HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

INJECTION UNILATÉRALE OU BILATÉRALE DE TOXINE BOTULIQUE DANS LES MUSCLES OCULOMOTEURS

Classement CCAM : 02.05.02.01 - code : BJLB001

AVRIL 2006

Service évaluation des actes professionnels

2 avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX – Tél. : 01 55 93 70 00 – Fax : 01 55 93 74 00 – http://www.has-sante.fr
N°SIRET : 180 092 041 00011 – Code APE : 751 C

Ce dossier est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé
Service communication
2 avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. :+33 (0)1 55 93 70 00 – Fax :+33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de santé en **avril 2006**.

HAS (Haute Autorité de santé)
Service communication
2 avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. : 01 55 93 70 00 – Fax : 01 55 93 74 00
© Haute Autorité de santé - 2006

L'ÉQUIPE

Ce dossier a été réalisé par le Dr Julie Biga, chef de projet au Service évaluation des actes professionnels.

La recherche documentaire a été effectuée par Mireille Cecchin, documentaliste, assistée de Sylvie Lascols, sous la direction du Dr Frédérique Pagès, docteur ès sciences.

L'organisation de la réunion et le secrétariat ont été réalisés par Félix Muller.

Pour tout contact au sujet de ce dossier :

Tél. : 01 55 93 71 12

Fax : 01 55 93 74 35

E-mail : contact.seap@has-sante.fr

Service évaluation des actes professionnels
Chef de service, Dr Sun Hae Lee-Robin
Adjoint au chef de service, Dr Denis Jean David, docteur ès sciences

TABLE DES MATIÈRES

L'ÉQUIPE 3

SYNTHÈSE 6

GLOSSAIRE 10

INTRODUCTION 11

CONTEXTE 12

I LE STRABISME 12
I.1 Notions préliminaires 12
I.2 Classification des strabismes 12

II LA PARALYSIE OCULOMOTRICE 13
II.1 Les paralysies oculomotrices traumatiques 13
II.2 Évolution de la paralysie traumatique de la VIème paire crânienne 14
II.3 Examen clinique 14
II.4 Traitement 14

III ÉPIDÉMIOLOGIE 15

IV PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE ACTUELLE 15
IV.1 Le traitement orthoptique et optique 15
IV.2 Le traitement chirurgical 16
IV.3 Traitement médical par injection de toxine botulique A 17

V CONDITION ACTUELLE DE PRISE EN CHARGE EN FRANCE 19

VI IDENTIFICATION DANS LES NOMENCLATURES ÉTRANGÈRES 19

MÉTHODE 20

I RECHERCHE DOCUMENTAIRE 20
I.1 Sources d'informations 20
I.2 Stratégie et résultats de la recherche 20

ANALYSE CRITIQUE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE 22

I ARTICLES ANALYSÉS 22

II EFFICACITÉ DE L'ACTE 22

III RÉSULTATS DU TRAITEMENT DU STRABISME PAR INJECTION DE TOXINE BOTULIQUE 22
III.1 Efficacité à long terme 23
III.2 Conclusion 24

IV RÉSULTATS DU TRAITEMENT DE LA PARALYSIE OCULOMOTRICE PAR INJECTION DE TOXINE BOTULIQUE 24

V SÉCURITÉ 30

V.1 Les complications systémiques 30

V.2 Les complications locales ou liées aux effets du geste lui-même 30

VI PLACE DE L'ACTE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE 30

VII IMPACT SUR LA MORBI-MORTALITÉ ET LA QUALITÉ DE VIE 31

AVIS DU GROUPE DE TRAVAIL 32

I AVIS PRÉALABLE DU GROUPE DE TRAVAIL AVANT RÉUNION 32

II DISCUSSION LORS DE LA RÉUNION 32

III CONCLUSIONS DU GT 35

ANNEXES 37

I MÉTHODE GÉNÉRALE D'ÉVALUATION DES ACTES PAR LE SERVICE ÉVALUATION DES ACTES PROFESSIONNELS 37

II MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL 39

RÉFÉRENCES 40

AVIS DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ 42

SYNTHÈSE

INTRODUCTION

- L'injection de toxine botulique A dans les muscles oculomoteurs représente un traitement de la composante musculaire du phénomène strabique. L'injection de toxine botulique a pour but de paralyser un muscle trop actif pour favoriser l'action de l'antagoniste ipsilatéral.

- Cet acte est proposé dans le traitement du strabisme qui touche environ 2 % des enfants âgés de 3,5 à 4,5 ans, et 4 % des enfants âgés de 6 ans en 2000-2001, en France. L'acte est également proposé dans le traitement de la paralysie oculomotrice aiguë traumatique de la VIème paire crânienne.

- L'acte est inscrit à la CCAM, et pris en charge en France sous condition (enfant de plus de 12 ans et adulte dans cette indication, délivrance réservée à l'usage hospitalier). L'acte est pris en charge également au Québec et aux États-Unis.
- L'évaluation de l'injection de toxine botulique A dans les muscles oculomoteurs a été demandée par l'UNCAM, en raison d'une évaluation coordonnée acte et médicament (la toxine botulique A a reçu l'AMM en France en 1993 pour Botox ® ; un avis favorable de la Commission de la transparence a été obtenu en 1994).

MÉTHODE

La méthode proposée par la HAS pour évaluer le Service attendu ou rendu des actes professionnels est fondée sur les données scientifiques identifiées et l'avis de professionnels réunis dans un groupe de travail. Une recherche documentaire sur les articles publiés entre janvier 1973 et juin 2005 a été effectuée par interrogation des principales bases de données bibliographiques médicales *(Medline, Pascal, Cochrane Library, National Guideline Clearinghouse et INAHTA HTA Database)*. Deux cent dix-neuf documents ont été obtenus, dont 35 ont été cités dans le texte.

RÉSULTATS

Littérature analysée

Indications principales :
Strabisme, sous- ou surcorrection chirurgicale, paralysie oculomotrice (paralysie aiguë traumatique de la VIème paire crânienne).

Efficacité :
L'analyse de la littérature a retenu une revue systématique de la *Cochrane Library*, deux essais cliniques contrôlés randomisés de niveau IV et 5 séries de cas dans le strabisme (tout type confondu). La revue systématique concluait à l'absence d'essais comparatifs remplissant les qualités méthodologiques requises, pour permettre l'évaluation de l'efficacité de l'injection de toxine botulique dans le strabisme infantile convergent. Les résultats des deux essais cliniques étaient non concluants, car l'un ne précisait pas l'âge des patients, et évaluait l'injection de toxine botulique chez des patients déjà opérés. L'autre étude suivait 30 adultes pendant 6 mois montrant une supériorité de la chirurgie sur la toxine botulique (76,9 % des cas *versus* 29,4 % pour la toxine botulique A, $p < 0,05$). Les résultats des 5 séries de cas (enfants et adultes) retrouvaient une efficacité entre 30 et 100 % de la toxine botulique dans l'indication strabisme.

Dans l'indication paralysie aiguë traumatique de la VIème paire crânienne, 2 études de cas, totalisant 117 patients montraient une efficacité de la toxine botulique supérieure ou égale à celle de l'abstention thérapeutique (64,3 à 73 % *versus* 26,3 à 71 % pour l'abstention).

Sécurité :
Les données de sécurité révélaient 25 % de complications liées à l'injection de toxine botulique sur 356 patients, la complication la plus fréquente étant le ptôsis transitoire (8 à 66 %). Une perforation du globe oculaire est survenue dans 0,6 % des cas.

Conditions d'exécution :
D'après l'avis de la Commission de la transparence du 7 septembre 2004, l'injection doit être réalisée par un médecin spécialiste : neurologue, ophtalmologue ou ORL ayant une bonne expérience de l'utilisation de la toxine botulique. L'utilisation est strictement intrahospitalière.

Place dans la stratégie thérapeutique :
Selon les données de la littérature, de faible niveau de preuve, le traitement chirurgical apparaît être le traitement de choix pour le strabisme. Le traitement optique et orthoptique est toujours le traitement de première intention.

L'avis de la Commission de la Transparence du 7 septembre 1994 évoque que « dans le strabisme, les alternatives chirurgicales qui donnent des résultats définitifs doivent être préférées lorsque cela est possible, compte tenu de la difficulté d'utilisation de la toxine botulique dans cette indication et des effets indésirables particulièrement graves qui peuvent en découler. »

Avis du groupe de travail

Indications :
1 / Le strabisme :
- chez l'enfant avant l'âge de la scolarité, dans un but thérapeutique permettant d'éviter la chirurgie dans 50 % des cas,
- chez l'enfant dans un but diagnostic (détection d'élongations musculaires diminuées, révélation d'un strabisme divergent), permettant de réaliser la chirurgie plus précocement.

L'injection de toxine botulique dans les muscles oculomoteurs n'a pas d'intérêt dans le strabisme après l'âge de début de la scolarité.

2 / Les paralysies oculomotrices
- la paralysie oculomotrice du VI (essentiellement d'origine traumatique), à la phase aiguë en attente de la récupération spontanée,
- les déviations résiduelles après récupération de la paralysie,
- lorsque l'angle est important en traitement adjuvant peropératoire de la chirurgie.

Efficacité :
L'obtention de l'orthotropie après injection de toxine botulique dans les muscles oculomoteurs s'élève à 80 % avant l'âge de 2 ans, pour le strabisme ; elle est supérieure pour l'ésotropie par rapport à l'exotropie.

Sécurité :
Le ptôsis, transitoire, constitue la complication la plus fréquente (fréquence inférieure à 10 %).

Conditions d'exécution :
- Seul Botox® est utilisé dans ces indications. Une formation spécifique est indispensable auprès d'un spécialiste expérimenté en milieu chirurgical public/privé d'au moins un an. Seuls les ophtalmologues, et plus précisément les strabologues réalisent cet acte.

- L'acte est réalisé sous microscope au bloc opératoire, chez l'enfant sous anesthésie générale, chez l'adulte sous anesthésie locale ou générale.

En cas de déviation importante, on utilise la sédation analgésique.

- L'information des parents est indispensable pour l'injection de toxine botulique dans le strabisme.

Place dans la stratégie thérapeutique ou diagnostique :
- Dans le strabisme de l'enfant, avant le début de la scolarité, l'injection de toxine botulique dans les muscles oculomoteurs est indiquée en seconde intention, après le traitement optique et orthoptique (verres, occlusion) qui est toujours la première étape de la prise en charge. L'injection de toxine botulique trouve sa place chez les patients pour lesquels le traitement médical est insuffisant (angle de déviation > 20 dioptries). L'injection de toxine botulique pourra permettre d'éviter la chirurgie et préserver la vision binoculaire.

- Dans le strabisme de l'enfant après le début de la scolarité et chez l'adulte, la toxine botulique n'a pas d'intérêt.

- Dans les paralysies oculomotrices, l'injection de toxine botulique pourrait avoir sa place à la phase aiguë, et également en cas de déviation résiduelle après récupération de la paralysie.

- Dans le cas des paralysies oculomotrices importantes (angle de déviation large), la toxine botulique serait un adjuvant peropératoire à la chirurgie.

Données complémentaires :
Le recueil de données par indication serait souhaitable, avec un intérêt renforcé pour le strabisme avant l'âge de 2 ans.

CONCLUSION

Intérêt thérapeutique :
Les résultats des études publiées sont peu concluants : deux essais cliniques de niveau IV sont en faveur de la chirurgie, révélant une efficacité dans 67,8 à 76,9 % des cas pour la chirurgie *versus* 29,4 à 59,2 % pour la toxine botulique A. Les résultats des 5 études de niveau IV retrouvaient une efficacité entre 30 et 100 % de la toxine botulique dans l'indication strabisme.

