

LE DOSSIER Strabisme

La toxine botulique dans le traitement du strabisme

RÉSUMÉ : Le “réalignement des axes visuels” constitue une étape importante dans la prise en charge d’un strabisme. Pour les parents, il résume souvent, à lui seul, le traitement du strabisme, tandis qu’il n’est, pour nous, qu’une des étapes de celui-ci.

Aux traitements chirurgicaux conventionnels, se sont ajoutées, au cours des cinquante dernières années, deux techniques nouvelles qui ont chacune profondément modifié les pratiques en strabologie : la *Fadenoperation* introduite par Cüppers, en 1974, et l’injection de toxine botulique dans les muscles oculomoteurs, proposée par Scott, un an plus tôt, il y a précisément quarante ans et désormais utilisée dans de très nombreuses indications.



→ **M. ROBERT, C. DÉNIER**
Hôpital Universitaire Necker-Enfants
Malades, PARIS.

En 1822, Justinus Kerner, un physicien allemand, recensait 230 cas de botulisme, appelé “empoisonnement par les saucisses”. L’association de consommation de saucisses (*Botulus* en latin) avec un empoisonnement alimentaire était déjà connue depuis le VIII^e siècle. En 1895, van Ermengen isolait la bactérie *Clostridium botulinum*, puis sa neurotoxine était purifiée par Sommer en Californie en 1928.

Après la découverte du mécanisme d’action de la bactérie, Alan Scott fut le premier à l’utiliser à des fins cliniques en traitant, en 1973, une série de singes strabiques par des injections de toxine dans un des deux muscles droits médiaux, puis en l’utilisant chez l’homme (1980). Suite à ces travaux et à la production commerciale par une compagnie de la première toxine botulique de type A sous le nom d’*Oculinum*, la *Food and Drugs Authority* (FDA) autorise son utilisation, en 1989, dans le traitement du strabisme, du blépharospasme et du spasme hémifacial chez les patients de plus de 12 ans.

L’autorisation de mise sur le marché (AMM) français est délivrée en 1993.

Depuis, les indications de la toxine en clinique se sont élargies ; son intérêt et son utilisation dans les strabismes précoces se sont développés, sans que pour autant de nouvelles AMM ne soient disponibles pour la strabologie. Malgré plus de trente ans d’une large expérience internationale, les indications avant l’âge de 12 ans, représentant la plus grande part de son usage en strabologie, demeurent hors AMM et ceci doit bien être spécifié aux parents.

Mécanisme d’action et pharmacocinétique

La toxine botulique de type A, exotoxine de *Clostridium botulinum*, agit en paralysant transitoirement le muscle oculomoteur dans lequel elle est injectée, en bloquant sélectivement le relargage de l’acétylcholine au niveau de la fente synaptique de la jonction neuromusculaire.

La paralysie qui en résulte apparaît dans les jours suivant l’injection et devient complètement effective 3 à 7 jours après l’injection, avec un effet maximal vers J15. La durée de la paralysie est variable d’un patient à l’autre, mais est en général

LE DOSSIER Strabisme

de 3 mois. Durant la période initiale de paralysie, il existe en règle une surcorrection de l'angle strabique, secondaire à la contraction du muscle antagoniste, sans contre-action du muscle paralysé par la toxine. Celui-là va se raccourcir, tandis que le muscle paralysé va s'étirer. Pendant la durée de la paralysie, les longueurs des muscles seront donc modifiées, ainsi que la densité des sarcomères dans chacun de ces muscles.

Lorsque l'effet de la toxine disparaît, certains de ces changements vont persister, expliquant la persistance à long terme de la réduction partielle ou complète de l'angle strabique.

Techniques d'injection

1. Chez l'enfant

Chez l'enfant, l'injection se fait au bloc opératoire, sous une brève anesthésie générale idéalement avec masque laryngé et sous microscope opératoire, soit par

voie transconjonctivale après avoir fermement saisi le muscle à la pince, soit après une incision conjonctivale limitée, permettant une injection bien contrôlée, sous contrôle visuel (*fig. 1*).

2. Chez l'adulte

Chez l'adulte, l'injection se fait sous anesthésie topique, sous un bon éclairage, par voie transconjonctivale.

3. Dans tous les cas

La dose de base injectée est de 5 UI (dans 0,1 mL) dans chaque muscle, à l'aide d'une aiguille 30G.

