

Uvéite intermédiaire : relation avec la sclérose en plaques et considérations uniques en matière de prise en charge

Sarah Lopez, OD FAAO
F.I. Proctor Foundation
Université de Californie
San Francisco, Californie

Hannah C. Shinoda, OD FAAO
Collège d'optométrie de
l'Université du Pacifique
Pratique privée
Cornelius, Oregon

Résumé

Ce rapport de cas démontre le diagnostic et la prise en charge appropriés de l'uvéite intermédiaire associée à la sclérose en plaques. Bien que l'uvéite ne soit pas une inflammation intraoculaire couramment associée à la sclérose en plaques, il faut évaluer les antécédents et effectuer une évaluation clinique des patients qui ont une uvéite intermédiaire afin d'exclure la sclérose en plaques. Cela est particulièrement important avant d'amorcer un traitement par inhibiteurs du TNF alpha dans les cas d'uvéite récalcitrante. Les fournisseurs de soins oculovisuels doivent savoir comment dépister la sclérose en plaques chez les patients qui ont une uvéite intermédiaire et connaître la prise en charge appropriée.

MOTS CLÉS :

sclérose en plaques, uvéite, inhibiteurs du TNF alpha

INTRODUCTION

L'uvéite intermédiaire et la sclérose en plaques (SP) sont des maladies d'origine immunologique qui touchent des millions de personnes dans le monde. Il a été démontré que l'uvéite intermédiaire, aussi appelée pars planitis, est associée à la SP^{1,2}. Il est essentiel de comprendre ce lien, car le diagnostic et le traitement précoces de la sclérose en plaques peuvent réduire la progression et l'incidence des rechutes³. De plus, on sait que les inhibiteurs du TNF alpha, qui sont souvent utilisés pour traiter l'uvéite récalcitrante, favorisent la progression de la maladie démyélinisante^{4,5}. Le cas suivant illustre le diagnostic et la prise en charge appropriés de l'uvéite associée à la SP et décrit ses signes et symptômes déterminants.

RAPPORT DE CAS

Un homme de 36 ans de race blanche s'est présenté avec des corps flottants symptomatiques. Il avait des antécédents d'uvéite chronique, bilatérale et intermédiaire non infectieuse depuis l'âge de 32 ans. Ses examens antérieurs comprenaient le test QuantiFERON gold (QFT), le test FTA-ABS pour les anticorps à tréponèmes, le RRR, l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) et une radiographie pulmonaire, qui étaient tous négatifs. Auparavant, le patient n'avait pas répondu au traitement par méthotrexate et mofétilmycophénolate, et il était actuellement traité avec 5 mg de prednisone orale par jour. L'examen de l'acuité au trou sténopéique révélait une acuité visuelle non corrigée réduite à 20/50+ dans l'œil droit et à 20/40 dans l'œil gauche sans amélioration. Ses pupilles étaient égales, rondes et réactives à la lumière, sans déficit pupillaire afférent. Il n'avait aucune restriction de motilité extraoculaire, ses champs visuels de confrontation étaient pleins et ses pressions intraoculaires étaient de 19 et 17 mmHg dans l'œil droit et l'œil gauche, respectivement. L'examen à la lampe à fente a révélé des traces d'injection de la conjonctive bulbaire, de précipités kératiques fins, des scores de cellules et d'érythème de 2+ et de 1+ respectivement dans les deux yeux. L'examen du fond de l'œil dilaté a révélé la présence de cataractes sous-capsulaires postérieures 2+ dans les deux yeux, d'un brouillard du vitré 2+ avec exsudats limités à la partie inférieure dans l'œil

Dans le cas d'une kératoconjonctivite sèche (sécheresse oculaire) modérée ou sévère

Découvrez une production de larmes accrue grâce à CEQUA^{MC}

PrCEQUA^{MC} (solution ophtalmique de cyclosporine à 0,09 % p/v) est indiqué pour augmenter la production de larmes chez les patients atteints de kératoconjonctivite sèche (sécheresse oculaire) modérée ou sévère.