Dans l'indication paralysie aiguë traumatique du VI, 2 études de cas (117 patients) montraient une efficacité de la toxine botulique supérieure ou égale à celle de l'abstention thérapeutique.

Les données de sécurité révèlent une faible fréquence des complications liées à l'injection de toxine botulique, la complication la plus fréquente étant le ptôsis transitoire.

Dans le strabisme de l'enfant, avant le début de la scolarité, l'injection de toxine botulique dans les muscles oculomoteurs est indiquée en seconde intention après le traitement médical (verres, occlusion), mais la toxine botulique n'a pas d'intérêt après le début de la scolarité.

Selon le groupe de travail, dans les paralysies oculomotrices, l'injection de toxine botulique est le traitement de 1ère intention à la phase aiguë, et également en cas de déviation résiduelle après récupération de la paralysie. Dans le cas des paralysies oculomotrices importantes (angle de déviation large), la toxine botulique est un adjuvant peropératoire à la chirurgie.

Intérêt en santé publique :

Aucune étude évaluant l'impact du traitement par injection de toxine botulique A sur la morbi-mortalité, ni sur la qualité de vie, ou l'impact sur le système de soins et sur les programmes de santé publique n'a été identifiée.

Le strabisme touche 2 % des enfants testés entre 3,5 et 4,5 ans en France, en 2000-2001.

Au total, le SA est non déterminé pour le strabisme et dans la paralysie oculomotrice de la VIème paire crânienne aiguë traumatique (recueil de données prospectives nécessaire). L'ASA est par conséquent sans objet.

GLOSSAIRE

Amblyopie : Baisse de l'acuité visuelle sans lésion organique de l'œil.

Diplopie : Vision double.

Dioptrie prismatique : Unité angulaire de déviation prismatique ; elle correspond à une déflexion de 1 cm d'un rayon lumineux sur un plan tangent situé à 1 m de distance (soit approximativement un angle de 0,5°). Elle est utilisée dans la mesure des déviations strabiques.

Ésotropie : Déviation de l'œil en interne = strabisme convergent.

Exotropie : Déviation de l'œil en externe = strabisme divergent.

Hypertropie : Déviation d'un œil vers le haut.

Orthotropie : Bon alignement des axes visuels.

Prisme : En optique, milieu transparent solide limité par deux surfaces planes formant un angle dièdre. Les prismes triangulaires dévient vers leur base les rayons lumineux qui viennent frapper l'une de leurs faces, et décomposent la lumière blanche en ses composantes spectrales. Les prismes peuvent être incorporés aux verres dans le traitement du strabisme.

Pénalisation : Méthode de rééducation de l'amblyopie, visant à réduire l'acuité visuelle de l'œil dominant pour favoriser la récupération visuelle de l'œil dominé amblyope.

Récession : Technique d'affaissement chirurgical.

Secteur : Les verres de lunettes peuvent constituer le support pour la mise en place d'une pénalisation par secteurs.

Synoptophore : Appareil de type stéréoscopique pour la vision de loin, utilisé en orthoptie.

Test de Hess-Lancaster : Test rouge-vert qui permet de faire immédiatement le diagnostic de l'œil et des muscles paralysés, et de reconnaître les hyperactions musculaires secondaires à la paralysie. Il consiste en un relevé graphique de l'oculomotricité dans les différentes positions du regard.

INTRODUCTION

Dans le cadre de ses missions, la Haute Autorité de santé (HAS) évalue le Service attendu ou rendu des actes professionnels, et rend un avis sur les conditions de réalisation de ces actes, sur leur inscription à la liste prévue à l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale, ainsi que sur leur radiation de cette liste. L'avis est rendu en vue de la décision d'admission de ces actes au remboursement par l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM).

L'évaluation du Service attendu ou rendu de l'acte prend en compte l'intérêt diagnostique ou thérapeutique et l'intérêt de santé publique. Dans l'appréciation de l'intérêt diagnostique ou thérapeutique, sont considérées l'efficacité, la sécurité et la place de l'acte dans la stratégie diagnostique ou thérapeutique. L'intérêt de santé publique est évalué en termes d'impact sur la santé de la population (mortalité, morbidité, qualité de vie, besoin thérapeutique non couvert, eu égard à la gravité de la pathologie), d'impact sur le système de soins, et d'impact sur les programmes et politiques de santé publique. Ces différents critères d'évaluation du Service attendu ou rendu de l'acte sont définis dans l'article R. 162-52-1 du Code de la sécurité sociale.

Ce rapport concerne l'évaluation de l'acte « Injection unilatérale ou bilatérale de toxine botulique dans les muscles oculomoteurs. » Cette évaluation a été demandée par l'UNCAM en raison de la nécessité d'une évaluation coordonnée de l'acte et du médicament ayant obtenu l'AMM en France.

CONTEXTE

I LE STRABISME

I.1 Notions préliminaires

Le strabisme est une déviation de l'axe visuel d'un œil par rapport à l'autre. Il est le plus souvent congénital. Rarement, il peut révéler une maladie oculaire, orbitaire ou cérébrale (1).

I.2 Classification des strabismes

L'étude des variations de l'angle de déviation en fonction de la position du regard permet de différencier le strabisme concomitant et le strabisme inconcomitant (ou non concomitant) (2,3). Les strabismes concomitants représentent 62 % à 74 % de l'ensemble des strabismes aux États-Unis (4).

Dans le strabisme concomitant, l'angle de déviation est le même dans toutes les déviations du regard. Chez le jeune enfant, l'ésotropie est la plus fréquente. L'enfant plus âgé peut également présenter une exotropie. Les exotropies sont 4 à 5 fois moins fréquentes que les ésotropies (5).

Chez les patients âgés, une déviation (le plus souvent exotropie) est possible dans un œil en cas de basse vision depuis plusieurs années.

La physiopathologie du strabisme concomitant n'est pas parfaitement définie. L'origine peut être :

- fonctionnelle, due à un dysfonctionnement de la coordination binoculaire ;

- organique (par exemple : paralysies supranucléaires).

Environ 50 % des cas de strabisme concomitant sont associés à des affections ophtalmologiques (rétinoblastome, cataracte congénitale, opacité du corps vitré, inflammation de la rétine, dystrophie rétinienne, malformation oculaire), à des maladies neurologiques (hypoxie périnatale ou hémorragie cérébrale, hypertension intracrânienne, gliome du nerf optique), à la trisomie 21 ou à des facteurs prénataux (intoxication par l'alcool, l'héroïne, la nicotine).

Il faut différencier :

- les strabismes à binocularité anormale, qui ne récupèreront jamais de vision binoculaire normale. Cette dernière résulte d'une fusion sensorielle (ou aptitude du cerveau à réunir deux images rétiniennes pour aboutir à une perception finale unique) et d'une vision stéréoscopique fine.

Le strabisme précoce ou congénital est un strabisme à binocularité anormale.

- des strabismes normosensoriels qui récupèreront une acuité visuelle et une vision binoculaire normales, à condition que le traitement soit assuré précocement.

On parle de strabisme inconcomitant lorsque l'angle de déviation se modifie dans les différentes directions du regard. La cause en est :

- une parésie. En cas de parésie (parésie ou paralysie du nerf oculomoteur III, IV ou VI), l'angle de déviation est le plus grand dans la direction d'action du muscle atteint,

c'est-à-dire dans la direction où le muscle atteint ne peut plus diriger l'œil. Il se développe une position de tête compensatrice. La tête est tournée dans la direction d'action du muscle parétique, afin que les yeux puissent être parallèles et que la vision stéréoscopique soit possible ;

- une contracture d'un muscle extraoculaire suite à un traumatisme, à une inflammation ou des modifications dégénératives ;

ou

- une anomalie orbitaire.

Aucune donnée, en France, sur la fréquence en fonction des causes n'a été trouvée.

II LA PARALYSIE OCULOMOTRICE

Ce chapitre a été écrit d'après Hullo, 1995 (6).

Six muscles oculomoteurs assurent les mouvements de chaque globe oculaire :
- les muscles droit interne, droit supérieur, droit inférieur, petit oblique innervés par le nerf oculaire commun (III) ;
- le muscle grand oblique innervé par le nerf pathétique (IV) ;
- le muscle droit externe innervé par le nerf moteur oculaire externe (VI).

Les paralysies oculomotrices se manifestent cliniquement par une diplopie, une fausse orientation (mauvaise localisation par le cerveau des objets perçus par l'œil dévié), une attitude compensatrice de la tête (torticolis), une déviation des axes visuels.

II.1 Les paralysies oculomotrices traumatiques

L'étiologie traumatique est la cause la plus fréquente des paralysies oculomotrices. La paralysie de la VIème paire crânienne est la plus fréquente des paralysies oculomotrices traumatiques.

- Fracture de la pointe du rocher
Après un traumatisme crânien, la paralysie de la VIème paire crânienne isolée et unilatérale est souvent caractéristique d'une fracture de la pointe du rocher. Elle peut être immédiate et définitive, par écrasement ou dilacération du nerf VI par une esquisse osseuse, ou retardée et transitoire, en cas de compression par déchirure du sinus pétreux inférieur et hématome. Dans ce cas, la régression complète de la paralysie apparaît le plus souvent en quelques semaines ou quelques mois.

- Fracture de la pointe des deux rochers
Il s'agit d'une paralysie bilatérale du nerf VI. La pointe du rocher vient s'écraser des deux côtés contre l'apophyse basilaire, au cours d'un écrasement latéral du crâne.

- Syndrome traumatique de la pointe du rocher par fracture du crâne irradiée au rocher.
Il associe une paralysie du nerf VI et une atteinte du nerf V, avec anesthésie dans le territoire des nerfs sus et sous-orbitaires, du nerf mentonnier, et une paralysie des muscles masticateurs. La fracture du rocher s'étend jusqu'au cavum de Meckel, lésant directement le ganglion de Gasser.

- Fracture oblique du rocher
Elle entraîne une paralysie du nerf VI et une paralysie faciale, le nerf VII étant lésé dans la pyramide pétreuse.
- Fracture irradiée du crâne

- Paralysies oculaires par contusion et commotion encéphaliques.
Un traumatisme crânien peut entraîner des lésions cérébrales plus ou moins importantes : l'œdème cérébral, l'hypertension intracrânienne, des hématomes peuvent provoquer une paralysie oculomotrice de la VIème paire crânienne.

II.2 Évolution de la paralysie traumatique de la VIème paire crânienne

L'évolution de la paralysie oculomotrice dépend de l'étiologie et des lésions préexistantes. Trois types évolutifs peuvent être observés :

- régression complète de la paralysie : le temps de régression est variable allant de quelques jours à 6 mois. C'est le cas du plus grand nombre de paralysies traumatiques ;

- régression partielle : la paralysie persiste plus ou moins complètement. Des modifications musculaires vont apparaître en un temps variable (contracture de l'antagoniste homolatéral, contracture du synergique opposé, hypoaction de l'antagoniste opposé) ;

- passage à la concomitance : si la paralysie régresse après l'installation des hyperactions secondaires, la déviation peut persister.

II.3 Examen clinique

Le diagnostic est facile à poser, car le muscle droit externe n'a qu'une seule action : l'abduction du globe.

La forme typique regroupe la diplopie homonyme, horizontale et maximale dans le regard à droite, l'attitude vicieuse de la tête, l'adduction de l'œil paralysée. À l'examen des mouvements oculaires, il existe une paralysie de l'abduction associée le plus souvent à des secousses nystagmiformes.

