

Implication thérapeutique de l'atteinte du parenchyme pulmonaire dans la polyarthrite rhumatoïde

Mahmoud I, Saidane O, Tekaya R, Sahli H, Abdelmoula L, Zouari R
Service de Rhumatologie CHU Charles Nicolle

I. Introduction

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie auto-immune inflammatoire systémique qui peut toucher le poumon dans un cas sur deux. Cette atteinte confère un mauvais pronostic [1, 2] dans la mesure que c'est une cause importante de décès chez les patients atteints de PR [3]. Le profil des atteintes spécifiques, regroupées sous le nom de « poumon rhumatoïde », a été bouleversé ces dernières années par les progrès de l'imagerie et de l'immunopathologie, mais également par l'avènement des nouvelles thérapeutiques, en particulier les agents biologiques. Ces derniers pourraient améliorer la prise en charge thérapeutique du poumon rhumatoïde devant lequel nous sommes encore très démunis [4].

L'atteinte respiratoire est souvent due à une atteinte parenchymateuse, à une atteinte pleurale, ou à une atteinte des voies aériennes supérieures et inférieures ; il s'agit rarement d'une vascularite. L'atteinte pulmonaire peut également être en rapport avec les thérapeutiques utilisées, qu'il s'agisse de manifestations liées à la toxicité médicamenteuse ou aux complications infectieuses.

Nous n'aborderons ici que l'atteinte parenchymateuse pulmonaire qui est la plus fréquente et nous ne nous intéresserons pas aux complications infectieuses qui ont été largement traitées dans la littérature.

Ce travail tente d'apporter des éléments de réponse aux questions quotidiennes auxquelles nous sommes confrontés face aux patients ayant une atteinte pulmonaire et chez qui un traitement de fond doit être débuté.

II. Manifestations parenchymateuses liée à la PR

A. Atteinte interstitielle (ILD)

L'ILD est une manifestation extra-articulaire fréquente au cours de la PR, quoique sous diagnostiquée. En effet la radiographie standard retrouve une prévalence de 1 à 5% [5], alors qu'elle atteint 20 à 40% avec la tomodensitométrie (TDM) haute résolution [6].

Histologiquement, différentes lésions peuvent être retrouvées, pouvant cohabiter sur le poumon d'un même patient : un infiltrat lymphoïde caractéristique disséminé dans le tissu conjonctif pulmonaire et/ou un infiltrat de fibroblastes et/ou des dépôts de collagène, responsables d'une perte d'élasticité pulmonaire et de distorsions architecturales.

Plusieurs équipes ont appliqué, sur leur série, la classification histopathologique récente des ILD dites « idiopathiques » [7] aux ILD de la PR. Ainsi cinq aspects sont décrits : celui d'une pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS ou NSIP des Anglo-saxons : non specific interstitial pneumonia), une pneumopathie interstitielle commune, anciennement fibrose interstitielle diffuse (UIP : usual interstitial pneumonia), un dommage alvéolaire diffus (DAD), une pneumopathie interstitielle lymphocytaire (LIP) ou encore une Pneumopathie interstitielle desquamative (PID).

Les symptômes, qui sont habituellement de début insidieux, incluent la dyspnée d'effort et une toux sèche [8]. La dyspnée d'effort est diagnostiquée tardivement en raison des limitations fonctionnelles en rapport avec la PR. Des manifestations moins communes incluent la fièvre et la douleur thoracique. La plupart des patients ont de fins crépitations aux bases pulmonaires. L'hippocratisme digital est quant à lui moins fréquent que chez les patients ayant une fibrose pulmonaire idiopathique [9]. L'ILD asymptomatique précède souvent les manifestations articulaires de la PR de plusieurs mois ou années. L'ILD devient typiquement symptomatique tardivement au stade de fibrose, souvent vers l'âge de 50 à 60 ans, chez l'homme fumeur, ayant une maladie articulaire fortement séropositive (FR et anti-CCP) et érosive.

Le diagnostic de l'ILD liée PR (PR-ILD) est généralement basé sur des arguments cliniques, tomodensitométriques, sur les explorations fonctionnelles pulmonaires, et dans quelques cas sur la biopsie pulmonaire [10]. Le lavage broncho-alvéolaire n'est pas utile pour le diagnostic bien que l'alvéolite neutrophilique soit habituellement retrouvée chez les patients avec une atteinte interstitielle cliniquement patente. Cet examen peut cependant être utile pour éliminer une origine infectieuse [11].