CEQUA est une préparation fondée sur la technologie des nanomicelles*

* La signification clinique n'est pas connue.

 **Cequa**^{MC}
solution ophtalmique de cyclosporine 0,09 % p/v


SUN
PHARMA

Usage clinique :

Enfants (< 18 ans) : L'efficacité et l'innocuité de CEQUA n'ont pas été établies chez les enfants. Santé Canada n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

Personnes âgées (> 65 ans) : Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité entre les patients âgés et les patients adultes jeunes.

Contre-indications :

- Patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit (y compris les ingrédients non médicinaux) ou du contenant
- Patients atteints d'infections oculaires ou périoculaires évolutives ou soupçonnées
- Patients atteints d'affections oculaires ou périoculaires malignes ou précancéreuses

Mises en garde et précautions pertinentes :

- Destiné à un usage ophtalmique topique seulement
- Il convient de résoudre les infections oculaires ou périoculaires existantes ou soupçonnées avant l'instauration d'un traitement par CEQUA. Si une infection se produit pendant le traitement, l'administration de CEQUA doit être interrompue jusqu'à ce que l'infection ait été enrayerée.
- Il faut déconseiller aux patients de conduire un véhicule et d'utiliser des machines jusqu'à ce que leur vision soit redevenue normale après l'administration de CEQUA.
- CEQUA n'a pas été étudié chez des patients ayant des antécédents de kératite herpétique, de maladie des glandes lacrymales en phase terminale, de kératoconjonctivite sèche (KCS) causée par la destruction des cellules calciformes conjonctivales comme dans le cas d'une carence en vitamine A, ou de tissu cicatriciel comme dans le cas d'une pemphigoïde cicatricielle, de brûlures causées par des produits alcalins, du syndrome de Stevens-Johnson, d'un trachome ou d'une exposition au rayonnement.
- Il faut surveiller de près les patients atteints d'une kératite grave.
- Risque de blessure et de contamination oculaires
- CEQUA ne doit pas être administré pendant que le patient porte des lentilles cornéennes.
- Infections et tumeurs locales : Une surveillance régulière est recommandée lorsque CEQUA est utilisé à long terme.
- Réactions d'hypersensibilité
- Les effets de CEQUA n'ont pas été étudiés chez des patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.
- CEQUA est déconseillé pendant une grossesse, sauf si les avantages l'emportent sur les risques.
- Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration de CEQUA aux femmes qui allaitent.

Pour de plus amples renseignements :

Veillez consulter la monographie de CEQUA à l'adresse https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00060038.PDF pour des renseignements importants non abordés ici concernant les effets indésirables, les interactions médicamenteuses et la posologie. Vous pouvez aussi obtenir la monographie du produit en communiquant avec notre Service médical au numéro sans frais 1 844 924-0656.

RÉFÉRENCE : Monographie de CEQUA^{MC} actuelle, Sun Pharma Global FZE.

© 2022 Sun Pharma Canada Inc. Tous droits réservés.

CEQUA est une marque de commerce de Sun Pharma Global FZE. Utilisée sous licence.



droit et d'un brouillard du vitré 0,5+ dans l'œil gauche. Les rapports cupule-disque du nerf optique étaient de 0,2 et de 0,3 dans les yeux droit et gauche. Après discussion des options de traitement avec le patient, il a été décidé d'essayer l'adalimumab, un inhibiteur du TNF alpha. Le patient a été aiguillé vers une clinique de neurologie afin d'exclure une maladie démyélinisante. Entre-temps, on lui a prescrit de la prednisone à 20 mg par jour et de l'acétate de prednisolone trois fois par jour OU. Le stéroïde topique a été prescrit à une dose réduite en raison d'antécédents d'hypertension oculaire en réaction aux stéroïdes.