À l'examen sous écran, la déviation secondaire de l'œil sain est plus grande que la déviation primaire. À l'examen au verre rouge, la diplopie est horizontale, homonyme, maximale du côté paralysé. Le test de Hess-Lancaster montre la déficience de l'abduction de l'œil paralysé, l'hyperaction du droit interne du côté sain.

II.4 Traitement

Le traitement précoce a pour but de lutter contre l'apparition des hyperactions et des inhibitions secondaires.

- les occlusions : elles peuvent être la seule méthode thérapeutique antidiplopique en présence d'une paralysie oculomotrice très importante. Elle doit être réalisée de façon alternée. Les occlusions en secteur sont possibles.

- les prismes sont utiles pour supprimer la diplopie. Les prismes peuvent compenser totalement certaines déviations peu importantes ou apporter un confort visuel.

- la rééducation orthoptique va rééduquer le muscle parétique.

- la toxine botulique peut être proposée dans cette indication en phase précoce (dans les 3 premiers mois), l'injection dans le droit médial favorisant la récupération fonctionnelle et un meilleur confort de vie.

III ÉPIDÉMIOLOGIE

- *En France*

  Les prévalences connues en France proviennent des statistiques du Centre parisien de bilan de santé de l'enfant sur des populations non représentatives de la population générale (les enfants sont dépistés sur la base du volontariat des familles). Selon ces données, près de 2 % des enfants testés de 3,5 ans à 4,5 ans présentent un strabisme en 2000-2001. À 6 ans, ils sont près de 4 % à présenter un strabisme (et 5 % un trouble de la vision binoculaire) (7). Faute d'un traitement adapté, environ 2 enfants strabiques sur 3 deviennent amblyopes (8).

  La prévalence du strabisme est significativement augmentée chez les enfants de faible poids de naissance (7).

  Aucune donnée sur l'incidence du strabisme en France n'a été trouvée.

- *Aux États-Unis*

  Le strabisme affecte 4 % d'adultes environ (9). Les causes les plus fréquentes sont l'accident vasculaire cérébral, le diabète (1).

IV PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE ACTUELLE

L'âge de début du strabisme est, avec le traitement précoce, l'un des facteurs déterminants du pronostic fonctionnel. Plus un strabisme est précoce, plus les perturbations sensorielles sont profondes, l'enfant n'ayant pas encore acquis sa vision binoculaire. À l'inverse, plus l'alignement des yeux a été obtenu tôt, plus la coopération entre les deux yeux est satisfaisante à terme, et meilleure sera la vision. Plus un strabisme est tardif, plus le sujet peut espérer retrouver ou conserver une vision binoculaire (3).

IV.1 Le traitement orthoptique et optique

Il constitue généralement un temps de préparation au geste chirurgical. De plus, ce traitement médical est parfois suffisant pour obtenir un angle de déviation esthétiquement satisfaisant sans intervention chirurgicale.
Le rôle des orthoptistes est primordial dans le développement d'éléments de vision binoculaire (10).

- *La correction optique*

  Elle permet de réduire l'angle du strabisme, et de prévenir une éventuelle amblyopie. Elle fait appel aux verres simples, à double-foyer ou progressifs, aux prismes, à la sectorisation et aux pénalisations (cf. *glossaire*).

- *La rééducation orthoptique*

  Sa place doit être discutée en fonction de l'âge du patient et de son état sensoriel et moteur. Son but est d'augmenter l'amplitude de fusion (possibilité de superposer des images de chaque œil afin d'obtenir une seule image) essentiellement grâce à l'utilisation du synoptophore (cf. *glossaire*).

  Les techniques de travail dans l'espace font volontiers appel aux prismes.

IV.2 Le traitement chirurgical

Ce chapitre est rédigé à partir des données d'Espinasse-Berrod et Kerbouche (11), et de l'Expertise collective de l'Inserm sur le dépistage et la prise en charge des déficits visuels chez le jeune enfant (3).

La chirurgie du strabisme a pour but de corriger les déviations angulaires et leur variabilité. Son objectif est à la fois esthétique et fonctionnel.

- *Description technique*

Il existe un grand nombre de variantes techniques, dont l'utilisation dépend du type de strabisme.

Le bilan préopératoire comprend la mesure de l'acuité visuelle, un bilan moteur et un bilan sensoriel. Les interventions chirurgicales peuvent être uni ou bilatérales. L'ensemble des traitements chirurgicaux est modulé en fonction de la position des yeux sous anesthésie et du test d'élongation musculaire.

L'anesthésie générale est obligatoire chez l'enfant. Chez l'adulte, on pourra opter pour une anesthésie locorégionale ou générale.

Il n'y a pas de consensus quant à l'âge optimal de la chirurgie des strabismes (12).

L'intervention peut porter sur les muscles obliques inférieurs, supérieurs, droits :

- la chirurgie des muscles droits utilise les techniques d'affaiblissement, les techniques de renforcement ou les sutures ajustables ;

- la chirurgie du muscle oblique inférieur utilise les techniques d'affaiblissement ou de renforcement ;

- la chirurgie du muscle oblique supérieur utilise également les techniques d'affaiblissement ou de renforcement.

- Dans la prise en charge des ésotropies, une chirurgie symétrique de double recul des droits médiaux est proposée, éventuellement complétée par une double résection des droits latéraux, ou une chirurgie asymétrique associant une récession-résection de deux muscles sur le même œil, associée ou non à une chirurgie traitant les hyperkinésies.

- Dans les exotropies, sont proposés une double résection des deux droits médiaux (technique de référence) (12), un double recul des deux droits latéraux ou une chirurgie asymétrique.

- *Efficacité*

Deux essais contrôlés randomisés montrent que le traitement chirurgical peut aboutir à l'obtention de la rectitude visuelle (13,14). L'étude de Carruthers *et al.* (14), incluant 30 patients, a montré un taux de succès de 76,9 %, à 6 mois après chirurgie.

L'étude de Tejedor et Rodríguez (13) a inclus 55 patients déjà opérés pour strabisme convergent infantile. L'orthotropie (bon alignement des axes visuels) était recouvrée à 3 ans, pour 67,8 % des enfants réopérés par résection des muscles droits latéraux ou droits médiaux.

Le traitement chirurgical apparaît être le traitement de référence du strabisme, compte tenu de son efficacité sur les paramètres d'alignement (3).

- *Complications de l'acte chirurgical*

Elles sont d'ordre anesthésique ou technique (11) :

- Complications anesthésiques : vomissements postopératoires et hyperthermie maligne sont les complications classiques de l'anesthésie. En outre, la stimulation de la sphère oculaire peut provoquer un réflexe oculo-cardiaque (bradycardie vagale), et accroître ainsi les complications anesthésiques.

- Complications techniques :

- peropératoires : bradycardie, hémorragie périmusculaire, perte d'un muscle, point transfixiant ;
- complications postopératoires : infection modérée et cicatrisation sont habituelles. Les risques de cellulite, abcès sous-conjonctival, granulomes, ischémie du segment antérieur, diplopie postopératoire et anomalies palpébrales (rétraction de la paupière supérieure, rétraction de la paupière inférieure, rétrécissement de la fente palpébrale) ont été décrits.

IV.3 Traitement médical par injection de toxine botulique A

L'injection entraîne un affaiblissement du muscle injecté, et donc permet de réduire l'angle de déviation durablement, du fait du recouvrement de la coordination binoculaire, si celle-ci a déjà été acquise.

- *La toxine botulique*

Les toxines botuliques sont des neurotoxines bactériennes ayant une action paralysante. Elles sont produites par différentes espèces de *Clostridium*, bactéries anaérobies strictes et sporulées. La toxine se fixe sur des récepteurs spécifiques situés sur les terminaisons nerveuses de nerfs moteurs. Sa libération provoque un blocage de la libération du neuromédiateur (acétylcholine).

L'effet de la toxine botulique se manifeste par l'apparition d'une paralysie musculaire puissante. Celle-ci s'installe avec un délai de 1 à 7 jours, mais n'atteint son maximum qu'en 12 jours après épuisement de toutes les vésicules présynaptiques contenant de l'acétylcholine. Cet effet inhibiteur de la transmission neuromusculaire est transitoire. Il est d'autant plus réversible que la toxine botulique n'est responsable d'aucune lésion, tant au niveau de la fibre nerveuse afférente qu'au niveau de la fibre musculaire elle-même. Ainsi, la paralysie induite persiste en moyenne de 2 à 4 mois, mais sa durée varie en fonction de la dose injectée (15).

- *Indications*

Les premières études, concernant l'utilisation de la toxine botulique chez l'homme dans le traitement du strabisme ont été initiées à la fin des années 1970 (16). Depuis, une conférence de consensus du *National Institutes of Health* (NIH) a validé l'usage de la toxine botulique dans le strabisme aux États-Unis, comme alternative lorsque la chirurgie est impossible ou bien comme traitement adjuvant à la chirurgie (17). Un rapport d'experts a encore approuvé l'utilité de l'injection de toxine botulique dans le traitement du strabisme, au Royaume-Uni (18).

En France, deux spécialités de toxine botulique A sont commercialisées : Botox® et Dysport®.

L'AMM a été revue en France pour Botox® en 2000 (cf. dictionnaire *Vidal*) chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans, dans les indications suivantes :
- blépharospasme ;
- hémispasme facial ;
- torticolis spasmodique ;
- troubles de l'oculomotricité, dont le strabisme.

L'utilisation de la toxine botulique est indiquée (10,19) :

- lorsque l'angle du strabisme est trop faible pour réaliser une chirurgie ;
- lorsque le patient opte pour un traitement pharmaceutique préférentiellement à la chirurgie ;
- lorsqu'une chirurgie est contre-indiquée (par exemple : pathologie du segment antérieur) ;
- pour provoquer une parésie du muscle antagoniste lors de la phase aiguë d'une paralysie oculomotrice ;
- pour contrer le muscle antagoniste pendant une transposition chirurgicale ;
- pour traiter des sous- ou des surcorrections après chirurgie conventionnelle.

Aux États-Unis, Botox® a été approuvé par la *Food and Drug Administration* (FDA) en 1989 pour le strabisme (20).

Ce dossier ne traite de l'injection de toxine botulique A que dans le strabisme.

- *Conditions d'exécution*

  La Commission de la transparence (21) rappelle que, « conformément à l'AMM, l'injection doit être réalisée par un médecin spécialiste (neurologue, ophtalmologue ou ORL) ayant une bonne expérience de l'utilisation de la toxine botulique dans les indications prévues par l'AMM. […] L'utilisation est strictement intrahospitalière. »

- *Description technique dans l'indication du strabisme*

  L'injection est réalisée dans les muscles oculomoteurs. La toxine peut être généralement injectée sans anesthésie chez l'adulte, ce qui est inconcevable chez l'enfant. L'anesthésie générale ne doit pas modifier le signal électromyographique si ce mode de repérage du muscle est utilisé. En effet, les injections sont parfois effectuées après réalisation d'une boutonnière conjonctivale lorsque le muscle est facilement repérable. Dans tous les cas, il est essentiel de bien pénétrer dans le corps musculaire lui-même, dans la portion rétro-équatoriale du muscle (15 mm maximum) en arrière de son insertion sclérale, et d'y rester pendant toute la durée de l'injection. Le contrôle électromyographique est inutile, surtout dans la mesure où une boutonnière conjonctivale est pratiquée, et où l'injection est faite sous contrôle visuel.

  En fin d'injection, il faut veiller à ne pas retirer l'aiguille trop vite pour éviter que la toxine ne fuit le long du trajet de l'aiguille, et ne se diffuse aux structures tissulaires et musculaires voisines (10).