Le pronostic de l'atteinte interstitielle est variable. Les études comparant PR-ILD à la fibrose pulmonaire idiopathique ont conclu à des résultats discordants. Pour de nombreux patients, les anomalies pulmonaires ne progressent pas et peuvent rester infra cliniques; cependant, un petit groupe de patients peut avoir une détérioration plus rapide avec un plus mauvais pronostic. Une DLCO basse est considérée comme un marqueur de mauvais pronostic [12]. Les anomalies scannographiques observées chez les patients avec PR-ILD sont bien corrélées avec le type anatomopathologique sous-jacent [13], particulièrement pour l'UIP et la NSIP. Ces signes radiographiques semblent aussi prédictifs de la progression de la maladie pulmonaire [14].

B. Pneumopathie organisée (PO)

La PO connue sous le nom de « BOOP des anglo-saxons : bronchiolitis obliterans organizing pneumonia » est une entité clinique distincte avec les caractéristiques prédominantes d'une pneumonie, plutôt que d'un trouble des voies aériennes [15]. Son association avec la PR varie entre 2 et 10 % [16]. Le tableau clinique, souvent bruyant, pseudo-grippal fébrile avec opacités alvéolaires fluctuantes, est identique à celui des PO idiopathiques. Se pose alors le problème du diagnostic différentiel avec les pneumopathies bactériennes ou médicamenteuses. Le LBA objective une alvéolite soit à polynucléaires non altérés, soit lymphocytaire, soit mixte, permettant surtout d'éliminer une infection. L'analyse histologique, quand une biopsie est réalisée, montre des bourgeons constitués de lymphoplasmocytes et d'histiocytes, parfois totalement obstructifs, dans la lumière des bronchioles terminales et respiratoires, ainsi que dans les alvéoles pulmonaires [17].

C. Nodule Rhumatoïde

Leur fréquence estimée à 1 % sur les radiographies pulmonaires, est beaucoup plus élevée en TDM (20 à 25 %) [18]. Ils peuvent parfois précéder la PR, et sont plus fréquents dans les PR avec nodules sous-cutanés. Leur aspect histologique est le même que celui des nodules cutanés et du pannus synovial, constitués d'un agrégat de follicules lymphoïdes, plus ou moins organisé. Ils ne sont symptomatiques que par leurs complications : nécrose et excavation dans la plèvre à l'origine de pleurésies : pneumothorax ou pyothorax ; excavation et fistulisation dans les bronches à l'origine d'hémoptysies, de greffe aspergillaire ou à mycobactéries [19].

Le nodule unique chez un patient porteur de PR pose le problème du diagnostic de cancer bronchique dont on connaît la fréquence plus élevée dans la PR [20], dans les maladies fibrosantes pulmonaires et chez les patients traités par immunomodulateurs. Dans ce cas, une confirmation histologique est nécessaire [21], la ponction transpariétale permettant rarement un diagnostic de certitude. À l'American Thoracic Society (ATS) 2007 [22], plusieurs modèles mathématiques permettant d'établir une probabilité de malignité d'un nodule isolé ont été discutés. Le modèle de référence adopté a été celui de Swensen [23]. La probabilité de malignité tenait compte de trois variables cliniques indépendantes (âge, tabagisme, antécédents de cancer extrathoracique) et de trois variables radiologiques indépendantes (diamètre du nodule, présence de spiculation, localisation dans un lobe supérieur). Herder et coll. [24] ont évalué la valeur ajoutée de la TEP au modèle prédictif de Swensen. Ce modèle a confirmé toute sa fiabilité. L'apport de la TEP réside dans les nodules indéterminés et classés de faible risque de malignité.

III. Maladie pulmonaire associée au traitement

A. Toxicité directe des DMARDs

1. Le Methotrexate :

L'incidence de l'atteinte pulmonaire sous methotrexate (MTX) est de 0.3 à 11.6 % [25]. L'atteinte pulmonaire peut être précoce, généralement observée durant les deux premières années du traitement [196]. Les facteurs de risque incluent l'âge, une atteinte pleuro-pulmonaire rhumatoïde préexistente, une hypoalbuminémie, un diabète sucré et l'utilisation précédente de DMARDs, particulièrement les sels d'or, la sulfasalazine ou la D-pénicillamine [26].

