



HAL
open science

Evaluation à long terme de l'efficacité de la toxine botulique dans l'esotropie précoce

S. Koudsie, V. Coste-Verdier, C. Paya, H. Chan, C. Andrebe, J. Pechmeja, S. Leoni, Jean-Francois Korobelnik

► **To cite this version:**

S. Koudsie, V. Coste-Verdier, C. Paya, H. Chan, C. Andrebe, et al.. Evaluation à long terme de l'efficacité de la toxine botulique dans l'esotropie précoce. *Journal Français d'Ophtalmologie*, 2021, 44 (4), pp.509-518. 10.1016/j.jfo.2020.07.023 . hal-03273323

HAL Id: hal-03273323

<https://hal.science/hal-03273323v1>

Submitted on 24 Apr 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

ÉVALUATION A LONG TERME DE L'EFFICACITÉ DE LA TOXINE BOTULIQUE DANS L'ÉSOTROPIE PRECOCE

LONG TERM OUTCOMES OF BOTULINUM TOXIN INJECTIONS IN INFANTILE ESOTROPIA

Sarah KOUDSIE, Valentine COSTE-VERDIER, Hélène CHAN, Clément PAYA, Clémence ANDREBE, Jacmine PECHMEJA Sandy LEONI, Jean-François KOROBNIK

Objectif : Évaluer l'efficacité à long terme de la toxine botulique dans le traitement de l'ésotropie précoce grâce au pourcentage de microtropie à 24 mois post injection. L'objectif secondaire était de rechercher les facteurs prédictifs à l'obtention de cette microtropie.

Méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective, monocentrique au Centre Hospitalier universitaire (CHU) de Bordeaux entre 2001 et 2018 en incluant tous les patients ayant une ésotropie précoce. Ces patients ont reçu une injection bilatérale de 5 ou 7,5 unités de toxine botulique à une ou deux reprises en fonction de l'angle après la première injection et port de la correction optique totale. L'ensemble des caractéristiques sociodémographiques et ophtalmologiques ont été recueillis en pré opératoire.

Nous avons noté l'angle à 1,6,12 et 24 mois ; l'apparition de complications ainsi que la nécessité d'une chirurgie de strabisme à distance. Le critère de jugement principal était l'obtention d'une microtropie inférieure à 8 dioptries (D) à 24 mois post injection. Nous avons évalué les facteurs prédictifs de la microtropie par un test de Fischer.

Résultats : Nous avons inclus 30 patients ayant une ésotropie supérieure à 20 D avec un délai moyen de suivi post injection de 48 mois \pm 30. L'âge moyen était de 16,24 mois (7-29 mois) avec une prédominance féminine dans la population (Sex Ratio SR=0,43). L'angle moyen pré-injection était de 41,25 \pm 12,17 D. Il y avait une majorité d'hypermétropes légers (40%) et modérés (40%). À 24 mois, on obtenait 46,7% de microtropies (Intervalle de Confiance : IC 95% : 28,9 % - 64,5%). L'évolution de l'angle moyen à 1,6,12 et 24 mois post injection était respectivement de -8,57 \pm 25,21 D ; 14,48 \pm 13,40 D ; 18,38 \pm 12,07 D et 21,23 \pm 14,97 D. Aucun facteur n'était prédictif de l'obtention d'une microtropie. Parmi les 30 enfants, 3 ont eu des ptôsis transitoires nécessitant la pose de strips et 12 ont présenté une exotropie à 1 mois. Toutes les complications étaient spontanément résolutive et sans conséquences. 3 enfants ont eu une seconde injection de toxine botulique permettant dans 2/3 des cas l'obtention d'une microtropie durable. 26,7% (n=8) des enfants ont été opérés secondairement ; l'obtention d'une microtropie à 24 mois diminuait de façon statistiquement significative les chirurgies secondaires du strabisme : $p = 0,039$ % IC 95% (0,002 ; 1,0606).

Conclusion

La toxine botulique semble être une alternative moins invasive et plus conservatrice que la chirurgie chez les enfants présentant une ésotropie précoce. Elle permet l'obtention d'une microtropie dans 46,7% des cas. On notait une amélioration chez 90% (n=27) des enfants avec une réduction de la moitié (21,23 D) de l'angle moyen post injection à 24 mois. Lorsqu'elle est efficace elle réduit significativement les chirurgies secondaires.

Mots clés : toxine botulique ; ésotropie précoce ; strabisme ; stéréoscopie ; chirurgie précoce ; microtropie ; déviation verticale dissociée ; nystagmus manifeste latent ; droit médial ; élévation en adduction ; injection

LONG TERM OUTCOMES OF BOTULINUM TOXIN INJECTIONS IN INFANTILE ESOTROPIA

Purpose: To evaluate long terms outcomes of botulinum toxin in infantile esotropia by measuring the amount of microtropia 24 months after injection. Secondary purpose was to identify predictive factors of microtropia.

Methods: A retrospective, single-center study was performed at the university medical center in Bordeaux between 2001 and 2018, including all patients with infantile esotropia greater than 20 D. All patients received 5 or 7,5 IU of botulinum toxin A in each medial rectus, once or twice depending on the angle of deviation after the first injection and after wearing full optical correction at least two months.

We noted the angle at 1, 6, 12 and 24 months, the occurrence of any complications and the need for later strabismus surgery. The primary endpoint was the achievement of a microtropia less than 8 diopters (D) at 24 months post-injection. We evaluated the predictive factors for microtropia with a Fischer's test.

Results: We included 30 patients with esotropia greater than 20 D. The mean follow-up after injection was 48 months \pm 30. The mean age was 16.24 months (7-29 months) with a female predominance in the population (SR=0.43). The mean pre-injection deviation was 41.25 \pm 12.17 D. The majority of patients were mildly (40%) or moderately (40%) hyperopic. At 24 months, 46.7% microtropias were obtained (95% CI : 28.9% - 64.5%). The change in mean angle at 1, 6, 12 and 24 months post-injection was -8.57 ± 25.21 D ; 14.48 ± 13.40 D ; 18.38 ± 12.07 D and 21.23 ± 14.97 D, respectively. No factors were predictive of microtropia. Of the 30 children, 3 had transient ptosis requiring strips and 12 showed an exotropia at 1 month. All complications were self-limited and without consequences. 3 children had a second injection of botulinum toxin, which in 2/3 of the cases resulted in a long-lasting microtropia. 26.7% (n=8) of the children underwent secondary surgery. Obtaining a microtropia 24 months after injection statistically significantly reduced the need for secondary strabismus surgery: 92.9% p =0.039% CI 95% (0.002; 1.0606).