  Dose injectée, fréquence d'injection :

  Les quantités de toxine injectées dans le traitement médical des strabismes sont peu importantes, et varient en fonction de l'angle de déviation à corriger. Ces quantités sont exprimées en unités. Une unité correspond à la dose létale 50 (DL50) de toxine reconstituée, et injectée par voie intrapéritonéale chez la souris. Il n'y a pas de consensus quant à la dose optimale à injecter. Chez l'adulte, une dose de 2,5 unités à 10 unités par injection est habituelle. Chez l'enfant, cette dose est plus faible, habituellement réduite à 0,2 unités par kilo de poids. L'AMM de Botox® (cf. dictionnaire *Vidal*) recommande d'*utiliser les plus petites doses pour les faibles déviations et les doses plus fortes pour les déviations importantes*.

  En raison des faibles doses utilisées lors de chaque injection, la réduction de la déviation strabique finale peut être incomplète, même s'il existe volontiers une surcorrection initiale dans les jours qui suivent l'injection.

En cas de persistance d'un angle résiduel trop important, il est possible de répéter les injections jusqu'à obtention d'une déviation oculaire acceptable esthétiquement. Le seuil de 10 dioptries prismatiques est généralement admis pour décider d'une nouvelle injection. Ces réinjections s'avèrent nécessaires chez plus de 85 % des patients.

L'effet de l'injection n'est perceptible que 2 à 3 jours au minimum après injection (10).

V CONDITION ACTUELLE DE PRISE EN CHARGE EN FRANCE

L'acte a été identifié dans la version 2 (juillet 2005) de la CCAM (code : BJLB001). Il est pris en charge avec la mention « remboursement sous condition » facturation enfant de plus de 12 ans et adulte ; médecin spécialiste. Seul Botox® a obtenu l'AMM chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans. (cf. dictionnaire *Vidal*)

La toxine botulique A Botox® est prise en charge puisqu'elle est inscrite sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics pour une utilisation strictement intrahospitalière (21).

VI IDENTIFICATION DANS LES NOMENCLATURES ÉTRANGÈRES

L'acte a été identifié dans les nomenclatures américaine et québécoise *(tableau 1)*

Tableau 1. Comparaisons avec les nomenclatures étrangères.

Nomenclature	Code	Libellé
Américaine (CPT 2004)	67345	*Chemodenervation of extraocular muscle*
Australienne (MBS 2003)		Non identifié
Belge (2005)		Non identifié
Québécoise (2005)	9356	Injection unilatérale de toxine botulique dans les muscles extraoculaires ou le muscle orbiculaire, une ou plusieurs

MÉTHODE

La méthode proposée par la Haute Autorité de santé (cf. *annexe I*) pour évaluer le Service attendu ou rendu d'un acte est fondée sur :

1. l'analyse critique des données de la littérature scientifique ;
2. l'avis de professionnels réunis dans un groupe de travail.

I RECHERCHE DOCUMENTAIRE

I.1 Sources d'informations

Base de données bibliographiques :

- *Medline* (*National Library of Medicine*, États-Unis) ;
- *Pascal* (INIST, France) ;
- *Cochrane Library* (Royaume-Uni) ;
- *National guideline clearinghouse* (États-Unis) ;
- *HTA Database (International Network of Agencies for Health Technology Assessment - INAHTA).*

Autres sources :

- Sites Internet des sociétés savantes d'ophtalmologie ;
- Références bibliographiques citées dans les publications initialement identifiées.

I.2 Stratégie et résultats de la recherche

La stratégie de recherche est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus d'un thésaurus (descripteurs du MESH par exemple pour *Medline*), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres). Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs « ET » « OU » « SAUF ». Ils sont également combinés avec les termes descripteurs de type d'étude. Seules les publications en langue française et anglaise ont été analysées.

Le *tableau 2* présente la stratégie et les résultats de la recherche en termes de nombre de références obtenues par type d'étude et par sujet sur une période donnée. Dans ce tableau, lorsque le champ de recherche n'est pas indiqué, il s'agit du champ descripteur.

Tableau 2. Stratégie et résultats de la recherche documentaire.

	Type d'étude/Sujet Termes utilisés	Période de recherche	Nombre de réf.
Recommandations		01/1973 – 06/2005	75
Étape 1	guideline* OU practice guideline OU health planning guidelines OU guideline*/*titre* OU recommendation*/*titre* OU consensus development conference OU consensus development conference, NIH OU consensus conference/*titre* OU consensus statement/*titre*		
ET			
Étape 2	(strabismus* OU esotropia OU exotropia OU oculomotor muscles OU eye muscle) [titre, résumé, descripteur] OU (ocular muscle OU oculi muscle)[titre,résumé] OU (blepharospasm* OU hemifacial spasm* OU eyelid* OU eyelid disease*) [titre,résumé, descripteur] OU (eye* OU ocular*) [titre,résumé] OU (eye disease* OU eye) ET (dyston*[titre,résumé] OU (dystonia OU dystonic disorders))		
OU			
Étape 3	botulinum toxin*[titre,résumé] OU botulinum toxins OU bontoxilysin		
Méta-analyses, Revues systématiques		01/1973 – 06/2005	0
Étape 4	meta-analysis OU meta analysis OU metaanalys*/titre OU meta…analys*/*titre* OU systematic review OU systematic*...review*/*titre*		
ET			
Étape 5	botulinum toxin*[titre,résumé] OU (botulinum toxins OU bontoxilysin)[descripteur] ET (strabismus* OU esotropia OU exotropia OU oculomotor muscles OU eye muscle) [titre, résumé, descripteur] OU (ocular muscle OU oculi muscle)[titre,résumé]		
Revues générales		01/1973 – 06/2005	51
Étape 6	review literature OU literature review OU review…effectiveness/*titre*		
ET **Étape 5**			
Essais contrôlés randomisés		01/1973 – 06/2005	7
Étape 7	controlled clinical trial* OU randomized controlled trial* OU single-blind method* OU single blind procedure* OU double-blind method* OU double blind procedure* OU random allocation* OU randomization* OU random*/*titre* OU versus/*titre* OU compar*/*titre*		
ET **Étape 5**			
Études de cohortes		01/1973 – 06/2005	24
Étape 8	cohort…stud*/*titre* OU cohort studies OU cohort analysis OU longitudinal stud* OU follow-up studies OU follow up		
ET **Étape 5**			
Études de cas		01/1973 – 06/2005	24
Étape 9	*case…stud**/titre, résumé OU *case…report**/titre, résumé OU *case report* OU *case study* OU *case reports*/type de publication		
ET **Étape 5**			
Autres traitements que la toxine – Tous types de documents		01/1973 – 06/2005	11
Étape 10 **SAUF** **Étape 5**	strabismus/therapy OU strabismus/rehabilitation OU strabismus/surgery		
Données épidémiologiques		01/1973 – 06/2005	36
Étape 11	strabismus/epidemiology[descripteur] OU (strabismus OU exotropia OU esotropia) [titre,résumé,descripteur] ET (Epidemiol*[titre] OU (incidence OU prevalence) [titre,résumé,descripteur])		

ANALYSE CRITIQUE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

I ARTICLES ANALYSÉS

Une revue systématique (12), deux études comparatives randomisées de niveau II (13,14) et 8 séries de cas (19,22-28) ont été analysées (cf. *tableaux 3 et 4*).

II EFFICACITÉ DE L'ACTE

Indications
Les indications retrouvées dans les publications étaient le strabisme (14,24-26), la paralysie oculomotrice (19,22,23,27,28), la sous- ou surcorrection chirurgicale (13) (cf. *tableaux 3 et 4*).

Critères de jugement
Les critères de jugements étaient (cf. *tableaux 3 et 4*) :

- le recouvrement d'un alignement inférieur à 8 Prismes-dioptries (PD) (13) ou 10 PD (14,26) selon les études ;
- les paramètres sensoriels de recouvrement d'une vision binoculaire (paramètres stéréovisuels) (13,25) ;
- la déviation résiduelle (27).

III RÉSULTATS DU TRAITEMENT DU STRABISME PAR INJECTION DE TOXINE BOTULIQUE

- *Revue systématique*

  L'objectif de la revue systématique de la *Cochrane Collaboration* (12) était d'évaluer l'efficacité de la toxine botulique A comparativement aux différentes techniques chirurgicales pour le traitement du strabisme convergent infantile, et d'en déterminer l'âge de traitement optimal. La période de recherche s'étendait de 1966 à juillet 2004.

  Les enfants ayant eu un traitement antérieur (chirurgical ou non chirurgical) pour le strabisme étaient exclus des essais.

  Les critères de jugement étaient :

  - le recouvrement d'un alignement inférieur à 10 DP à 6 mois ;

  et

  - les paramètres sensoriels de recouvrement d'une vision binoculaire (tous les tests étaient pris en compte, mais avec une graduation suivant le test. Le *gold standard* était le paramètre stéréovisuel).

  Au total, sur une sélection de 280 études, aucun essai n'a pu être inclus dans la revue du fait de critères inappropriés (population, critères de jugement) ne permettant pas d'évaluer l'efficacité de la toxine botulique *versus* chirurgie.

  Pour les essais cliniques et les séries de cas, les résultats sont présentés par type de publication dans les *tableaux 5 et 6*.

- *Essais cliniques comparatifs*

  Seuls deux essais cliniques randomisés comparatifs ont été identifiés, incluant des populations différentes : des adultes pour Carruthers *et al.* (14), et des patients déjà opérés pour strabisme convergent décelé avant l'âge de 6 mois pour Tejedor et Rodríguez (13).

  Carruthers *et al.* (14), incluant 30 patients, ont montré un taux de succès de 76,9 % à 6 mois après chirurgie *versus* 29,4 % après injection de toxine botulique. La différence était significative ($p < 0,03$) en faveur de la chirurgie.

  Tejedor et Rodríguez (13) ont inclus 55 patients suivis pendant 3 ans. L'orthotropie (bon alignement des axes visuels) était recouvrée pour 59,2 % des patients sous toxine botulique *versus* 67,8 % pour le groupe réopéré par résection des muscles droits latéraux ou droits médiaux. La différence n'était pas significative entre les deux groupes ($p = 0,72$) (*tableaux 5 et 6*).

  Au total, seules deux études comparatives randomisées avec défauts méthodologiques montrent d'une part, une efficacité supérieure de la chirurgie chez l'adulte, et d'autre part une efficacité non statistiquement différente entre l'injection de toxine botulique A et la réintervention chez les patients strabiques déjà traités par chirurgie. En aucun cas, la toxine botulique A n'a révélé une efficacité supérieure à la chirurgie.

- *Séries de cas*

  Cinq séries de cas, incluant 696 patients, de 1989 à 1998, révèlent des résultats contradictoires.

  Scott *et al.* (26) ont rapporté les résultats de l'injection de toxine botulique sur 362 enfants âgés de 2 mois à 12 ans, tout type de strabisme confondu. Soixante et un pour-cent des patients injectés ont obtenu un résultat satisfaisant.

  McNeer *et al.* (24) ont obtenu 100 % de résultats satisfaisants : 27 patients sont passés d'un angle moyen de déviation de 43 +/- 12 PD à 1 +/- 2 PD après injection, et 30 patients sont passés d'un angle moyen de déviation de 31 +/- 12 PD à 2 +/- 3 PD après injection.

  Lennerstand *et al.* (19) ont obtenu une diminution de l'alignement de 10,5 dioptries en moyenne à 6 mois de suivi chez 112 patients, tout type de strabisme confondu.

  Au total, ces trois études de niveau IV montrent une efficacité de la toxine botulique A dans le strabisme de 61 à 100 %, avec une médiane de 100 %.