Cliniquement, l'atteinte se manifeste par une dyspnée d'effort, une toux et de la fièvre [27]. Une hypoxémie et une atteinte restrictive sur l'exploration fonctionnelle respiratoire sont observées. Les radiographies thoraciques et la TDM montrent des infiltrats diffus. Le lavage broncho-alvéolaire et la ponction-biopsie transbronchique peuvent être utiles pour éliminer les diagnostics différentiels, tels que l'infection.

Le MTX devrait être temporairement arrêté chez tout patient qui se plaint d'une toux inefficace et de dyspnée, sans preuve d'infection des voies respiratoires supérieures. Chez les patients qui développent une atteinte pulmonaire interstitielle, le traitement devrait être arrêté de manière permanente. Le diagnostic précoce et l'arrêt du traitement peuvent éviter la survenue de grave complications voire même d'une issue fatale [27]. Les patients répondent généralement bien à l'arrêt du MTX et le pronostic est habituellement bon. Des études non contrôlées suggèrent que les glucocorticoïdes puissent précipiter la guérison et puissent être intéressants chez des patients sévèrement atteints. La reprise du traitement par MTX a été retentée sans recrudescence de la maladie pulmonaire et peut être tentée avec précaution.

2. Le léflunomide

Le léflunomide a été incriminé dans le développement d'atteintes pulmonaires interstitielles mais également dans la formation de nodule rhumatoïde [28]. Les facteurs de risque évoqués sont : une maladie pulmonaire préexistante, le tabac, un poids corporel bas et l'utilisation d'une dose de charge [29,30]. Chez les patients avec une atteinte interstitielle connue, le traitement par léflunomide n'est pas recommandé en raison du risque accru d'aggravation de l'atteinte pulmonaire.

B. Toxicité directe des Biothérapies

L'hypothèse du risque potentiel de développer une ILD sous biothérapies a été largement discutée dans la littérature, essentiellement sur la base de « case reports », amenant à l'inclusion de l'ILD comme un effet indésirable potentiel sur la notice [31-34].

Des données quant au développement de maladie pulmonaire semblable à une sarcoïdose de novo sous anti-TNF viennent d'un certain nombre d'observations médicales [35]. Dans presque tous les cas, l'arrêt de l'anti-TNF avec ou sans association à une corticothérapie orale ont mené à la résolution des symptômes. Bien que tous ces rapports soient convaincants, les anti-TNF ne peuvent être incriminés avec certitude dans leur pathogénie [36].

L'association fréquente en pratique clinique des antiTNF α aux DMARDs, connus pourvoyeurs d'atteinte pulmonaire, a amené certains auteurs à se poser la question sur la part réelle d'implication des anti-TNF [37]. De plus, une recherche sur l'animal a démontré un avantage de la thérapie anti-TNF dans la réduction de l'inflammation pulmonaire chez des souris [38].

Une étude récente portant sur une cohorte de 5423 patients traités par DMARDs et 4200 traités par antiTNF pour des rhumatismes inflammatoires chroniques a tenté de comparer le risque de survenue d'une ILD. La prévalence de l'ILD était huit fois plus élevée chez les patients atteints de PR comparé aux autres maladies. Comparativement aux DMARDs aucune preuve d'augmentation du risque de survenue d'atteinte interstitielle liée aux anti-TNF n'a été notée [34].

IV. Peut on prescrire le méthotrexate chez un patient ayant une atteinte parenchymateuse sous jacente ?

Actuellement, nous ne disposons toujours pas de consensus clair pour le traitement des atteintes pulmonaires au cours de la PR. L'utilisation de DMARDs dans ce cas reste controversée dans la mesure où certains auteurs préfèrent ne pas utiliser le MTX chez les sujets ayant une atteinte parenchymateuse sous jacente [39] alors que plusieurs données récentes semblent remettre en question cette attitude. En effet, Park et al [40] ont montré dans une étude récente que les patients atteints de PR ayant une atteinte de type UIP ont plus de risque de poussées de leur maladie pulmonaire que les patients ayant une ILD idiopathique malgré le fait qu'ils ne recevaient aucun DMARDs. Kim et al [41] avaient également conclu, en étudiant une cohorte de PR avec atteinte interstitielle, à l'absence d'impact pronostic lié au traitement par le MTX ou les antiTNF α . L'analyse d'une large cohorte n'a pas retrouvé d'association entre les traitements de la PR et la survenue d'atteinte interstitielle sévère [42]. Dans