Conclusion:

Botulinum toxin appears to be a less invasive and more conservative alternative to surgery in children with infantile esotropia. In 46.7% of cases, microtropia is achieved. An improvement was noted in 90% (n=27) of the children with a reduction of half (21.23 D) of the mean post-injection angle at 24 months. When effective, it significantly reduces the need for secondary surgery.

Key words: botulinum toxin; infantile esotropia; strabismus; stereoscopic vision; early surgery; microtropia; dissociated vertical deviation; manifest latent nystagmus; medial rectus; elevation in adduction; injection

B – MANUSCRIPT

INTRODUCTION

L'ésotropie précoce est un syndrome complexe avec une physiopathologie encore mal connue, qui touche 2 à 5 % de la population et correspondant à 30% de l'ensemble des strabismes. [1]

L'objectif du traitement de ce syndrome est de pouvoir retrouver une microtropie suffisante pour permettre le développement d'une union binoculaire.

Selon l'étude européenne ELISSS (Early versus late infantile strabismus surgery study), 20% des ésotropies précoces chirurgicales passent en microtropie vers l'âge de 4 ans. [2] Pour d'autres auteurs, 10 % des ésotropies précoces sont des exotropies masquées par l'hyperaccomodation et l'hyperconvergence et sont démasquées à l'âge de 8 à 10 ans. [3]

Il nous paraît difficile de réaliser une chirurgie précoce du strabisme car son évolutivité est imprévisible et elle reste controversée. L'étude ELISSS n'a pas retrouvé de différence angulaire significative entre les enfants opérés avant l'âge de 2 ans ou tardivement après 3 ans, au prix d'un nombre de ré interventions chirurgicales plus important chez ceux **opérés précocement** [2]

La toxine botulique apparaît comme une alternative et est utilisée depuis plus de 25 ans dans cette indication. Le premier à l'avoir utilisé est Alan Scott dans les années 1980 en pouvant corriger jusqu'à 40 dioptries d'angle. [4] Une récente méta analyse regroupant 9 études a retrouvé son efficacité chez 76% des enfants présentant un angle pré injection moyen de 38 dioptries en se basant sur un critère principal de réussite d'angle post toxine inférieur à 10 dioptries sur un suivi minimum de 6 mois, avec un nombre moyen d'injections de 1,4.[5] Cependant la toxine botulique n'a toujours pas l'AMM (autorisation de mise sur marché) en France chez l'enfant de moins de 12 ans.

Peu d'études évaluent les résultats de la toxine botulique à long terme dans le strabisme précoce et le taux de chirurgies secondaires. De plus, le pourcentage de réussite de la toxine botulique varie de 40 à 80% dans la littérature. C'est pourquoi, nous avons voulu évaluer l'efficacité à long terme de l'injection de la toxine botulique A dans les muscles droits médiaux par le pourcentage de microtropie à 24 mois post injection à travers une série de 30 patients traités pour une ésotropie précoce entre 2001 et 2018 et rechercher les facteurs prédictifs de réussite.

MATERIEL ET METHODES

Nous avons réalisé une étude monocentrique au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Bordeaux rétrospective, observationnelle de 2001 à 2018 sur une série de 30 patients présentant une ésootropie précoce ayant bénéficié d'une injection de toxine botulique A Botox® dans les muscles droits médiaux.

Les patients inclus étaient suivis pour une ésootropie permanente précoce constatée avant l'âge de 20 mois dont l'angle était supérieur ou égal à 20 dioptries avant l'injection de toxine et mesuré après le port de la correction optique totale (COT). Les patients exclus étaient ceux présentant une pathologie oculomotrice secondaire (anomalies neurologiques avec une paralysie de la sixième paire de nerf crâniens, paralysie oculomotrice, pathologie du segment antérieur ou postérieur) et les patients ayant un suivi inférieur à 24 mois.

Un examen ophtalmologique complet au casque était réalisé pendant la consultation avec examen du segment antérieur et du fond d'œil. La COT était prescrite avant la chirurgie après cycloplégie selon les recommandations de l'association francophone de strabologie et d'ophtalmopédiatrie (cure d'atropine avant un an, cyclopentolate au-delà). [6] S'il existait une amblyopie, celle-ci était prise en charge en parallèle par une occlusion sur peau adaptée à la sévérité de celle-ci et qui était poursuivi après l'injection de toxine jusqu'à l'obtention d'une iso acuité.

Les parents ont reçu une information orale sur les principes, résultats attendus, complications du traitement et les alternatives thérapeutiques ainsi que la fiche de la Société Française d'Ophtalmologie (SFO) 21B avant la chirurgie. L'injection de toxine botulique était réalisée sous anesthésie générale, en hospitalisation ambulatoire, dans le muscle droit médial après dissection d'une boutonnière conjonctivale et repérage du muscle droit médial à l'aide d'un crochet à strabisme. La dose injectée de toxine botulique était comprise entre 5 et 7,5 UI par muscle en fonction de l'opérateur, avec une aiguille 30 Gauges (G). La dilution du produit était réalisée avec du sérum physiologique à 0,9 % en fonction de la dose voulue afin d'injecter 0,1 ml de produit dans le muscle. L'ouverture conjonctivale était suturée au Vicryl® 8.0. La procédure était réalisée de manière bilatérale. Le traitement post opératoire comprenait un traitement antibiotique et corticoïde.