On veillera à injecter très doucement et dans le corps du muscle, le point d'entrée de l'aiguille se situant à environ 5 mm de l'insertion et l'aiguille étant enfoncée doucement jusqu'à la garde, afin d'éviter toute diffusion aux muscles voisins et d'injecter là où se situe la plus grande densité en plaques motrices dans le corps du muscle. Un

traitement post opératoire avec collyre antibiotique et inflammatoire pendant une semaine est suffisant.

Indications en strabologie

1. Ésotropie précoce

Il s'agit de l'indication majeure de la toxine botulique en strabologie. Elle a fait l'objet d'une récente revue Cochrane, qui montre la nécessité de larges études prospectives dans ce domaine, comme dans celui du strabisme en général [1]. Campomanes *et al.* ont montré, en 2011, sur une série de cas comparant la toxine botulique injectée dans les deux droits médiaux à la chirurgie, dans la prise en charge de l'ésotropie infantile, une meilleure efficacité de la chirurgie pour les grands angles et une efficacité comparable des deux méthodes pour les angles de moins de 30 dioptries [2]. Mc Neer *et al.* ont mis en évidence qu'une injection précoce avait une efficacité semblable à la chirurgie en termes de motricité et de sensorialité [3]. Spielmann notait de bons résultats initiaux de la toxine, mais une récurrence à plus long terme nécessitait une prise en charge chirurgicale [4].

En pratique, la plupart des séries indiquent qu'une injection unique de toxine dans les deux droits médiaux permet d'obtenir une microtropie – but du traitement – dans environ 50 % des cas, tandis qu'une injection, répétée une fois, permet d'acquérir une microtropie dans environ 75 % des cas. L'âge habituel d'injection est entre 9 mois et 2 ans. Le nombre total d'injections pratiquées (dans le cas où la première injection s'avère insuffisante) varie selon les opérateurs : certains pratiquent une et une seule injection et conservent une indication chirurgicale en cas d'échec ; d'autres injectent autant de fois que nécessaire jusqu'à obtention d'une microtropie.

L'injection est en règle suivie d'une exotropie transitoire, précédant soit la

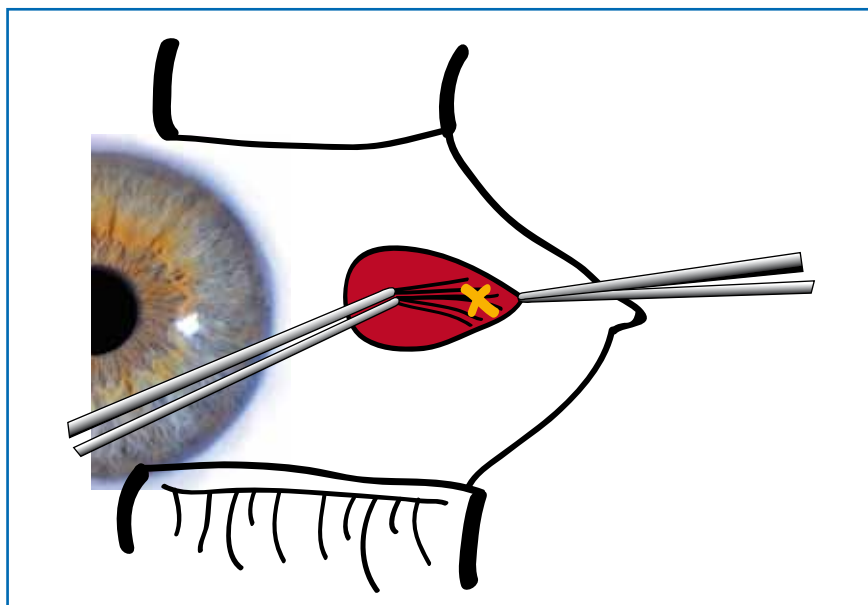


FIG. 1 : Technique d'injection du droit médial droit. La conjonctive est maintenue médialement par une pince (à droite) à l'extrémité de la boutonnière. Une autre pince (à gauche) tient l'insertion du muscle droit médial. L'aiguille pénétrera le muscle 5 à 6 mm en arrière de son insertion, à l'emplacement de la croix et sera enfoncée doucement, avec des mouvements de va-et-vient latéraux afin d'éviter toute effraction de sclère, jusqu'à la garde. L'injection sera lente.

microtropie, soit un retour à une éso-tropie d'angle moindre. Une exotropie, non résolutive, apparaît dans 1 à 5 % des cas. Ce pourcentage n'apparaît pas supérieur à celui des exotropies consécutives après chirurgie d'éso-tropie précoce vers l'âge de 4 ans ; la toxine révèle ainsi ces exotropies statiques masquées. Dans tous les cas, la chirurgie lorsqu'elle est indiquée à distance est réalisée sur un muscle "vierge anatomiquement" et est donc techniquement semblable à une première chirurgie.