une étude rétrospective récente de PR avec atteinte interstitielle traités par DMARDs. Rojas-Serano et al [43] avaient quant à eux conclu à l'amélioration de la fonction respiratoire sous DMARDs (Méthotrexate 16 /40 cas) et corticothérapie à forte dose.

V. Quel est le devenir des atteintes pulmonaires sous biothérapies ?

A. Anti-TNF α

Une revue de la littérature [44] a permis de regrouper 122 cas d'apparition ou d'exacerbation d'une ILD suite à un traitement par une biothérapie. Il s'agissait dans 97 % des cas d'un anti-TNF (Etanercept dans 58 cas et infliximab dans 56 cas). Ce traitement avait été indiqué pour une PR chez 108 patients (de 89 %). L'ILD est apparue en moyenne de 26 semaines après le début du traitement. Le traitement de l'ILD a compris un arrêt de la biothérapie dans tous les cas, sauf pour un patient. L'évolution de l'atteinte interstitielle a été détaillée dans 52 cas. La guérison a été notée dans 21 cas (40 %), l'amélioration ou la résolution partielle dans 13 cas (25 %) et aucune amélioration n'a été notée dans 18 cas (35 %). Quinze décès ont été notés (29%), sa survenue est généralement survenue durant les premières semaines après l'initiation de la biothérapie. Comparativement aux survivants, les facteurs de risques notés sont : un âge supérieur à 65 ans, un traitement immuno-suppresseur associé et atteinte interstitielle préexistante (67% vs 29%, P=0.025).

Les données du registre britannique BSRBR [45] montrent qu'après un traitement par un anti-TNF, chez des patients ayant une maladie pulmonaire préexistante (n=184), le taux de mortalité s'élève à 90 pour 1000 patient-année contre 14 pour 1000 chez les patients indemnes de pathologie pulmonaire (n=6061), soit un taux de mortalité multiplié par 6.

Une attention particulière lorsqu'on décide d'introduire un anti-TNF chez un patient ayant une atteinte pulmonaire sous jacente et particulièrement chez les sujets de plus de 65 ans est donc requise.

B. Rituximab

Les données du registre français AIR [46] ont permis de rapporter 10 cas de diminution de taille voir de disparition de nodules rhumatoïdes (NR) sous Rituximab. Tous les patients inclus dans l'étude avaient été précédemment traités par un anti-TNF, qui dans six cas a été associé à l'apparition du NR ou à une augmentation de sa taille. Dix-neuf autres cas d'augmentation de taille ou d'apparition de NR sous anti-TNF ont été rapportés dans la littérature. Parmi ces cas, 14 ont arrêté ce traitement et ont été switché vers un traitement par Rituximab avec une régression voir une disparition totale de la taille des nodules [47, 48].

VI. Traitement spécifique de l'atteinte pulmonaire

Concernant l'atteinte interstitielle, la décision de commencer un traitement est influencée par l'âge du patient, la sévérité, la vitesse de progression de la maladie et la présence de comorbidités. La réponse au traitement varie selon le type anatomo-pathologique. En général, un traitement plus agressif est justifié chez les patients ayant une preuve d'inflammation sur la TDM, des lymphocytes sur le lavage broncho-alvéolaire, ou une histologie de type non-UIP. Les glucocorticoïdes sont le traitement de choix, entraînant néanmoins une amélioration variable de l'atteinte interstitielle [14, 15,21]. D'autres médicaments peuvent être utilisés, tels que le cyclophosphamide, l'azathioprine, l'hydroxychloroquine, la D-pénicillamine et la ciclosporine[8].

Contrairement à la bronchiolite constrictive, la PO peut dans certains cas régresser spontanément ; dans les autres cas, elle est sensible à la corticothérapie. Si ce traitement est mal toléré ou en cas de maladie évolutive sous corticoïdes, un traitement par un agent cytotoxique doit être instauré [8].