L'angle post toxine a été mesuré à l'aide de la méthode des reflets de Hirschberg ou au Cover test de près et de loin à 1 (M1), 6 (M6), 12 (M12) et 24 (M24) mois post injection. Les caractéristiques du strabisme : Alternance, pseudo limitation d'abduction, nystagmus

manifeste latent (NML), déviation verticale dissociée (DVD) ou élévation en adduction étaient recherchées à la consultation initiale puis dans le suivi ainsi que les signes de diffusion de la toxine. La réalisation d'une seconde injection de toxine botulique et d'une chirurgie oculomotrice du strabisme à distance étaient recherchées.

L'efficacité du traitement était définie par l'obtention d'une microtropie avec un angle inférieur à 8 Dioptries (D). Les objectifs secondaires évaluaient les facteurs prédictifs de réussite parmi les caractéristiques générales du patient, du strabisme et des déviations associées ; la dose de toxine injectée ; la mesure de l'angle post injection de toxine à M1, M6, M12 et M24 post toxine ; la nécessité d'une nouvelle injection de toxine botulique ; les complications liées à l'injection de toxine botulique (ptosis, exotropie...) ; la nécessité d'une intervention chirurgicale à distance ainsi que le type d'intervention sur les muscles oculomoteurs.

Nous avons utilisé des tests classiques pour l'analyse statistique : analyse des moyennes, étude d'écart types grâce au logiciel BIOSTATTG. Le test utilisé pour mesurer les valeurs prédictives était un test de Fischer exact adapté à l'effectif de 30 patients et à certaines variables ou les effectifs théoriques n'étaient pas respectés. Les intervalles de confiance étaient calculés à 95%. La valeur de $p < 0,05$ était retenue comme statistiquement significative.

RESULTATS

Nous avons inclus 30 patients de 2001 à 2018 au CHU de Bordeaux dont 21 filles et 9 garçons, (Sex Ratio SR= 0,43). 9 enfants ayant un suivi post-injection inférieur à 24 mois ont été exclus durant cette période. Le *tableau I* résume les caractéristiques générales des patients et les différentes variables étudiées prédictives de microtropie à 24 mois.

27 enfants ont reçu une injection de 5 UI et 3 enfants de 7,5 UI de toxine botulique dans les deux droits médiaux. On notait une amélioration chez 90% (n=27) des enfants avec une réduction de près de la moitié de l'angle moyen post injection à 24 mois avec une diminution de 41,25 à 21,23 D. L'évolution de l'angle à 1,6, 12 et 24 mois est décrite dans le *tableau II*. Au total, on obtenait une microtropie inférieure à 8 dioptries à 6 mois chez 50% (n=15) des enfants avec 3 données manquantes et à 24 mois chez 46,7% (n=14) des enfants avec un intervalle de confiance (IC) à 95% = (28,9 ; 64,5). Il n'y avait pas de différence significative entre une microtropie à 6 ou à 24 mois : $p = 0,79$. (*Tableau III*)

La durée moyenne de suivi post injection était de 48 mois (Déviation standard : SD = ± 30) allant de 24 à 144 mois. La durée moyenne de suivi post injection des patients dans le groupe microtropie était de 42 mois (SD= ± 32) et celle du groupe récurrence angulaire de 53 mois (SD= ± 29). Cette différence n'était pas significative $p=0,14$. Le *tableau IV* résume parmi les variables étudiées, le pourcentage d'obtention de microtropie à 24 mois.

Caractéristiques démographiques

Parmi les enfant inclus :

Six (20 %) présentait des antécédents personnels : Encoprésie, retard de développement psychomoteur associé à un syndrome polymalformatif avec fente labio-palatine et hypoacousie bilatérale, malformation Otho-Rhino-Laryngologique, crise convulsive à un jour de vie avec hémorragie ventriculaire et réalisation d'une chirurgie de déviation ventriculo péritonéale, syndrome néphrotique avec retard des acquisitions, agénésie de la trochlée gauche.

Douze (40 %) présentait des antécédents familiaux de strabisme ou d'amblyothérapie au premier degré familial. Six (20 %) enfants sont nés prématurés à moins de 38 semaines (SA).

Dans notre population, parmi les enfants obtenant une microtropie à 24 mois, il y avait 78,6% de filles (n=11) et 21,4% de garçons (n=3), SR= 0,27. Le sex ratio du groupe non répondeur à la toxine botulique était de 0,6.

Âge d'injection

L'âge moyen de l'injection était de 16,24 mois (SD \pm 6,14) avec des valeurs comprises entre 7 et 29 mois. Au total parmi les 14 enfants ayant une microtropie à 24 mois, 50% étaient injectés avant 18 mois et 50% après 18 mois.

Réfraction

La réfraction en équivalent sphérique moyenne pré opératoire était de 3,51 dioptries, (SD \pm 2,1) avec des réfractions comprises entre -3 et + 9,75 dioptries. 3 enfants avaient une anisométrie supérieure à 1 dioptrie. Un enfant était myope et il y avait 40% (n=12) d'hypermétropie légère inférieure à 3 dioptries, 40% (n=12) d'hypermétropie modérée entre 3 et 6 dioptries et 17% (n=5) d'hypermétropie supérieure à 6 dioptries.

On observait dans notre population ayant obtenu une microtropie à 24 mois, 14,2 % d'hypermétropes légers, 57,1% d'hypermétropes modérés et 28,7% d'hypermétropes forts.

Angle pré injection

L'angle moyen pré injection de toxine était de 41,25 D (SD \pm 12,17) avec des valeurs comprises entre 20 et 60 D. Il y avait 10 patients dont l'angle était inférieur à 30 D et 20 dont l'angle était supérieur à 30 D. Parmi les 10 enfants ayant un angle inférieur à 30 D, 6 sont en microtropie à 24 mois, soit 60%. Dans le groupe supérieur à 30 D, 40% (n=8) sont en microtropie. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes : $p=0,44$.

Caractéristiques du strabisme

Parmi les caractéristiques du strabisme : 22 enfants présentaient une pseudo limitation d'abduction bilatérale. Huit enfants présentaient un nystagmus manifeste latent. Quatre enfants présentaient une déviation verticale dissociée. Deux enfants ne pouvaient pas avoir d'alternance de fixation. Parmi les caractéristiques du strabisme, 93% des enfants ayant une microtropie à 24 mois présentait une limitation d'abduction initiale. Cette variable était statistiquement significative $p=0,0394$ IC 95% (0,09429-488,418).