Au cours de son examen neurologique, le patient a signalé des épisodes répétés d'engourdissement du bras gauche. Une IRM du cerveau pondérée en T2 avec traitement d'image FLAIR a révélé quatre lésions hyperintenses dans la région sus-tentorielle. L'analyse du liquide céphalorachidien a montré la présence de bandes oligoclonales. Le patient a reçu un diagnostic de sclérose en plaques et a commencé à prendre du fumarate de diméthyle. En raison de la crainte que l'adalimumab recommandé pour traiter son uvéite puisse accélérer l'évolution de la sclérose en plaques dont il est atteint, le plan de traitement visant à prendre en charge l'uvéite a été limité à des stéroïdes locaux, topiques et systémiques sous surveillance étroite.

DISCUSSION

L'uvéite intermédiaire est définie par le groupe de travail sur la normalisation de la nomenclature de l'uvéite (*Standardization of Uveitis Nomenclature, SUN*) comme une inflammation se produisant principalement dans le vitré⁶. Les signes cliniques comprennent la présence de cellules dans le vitré, un brouillard du vitré, des agrégats inflammatoires connus sous le nom de « boules de neige » et des exsudats le long de la partie inférieure de la pars plana, connus sous le nom de « banquise ». Moins souvent, un engainement vasculaire périphérique peut être présent. L'uvéite intermédiaire peut entraîner de nombreuses complications qui mettent la vue en danger, notamment les cataractes, le glaucome et l'œdème maculaire cystoïde^{2,7}.

La sclérose en plaques est une maladie auto-immune inflammatoire caractérisée par la présence de plaques dans la matière blanche et grise du système nerveux central^{3,4}. La maladie peut affecter les voies afférentes et efférentes du système visuel et causer une inflammation de plusieurs tissus de l'œil⁸. Les manifestations oculaires les plus courantes de la sclérose en plaques sont la névrite optique, l'ophtalmoplégie internucléaire et, moins fréquemment, l'uvéite^{9,10}. On pense que les manifestations oculaires surviennent parce que le système nerveux central et l'œil ont les mêmes origines embryonnaires¹¹. La co-expression des antigènes présents dans l'uvéite et le système nerveux central sensibilise l'œil à l'inflammation à la suite d'un

événement inflammatoire d'origine immunitaire dans le SNC¹². D'après une autre hypothèse, il pourrait y avoir une prédisposition génétique à la sclérose en plaques associée à l'uvéïte¹³.

Un diagnostic de SP comporte un risque 10 fois plus élevé d'uvéïte, car on observe une inflammation intra-oculaire chez 0,82 à 9,33 % des patients atteints de SP^{11,14}. À l'inverse, la sclérose en plaques est diagnostiquée chez 1,03 à 3 % des personnes atteintes d'uvéïte (quel que soit le type d'uvéïte)^{1,2,11}. Toutefois, si l'on considère spécifiquement les patients atteints d'uvéïte intermédiaire, l'incidence de la SP est beaucoup plus élevée (8 à 12 %)². L'uvéïte intermédiaire chronique bilatérale est le type d'inflammation oculaire qui est typiquement associé à la SP. L'uvéïte antérieure granulomateuse bilatérale et la vasculite rétinienne se produisent moins fréquemment^{1,12,15}. Parmi les autres facteurs qui augmentent les chances de diagnostic de SP chez les patients atteints d'uvéïte intermédiaire, mentionnons le sexe féminin, l'âge supérieur à 25 ans et la latitude accrue². L'apparition de l'uvéïte peut précéder l'apparition de la SP dans 49 à 78 % des cas^{12,15,16}. Bien que l'uvéïte intermédiaire soit rare, il est important d'exclure la sclérose en plaques chez le patient². Les patients chez qui on a diagnostiqué une uvéïte intermédiaire doivent être informés des symptômes systémiques de la SP comme l'engourdissement, les picotements ou la faiblesse des membres, les tremblements ou la démarche instable. Tous les examens de suivi doivent comporter des questions visant à évaluer leur présence^{3,8}. La présence de symptômes associés à la SP justifie une investigation par imagerie neurologique et un aiguillage vers la neurologie pour une évaluation plus poussée¹⁷.