Référence

1. Anaya JM, Diethelm L, Ortiz LA, et al. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. Semin Arthritis Rheum1995 24: 242-254.

2. Kim EJ, Collard HR, King Jr TE. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. The relevance of histopathologic and radiographic pattern. *Chest* 136: 1397-1405, 2009.
3. Minaur NJ, Jacoby RK, Cosh JA, Taylor G, Rasker JJ. Outcome after 40 years with rheumatoid arthritis: a prospective study of function, disease activity, and mortality. *J Rheumatol Suppl* 2004;69:3-8.
4. Lioté H. Manifestations respiratoires spécifiques de la polyarthrite rhumatoïde : « le poumon rhumatoïde » *Rev Mal Respir* 2008 ; 25 : 973-88.
5. Carmona L, Gonzalez-Alvaro I, Balsa A, Angel Belmonte M, Tena X, Sanmartí R. Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extraarticular manifestations and estimates of disease severity. *Ann Rheum Dis* 2003;62:897-900.
6. Mohd Noor N, Mohd Shahrir MS, Shahid MS, Abdul Manap R, Shahizon Azura AM, Azhar Shah S. Clinical and high resolution computed tomography characteristics of patients with rheumatoid arthritis lung disease. *Int J Rheum Dis* 2009; 12(2):136-44.
7. American Thoracic Society/European Respiratory Society: International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165 : 277-304.
8. Amital A, Shitrit d, Adir Y. the lung in Rheumatoid arthritis. *Presse Med* 2011; 40: e53-e70.
9. Zrour SH, Touzi M, Bejia I, Golli M, Rouatbi N, Sakly N, Younes M, Tabka Z, Bergaoui N : Correlations between high-resolution computed tomography of the chest and clinical function in patients with rheumatoid arthritis. Prospective study in 75 patients. *Joint Bone Spine* 2005; 72: 41-7.
10. Bradley B, Branley HM, Egan JJ, Greaves MS, Hansell DM, Harrison NK et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax* 2008;63(Suppl. 5):v1-58.
11. Kolarz G, Scherak O, Popp W, Ritschka L, Thumb N, Wottawa A et al. Bronchoalveolar lavage in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1993;32(7):556-61.
12. Dawson JK, Fewins HE, Desmond J, Lynch MP, Graham DR. Predictors of progression of HRCT diagnosed fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(6):517-21.
13. Lee HK, Kim DS, Yoo B, Seo JB, Rho JY, Colby TV et al. Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest* 2005; 127:2019-27.
14. Hunninghake GW, Lynch DA, Galvin JR, Gross BH, Muller N, Schwartz DA et al. Radiologic findings are strongly associated with a pathologic diagnosis of usual interstitial pneumonia. *Chest* 2003;124:1215-23.
15. Cordier JF. Cryptogenic organising pneumonia. *Eur Respir J* 2006; 28:422.
16. Ippolito JA, Palmer L, Spector S, Kane PB, Gorevic PD : Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia and rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1993 ; 23 : 70-8.
17. Hakala M, Paakko P, Huhti E, Tarkka M, Sutinen S: Open lung biopsy of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1990 ; 9 : 452-60.
18. Cortet B, Flipo RM, Remy-Jardin M, Coquerelle P, Duquesnoy B, Remy J, Delcambre B : Use of high resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1995 ; 54 : 815-9.
19. Tanoue LT: Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Clin Chest Med* 1998 ; 19 : 667-85.
20. Kauppi M, Pukkala E, Isomaki H: Excess risk of lung cancer in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996 ; 23 : 1484-5.
21. Jolles H, Moseley PL, Peterson MW. Nodular pulmonary opacities in patients with rheumatoid arthritis. A diagnostic dilemma. *Chest*. 1989; 96: 1022-5.
22. Gould MK, Ananth L, Barnett PG: A clinical model to estimate the pre-test probability of malignancy in patients with solitary pulmonary nodules. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 ; 175 : A330.
23. Swensen SJ, Silverstein MD, Ilstrup DM, Schleck CD, Edell ES: The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules: application to small radiologically indeterminate nodules. *Arch Intern Med* 1997; 157 : 849-55.
24. Herder GJ, van Tinteren H, Golding RP, Kostense PJ, Comans EF, Smit EF, Hoekstra OS: Clinical prediction model to characterize pulmonary nodules. Validation and added value of 18F Fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest* 2005 ; 128 : 2490-6.
25. Barrera P, Laan RFJM, van Riel PLCM et al. Methotrexate-related pulmonary complications in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994;53:434.
26. Alarcón GS, Kremer JM, Macaluso M, Weinblatt ME, Cannon GW, Palmer WR et al. Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis. A multicenter, case-control study. *Ann Intern Med* 1997; 127:356-64.