  Ing (25), suivant 12 patients, n'a montré une efficacité que pour 50 % (6/12) de l'effectif traité par la toxine botulique A à 3 ans de suivi.

  Biglan *et al.* (27), incluant 153 patients, ont trouvé une déviation résiduelle de 70,9 % pour les 12 patients atteints de strabisme concomitant infantile, de 43,7 % pour les patients atteints de paralysie du VI, de 75,5 % pour les exotropies. Il n'y avait cependant pas de seuil définissant l'orthotropie. Le seuil déterminant l'orthotropie n'a pas été renseigné (*tableaux 5 et 6*).

  Ces deux dernières études, compte tenu de leurs limites méthodologiques, ne permettent pas de conclure quant à l'efficacité de la toxine botulique A dans le strabisme.

III.1 Efficacité à long terme

La diminution de l'efficacité à long terme peut être liée à la production d'anticorps contre la toxine, et ce d'autant plus que les doses sont fortes (10). Aucune étude de niveau de preuve élevé évaluant l'efficacité de la toxine botulique à long terme n'a été trouvée.

III.2 Conclusion

L'analyse de la littérature de haut niveau de preuve ne permet pas de conclure quant à l'efficacité de l'injection de la toxine botulique A dans le traitement du strabisme. La chirurgie aurait de meilleurs résultats que l'injection de toxine botulique chez l'adulte.

IV RÉSULTATS DU TRAITEMENT DE LA PARALYSIE OCULOMOTRICE PAR INJECTION DE TOXINE BOTULIQUE

Une étude prospective multicentrique de niveau IV (23) a inclus 84 patients enrôlés pendant deux ans par 46 investigateurs. Les patients étaient tous atteints de paralysie traumatique aiguë de la VIème paire crânienne. Le groupe traité par toxine botulique A était traité dans les trois mois suivant le traumatisme. Le critère d'efficacité était l'angle de déviation résiduel mesuré à moins de 10 PD et l'absence de diplopie. Soixante-deux patients ont reçu un traitement conservateur, et 22 ont été traités par toxine botulique. La guérison a été obtenue pour 16 patients traités par toxine botulique (73 %), et pour 44 des 62 patients traités par traitement conservateur (71 %). Comparé au groupe avec abstention thérapeutique, le risque relatif pour le groupe traité par toxine botulique était de 1,03 [0,73-1,39]. Le risque relatif était inchangé après ajustement sur la sévérité de l'abduction, sur le délai entre le traumatisme et le premier examen. Après ajustement sur la sévérité de la paralysie, la latéralité et l'ancienneté de la paralysie, le risque relatif ajusté était de 1,14 [0,70-1,35].

Une étude rétrospective de niveau IV (22) a inclus 33 patients sur un suivi de 10 ans. Les patients étaient tous atteints de paralysie traumatique aiguë du VI. Le groupe traité par toxine botulique A était traité dans les trois mois suivant le traumatisme. Le critère d'efficacité était un angle de déviation résiduel à 2 semaines, 1, 3 et 6 mois inférieur à 10 PD après le traumatisme et l'absence de diplopie. Soixante-quatre virgule trois pour-cent des patients traités par injection de toxine botulique ont été guéris (9/14) *versus* 26,3 % pour le traitement conservateur (5/19). Le groupe traité par injection de toxine botulique avait de meilleurs résultats que celui traité par abstention thérapeutique (p = 0,028).

Une série de cas (28) a suivi 22 patients âgés de 1 à 78 ans atteints de paralysie chronique de la VIème paire crânienne traités par injection de toxine botulique. Les critères d'efficacité étaient le recouvrement d'une vision binoculaire et une inclinaison de la tête inférieure à 5 % ou une réduction de l'angle de déviation d'au moins 50 %. À 6 mois, 41 % des patients ont eu un résultat satisfaisant sur l'alignement après injection de toxine botulique, et 32 % ont retrouvé une vision binoculaire.

Conclusion : les études de niveau IV, totalisant 117 patients, montraient une efficacité de la toxine botulique supérieure ou égale à celle de l'abstention thérapeutique dans le traitement des paralysies aiguës traumatiques du VI (cf. *tableaux 5 et 6*).

Tableau 3. Description des essais cliniques analysés.

Auteurs, année Pays	Type d'étude Niveau de preuve	Critique méthodologique	Objectif	Effectif (âge)	Indication	Modalités d'injection	Critères de jugement	Durée de suivi	Dose moyenne reçue Nombre d'injections	Fréquence des injections
Tejedor et Rodríguez, 1999 (13) Espagne	Comparative randomisée IV	Pas de calcul du nombre de sujets nécessaires. Hypothèse de départ NR	Efficacité et sécurité de la toxine botulique *versus* réintervention (résection bilatérale des muscles droits latéraux) après échec de la chirurgie	55 [28 réopérés-27 toxine botulique] (NR*)	Strabisme convergent diagnostiqué avant l'âge de 6 mois déjà opéré avec sur ou sous-correction résiduelle	Injection sous anesthésie générale ou locale, avec guidage électromyographique	-Résultat satisfaisant : tropie résiduelle < 8 DP[¥] mesurée par test de l'écran et prisme -Fusion (test de Worth) -Test de vision stéréoscopique	3 ans	3 à 12,5 UI NR	NR
Carruthers *et al.,* 1990 (14) Canada	Comparative simple aveugle randomisée IV	Pas de calcul du nombre de sujets nécessaires. Hypothèse de départ NR	Efficacité de la toxine botulique *versus* chirurgie (sutures ajustables)	30 [17 toxine botulique-13 opérés] (âge ≥ 16 ans)	Adultes atteints de strabisme tout type confondu	Injection de toxine sous anesthésie locale, avec guidage électromyographique	-Résultat satisfaisant : tropie résiduelle < 10 DP[¥] mesurée par test de l'écran ou test de Krimsky et prisme	6 mois	5 UI Non chiffré, fonction de l'état clinique du patient : 1 à 4 injections	Si après 6 semaines de traitement, le résultat n'était pas satisfaisant, une autre injection était réalisée

*NR : Non renseigné ; [¥] DP : Dioptries prismatiques.

Tableau 4. Description des séries de cas analysées.

Auteurs, année Pays	Type d'étude Niveau de preuve	Objectif	Effectif (âge)	Indication	Modalités d'injection	Critères de jugement	Durée de suivi	Dose moyenne reçue Nombre d'injections	Fréquence des injections
Hung *et al.,* 2005 (22) Chine	Comparative (toxine *versus* traitement conservateur) IV	Efficacité de la toxine botulique	33 [19 traitement conservateur/ 14 injection de toxine botulique A] (âge moyen 44 ans [19-59 ans])	Paralysie du VI aiguë traumatique	NR	-absence de diplopie -angle de déviation résiduel inférieur à 10 DP	6 mois	5-10 UI par injection 1 à 4 injections	NR
Holmes *et al.,* 2000 (23) États-Unis	Comparative (toxine *vs* traitement conservateur) IV	Efficacité de la toxine botulique	84 (âge médian 20 ans [2-79])	Paralysie aiguë du VI causée par traumatisme crânien	NR	-absence de diplopie -tropie résiduelle < 10 DP[¥]	6 mois	5 UI (2,5-10) par injection De 1 à 3	NR
Lennerstrand *et al.,* 1998 (19) Suède	Non comparative IV	Efficacité et sécurité de la toxine botulique	112 (5-60 ans)	Strabisme et paralysie oculomotrice	Injection des muscles droits médiaux et latéraux et obliques inférieurs ou supérieurs suivant les indications sous monitorage électromyographique, anesthésie locale	Amélioration de l'alignement (en DP)	6 mois	2-11 UI pour la 1ère injection Fonction de la réponse à la 1ère injection	NR

Tableau 4. (suite). Description des séries de cas analysées.

Auteurs, année Pays	Type d'étude Niveau de preuve	Objectif	Effectif (âge)	Indication	Modalités d'injection	Critères de jugement	Durée de suivi	Dose moyenne reçue Nombre d'injections	Fréquence des injections
Repka *et al.,* 1994 (28) États-Unis	Non comparative IV	Efficacité de la toxine botulique	22 (1-78 ans)	Paralysie complète ou partielle chronique (évoluant depuis au moins 5 mois) du VI causée par traumatisme, infection, inflammation, compression nerveuse, congénitale, ischémique ou idiopathique	Injection intramusculaire du muscle droit interne antagoniste sous anesthésie locale	-Vision binoculaire et inclinaison de la tête de moins de 5° ou -réduction de l'angle de déviation d'au moins 50 %	6 mois	4,1 UI (2,5-7,5) moyenne : 1,7 injections par patient	NR
McNeer *et al.,* 1994 (24) États-Unis	Non comparative IV	Efficacité et sécurité de la toxine botulique	57 (4-50 mois)	Strabisme convergent	Injection bilatérale de toxine dans le muscle droit interne au bloc opératoire sous-monitorage électromyographique et anesthésie générale	Amélioration de l'alignement par test de l'écran	12 à 24 mois	2,5 UI pour la 1ère injection 1 à 4 injections	Si une déviation de plus de 10 DP survenait pendant plus de 4 semaines, une réinjection était réalisée
Ing, 1992 (25) États-Unis	Comparative IV	Efficacité et sécurité de la toxine botulique, comparative-ment à la chirurgie	12 (4-7 ans)	Strabisme convergent congénital	NR	Tropie résiduelle < 10 DP¥ (test de l'écran)	3 ans	NR 2 à 4 injections	NR
Scott *et al.,* 1990 (26) États-Unis	Non comparative IV	Efficacité et sécurité de la toxine botulique	362 (2 mois-12 ans)	Strabisme infantile tout type confondu	Injection intramusculaire sous anesthésie locale	Tropie résiduelle < 10 DP¥ (test de l'écran ou reflet cornéen)	6 à 26 mois	Dose initiale : 1 à 2,5 UI pour la 1ère injection Moyenne : 1,7 injection	NR
Biglan *et al.,* 1989 (27) États-Unis	Non comparative IV	Efficacité et sécurité de la toxine botulique	153 (NR)	Strabisme tout type confondu	Injection intramusculaire avec guidage électromyographique. Anesthésie locale pour les adultes, anesthésie générale pour les enfants	Amplitude de la déviation résiduelle	6 mois	NR NR	NR

Tableau 5. Résultats des essais cliniques analysés.

Auteurs, année Pays	Effectif	Critères de jugement	Durée de suivi	Résultats
Tejedor et Rodríguez, 1999 (13) Espagne	55	-Résultat satisfaisant : tropie résiduelle < 8 DP[¥] mesurée par test de l'écran et prisme -Fusion (test de Worth) -Test de vision stéréoscopique	3 ans	- Orthotropie : groupe réopéré : 67,8 %/groupe toxine botulique : 59,2 % (p = 0,72) - Fusion : groupe réopéré : 60,71 %/groupe toxine botulique 51,85 % (p = 0,71) - Vision stéréoscopique : groupe réopéré : 46,42 %/groupe toxine botulique : 40,74 % (p = 0,9)
Carruthers *et al.,* 1990 (14) Canada	30	-résultat satisfaisant : tropie résiduelle < 10 DP[¥] mesurée par test de l'écran ou test de Krimsky et prisme	6 mois	- 76,9 % de succès après chirurgie *versus* 29,4 % pour la toxine botulique (p < 0,03)

Tableau 6. Résultats des études de cas analysées.

