, avec un pronostic plus défavorable.

Nos observations et les données de la littérature suggèrent d'éviter le recours aux anti-TNF- $\alpha$  chez les patients présentant une PID au cours de la PR.

## Conflit d'intérêt

Les auteurs ont déclaré aucun conflit d'intérêt.

## Références

- [1] Lioté H. Complications respiratoires des nouveaux traitements de la maladie rhumatoïde. *Rev Mal Respir* 2004;21:1107–15.
- [2] Peno-Green L, Lluberas G, Kingsley T, Brantley S. Lung injury linked to etanercept therapy. *Chest* 2002;122:1858–60.
- [3] Kramer N, Chuzhin Y, Kaufman LD, Ritter JM, Rosenstein E. Methotrexate pneumonitis after initiation of infliximab therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;47:670–1.
- [4] Ostor AJK, Crisp AJ, Somerville MF, Scott DGI. Fatal exacerbation of rheumatoid arthritis associated fibrosis alveolitis in patient given infliximab. *BMJ* 2004;329:1266.
- [5] Tournadre A, Ledoux-Eberst J, Poujol D, Dubost JJ, Ristori JM, Soubrier M. Exacerbation of interstitial lung disease during etanercept therapy: Two cases. *Joint Bone Spine* 2008;75:215–8.
- [6] Courtney PA, Alderdice J, Whitehead EM. Comment on methotrexate pneumonitis after infliximab therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;49:617–8.
- [7] Villeneuve E, St-Pierre A, Haraoui B. Interstitial pneumonitis associated with infliximab therapy. *J Rheumatol* 2006;33:1189–93.
- [8] Ostor AJ, Chilvers ER, Somerville MF, et al. Pulmonary complications of infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006;33:622–8.
- [9] Lindsay K, Melsom R, Jacob BK, Mestry N. Acute progression of interstitial lung disease: a complication of etanercept particularly in the presence of rheumatoid lung and methotrexate treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:1048–9.
- [10] Mori S, Imamura F, Kiyofuji, Sugimoto M. Development of interstitial pneumonia in a rheumatoid arthritis patient treated with infliximab, an anti-tumor necrosis factor  $\alpha$ -neutralizing antibody. *Mod Rheumatol* 2006;16:251–5.
- [11] Yousem S, Dacic S. Pulmonary lymphohistiocytic reactions temporally related to etanercept therapy. *Modern pathology* 2005;18:651–5.
- [12] Tengstrand B, Ernestam S, Engvall IL, Rydvald Y, Hafstrom I. TNF blockade in rheumatoid arthritis can cause severe fibrosis alveolitis. Six case reports. *Lakartidningen* 2005;102:3788–90.
- [13] Hagiwara K, Sato T, Takagi-Kobayashi S, Hasegawa, Shigihara N, Akiyama O. Acute exacerbation of pre-existing interstitial lung disease after administration of etanercept for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007;34:1151–4.
- [14] Huggett MT, Armstrong R. Adalimumab-associated pulmonary fibrosis. *Rheumatology* 2006;45:1312–3.
- [15] Schoe A, Van der Laan-Baalbergen NE, Huizinga TW, Breedveld FC, Van Laar JM. Pulmonary fibrosis in a patient with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *Arthritis Rheum* 2006;55:157–9.
- [16] Quintos-Macacas AM, Quinet R. embrel-induced interstitial lung disease. *South Med J* 2006;45:1084–9.

- [17] Vavricka SR, Wettstein T, Speich R, Gaspert A, Bachli EB. Pulmonary granulomas after tumour necrosis factor alpha antagonist therapy. *Thorax* 2003;58:278–9.
- [18] Cannon GW, Strand V, Scarzzini L, Holden WL. Comparison of adverse event reporting rates for etanercept, infliximab, leflunomide and methotrexate. *Arthritis Rheum* 2003;48:S242.
- [19] Saravanan V, Kelly CA. Reducing the risk of methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:143–7.
- [20] Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Soto MJ, Cuadrado MJ, Kamashta MA. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies. *Best Pract Clin Rheum* 2008;22:847–61.