27. Kremer JM, Alarcón GS, Weinblatt ME, Kaymakcian MV, Macaluso M, Cannon GW et al. Clinical, laboratory, radiographic, and histopathologic features of methotrexate associated lung injury in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter study with literature review. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1829-37.
28. Rozin A, Yigla M, Guralnik L et al. Rheumatoid lung nodulosis and osteopathy associated with leflunomide therapy. *Clin Rheumatol* 2006;25:384.
29. Suissa S, Hudson M, Ernst P. Leflunomide use and the risk of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:1435.
30. Sawada T, Inokuma S, Sato T, Otsuka T, Saeki Y, Takeuchi T et al. Leflunomide-induced interstitial lung disease: prevalence and risk factors in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:1069-72.
31. Nouijai et al. Alvéolite fibrosante extensive après traitement d'une polyarthrite rhumatoïde par infliximab *Presse Med.* 2009; 38: e17–e20.
32. Millar et al. Fatal fibrosing alveolitis with certolizumab. *Rheumatology* 2012;51:953_955.
33. Pearce et al. Interstitial lung disease following certolizumab pegol. *Rheumatology* 2012;51:578_580
34. Herrinton et al. Association between anti-TNF- α therapy and interstitial lung disease. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2013; 22: 394–402.
35. Toussiot E, Pertuiset E, Kantelip B, Wendling D. Sarcoidosis during anti-TNF- α treatment for inflammatory rheumatic diseases: report of two cases. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26(3): 471-5.
36. Khasnis et al. Tumor Necrosis Factor Inhibitors and Lung Disease: A Paradox of Efficacy and Risk. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 40:147-163.
37. Toyoshima et al. Methotrexate might increase mortality from interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 May 1;185(9):1024; author reply 1025-6.
38. Corda S, Laplace C, Vicaute E, Duranteau J. Rapid reactive oxygen species production by mitochondria in endothelial cells exposed to tumor necrosis factor- α is mediated by ceramide. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; 24(6):762-8.
39. Saravanan V, Kelly C. Drug-related pulmonary problems in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2006;45:787–9.
40. Park IN, Kim DS, et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia other than idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2007; 132:214–20.
41. Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F, et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 2010; 35:1322–8.
42. Wolfe F, Caplan L, Michaud K. Rheumatoid arthritis treatment and the risk of severe interstitial lung disease. *Scand J Rheumatol.* 2007; 36:172–8.
43. Rojas-Serrano J et al. Interstitial Lung Disease Related to Rheumatoid Arthritis: Evolution After Treatment. *Reumatol Clin.* 2012; 8(2):68–71.
44. Perez-Alvarez R et al. Interstitial Lung Disease Induced or Exacerbated by TNF-Targeted Therapies: Analysis of 122 Cases. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 41:256-264.
45. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M. BSRBR Control Centre Consortium, Symmons DP; British Society for Rheumatology Biologics Register. Influence of anti-TNF therapy on mortality in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(6):1086-91.
46. Glace B, Gottenberg JE, Mariette M, Philippe R et al. Efficacy of rituximab in the treatment of pulmonary rheumatoid nodules: findings in 10 patients from the French AutoImmunity and Rituximab/Rheumatoid Arthritis registry (AIR/PR registry). *Ann Rheum Dis* August 2012 Vol 71 No 8.
47. De Stefano R, Frati E, Nargi F, et al. Efficacy of rituximab on pulmonary nodulosis occurring or increasing in patients with rheumatoid arthritis during anti-TNF α therapy. *Ann Rheum Dis* 2011;70(Suppl3):722.
48. Guignard S, Noel D, Aubart D, et al. Evolution favorable d'un poumon rhumatoïde sous rituximab: à propos d'un cas (abstract). *Rev Rhum* 2008;75:P1066.