Auteurs, année Pays	Effectif	Critères de jugement	Durée de suivi	Résultats
Hung *et al.,* 2005 (22) Chine	33	- absence de diplopie - angle de déviation résiduel inférieur à 10 DP[¥]	6 mois	Taux de succès de 9/14 pour le groupe toxine botulique Taux de succès de 5/19 pour le groupe conservateur P = 0,028
Holmes *et al.,* 2000 (23) États-Unis	84	- absence de diplopie - tropie résiduelle < 10 DP[¥]	6 mois	- recouvrement pour 73 % des patients traités par toxine botulique A/71 % des patients sous traitement conservateur (RR** ajusté sur sévérité, latéralité et ancienneté de la paralysie : 1,14[0,70-1,35]
Lennerstrand *et al.,* 1998 (19)	112	Amélioration de l'alignement (en DP[¥])	6 mois	- Diminution de 10,5 dioptries en moyenne
Repka *et al.,* 1994 (28) États-Unis	22	- vision binoculaire et inclinaison de la tête de moins de 5° ou - réduction de l'angle de déviation d'au moins 50 %	6 mois	9 patients (41 %) ont eu un résultat satisfaisant sur l'alignement après traitement 7 (32 %) ont recouvré une vision binoculaire
McNeer *et al.,* 1994 (24) États-Unis	57	Amélioration de l'alignement par test de l'écran	12 à 24 mois	- 27 patients traités avant 12 mois sont passés en moyenne de 43 +/- 12 à 1 +/- 2 dioptries de déviation après injection 16 patients ont bénéficié de plusieurs injections - 30 patients traités après 12 mois sont passés en moyenne de 31 +/- 12 à 2 +/- 3 dioptries de déviation après injection

Tableau 6. (suite) Résultats des études de cas analysées.

Auteurs, année Pays)	Effectif	Critères de jugement	Durée de suivi	Résultats
Ing, 1992 (25) États-Unis	12	Tropie résiduelle < 10 DP¥ (test de l'écran)	3 ans	- efficacité pour 50 % des patients - durée moyenne d'efficacité : 5 mois (1-18 mois)
Scott *et al.,* 1990 (26) États-Unis	362	Tropie résiduelle < 10 DP¥ (test de l'écran ou reflet cornéen)	6 à 26 mois	61 % tout strabisme confondu avec une moyenne de 1,7 injections par patient 66 % des patients atteints d'ésotropie 45 % des patients atteints d'exotropie Les petites déviations (10-20 dioptries) étaient plus fréquemment corrigées (73 %) que les grandes déviations (20-110 dioptries, 54 %) Les résultats d'alignement sont meilleurs à la seconde injection (62 %) qu'à la première (35 %)
Biglan *et al.,* 1989 (27) États-Unis	153	Amplitude de la déviation résiduelle	Au moins 6 mois	- déviation résiduelle de 70,9 % pour les 12 patients atteints de strabisme concomitant infantile - déviation résiduelle de 43,7 % pour les patients atteints de paralysie du VI - déviation résiduelle de 75,5 % pour les exotropies

**RR : Risque relatif.

V SÉCURITÉ

Les complications sont liées aux effets systémiques de la toxine botulique A (exceptionnels) (10) ou au geste d'injection lui-même.

Dans une méta-analyse incluant 36 essais contrôlés randomisés (totalisant 1 425 patients, toutes indications confondues) de 1966 à 2003, des effets indésirables sont survenus chez 25 % [356] des patients du groupe toxine botulique contre 15 % [214] dans le groupe placebo (injection de sérum physiologique). La différence était significative ($p < 0,0001$). La toxine botulique serait responsable par elle-même de 10 % d'effets indésirables (29).

V.1 Les complications systémiques

Un cas de choc anaphylactique (30) et un cas d'éruption psoriasiforme (31) ont été rapportés.

V.2 Les complications locales ou liées aux effets du geste lui-même

Les complications suivantes, citées par ordre décroissant de fréquence dans l'indication du strabisme ont été recensées (6 études totalisant 723 patients) :

- ptôsis, décrit dans toutes les études analysées, d'une fréquence allant de 8 % (19) à 66,6 % (25) selon les séries ;
- contracture du muscle oblique inférieur (36 %) 18/50 (24) ;
- déviation verticale transitoire dans 10 % des cas (19) à 28 % des cas (24) ;
- hypertropie (15,6 %) (27) ;
- sensation de chaleur (3,9 %) (27) ;
- hémorragies conjonctivales (3,2 %) (27) ;
- céphalée (0,6 %) (27) ;
- perforations du globe oculaire (0,6 %) (27) ;
- vision trouble (0,6 %) (27) ;
- baisse de la vue (0,6 %) (27).

VI PLACE DE L'ACTE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Le plus souvent, le traitement optique et orthoptique constitue un temps de préparation au geste chirurgical assurant un meilleur résultat sensoriel et moteur.

Conformément à l'avis donné par la Commission de la transparence le 7 septembre 1994 (21), « dans le strabisme, les alternatives chirurgicales qui donnent des résultats définitifs doivent être préférées lorsque cela est possible, compte tenu de la difficulté technique d'utilisation de la toxine dans cette indication et des effets indésirables particulièrement graves qui peuvent en découler[…] » *;* la chirurgie est proposée d'usage, comme traitement de première intention dans le strabisme (10).

Selon les données de la littérature, de faible niveau de preuve, le traitement chirurgical apparaît être le traitement de première intention, mais la toxine botulique se présente comme traitement adjuvant de la chirurgie (19).

VII IMPACT SUR LA MORBI-MORTALITÉ ET LA QUALITÉ DE VIE

Le strabisme entraîne une interaction binoculaire anormale, et l'œil dévié peut devenir amblyope, car l'image qui provient de lui est neutralisée par le cerveau (32).

Les strabismes ont un impact sur la qualité de vie des patients (3), notamment :

- ils sont la cause de troubles sensoriels en tout ou partie curables, en fonction de la précocité du traitement. Ces troubles sont l'amblyopie, les anomalies de la vision stéréoscopique et plus rarement la diplopie (33) ;
- ils sont la cause d'anomalies de position de la tête ou torticolis oculaires qui vont retentir à long terme sur l'ensemble de la posture ;
- les strabismes et leur traitement sont responsables de perturbations psychologiques chez l'enfant et ses parents, du fait de préjudices esthétique et fonctionnel qu'ils entraînent.

Aucune étude évaluant l'impact du traitement par injection de toxine botulique A sur la morbi-mortalité ni sur la qualité de vie n'a été identifiée.

AVIS DU GROUPE DE TRAVAIL

I AVIS PRÉALABLE DU GROUPE DE TRAVAIL AVANT RÉUNION

Selon les réponses préalables à la réunion des treize membres du groupe de travail (GT) :

- les indications principales étaient le strabisme (n = 10) et la paralysie oculomotrice (n = 7) ;
- la technique alternative était la chirurgie (n = 9) ;
- l'injection de toxine botulique dans les muscles oculomoteurs était le traitement de première intention dans le strabisme avant l'âge de 18 mois et à la phase aiguë de la paralysie du VI (n = 6).

II DISCUSSION LORS DE LA RÉUNION

L'injection de toxine botulique dans les muscles oculomoteurs est un traitement symptomatique. Les membres du GT ont été invités à traiter les points suivants concernant cet acte :

- indications ;
- modalités de traitement ;
- efficacité ;
- sécurité ;
- population-cible ;
- conditions d'exécution ;
- demande d'études complémentaires ;
- demande de réévaluation.

Indications

Les indications de l'injection de toxine botulique dans les muscles oculomoteurs ont été abordées par le GT, en même temps que l'intérêt de l'acte par indication en comparaison avec les techniques alternatives :

1) dans le strabisme de l'enfant, avant l'âge de la scolarité : *Le recrutement des* enfants strabiques doit se faire lors du bilan du 9ème mois, selon les recommandations de l'Anaes d'octobre 2002 (32) :

*l'injection est réalisée dans un but thérapeutique en seconde intention après le traitement optique et orthoptique (verres, occlusion), qui est toujours la première étape de la prise en charge. Si au-delà de 2 mois de traitement médical, le strabisme persiste (angle de déviation > 20 dioptries), l'injection de toxine botulique est proposée. Les experts se sont prononcés en faveur d'une indication chez l'enfant de moins de 2 ans, car cela permet d'éviter une chirurgie verticale dans 1 cas sur 2, et de préserver une vision binoculaire. L'âge de la chirurgie se situe habituellement au-delà de 3 ans ;

*parallèlement au but thérapeutique, l'injection peut apporter un élément diagnostique, une non-réponse à la toxine suggère des élongations musculaires diminuées, et permet de venir à une prise en charge chirurgicale plus précoce. Elle peut aussi révéler un strabisme divergent précoce. Au bout de 2 injections, si la toxine botulique n'a pas d'effet, la chirurgie est indiquée plus précocement.

Les injections doivent être réalisées avant l'âge de 2 ans, car au-delà, l'efficacité est moindre, et les complications liées au geste sont incompatibles avec la scolarité (ptôsis, variabilité de l'angle, divergence, etc.). Ces complications sont transitoires. Il s'agit d'un passage obligatoire en strabisme divergent par impotence des muscles droits médiaux, dans lesquels a été réalisée l'injection, et parfois d'un ptôsis résultant de la diffusion du produit au muscle releveur de la paupière supérieure. Les parents doivent être informés de ces complications.

Les experts du GT ont rappelé que les libellés ne comprennent pas de restriction d'âge dans les nomenclatures américaine et canadienne concernant cet acte.

2) paralysies oculomotrices :

Elles peuvent être liées à une atteinte du VI (d'origine traumatique le plus souvent, mais aussi ischémique, inflammatoire). L'injection de toxine botulique est réalisée à la phase aiguë. L'injection de toxine botulique est alors le traitement de 1ère intention, elle permet d'attendre la récupération spontanée (80 à 85 % des cas régressent en un an). L'injection de toxine évite la diplopie dans le regard de face, le torticolis antidiplopique et la contracture du muscle droit médial dans lequel elle est injectée ;

*à la phase aiguë en attente de la récupération, à partir du 2ème mois ; l'injection peut être répétée en attendant la chirurgie qui est faite après un an d'évolution (2 à 3 injections) ;

*en cas de déviation résiduelle après récupération partielle de la paralysie ;

*en complément de la chirurgie dans les déviations importantes persistantes à 1 an.

3) indications résiduelles :

*dans l'amblyopie motrice, où la toxine botulique est un adjuvant au traitement médical ;

*dans les strabismes de l'adulte où la toxine botulique est utile comme test diagnostique (avis d'un seul expert) pour évaluer le risque de diplopie postopératoire.

- dans la myopathie thyroïdienne récente, la déviation oculaire est mécanique (fibrose), et la chirurgie est le traitement de choix. La toxine botulique n'a pas d'intérêt dans cette indication.

Modalités de traitement

- En cas de strabisme, l'injection est réalisée avant l'âge de 2 ans.

- En cas de paralysie oculomotrice, l'injection est débutée au 2ème mois, à raison de 3 injections de toxine botulique/an avant la chirurgie.

Efficacité

D'après les experts du GT, l'efficacité est jugée sur le critère « obtention de l'orthotropie ».

L'efficacité dans les autres indications a été abordée brièvement. Le GT a conclu qu'en cas de déviation résiduelle après récupération de la paralysie, la toxine était efficace, et évitait la chirurgie ; dans les paralysies, lorsque l'angle de déviation est important, la toxine est efficace, utilisée en complément de la chirurgie.

Sécurité

Le réflexe oculo-cardiaque, complication de l'anesthésie est marginale sans intubation. Pour les complications liées au geste, le GT rapporte le ptôsis, transitoire, dont la fréquence est inférieure à 10 %, les hémorragies sous-conjonctivales, marginales, liées à l'abord chirurgical.