TRAITEMENT DE L'UVÉÏTE

Le traitement de l'uvéïte non infectieuse comporte une approche par étapes, qui permet de progresser vers des thérapies séquentiellement plus agressives au besoin^{18,19}. Les cliniciens doivent choisir le niveau de traitement approprié en tenant compte de l'âge, du type et de la gravité de la maladie, des antécédents médicaux et sociaux et des obstacles au traitement¹⁹.

Les corticostéroïdes sont la première étape typique de la prise en charge de l'uvéïte intermédiaire, car ils fournissent un contrôle robuste de l'inflammation. Leur liaison aux récepteurs glucocorticoïdes intracellulaires donne lieu à une réponse rapide et généralisée qui entraîne l'inhibition de toute transcription de cytokine. Toutefois, cette inhibition non spécifique produit aussi de nombreux effets secondaires indésirables, raison pour laquelle les stéroïdes ne sont pas adaptés à un traitement à long terme. Il s'agit notamment d'une pression intraoculaire élevée, de glaucome, de cataracte et, élément propre aux stéroïdes oraux, d'un risque accru de fracture et d'une inhibition de la fonction surrénalienne¹⁸⁻²⁰.

La thérapie immunomodulatrice systémique est le niveau de traitement suivant disponible. Il est souvent impossible de contrôler l'uvéïte par des doses raisonnables de stéroïdes topiques ou systémiques, peu importe son emplacement anatomique. Il a été démontré que la thérapie immunomodulatrice est sûre et efficace pour contrôler l'inflammation intraoculaire et réduire l'exposition aux effets secondaires nocifs d'un traitement par stéroïdes à haute dose ou à long terme^{20,21}. Les trois principales catégories de thérapie immunomodulatrice sont les antimétabolites, les inhibiteurs des lymphocytes T et les agents alkylants. Les antimétabolites sont souvent utilisés comme traitement de première intention et comprennent le méthotrexate, le mycophénolate et l'azathioprine. Ces médicaments agissent en inhibant diverses étapes de la synthèse de l'ADN dans les lymphocytes T et B. Les inhibiteurs des lymphocytes T et les agents alkylants sont utilisés moins fréquemment pour l'uvéïte en raison des mauvais profils d'effets secondaires¹⁸⁻²⁰.

Les produits biologiques, comme les anticorps monoclonaux (habituellement avec un suffixe de -mab), constituent la dernière étape du traitement de l'uvéïte non infectieuse et comprennent l'adalimumab et l'infliximab. Ces médicaments ciblent le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF alpha), une cytokine ayant des effets pléiotropiques importants pour le maintien de l'homéostasie^{22,23}. Il a également été démontré que le TNF alpha est impliqué dans la maladie inflammatoire intraoculaire. Le produit biologique le plus couramment utilisé est l'adalimumab, qui a été approuvé pour le traitement de l'uvéïte non infectieuse, intermédiaire, postérieure et de la panuvéïte en 2016^{18,24}. Depuis, il a été largement utilisé pour les cas graves d'uvéïte non infectieuse récalcitrante. L'adalimumab est efficace pour réduire l'inflammation active et retarder la récurrence des flambées d'uvéïte, ce qui permet de réduire la dose de stéroïdes ou de mettre fin au traitement. Le médicament est habituellement administré par injection sous-cutanée toutes les deux semaines et peut être utilisé seul ou en combinaison avec d'autres thérapies immunomodulatrices^{25,26}.

Des niveaux plus élevés de TNF alpha dans le liquide céphalorachidien ont été associés à une maladie évolutive et à la gravité de la maladie^{22,27,28}. Historiquement, cela justifiait le traitement des patients atteints de sclérose en plaques avec des inhibiteurs du TNF alpha. Toutefois, les études préliminaires de ces médicaments ont pris fin prématurément parce qu'on a observé une exacerbation des lésions prenant le contraste au gadolinium et des symptômes chez les patients atteints de sclérose en plaques après un traitement par inhibiteur du TNF^{4,5}. Ces effets indésirables ne sont pas propres à un seul inhibiteur du TNF alpha et semblent être partagés par tous les médicaments de la classe²⁹.