Les autres variables étudiées n'étaient significativement pas prédictives de l'obtention d'une microtropie à 24 mois.

Complications secondaires

Parmi les 30 enfants, 53,3 % (n=16) présentaient un ptosis à 1 mois post injection. Parmi ces patients, 3 ont nécessité la pose de strips car empiétant l'axe visuel, le ptosis était

potentiellement pourvoyeur d'amblyopie. Tous les ptosis étaient spontanément résolutifs après 1 mois. Un enfant a présenté une mydriase post injection, résolutive à la consultation du 6ème mois post injection.

Un passage en divergence est observé chez 40% (n=12) des patients à 1 mois persistante à 6 mois chez seulement un enfant, puis spontanément résolutive.

Injection secondaire de toxine botulique

Parmi les 30 enfants, 3 ont eu une nouvelle injection de toxine botulique et ont été suivis au minimum 24 mois et au plus tard 121 mois après la seconde injection.

Le premier enfant présentait un angle prétoxine de 30 D.

Après une première injection de 5UI à l'âge de 7 mois, on obtenait un angle à 0 D à M1, récidivant à 25 D à M6, une nouvelle injection de 7,5UI de toxine a été réalisée permettant d'obtenir une microtropie stable et durable.

Le second enfant présentait un angle de 45 D. Une première injection réalisée à 8 mois a été efficace à M1 avec un angle à 10 D récidivant à 45 D à M6. Une seconde injection n'a pas permis d'obtenir une microtropie, mais un angle à 20 D et de retrouver une alternance de fixation sans limitation d'abduction avec une iso acuité stable depuis.

Le dernier enfant présentait un angle de 35 D. Une première injection à l'âge de 11 mois a permis d'obtenir une microtropie à M6 récidivant à 20 D à 12 mois. Une nouvelle injection a donc été réalisée permettant une microtropie jusqu'à l'âge de 4 ans.

Chirurgie secondaire

Parmi les 30 enfants, 26,7 % (n=8) ont nécessité d'une chirurgie secondaire de strabisme pour un angle compris entre 25 à 35 D. L'âge moyen d'intervention chirurgicale était de 79 mois (SD=±14,1). L'intervention chirurgicale survenait en moyenne 68 mois (SD=±19,9) après l'injection de toxine botulique.

Parmi les enfants ayant une microtropie à 24 mois, seulement un enfant (7,1%) s'est fait opérer à distance. (*Tableau V*).

La présence d'une microtropie à 24 mois diminue de façon statistiquement significative le nombre de chirurgie secondaire de strabisme : $p = 0,039$ IC 95% (0,002 ; 1,061), OR = 0,0106.

Parmi les enfants présentant une microtropie à 6 mois, 2 (14,2%) se sont fait opérés à distance et 13 (86,8) n'ont pas eu de chirurgie. La présence d'une microtropie à 6 mois n'était pas

prédictive d'une diminution du nombre de chirurgies secondaire : $p = 0,22$ IC 95% (0,019 ; 1,77), OR = 0,24.

.

DISCUSSION

Les premiers mois de vie sont une période charnière dans le développement de la vision binoculaire.[7,8] En cas de strabisme précoce, les enfants ne développeront jamais de correspondance rétinienne normale mais plusieurs études ont prouvé qu'obtenir une microtropie inférieure à 8 dioptries le plus tôt possible permettait d'obtenir une pseudo-fusion et ainsi un certain degré de vision stéréoscopique.[9–12]

Cette série de 30 patients montre l'efficacité de la toxine botulique avec 46,7% des enfants en microtropie inférieure à 8 dioptries à 24 mois après injection. Nos résultats sont proches de ceux de la littérature [1,13–15] avec 45 à 66% de microtropies au maximum inférieure à 10 dioptries avec une durée de suivi similaire (entre 22 et 26 mois). Certaines études retrouvent des taux d'efficacité supérieurs à 80% mais avec un seuil de réussite plus élevé à 20 dioptries [16] ou un nombre plus élevé d'injections.[17] Le tableau VI résume les différentes études publiées. On observe également une amélioration de la valeur de l'angle chez 90% (n=27) des enfants avec une réduction de près de la moitié de l'angle moyen à 24 mois post injection et significativement moins de chirurgies secondaires de strabisme.

Aucun facteur n'était prédictif de l'obtention d'une microtropie en dehors de la présence d'une pseudo-limitation d'abduction mais celle-ci étant présente chez 93% des enfants présentant une ésoptropie précoce et la difficulté de réaliser chez ces enfants un bilan orthoptique rendent ce résultat peu interprétable.

La majorité des enfants présentant une ésoptropie précoce sont des enfants ayant une hypermétropie minime à modérée. Costenbader [18] et Noorden [19] décrivent 40% d'hypermétropes légers, 40% d'hypermétropes modérés et 10% d'hypermétropes forts, ce qui est proche de nos résultats. En effet, des amétropies peuvent être responsables du syndrome par leur facteur accommodatif ou par privation visuelle, d'où l'intérêt de mettre en place une correction optique totale en pré opératoire afin de corriger le facteur accommodatif. [20]

L'âge d'injection ne semble pas être un facteur prédictif d'obtention de microtropie, ce résultat est semblable à ceux de Thouvenin [1] et McNeer [17] qui ne trouve pas de différence entre une injection à 12 et 24 mois mais en contraste avec l'étude de Campomanes [14] qui obtient de meilleurs résultats au décours d'une injection réalisée à moins de 6 mois. Toutefois, une microtropie obtenue le plus précocement possible permettra une meilleure chance de retrouver une stéréoscopie.[18]

La toxine botulique étant utilisée hors AMM, il n'y a pas de protocole standardisé de doses injectées. Dans la pratique courante, la plupart des enfants reçoivent 5 UI. Dans notre étude,

la dose injectée n'apparaît pas influencer le résultat final, ce qui est concordant avec les résultats de Benabent [21] qui obtenait des résultats similaires aux nôtres avec des doses de 7 UI. Baggesen [16] obtenait un pourcentage plus élevé de microtropies à 24 mois avec des doses de 2,5 UI mais avec un seuil de réussite plus élevé à 20 D. Nous avons, comme de nombreuses études [1,13,17,21,22] décidé de choisir la valeur de 8 D pour l'obtention d'une microtropie car selon Quéré il s'agit de la valeur seuil permettant l'obtention d'une union binoculaire. [9]