2. Éso-tropie acquise

Dawson *et al.* ont montré de bons résultats chez les enfants plus âgés dans 79 % des cas, avec 57 % des enfants conservant une bonne stéréopsie [5]. D'autres études ont révélé une efficacité similaire de la toxine et de la chirurgie dans le traitement des petits angles (moins de 15D) chez les grands enfants et les adultes [6]. Pour les grands angles, nécessitant des doses plus importantes de toxine, les effets secondaires étaient plus nombreux.

3. Exotropie

L'utilisation de la toxine est beaucoup moins efficace que dans l'éso-tropie. La chirurgie était plus efficace dans plusieurs études [7, 8]. Spencer *et al.* rapportaient cependant un succès dans l'exotropie intermittente dans 69 % des cas, *i.e.* aussi bien que la chirurgie [9].

4. Paralysie du VI

Les parésies du VI, qu'elles soient d'étiologie post-traumatique, ischémique, inflammatoire ou tumorale, peuvent être traitées par injection de toxine dans le droit médial du côté de la parésie, dans les six mois après le début, avec de bons résultats : 38 à 70 % de régression selon les séries contre 12 à 54 % de façon spontanée [10]. Cependant, d'autres études indiquent des taux de récupération spontanée supérieurs [11]. L'injection

de toxine botulique permet de hâter la récupération. Elle est remarquablement efficace pour les parésies modérées, en supprimant temporairement le spasme du muscle antagoniste, et peut être proposée en l'absence de récupération spontanée à partir de trois mois après la parésie. Pour les paralysies totales du VI, de plus six mois, la seule injection de toxine botulique est insuffisante. En revanche, dans ces cas, l'injection de toxine botulique est utile en complément de la chirurgie (injection dans le droit médial reculé en fin de chirurgie), car elle permet d'en potentialiser les effets.

5. Paralysie du IV

L'injection de toxine botulique dans l'oblique inférieur a été proposée dans le traitement de l'hypoaction du muscle oblique supérieur, due à une paralysie du IV. Les résultats des études sont contradictoires, avec de bons résultats pour Buonsanti [12] et Lozano-Prat [13] (amélioration dans 60 % et 100 % des cas respectivement), mais des résultats décevants pour Garnham *et al.* [14] avec 83 % de leurs patients finalement opérés. L'utilisation de la toxine dans les paralysies du IV demeure marginale, probablement en raison du risque de diffusion aux muscles voisins et des difficultés techniques de l'injection.

Indications marginales

Certains auteurs ont préconisé l'usage de la toxine botulique dans les nystagmus infantiles ou dans le traitement de l'amblyopie dans des cas problématiques, en injectant le releveur de la paupière supérieure afin d'obtenir un ptosis complet transitoire.

Contre-indications et complications du traitement

Il n'existe guère en pratique de contre-indication absolue à l'injection de toxine

botulique telle qu'elle est utilisée en strabologie.

Les contre-indications générales restent de mise cependant par prudence :

- hypersensibilité allergique ;
- myasthénie sévère ;
- syndrome de Lambert-Eaton ;
- traitement par aminosides ou spectromycine ;
- inflammations ou infections locales ;
- coagulopathies ou traitements à l'aide d'anticoagulants.

Les complications communes de l'utilisation de la toxine botulique en strabologie sont principalement le ptosis, généralement modéré, toujours transitoire, lié à la diffusion de la toxine dans le muscle releveur de la paupière supérieure, dont l'incidence diminue avec les précautions citées plus haut. Exceptionnellement, son importance obture l'axe visuel et requiert une prévention du risque d'amblyopie iatrogénique.

Conclusion

L'usage thérapeutique de la toxine botulique a été développé, testé chez l'animal puis chez l'homme par des strabologues, avant de voir son usage se répandre en neurologie, en urologie, en dermatologie et aux confins de la médecine au sens strict.