Les effets pléiotropiques du TNF alpha sont médiés par deux formes bioactives : une forme soluble et une forme liée à la membrane. Le TNF soluble interagit avec un récepteur qui a un « death domain » et cause des effets inflammatoires systémiques. Le TNF transmembranaire interagit avec un récepteur qui active des gènes importants pour l'homéostasie et la résolution de l'inflammation^{22,23}. À l'heure actuelle, les inhibiteurs du TNF alpha ne sont pas sélectifs pour une des deux formes de TNF, mais ils inhibent plutôt les actions des deux²⁷. Bien que la pathogenèse des neuropathies centrales et périphériques soit inconnue, une vision plus holistique du rôle du TNF alpha peut aider à expliquer le nombre croissant de cas de maladie démyélinisante associée aux inhibiteurs du TNF alpha qui sont signalés^{23,30}. Avant de commencer à utiliser des inhibiteurs du TNF alpha pour le traitement de l'uvéite intermédiaire, il faut exclure un diagnostic de sclérose en plaques puisque ces médicaments sont impliqués dans la progression de la maladie démyélinisante^{4,5}. Des examens en neuroimagerie doivent être effectués pour dépister les lésions démyélinisantes et les résultats positifs doivent faire l'objet d'un examen neurologique approfondi.

POINTS À RETENIR

Un diagnostic de sclérose en plaques est associé à des changements importants dans la qualité de vie, les coûts des soins de santé et la morbidité. Les patients atteints d'uvéite intermédiaire présentent un risque accru de diagnostic de sclérose en plaques par rapport à la population générale. L'uvéite associée à la SP est le plus souvent intermédiaire, bilatérale et chronique. Le risque d'un diagnostic de sclérose en plaques augmente chez les femmes de plus de 25 ans qui ont une uvéite intermédiaire et une maladie bilatérale. Un diagnostic d'uvéite intermédiaire devrait déclencher un examen plus poussé des symptômes de la sclérose en plaques, principalement parce que l'apparition de l'uvéite peut précéder l'apparition de la sclérose en plaques. Les cliniciens doivent également évaluer les symptômes de la sclérose en plaques lors des examens de suivi. Les résultats positifs nécessitent une imagerie cérébrale avec possibilité d'aiguillage vers la neurologie en attendant les résultats. Les inhibiteurs du TNF alpha sont utilisés pour traiter l'uvéite récalcitrante. Il est recommandé de faire un dépistage de la maladie démyélinisante chez les patients avant de commencer à utiliser des inhibiteurs du TNF alpha. ●

AUTEUR CORRESPONDANT

Sarah Lopez, OD FAAO – Sarah.lopez@ucsf.edu

Figure 1 : IRM en T2 après perfusion de gadolinium avec coupe transversale en pondération FLAIR. Lésion ovoïde hyperintense périventriculaire perpendiculaire aux ventricules.