L'avantage de notre série est d'avoir un recul de 24 mois sur l'injection de toxine botulique. En effet, de nombreuses études [21,23] montrent des pourcentages élevés d'efficacité de la toxine botulique mais avec un recul de seulement 6 mois. Il n'y avait pas de différence significative sur le pourcentage de microtropies à 6 ou 24 mois post injection, mais il y avait 3 données manquantes à 6 mois dont 2 enfants ayant obtenu une microtropie à 24 mois. Ce suivi nous a permis de dépister des récurrences précoces chez des patients ayant initialement bien répondu à la toxine botulique et de réinjecter ces enfants afin d'obtenir une microtropie durable dans le temps.

Dans notre série, seulement trois patients ont bénéficié d'une nouvelle injection de toxine botulique permettant chez deux d'entre eux une microtropie durable. Chez ces deux patients, la toxine a été efficace initialement mais avec une récurrence précoce entre 6 et 12 mois, lors de la disparition de son effet. Dans notre étude, nous remarquons que certains enfants présentant un angle supérieur à 20 D à 6 mois n'ont pas été réinjectés, à posteriori, nous pensons qu'il aurait fallu les réinjecter. Il est donc difficile de tirer des conclusions sur l'efficacité de la réinjection avec une population aussi petite et peu de réinjections. Mac Neer [17] a obtenu 89% de microtropies inférieure à 10 dioptries à 24 mois avec un nombre élevé de réinjections et Tejedor [24] observait de meilleurs résultats avec un nombre d'injections supérieurs à 2. Toledo [25] suppose que celles-ci sont alors plus efficaces du fait de l'effet cumulé de la toxine botulique et du réajustement de la dose à la seconde injection. De plus, une seconde injection pourrait être également inefficace du fait d'un phénomène de tolérance à la toxine. Il semble alors idéal de proposer la toxine botulique chez des enfants ayant bien répondu une première fois mais ayant récidivé.

Nous retrouvons comme Campomanes [14] une meilleure efficacité de la toxine botulique pour des angles inférieurs à 30 dioptries. Ce résultat n'était pas significatif mais donne une tendance. Dans notre série, l'angle moyen d'inclusion était grand (41,25 D), on notera que même si nous n'avons pas pu obtenir de microtropies chez certains patients il y avait tout de

même une réduction de près de la moitié de l'angle à 24 mois et une amélioration chez 90% des enfants.

On pourrait également penser qu'avec une série ayant un angle moyen de pré injection plus faible, le pourcentage de réussite serait plus élevé.

La toxine semble être un traitement peu invasif avec 53,3% de ptôsis post injection tous spontanément résolutifs à 1 mois. Ces taux de complications sont similaires à ceux de Thouvenin [1] et Luce qui obtiennent environ 70% de ptôsis résolutifs ; Baggesen [16] obtenait 5% de ptôsis mais le protocole était différent avec des doses injectées à 2,5 UI.

Un seul patient a eu une mydriase transitoire post injection n'engendrant pas de séquelles, l'hypothèse principale étant la diffusion de la toxine botulique au ganglion ciliaire.[26,27]

40 % des patients présentaient une exotropie consécutive à l'injection de toxine botulique, celle-ci était spontanément résolutive et sans conséquence. Certains auteurs [21,22] suggèrent que cette exotropie est au contraire souhaitable car elle permettrait de stimuler le système de vergence fusionnelle. Lorsqu'elle persiste, elle reflète plutôt d'exotropies présentes avant les injections masquées par l'hyperconvergence, la toxine botulique agissant sur la part tonique du strabisme. [3] Il n'y a pas eu d'autres complications locorégionales ou générales au traitement.

Les limites de notre étude sont essentiellement dues à notre faible effectif. Effectivement, peu de nos résultats sont significatifs du fait de la faible puissance statistique mais donnent une tendance. Une population plus grande pourrait montrer l'influence de la valeur de l'angle, de l'âge de l'injection ou encore du nombre répété d'injections. Les caractéristiques du strabisme sont difficilement interprétables car les données étaient recueillies de façon rétrospective et certaines caractéristiques comme la présence d'un nystagmus latent, d'une déviation verticale dissociée ou d'une élévation en adduction pourtant typiques du strabisme précoce n'étaient pas précisées. Ces données-là étaient également subjectives car interprétées en fonction du bilan orthoptique souvent difficile à réaliser à cet âge. Une étude similaire prospective, multicentrique, avec un groupe contrôle aurait limité certains biais notamment les perdus de vue mais semble difficile à réaliser.

La stratégie thérapeutique dans l'ésotropie précoce est débattue.

Selon l'étude européenne ELISSS, 20% des ésotropies précoces seraient résolutives sans traitement ni chirurgical ni par injection de toxine botulique vers l'âge de 4 ans, ces enfants ne seraient vraisemblablement pas opérés en raison d'une diminution de l'angle. Les enfants

opérés plus précocement (moins de 24 mois) n'avaient également pas un angle plus petit à l'âge de 6 ans, mais une minime meilleure vision stéréoscopique au prix d'interventions chirurgicales répétées. [2] De plus, 5 à 8 % des ésootropies précoces seraient des exotropies masquées par l'hyperaccommodation et l'hyperconvergence et seraient démasquées à l'âge de 8 ans. [3]

Cette tendance à la diminution angulaire durant les premières années de la vie est confirmée par une étude du PEDIG, qui constate que 27% des ésootropies diagnostiquées avant l'âge de 20 semaines disparaissent à l'examen des 9 mois. [28] La chirurgie précoce modifiant l'anatomie et l'insertion musculaire a donc une balance bénéfice-risque encore débattue.