La perforation du globe oculaire, liée à un problème technique, lorsque l'injection est réalisée sans contrôle visuel est une complication exceptionnelle.

La déviation verticale transitoire ou hypertropie décrite dans la littérature, correspond à une comorbidité.

Population-cible

La population-cible est difficile à estimer. Les membres du GT sont d'accord avec les données de la littérature : la prévalence du strabisme à l'âge de 6 ans s'élève à 4 %. Environ 80 % des strabismes apparaissent avant l'âge de 2 ans.

Selon le GT, la population-cible est constituée des enfants strabiques non encore scolarisés, dont les parents seraient compliants au traitement (les aspects fonctionnels prévalent sur les aspects esthétiques). L'angle de déviation doit être au moins supérieur à 20 dioptries.

La paralysie oculomotrice est une maladie marginale, dont les données épidémiologiques ne sont pas disponibles.

Conditions d'exécution

- Seul Botox® est utilisé dans le strabisme et les paralysies oculomotrices. Une formation spécifique est indispensable auprès d'un spécialiste expérimenté en milieu chirurgical public/privé (10 centres au maximum en France : Toulouse, Bordeaux, Lyon, Strasbourg, Paris, Nantes, Montpellier, Nancy, Marseille) d'au moins un an.

En pratique, tous les spécialistes sont autorisés à pratiquer cet acte, mais le GT conclut que seuls les ophtalmologues, et plus précisément les strabologues le réalisent. Il existe un DU de strabologie à Nantes (durée 1 an).

- L'acte est réalisé sous microscope, au bloc opératoire.

-Chez l'enfant, l'acte doit être réalisé sous anesthésie générale avec masque laryngé ou intubation. Chez l'adulte, l'acte est réalisé sous anesthésie locale ou générale.

En cas de déviation importante, on utilise la sédation analgésique (pour pouvoir saisir le tendon). Le GT signale que le contrôle électromyographique n'est plus réalisé.

- La compliance des parents est une condition indispensable à l'injection de toxine botulique dans le strabisme, car le bénéfice fonctionnel prévaut sur les aspects esthétiques.

- Les doses injectées sont de 2 à 5 UI de Botox® par muscle chez l'enfant, et de 2 à 7,5 UI (pouvant aller jusqu'à 10 UI) par muscle chez l'adulte.

Demande d'études complémentaires

Les experts s'accordent pour dire que le recueil de données par indication serait souhaitable, avec un intérêt renforcé pour le strabisme avant l'âge de 2 ans.

Dans les paralysies oculomotrices, une étude multicentrique a déjà été réalisée.

Un membre du GT signale que le Dr B. ROUSSAT réalise actuellement une étude sur l'injection de toxine botulique dans le strabisme infantile, selon un protocole de type Loi Huriet (Hôpital Quinze-Vingts).

Le fait qu'il n'y ait pas d'AMM dans l'indication « strabisme avant 2 ans » paraît être contradictoire avec la réalité des pratiques, cela s'explique par une difficulté des laboratoires pharmaceutiques à mettre en place des essais cliniques en pédiatrie (grandes contraintes pour peu d'impact économique compte tenu de la taille relativement réduite de la population-cible).

Demande de réévaluation

Aucune réévaluation n'a été demandée par les experts pour cet acte.

III CONCLUSIONS DU GT

Le strabisme est une maladie fréquente, la prévalence du strabisme à l'âge de 6 ans s'élève à 4 %. Environ 80 % des strabismes apparaissent avant l'âge de 2 ans.

Le recrutement des enfants strabiques doit se faire lors du bilan du 9ème mois selon les recommandations de l'Anaes d'octobre 2002 (32).

Les indications du traitement par injection de toxine botulique dans les muscles oculomoteurs sont :

1/Le strabisme :

- le strabisme de l'enfant avant l'âge de la scolarité, dans un but thérapeutique permettant d'éviter la chirurgie dans 50 % des cas ;
- le strabisme de l'enfant dans un but diagnostic (détection d'élongations musculaires diminuées, révélation d'un strabisme divergent), permettant de réaliser la chirurgie plus précocement.

En raison des effets secondaires, l'injection de toxine botulique dans les muscles oculomoteurs n'a pas d'intérêt dans le strabisme après l'âge de début de la scolarité.

2/Les paralysies oculomotrices :

- la paralysie oculomotrice du VI (essentiellement d'origine traumatique), à la phase aiguë en attente de la récupération spontanée ;
- les déviations résiduelles après récupération de la paralysie ;
- lorsque l'angle est important en traitement adjuvant peropératoire de la chirurgie.

Efficacité :

L'obtention de l'orthotropie après injection de toxine botulique dans les muscles oculomoteurs s'élève à 80 % avant l'âge de 2 ans, pour le strabisme ; elle est supérieure pour l'ésotropie par rapport à l'exotropie.

Sécurité :

Le ptôsis, transitoire, constitue la complication la plus fréquente (fréquence inférieure à 10 %).

Les conditions d'exécution définies par le GT :

- Seul Botox® est utilisé dans ces indications. Une formation spécifique est indispensable auprès d'un spécialiste expérimenté en milieu chirurgical public/privé d'au moins un an. Seuls les ophtalmologues, et plus précisément les strabologues réalisent cet acte.

- L'acte est réalisé sous microscope au bloc opératoire, chez l'enfant sous anesthésie générale, chez l'adulte sous anesthésie locale ou générale.

En cas de déviation importante, on utilise la sédation analgésique.

- La compliance des parents est indispensable pour l'injection de toxine botulique dans le strabisme.

Place de l'injection de toxine botulique dans la stratégie thérapeutique :

- Dans le strabisme de l'enfant, avant le début de la scolarité, l'injection de toxine botulique dans les muscles oculomoteurs est indiquée en seconde intention, après le traitement optique et orthoptique (verres, occlusion) qui constitue toujours la première étape de la prise en charge. L'injection de toxine botulique trouve sa place chez les patients pour lesquels le traitement médical est insuffisant (angle de déviation > 20 dioptries). L'injection de toxine botulique pourra permettre d'éviter la chirurgie et de préserver la vision binoculaire.

- Dans le strabisme de l'enfant après le début de la scolarité et chez l'adulte, la toxine botulique n'a pas d'intérêt.

- Dans les paralysies oculomotrices, l'injection de toxine botulique est le traitement de 1ère intention à la phase aiguë, et également en cas de déviation résiduelle après récupération de la paralysie.

- Dans le cas des paralysies oculomotrices importantes (angle de déviation large), la toxine botulique est un adjuvant peropératoire à la chirurgie.

Demande d'études complémentaires :

Le recueil de données par indication serait souhaitable, avec un intérêt renforcé pour le strabisme avant l'âge de 2 ans. Le fait qu'il n'y ait pas d'AMM dans cette indication paraît être contradictoire avec la réalité des pratiques et l'intérêt clinique pour les patients.

Demande de réévaluation :

Aucune réévaluation de l'acte n'est demandée.

ANNEXES

I MÉTHODE GÉNÉRALE D'ÉVALUATION DES ACTES PAR LE SERVICE ÉVALUATION DES ACTES PROFESSIONNELS

Selon l'article R. 162-52-1 du Code la sécurité sociale, l'avis de la Haute Autorité de santé (HAS) précise le Service attendu de l'acte. Ce service est évalué en fonction de :
- l'intérêt diagnostique ou thérapeutique de l'acte : basé notamment sur sa sécurité, son efficacité et sa place dans la stratégie thérapeutique ;
- l'intérêt de santé publique de l'acte : fonction notamment de son impact sur la morbi-mortalité liée à la pathologie traitée, sur la qualité de vie des patients, sur le système de soins, sur les politiques et les programmes de santé publique ; l'intérêt de santé publique est aussi fonction de la gravité de la pathologie traitée et de la capacité de l'acte à répondre à un besoin non couvert.

La méthode proposée par la HAS pour rendre cet avis est basée sur :
- l'analyse des données identifiées dans la littérature, et portant sur les critères cités ci-dessus ;
- l'avis sur ces mêmes critères émis par des professionnels réunis dans un groupe de travail.

1. Analyse des données identifiées dans la littérature

Une recherche documentaire est effectuée par interrogation systématique des bases de données bibliographiques médicales et scientifiques sur une période adaptée à chaque thème. En fonction du thème traité, des bases de données spécifiques peuvent être consultées. Une étape commune à toutes les études consiste à rechercher systématiquement les recommandations pour la pratique clinique, conférences de consensus, revues systématiques, méta-analyses et autres travaux d'évaluation déjà publiés au plan national et international. Tous les sites Internet utiles (agences gouvernementales, sociétés savantes, etc.) sont consultés. Les documents non accessibles par les circuits conventionnels de diffusion de l'information (littérature grise) sont recherchés par tous les moyens disponibles. Par ailleurs, les textes législatifs et réglementaires pouvant avoir un rapport avec le thème sont consultés. Les recherches initiales sont mises à jour jusqu'au terme du projet. L'examen des références citées dans les articles analysés permet de sélectionner des articles non identifiés lors de l'interrogation des différentes sources d'informations. Enfin, les membres des groupes de travail et de lecture peuvent transmettre des articles de leur propre fonds bibliographique. Les langues retenues sont le français et l'anglais. Le chapitre « Recherche documentaire » présente le détail des sources consultées, ainsi que la stratégie de recherche propre à chaque acte ou groupe d'actes.

Chaque article est analysé selon les principes de la lecture critique de la littérature, afin d'apprécier sa qualité méthodologique, et de lui affecter un niveau de preuve scientifique de la classification suivante :

Niveau de preuve scientifique (niveau I à IV)	
I	Essais comparatifs randomisés de forte puissance, méta-analyse, analyse de décision.
II	Essais comparatifs randomisés de faible puissance ou non randomisés, études de cohorte.
III	Études cas-témoins.
IV	Études rétrospectives, séries de cas, études épidémiologiques descriptives. Études comparatives avec des biais.

2. L'avis de professionnels réunis dans un groupe de travail

Les sociétés savantes sont consultées pour connaître les travaux réalisés sur les actes, et pour proposer une liste d'experts de l'acte, de ses alternatives ou de la pathologie limitée, susceptibles de participer au groupe de travail. Ce dernier est composé d'une quinzaine de professionnels de différentes spécialités, de différents modes d'exercice (CHU ou CHG, spécialistes libéraux) et de différentes localisations géographiques. Ce groupe se réunit une fois. Un rapport présentant l'analyse de la littérature est envoyé aux membres du groupe de travail avant la réunion, avec un questionnaire pour recueillir leur opinion avant la réunion. Lors de la réunion, les membres du groupe de travail discutent sur la base de leur expertise, et de l'analyse de la littérature des différents critères permettant de mesurer le Service attendu de l'acte (voir ci-dessus), et aboutissent, le cas échéant, à un consensus. Le compte-rendu de la réunion (discussion et avis final) est rédigé par la HAS, et envoyé aux membres du groupe de travail pour validation.

Un Chef de projet de la HAS coordonne l'ensemble du travail, et en assure l'encadrement méthodologique.

Au vu de l'analyse de la littérature et de l'avis des professionnels du groupe de travail, la HAS, après examen et validation du dossier par la Commission d'évaluation des actes professionnels, estime le Service attendu de l'acte, et émet un avis quant à l'inscription de cet acte à la liste des actes pris en charge par l'Assurance maladie.

Trois cas de figure sont possibles :
- le Service attendu est estimé suffisant, l'avis est favorable pour l'inscription ;
- le Service attendu est estimé insuffisant, l'avis est défavorable pour l'inscription ;
- le Service attendu n'a pas pu être estimé, l'acte est considéré en phase de recherche clinique.