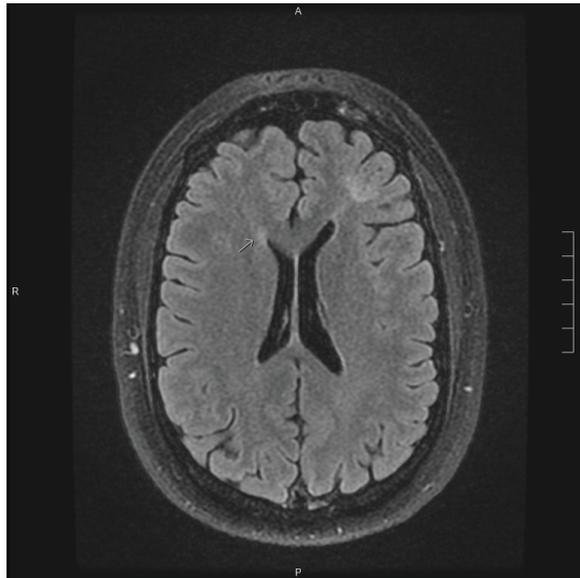
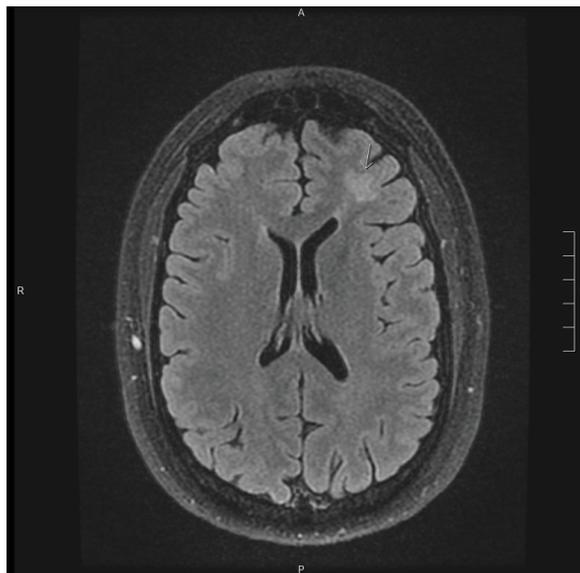


Figure 2 : IRM en T2 après perfusion de gadolinium avec coupe transversale en pondération FLAIR. Grande lésion ovoïde juxtacorticale. Les lésions présentes à différents endroits répondent aux critères de séparation dans l'espace du diagnostic de la sclérose en plaques.