La toxine botulique apparaît être un traitement alternatif à la chirurgie. De nombreux auteurs [1,20,29] pensent que celle-ci agit essentiellement sur la part tonique du strabisme. En obtenant une microtropie, le système oculomoteur se stabiliserait sur un nouvel angle et l'effet de la toxine serait alors durable même après disparition de son effet. Une injection précoce permettrait également d'éviter la persistance de la déviation en convergence et l'anatomisation du muscle avec élongation secondaire ; elle serait également plus efficace du fait de la plasticité cérébrale des enfants.

Des études ont comparé l'efficacité de la toxine botulique versus chirurgie précoce :

Selon Gursoy et al, il n'y a pas de différence entre la chirurgie précoce (moins de 24 mois) et la toxine botulique. Le résultat était identique et statistiquement significatif entre les 2 groupes avec un angle inférieur à 10 dioptries à 84 mois : 68% pour le groupe toxine botulique et 77% pour le groupe chirurgie. [30] Pour Tejedor, la toxine botulique est une alternative moins invasive et plus rapide chez des enfants déjà opérés de strabisme, s'ils présentent une récurrence après traitement chirurgical. L'angle et la vision stéréoscopique étaient identiques 3 ans après le traitement. [31] Campomanes n'obtenait pas de différence pour les angles inférieurs à 30 dioptries entre le traitement chirurgical (60% de microtropies inférieures à 10 dioptries) et la toxine botulique (59%) à 22 mois de suivi. Cependant, la toxine botulique semblait moins efficace pour les angles supérieurs à 30 dioptries.[14] Ruiz constatait que la moyenne de résection chirurgicale des droits médiaux était significativement plus faible chez des patients ayant reçu une injection de toxine botulique de 5 UI dans les 2 muscles en pré opératoire. [32]

Dans notre série, seulement 26,7% des enfants ont bénéficié d'une chirurgie secondaire de strabisme à distance, ces résultats sont proches de ceux de Thouvenin [1] et Scott [4] avec respectivement 35 et 25% de chirurgies secondaires.

Nos résultats montrent que la toxine botulique permet de limiter significativement le nombre de chirurgies secondaires quand elle est efficace, effectivement 92,9% des enfants ayant obtenu une microtropie à 24 mois n'ont pas eu de chirurgie secondaire.

Cela témoigne donc de l'efficacité de la toxine botulique si elle permet de retrouver une microtropie inférieure à 8 dioptries à 24 mois et qu'elle constitue une alternative nettement moins invasive à la chirurgie oculomotrice en permettant l'intégrité musculaire avec une anesthésie plus légère et un geste chirurgical plus rapide.

CONCLUSION

La stratégie thérapeutique dans le strabisme précoce est débattue et de nombreuses études ont montré que 20 à 30 % des ésootropies passent spontanément en microtropie. [2,28] Une chirurgie précoce exposerait ainsi à un plus grand nombre de ré interventions chirurgicales, notamment chez des enfants dont l'angle aurait spontanément diminué et qui se retrouveraient alors en exotropies secondaires. De plus, celle-ci modifie l'anatomie musculaire et peut rendre plus complexe des ré-interventions avec des résultats plus aléatoires.

Cependant il est indispensable d'obtenir chez ces enfants une microtropie la plus précoce possible afin d'obtenir une union binoculaire et leur permettre au mieux d'obtenir une vision stéréoscopique les premières années.

La toxine botulique semble être une alternative moins invasive et plus conservatrice chez des enfants présentant une ésootropie précoce. Celle-ci lorsqu'elle est efficace permet de diminuer de façon significative le nombre de chirurgies secondaires.

De plus, certaines études ont montré que même si une chirurgie à distance est décidée, si les patients ont précédemment reçu de la toxine botulique, le geste chirurgical est moins lourd.[32]

Il semble alors idéal de proposer en première intention la toxine botulique dans l'ésootropie précoce.

Une étude avec une plus grande population pourrait préciser quels sont les meilleurs répondeurs à la toxine botulique notamment les enfants présentant un angle inférieur à 30 dioptries.

- [1] Thouvenin D, Lesage-Beaudon C, Arné JL. [Botulinum injection in infantile strabismus. Results and incidence on secondary surgery in a long-term survey of 74 cases treated before 36 months of age]. *J Fr Ophtalmol* 2008;31:42–50.
- [2] Simonsz HJ, Kolling GH, Unnebrink K. Final report of the early vs. late infantile strabismus surgery study (ELISSS), a controlled, prospective, multicenter study. *Strabismus* 2005;13:169–99. <https://doi.org/10.1080/09273970500416594>.
- [3] Lavenant F. Toxine Botulique. *Strabologie : approches diagnostique et thérapeutique*. MA Espinasse Berrod. Elsevier SAS ed., Paris: 2004, p. 233–7.
- [4] Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology* 1980;87:1044–9.
- [5] Issaho DC, Carvalho FR de S, Tabuse MKU, Carrijo-Carvalho LC, de Freitas D. The Use of Botulinum Toxin to Treat Infantile Esotropia: A Systematic Review With Meta-Analysis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2017;58:5468. <https://doi.org/10.1167/iovs.17-22576>.
- [6] Clergeau G. Cycloplégie. *Strabisme*, Elsevier Masson; 2013, p. 44–6.
- [7] Tychsen L, Wong AMF, Foeller P, Bradley D. Early versus delayed repair of infantile strabismus in macaque monkeys: II. Effects on motion visually evoked responses. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:821–7.
- [8] Tychsen L. Can ophthalmologists repair the brain in infantile esotropia? Early surgery, stereopsis, monofixation syndrome, and the legacy of Marshall Parks. *J AAPOS* 2005;9:510–21. <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2005.06.007>.
- [9] Quéré M. *Physiopathologie clinique de l'équilibre oculomoteur*, Paris: Masson; 1983, p. 1–258.
- [10] Ing MR. Early surgical alignment for congenital esotropia. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1981;79:625–63.
- [11] Birch EE, Stager DR, Everett ME. Random dot stereoacuity following surgical correction of infantile esotropia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1995;32:231–5.
- [12] Wright KW, Edelman PM, McVey JH, Terry AP, Lin M. High-grade stereo acuity after early surgery for congenital esotropia. *Arch Ophthalmol* 1994;112:913–9. <https://doi.org/10.1001/archophth.1994.01090190061022>.
- [13] Speeg-Schatz C, Burgun P, Gottenkiene S. To what extent may Botulinum toxin type A injections be an alternative choice to surgery in infantile esotropia? *Eur J Ophthalmol* 2017;27:285–8. <https://doi.org/10.5301/ejo.5000947>.
- [14] de Alba Campomanes AG, Binenbaum G, Eguiarte GC. Comparison of botulinum toxin with surgery as primary treatment for infantile esotropia. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus* 2010;14:111–6. <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2009.12.162>.