En plus de l'estimation du Service attendu de l'acte, l'avis de la HAS précise également (article R. 162-52-1 du Code de la sécurité sociale) :
- l'indication de l'acte ;
- sa place dans la stratégie thérapeutique ou diagnostique ;
- l'Amélioration du service attendu de l'acte par rapport aux alternatives ;
- l'estimation du nombre de patients potentiellement bénéficiaires de l'acte ;
- l'appréciation des modalités de mise en œuvre et des exigences de qualité et de sécurité ;
- le caractère de gravité de la pathologie ;
- si nécessaire, l'objectif d'étude complémentaire pour mieux apprécier le Service attendu de l'acte.

II MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL

Le groupe de travail s'est réuni le 24/10/2005.
L'avis du groupe de travail présenté dans ce dossier a été validé par chacun de ses membres listés ci-dessous, en dehors de deux médecins ne pratiquant pas cet acte :

Docteur Jean-Marc BOULEISTEIX, Neurologue, CENTRE HOSPITALIER DE CAHORS - 46005 CAHORS *(n'a pas souhaité participer à la discussion, car ne pratique pas l'acte)*.

Professeur Pierre BURBAUD, Neurologue, HÔPITAL HAUT-LÉVÊQUE - 33600 PESSAC.

Docteur Victor CHAN, Neurologue, CH DE VALENCE - 26953 VALENCE.

Docteur Dominique GAYRAUD, Neurologue, CH DU PAYS D'AIX - 13616 AIX-EN-PROVENCE.

Docteur Patrick KLAP, ORL, FONDATION ROTHSCHILD - 75019 PARIS.

Professeur Georges LAMAS, ORL, HÔPITAL PITIÉ-SALPÊTRIÈRE - 75651 PARIS.

Docteur Thierry MALET, Ophtalmologue, CLINIQUE MONTICELLI - 13008 MARSEILLE.

Docteur Françoise OGER-LAVENANT, Ophtalmologue, CHU HÔTEL-DIEU - 44093 NANTES.

Docteur Olivier PELISSIER DE FELIGONDE, Neurologue, POLYCLINIQUE DES MINGUETTES - 69200 VÉNISSIEUX.

Docteur Sophie SANGLA, Neurologue, CABINET MÉDICAL - 94320 THIAIS.

Docteur Marion SIMONETTA-MOREAU, Neurologue, CHU PURPAN - 31059 TOULOUSE (*ne pratique pas l'acte)*

Docteur François VIALLET, Neurologue, CH DU PAYS D'AIX - 13616 AIX-EN-PROVENCE.

Docteur Catherine VIGNAL-CLERMONT, Ophtalmologie, FONDATION ROTHSCHILD - 75019 PARIS.

RÉFÉRENCES

La présentation des références a été établie avec le Service documentation, selon l'application des règles de Vancouver et en deux colonnes.

1. Charles PD. Botulinum neurotoxin serotype A: a clinical update on non-cosmetic uses. Am J Health-Syst Pharm 2004;61(22 Suppl 6):S11-23.

2. Société suisse de pédiatrie. Strabisme. Ophtalmologie pédiatrique 2ème partie 2005. <http://www.swiss-paediatrics.org/paediatrica/vol11/n3/strabismus-fr.htm> [consulté le 24-8-2005].

3. Institut national de la santé et de la recherche médicale. Déficits visuels. Dépistage et prise en charge chez le jeune enfant. Paris: INSERM Expertise collective; 2002.

4. Stidwill D. Epidemiology of strabismus. Ophthal Physiol Opt 1997;17(6):536-9.

5. Schiavi C. Comitant strabismus. Curr Opin Ophthalmol 1997;8(5):17-21.

6. Hullo A. Paralysies oculomotrices. Encycl Méd Chir Ophtalmologie 1995;21-500-A-10.

7. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. La santé des enfants de 6 ans à travers les bilans de santé scolaire. Études et Résultats 2002;(155).

8. Quere MA, Pechereau A, Lavenant F. Épidémiologie actuelle de l'amblyopie strabique en France. J Fr Ophtalmol 1985;8(6-7):487-96.

9. American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Adult strabismus general information 2005. <http://www.aapos.org> [consulté le 22-9-2005].

10. Orssaud C, Dufier JL. Traitement médical des strabismes. Encycl Méd Chir Ophtalmologie 1999;21-550-A-20.

11. Espinasse-Berrod MA, Kerbouche N. Traitement chirurgical du strabisme. Encycl Méd Chir Ophtalmologie 1994;21-550-A-30.

12. Elliott S, Shafiq A. Interventions for infantile esotropia. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005;Issue 1.

13. Tejedor J, Rodríguez JM. Early retreatment of infantile esotropia: comparison of reoperation and botulinum toxin. Br J Ophthalmol 1999;83(7):783-7.

14. Carruthers JDA, Kennedy RA, Bagaric D. Botulinum vs adjustable suture surgery in the treatment of horizontal misalignment in adult patients lacking fusion. Arch Ophtalmol 1990;108(10):1432-5.

15. Tapiero B, Robert PY, Adenis JP, Riss I. Utilisation de la toxine botulique en ophtalmologie : concepts et problèmes actuels. J Fr Ophtalmol 1997;20(2):134-45.

16. Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. Ophthalmology 1980;87(10):1044-9.

17. National Institutes of Health. Clinical use of botulinum toxin. Consensus development conference statement november 12-14, 1990. NIH Consens Statement 1990;8(8):1-20.

18. Williams A. Consensus statement for the management of focal dystonias. Br J Hosp Med 1993;50(11):655-9.

19. Lennerstrand G, Nordbø OÅ, Tian S, Eriksson-Derouet B, Ali T. Treatment of strabismus and nystagmus with botulinum toxin type A. An evaluation of effects and complications. Acta Ophthalmol Scand 1998;76(1):27-37.

20. Food and Drug Administration. Drugs approved in 1989 1989. <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/ANS00103.html> [consulté le 28-9-2005].

21. Agence du Médicament. Avis de la Commission de la transparence du 7 septembre 1994. BOTOX 100 unités Allergan, lyophilisat pour usage parentéral, flacon. Saint-Denis: Agence du Médicament; 1994.

22. Hung HL, Kao LY, Sun MH. Botulinum toxin treatment for acute traumatic complete sixth nerve palsy. Eye 2005;19(3):337-41.

23. Holmes JM, Beck RW, Kip KE, Droste PJ, Leske DA. Botulinum toxin treatment versus conservative management in acute traumatic sixth nerve palsy or paresis. J AAPOS 2000;4(3):145-9.

24. McNeer KW, Spencer RF, Tucker MG. Observations on bilateral simultaneous botulinum toxin injection in infantile esotropia. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1994;31(4):214-9.

25. Ing MR. Botulinum alignment for congenital esotropia. Trans Am Ophthalmol Soc 1992;90:361-7.

26. Scott AB, Magoon EH, McNeer KW, Stager DR. Botulinum treatment of childhood strabismus. Ophthalmology 1990;97(11):1434-8.

27. Biglan AW, Burnstine RA, Rogers GL, Saunders RA. Management of strabismus with botulinum A toxin. Ophthalmology 1989;96(7):935-43.

28. Repka MX, Lam GC, Morrison NA. The efficacy of botulinum neurotoxin A for the treatment of complete and partially recovered chronic sixth nerve palsy. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1994;31(2):79-83.

29. Naumann M, Jankovic J. Safety of botulinum toxin type A: a systematic review and meta-analysis. Curr Med Res Opin 2004;20(7):981-90.

30. Li M, Goldberger BA, Hopkins C. Fatal case of BOTOX®-related anaphylaxis? J Forensic Sci 2005;50(1):169-72.

31. Bowden JB, Rapini RP. Psoriasiform eruption from intramuscular botulinum A toxin. Cutis 1992;50(6):415-6.

32. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Dépistage précoce des troubles de la fonction visuelle chez l'enfant pour prévenir l'amblyopie. Service recommandations et références professionnelles. Paris: ANAES; 2002.

33. Mohney BG, Erie JC, Hodge DO, Jacobsen SJ. Congenital esotropia in Olmsted County, Minnesota. Ophthalmology 1998;105(5):846-50.

Nomenclatures françaises et étrangères

American Médical Association. Current Procedural Terminology 2004 (CPT 2004). Chicago (IL): AMA; 2004.

Australian government. Department of Health and Ageing. Medicare benefits schedule book. Canberra: Commonwealth of Australia; 2003.

Caisse Nationale de l'Assurance Maladie. Classification Commune des Actes Médicaux. Version 1. Mise à jour 11/03/2005 http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/ccam/index_presentation.php?p_site=AMELI [consulté le 01-06-2005].

Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité. Nomenclature des prestations de santé. Bruxelles: INAMI; 2005

Régie de l'assurance maladie du Québec. Manuel des médecins omnipraticiens. Mise à jour 51. Janvier 2005. http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/manuels/100/000_complet_acte_omni.pdf [consulté le 01-06-2005].

Régie de l'assurance maladie du Québec. Manuel des médecins spécialistes. Mise à jour 62. Mars 2005. http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/manuels/150/000_manuel_complet_acte_spec.pdf [consulté le 01-06-2005].

Union des caisses nationales de sécurité sociale. Nomenclature enrichie à l'usage des praticiens conseils. Paris: UCANSS; 2000.

Union des caisses nationales de sécurité sociale. Nomenclature générale des actes professionnels des médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes et auxiliaires médicaux. Nomenclature des actes de biologie médicale. Paris: UCANSS; 2002.

AVIS DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Libellé transmis pour évaluation : Injection unilatérale ou bilatérale de toxine botulique dans les muscles oculomoteurs.

Classement CCAM : 02.05.02.01 *Code :* BJLB001

Date de l'avis : 13/04/2006

Le **service attendu** est considéré comme non déterminé. Par conséquent, **l'avis de la HAS** sur l'inscription de l'acte à la liste prévue des actes à l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale **est favorable en tant qu'acte en phase de recherche clinique** (pouvant faire l'objet d'une convention HAS-UNCAM définie dans l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale) avec les précisions suivantes :

1. Indications principales

Strabisme infantile (avant 2 ans), paralysie oculomotrice aiguë traumatique de la VIème paire crânienne.

2. Gravité de la pathologie

Le strabisme entraîne une interaction binoculaire anormale et l'œil dévié peut devenir amblyope, car l'image qui provient de lui est neutralisée par le cerveau, provoquant un handicap fonctionnel

3. Caractère préventif, curatif ou symptomatique de la technique

Il s'agit d'un acte thérapeutique à visée curative.

4. Place dans la stratégie thérapeutique

La HAS ne se prononce pas sur ce point pour cet acte.

5. Amélioration du service attendu

La HAS ne se prononce pas sur ce point pour cet acte.

6. Population-cible

La HAS ne se prononce pas sur ce point pour cet acte.

7. Modalités de mise en œuvre

La HAS ne se prononce pas sur ce point pour cet acte.

8. Exigences de qualité et de sécurité.

- l'information des parents est une condition indispensable à l'injection de toxine botulique dans le strabisme, car le bénéfice fonctionnel prévaut sur les aspects esthétiques
- acte réservé aux praticiens formés spécifiquement à la technique

9. Objectifs des études complémentaires et recueils correspondants d'informations

Le recueil de données par indication serait souhaitable, avec un intérêt renforcé pour le strabisme avant l'âge de 2 ans

10. Réalisation de l'acte soumis à l'accord préalable du service médical en application des dispositions prévues par l'art. L. 315-2.

La HAS ne se prononce pas sur ce point pour cet acte.

11. Remarque

Sans objet.