RÉFÉRENCES

- Zein G, Berta A, Foster CS. Multiple sclerosis-associated uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2004;12(2):137–42. doi: 10.1080/0927394049089534
- Gordon LK, Goldstein DA. Gender and uveitis in patients with multiple sclerosis. *J Ophthalmol.* 2014;2014:565262. doi:10.1155/2014/565262
- Ghasemi N, Razavi S, Nikzad E. Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy. *Cell J.* 2017;19(1):1-10. doi.org/10.22074/cellj.2016.4867.
- TNF neutralization in MS: Results of a randomized, placebo-controlled multicenter study. The Lenercept Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology.* 1999;53(3):457–65.
- van Oosten BW, Barkhof F, Truyen L, et al. Increased MRI activity and immune activation in two multiple sclerosis patients treated with the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody cA2. *Neurology.* 1996;47(6):1531–4. doi: 10.1212/wnl.47.6.1531
- Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of Uveitis Nomenclature for Reporting Clinical Data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(3):509–16. doi: 10.1016/j.ajo.2005.03.057.
- Sancho L, Kramer M, Koriat A, et al. Complications in Intermediate Uveitis: Prevalence, Time of Onset, and Effects on Vision in Short-Term and Long-Term Follow-Up. *Ocul Immunol Inflamm.* 2019;27(3):447–55. doi: 10.1080/09273948.2017.1420203.
- Chen L, Gordon LK. Ocular manifestations of multiple sclerosis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2005;16(5):315–20. doi: 10.1097/01.icu.0000179804.49842.e2.
- Hickman SJ, Raoof N, McLean RJ, et al. Vision and multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2014 Jan;3(1):3-16. doi: 10.1016/j.msard.2013.04.004.
- Balcer LJ, Miller DH, Reingold SC, et al. Vision and vision-related outcome measures in multiple sclerosis. *Brain.* 2015;138(1):11–27. doi: 10.1093/brain/awu335.
- Olsen TG, Frederiksen J. The association between multiple sclerosis and uveitis. *Surv Ophthalmol.* 2017;62(1):89–95. doi: 10.1016/j.survophthal.2016.07.002.
- Messenger W, Hildebrandt L, Mackensen F, et al. Characterisation of uveitis in association with multiple sclerosis. *Br J Ophthalmol.* 2015;99(2):205–9. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305518.
- de-la-Torre A, Silva-Aldana CT, Muñoz-Ortiz J, et al. Uveitis and Multiple Sclerosis: Potential Common Causal Mutations. *Mol Neurobiol.* 2019; 56(12):8008–8017. doi: 10.1007/s12035-019-1630-2.
- Karara AM, Macky TA, Sharawy MH. Pattern of Uveitis in an Egyptian Population with Multiple Sclerosis: A Hospital-Based Study. *Ophthalmic Res.* 2013;49(1):25–9. doi: 10.1159/000341735.
- Shugaiv E, Tüzün E, Kürtüncü M, et al. Uveitis as a prognostic factor in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2015;21(1):105–7. doi: 10.1177/1352458514539782.
- Jouve L, Benrabah R, Héron E, et al. Multiple Sclerosis-related Uveitis: Does MS Treatment Affect Uveitis Course? *Ocul Immunol Inflamm.* 2017;25(3):302–7. doi: 10.3109/09273948.2015.1125508.
- Petrushkin H, Kidd D, Pavesio C. Intermediate uveitis and multiple sclerosis: to scan or not to scan. *Br J Ophthalmol.* 2015;99(12):1591–3. doi: 10.1016/s0002-9394(00)00659-0.
- Rosenbaum JT, Bodaghi B, Couto C, et al. New observations and emerging ideas in diagnosis and management of non-infectious uveitis: A review. *Semin Arthritis Rheum.* 2019 Dec;49(3):438–45. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.06.004.
- Lee K, Bajwa A, Freitas-Neto CA, et al. A comprehensive review and update on the non-biologic treatment of adult noninfectious uveitis: part I. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15(15):2141–54. doi: 10.1517/14656566.2014.948417.
- Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, et al. Guidelines for the Use of Immunosuppressive Drugs in Patients With Ocular Inflammatory Disorders: Recommendations of an Expert Panel. *Am J Ophthalmol.* 2000;130(4):492–513. doi: 10.1016/s0002-9394(00)00659-0.
- Galor A, Jabs DA, Leder HA, et al. Comparison of Antimetabolite Drugs as Corticosteroid-Sparing Therapy for Noninfectious Ocular Inflammation. *Ophthalmology.* 2008;115(10):1826–32. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.04.026.
- Kemanetzoglou E, Andreadou E. CNS Demyelination with TNF-Blockers. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017;17(4):36. doi: 10.1007/s11910-017-0742-1.
- Probert L. TNF and its receptors in the CNS: The essential, the desirable and the deleterious effects. *Neuroscience.* 2015;302:2–22. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.06.038.
- Jaffe GJ, Dick AD, Brézín AP, et al. Adalimumab in Patients with Active Noninfectious Uveitis. *N Engl J Med.* 2016;375(10):932–43. doi: 10.1056/NEJMoa1509852.
- Nguyen QD, Merrill PT, Jaffe GJ, et al. Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388(10050):1183–92. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31339-3.
- Suhler EB, Adán A, Brézín AP, et al. Safety and Efficacy of Adalimumab in Patients with Noninfectious Uveitis in an Ongoing Open-Label Study: VISUAL III. *Ophthalmology.* 2018;125(7):1075–87. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.12.039.
- Stübgen J-P. Tumor necrosis factor- α antagonists and neuropathy. *Muscle Nerve.* 2008;37(3):281–92. doi: 10.1007/978-981-32-9636-7_23.
- Sharief MK, Hentges R. Association between Tumor Necrosis Factor- α and Disease Progression in Patients with Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 1991;325(7):467–72. doi: 10.1056/NEJM199108153250704.
- Theibich A, Dreyer L, Magyari M, et al. Demyelinating neurological disease after treatment with tumor necrosis factor alpha-inhibiting agents in a rheumatological outpatient clinic: description of six cases. *Clin Rheumatol.* 2014;33(5):719–23. doi: 10.1007/s10067-013-2419-8.
- Cordero-Coma M, Sobrin L. Anti-tumor necrosis factor- α therapy in uveitis. *Surv Ophthalmol.* 2015;60(6):575–89. doi: 10.1016/j.survophthal.2015.06.004.