- [15] Scott AB, Magoon EH, McNeer KW, Stager DR. Botulinum treatment of childhood strabismus. *Ophthalmology* 1990;97:1434–8.
- [16] Baggesen K, Arnljot HM. Treatment of congenital esotropia with botulinum toxin type A. *Acta Ophthalmologica* 2011;89:484–8. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2009.01737.x>.
- [17] McNeer KW, Tucker MG, Spencer RF. Botulinum toxin therapy for essential infantile esotropia in children. *Arch Ophthalmol* 1998;116:701–3.
- [18] Costenbader FD. Infantile esotropia. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1961;59:397–429.
- [19] Noorden GKV. Binocular vision and ocular motility. 1982.
- [20] PécHEREAU A, Denis D, Speeg-Schatz C. Strabismes : rapport SFO. 2013.
- [21] Benabent EC, García Hermosa P, Arrazola MT, Alió y Sanz JL. Botulinum toxin injection without electromyographic assistance. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2002;39:231–4.
- [22] Campos EC, Schiavi C, Bellusci C. Critical age of botulinum toxin treatment in essential infantile esotropia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2000;37:328–32; quiz 354–5.
- [23] Ing MR. Botulinum alignment for congenital esotropia. *Ophthalmology* 1993;100:318–22.
- [24] Tejedor J, Rodríguez JM. Long-term outcome and predictor variables in the treatment of acquired esotropia with botulinum toxin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:2542–6.
- [25] Toledo R, Saucedo A. Resultados en endotropia no acomodativas tratadas con toxina botulica. *Rev Mex Oftalmol* 2006.
- [26] Speeg-Schatz C. Persistent mydriasis after botulinum toxin injection for congenital esotropia. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus* 2008;12:307–8. <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2007.12.012>.
- [27] Pediatric Eye Disease Investigator Group, Christiansen SP, Chandler DL, Lee KA, Superstein R, de Alba Campomanes A, et al. Tonic pupil after botulinum toxin-A injection for treatment of esotropia in children. *J AAPOS* 2016;20:78–81. <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2015.09.011>.
- [28] Pediatric Eye Disease Investigator Group. Spontaneous resolution of early-onset esotropia: experience of the Congenital Esotropia Observational Study. *Am J Ophthalmol* 2002;133:109–18. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(01\)01316-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(01)01316-2).
- [29] Lavenant F. La place de la toxine botulique dans le traitement du strabisme précoce. *Strabisme précoce*, 2011, p. 28–30.
- [30] Gursoy H, Basmak H, Sahin A, Yildirim N, Aydin Y, Colak E. Long-term follow-up of bilateral botulinum toxin injections versus bilateral recessions of the medial rectus muscles for treatment of infantile esotropia. *J AAPOS* 2012;16:269–73. <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2012.01.010>.
- [31] Tejedor J, Rodríguez JM. Early retreatment of infantile esotropia:

comparison of reoperation and botulinum toxin. *Br J Ophthalmol*
1999;83:783–7. <https://doi.org/10.1136/bjo.83.7.783>.

[32] Ruiz MF, Alvarez MT, Sánchez-Garrido CM, Hernáez JM, Rodríguez JM.
Surgery and botulinum toxin in congenital esotropia. *Can J Ophthalmol*
2004;39:639–49.

| <i>Variable</i> | <i>n</i> | <i>% ou DS</i> |
|--------------------------------------|----------|----------------|
| Sexe | | |
| Féminin | 21 | 70 |
| Masculin | 9 | 30 |
| Antécédents personnels | | |
| Oui | 6 | 20 |
| Non | 24 | 80 |
| Antécédents familiaux | | |
| Oui | 12 | 40 |
| Non | 18 | 60 |
| Prématurité <38 SA | | |
| Oui | 6 | 20 |
| Non | 24 | 80 |
| Réfraction | | |
| Hypermétropie <3 | 12 | 40 |
| Hypermétropie 3-6 | 12 | 40 |
| Hypermétropie >6 | 5 | 17 |
| Myopie | 1 | 3 |
| Caractéristiques du strabisme | | |
| <i>Pseudo limitation d'abduction</i> | | |
| Oui | 22 | 73,3 |
| Non | 8 | 26,7 |
| <i>NML</i> | | |
| Oui | 8 | 26,7 |
| Non | 22 | 73,3 |
| <i>Alternance de fixation</i> | | |
| Oui | 28 | 93,3 |
| Non | 2 | 6,7 |
| <i>DVD</i> | | |
| Oui | 4 | 13,3 |
| Non | 26 | 86,7 |
| Age moyen d'injection | 16,24 | ±6,14 |
| Age de l'injection | | |
| <18 mois | 16 | 53,3 |
| >18 mois | 14 | 46,7 |
| Angle pré injection | | |
| <30 | 10 | 33,3 |
| >30 | 20 | 66,7 |
| Angle moyen pré injection | 41,25 | ±12,17 |
| Dose injectée | | |
| 5 UI | 27 | 90 |
| 7,5 UI | 3 | 10 |
| Ptôsis à M1 | | |
| Oui | 17 | 56,7 |
| Non | 13 | 43,3 |
| Exotropie à M1 | | |
| Oui | 12 | 40 |
| Non | 18 | 60 |
| Injection secondaire | | |
| Oui | 3 | 10 |
| Non | 27 | 90 |
| Chirurgie secondaire | | |
| Oui | 8 | 26,7 |
| Non | 22 | 73,3 |