La toxine botulique constitue désormais une alternative et un complément à la chirurgie des strabismes. Elle permet bien souvent un réalignement des axes visuels plus précoce que la chirurgie à l'âge où nous préférons la réaliser en Europe.

D'autres molécules sont actuellement à l'étude, telle la bupivacaïne, qui provoque une paralysie définitive du muscle injecté et qui pourrait demain, seule ou en association, présenter également un intérêt dans la prise en charge du strabisme et venir modifier nos pratiques.

LE DOSSIER

Strabisme

Bibliographie

1. ELLIOTT S, SHAFIQ A. Interventions for infantile esotropia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005; CD004917.
2. ALEJANDRA G. de Alba Campomanesa *et al.* Comparison of botulinum toxin with surgery as primary treatment for infantile esotropia. *J AAPOS*, 2010;14:111-116.
3. McNEER KW, TUCKER MG, GUERRY CH *et al.* Incidence of stereopsis after treatment of infantile esotropia with botulinum toxin. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 2003;40:288-292.
4. SPIELMANN AC. Botulinum toxin in infantile esotropia: long-term results. *J Fr Ophtalmol*, 2004;27:358-65.
5. DAWSON EL, MARSHMAN WE, ADAMS GG. The role of botulinum toxin A in acute-onset esotropia. *Ophthalmology*, 1999; 106: 1727-1730.
6. DAWSON EL, LEE JP. Does botulinum toxin have a role in the treatment of small-angle esotropia. *Strabismus*, 12: 257-60, 2004;1988, pp.493-500.
7. PAUL TO, HORN EP, SHEPHERD R *et al.* Comparison of Botulinum toxin injection to standard strabismus surgery in patients with horizontal strabismus. Presented at the Association for Research in Vision and Ophthalmology, Florida, May 5-10, 2001.
8. CARRUTHERS JD, KENNEDY RA, BAGARIC D. Botulinum vs. adjustable suture surgery in the treatment of horizontal misalignment in adult patients lacking fusion. *Arch Ophthalmol*, 1990; 108: 1432-1435.
9. SPENCER RF, TUCKER MG, CHOI RY *et al.* Botulinum toxin management of childhood intermittent exotropia. *Ophthalmology*, 1997;104:1762-1767.
10. HOLMES JM, BECK RW, KIP KE *et al.* Botulinum toxin treatment versus conservative management in acute traumatic sixth nerve palsy or paresis. *J AAPOS*, 2000;4:145-149.
11. HOLMES JM, DROSTE PJ, BECK RW. The natural history of acute traumatic sixth nerve palsy or paresis. *J AAPOS*, 1998; 2: 265-268.
12. Buonsanti J, Sanchez-Covisa M, Scarfone H *et al.* Botulinum Toxin chemodenervation of the inferior oblique muscle for chronic and acute IV nerve palsies: Results in 15 cases. *Binocular Vis Strab Qtrly*, 1996;11:119-124.
13. LOZANO-PRATT A, ESTANOL B. Treatment of acute paralysis of the fourth cranial nerve by Botulinum Toxin A chemodenervation. *Binoc Vision Eye Muscle Surg Qtrly*, 1994;9:155-158.
14. GARNHAM LM, LAWQSON JM, O'NEILL D *et al.* Botulinum toxin in fourth nerve palsies. *Aust NZ J Ophthalmol*, 1997;25:31-35.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Agenda

La Société de Génétique Ophtalmologique Francophone (SGOF) organise les

Conférences d'Automne

les 18 et 19 octobre 2013

à la Faculté de Médecine de Montpellier

Conférences plénières

- G. Coscas : Apport des nouvelles méthodes tomographiques dans les maladies rétinienues
- F. Paquet-Durand : Mécanismes de dégénérescence des photorécepteurs dans les dystrophies rétinienues héréditaires
- A. den Hollander : Nouvelles approches d'identification des gènes de prédisposition dans les maladies génétiques complexes

Sessions de communications

- Génétique moléculaire
- Clinique des maladies génétiques oculaires
- Génétique et thérapie des neuropathies optiques
- Modèles animaux des dégénérescences rétinienues
- Corrélations phénotype-génotype

Préinscription souhaitée

- Internes et chefs de clinique : gratuit
- Participation : être à jour de sa cotisation annuelle, fiche à télécharger et à adresser accompagnée d'un chèque de à M. Verdet (<https://sites.google.com/site/societeophtalmologiegenetique/etre-membre-de-la-sgof>)