Tableau I : Caractéristiques générales de la population et variables étudiées

| | <i>n</i> | <i>Dioptries</i> | <i>SD</i> |
|----------------------------------|----------|------------------|-----------|
| Angle moyen pré injection | | 41,25 | 12,17 |
| M1 | 27 | -8,57 | 25,21 |
| M6 | 27 | 14,48 | 13,4 |
| M12 | 26 | 18,38 | 12,07 |
| M24 | 30 | 21,23 | 14,97 |

Tableau II : Évolution de l'angle à 1,6,12 et 24 mois

| | <i>n</i> | <i>Microtropie n (%)</i> | <i>Angle supérieur à 8 D n (%)</i> |
|-----|----------|--------------------------|------------------------------------|
| M1 | 27 | 25 (92,6) | 2 (7,4) |
| M6 | 27 | 15 (55,5) | 12 (44,5) |
| M12 | 26 | 13 (50) | 13 (50) |
| M24 | 30 | 14 (46,7) | 16 (53,3) |

Tableau III : Microtropie à 1,6,12 et 24 mois

| <i>Variable</i> | Microtropie <i>n (%)</i> | Absence de microtropie <i>n (%)</i> | <i>p</i> |
|--------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|----------|
| Sexe | | | 0,439 |
| Féminin | 11 (78,6) | 10 (62,5) | |
| Masculin | 3 (21,4) | 6 (37,5) | |
| Antécédents personnels | | | 0,6567 |
| Oui | 2 (14,3) | 4 (25) | |
| Non | 12 (85,7) | 12 (75) | |
| Antécédents familiaux | | | 0,4571 |
| Oui | 7 (50) | 5 (31,2) | |
| Non | 7 (50) | 11 (68,8) | |
| Prématurité <38 SA | | | 0,6567 |
| Oui | 2 (14,3) | 4 (25) | |
| Non | 12 (85,7) | 12 (75) | |
| Réfraction | | | 0,27 |
| Hypermétropie <3 | 2 (14,2) | 10 (62,6) | |
| Hypermétropie 3 6 | 8 (57,1) | 4 (25) | |
| Hypermétropie >6 | 4 (28,7) | 1 (6,2) | |
| Myopie | 0 (0) | 1 (6,2) | |
| Caractéristiques du strabisme | | | |
| <i>Pseudo limitation abduction</i> | | | 0,0394 |
| Oui | 13 (93) | 9 (56,3) | |
| Non | 1 (7) | 7 (43,7) | |
| <i>NML</i> | | | 1 |
| Oui | 4 (28,5) | 4 (25) | |
| Non | 10 (71,5) | 12 (75) | |
| <i>Alternance de fixation</i> | | | 1 |
| Oui | 13 (93) | 15 (93,8) | |
| Non | 1 (7) | 1 (6,2) | |
| <i>DVD</i> | | | 0,1029 |
| Oui | 0 (0) | 4 (25) | |
| Non | 14 (100) | 12 (75) | |
| Age de l'injection | | | 1 |
| <18 mois | 7 (50) | 9 (56,2) | |
| >18mois | 7 (50) | 7 (43,8) | |
| Angle pré injection | | | 0,442 |
| <30 | 6 (42,9) | 4 (25) | |
| >30 | 8 (57,1) | 12 (75) | |
| Dose injectée | | | 0,54 |
| 5 UI | 14 (100) | 13 (81,2) | |
| 7,5 UI | 0 (0) | 3 (18,8) | |
| Ptosis à M1 | | | 0,1589 |
| Oui | 10 (71,4) | 7 (43,8) | |
| Non | 4 (28,6) | 9 (56,2) | |
| Exotropie à M1 | | | 0,45 |
| Oui | 7 (58,3) | 5 (31,2) | |
| Non | 7 (38,9) | 11 (68,8) | |

Tableau IV Pourcentage de microtropie en fonction des variables étudiées

| <i>Chirurgie secondaire</i> | Oui <i>n</i> (%) | Non <i>n</i> (%) | <i>p</i> |
|-------------------------------|------------------|------------------|----------|
| | | | 0,039 |
| <i>Microtropie</i> | 1 (7,10) | 13 (92,9) | |
| <i>Absence de microtropie</i> | 7 (43,8) | 9 (56,2) | |

Tableau V : Pourcentage de chirurgie secondaire à 24 mois

| | Microtropie (%) | Critère microtropie (D) | Suivi post injection (mois) | Angle pré injection (D) | Dose injectée (UI) | Nombre moyen d'injections | Chirurgie secondaire (%) | Nombre de patients |
|-----------------------------------|-----------------|-------------------------|-----------------------------|-------------------------|--------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------|
| <i>Notre étude</i> | 46,7 | 8 | 48 | 41,25 | 5/7,5 | 1,1 | 26,7 | 30 |
| <i>Thouvenin & al (1)</i> | 62,2 | 4 | 42 | NC | 5 | 1,45 | 35,5 | 74 |
| <i>Speeg-Schatz & al (12)</i> | 50,7 | 8 | 24 | 40 | 5 | 1 | 49,2 | 65 |
| <i>Campomanes & al (13)</i> | 45 | 10 | 22 | 39 | 5/7,5 | 1,6 | 22,9 | 322 |
| <i>Scott & al (14)</i> | 66 | 10 | 26 | 43 | 1/12,5 | 2,1 | 25 | 61 |
| <i>Mac Neer & al (18)</i> | 89 | 10 | 36,5 | 33 | 2,5 | 1,8 | NC | 76 |
| <i>Benabent & al (19)</i> | 53 | 8,5 | 6 | NC | 7 | 1 | NC | 40 |
| <i>Baggesen & al (20)</i> | 87 | 20 | 48 | 48 | 2,5 /4 | 1,7 | 9 | 80 |
| <i>Luce & al (21)</i> | 19 | 8 | 58 | 51 | 2,5/5/7,5 | 1,1 | 55 | 63 |
| <i>Campos & al (22)</i> | 88 | 10 | 60 | 35 | 2,5/3 | 1 | NC | 60 |
| <i>Ing & al (24)</i> | 50 | 10 | 36 | 41 | 1,25/6,25 | 2,6 | NC | 12 |

Tableau VI : Revue de la littérature