
Résumé du rapport de synthèse n°5

Accès compassionnel

Ocytocine 44,44 UI/mL, solution pour pulvérisation nasale

Rapport n° 5 - Période du 21 décembre 2023 au 20 juin 2024

1- Introduction

L'Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a accordé le 20 décembre 2021, une autorisation d'accès compassionnel (AAC) pré-précoce pour Ocytocine 44,44 UI/mL, solution pour pulvérisation nasale dans l'indication suivante : « *Traitement des nouveau-nés et nourrissons atteints du syndrome de Prader-Willi après avis du centre de référence dans le cadre d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire* ». L'indication a été mise à jour le 07 décembre 2022 avec l'élargissement des critères d'octroi :

- « l'initiation du traitement chez des enfants âgés de plus de 6 mois (diagnostic tardif, prise en charge tardive dans un centre de compétence, complications graves retardant la mise en place du traitement, ...) pourra également être discutée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire ».

La version 3 du PUT-SP a été publiée sur le site de l'ANSM le 04/01/2023 avec les modifications suivantes :

- mise à jour de la variable d'efficacité 1 (compétences alimentaires) impactant les visites V1, V3, V4, V5 et V6.
- ajout d'une radioscopie (vidéofluoroscopie) de déglutition avant l'initiation du traitement à V1, après traitement (V4) et à l'âge de 18 ± 2 mois (V6) de l'enfant,
- ajout d'une visite V6 réalisée à l'âge de 18 mois (± 2 mois) de l'enfant incluant un nouveau questionnaire sur le développement psychomoteur.

A ce jour, le médicament Ocytocine 44,44 UI/mL solution pour pulvérisation nasale ne bénéficie pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France et à l'étranger. Ce résumé du rapport de synthèse périodique n°5 couvre les données recueillies dans le cadre du protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP) inclus dans l'AAC sur la période du 21/12/2023 au 20/06/2024 ainsi que les données collectées depuis le début de l'AAC.

2- Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Au cours de la période, 14 demandes d'AAC ont été acceptées par l'ANSM et reçues par la cellule AAC Ocytocine. Parmi les 14 patients inclus, des données confirmant l'administration du traitement ont été renseignées pour 10 d'entre eux. Ces 10 patients sont donc considérés comme patients exposés au traitement.

Depuis le début de l'AAC, 81 demandes d'AAC ont été acceptées par l'ANSM et reçues par la cellule AAC Ocytocine. Parmi les 81 patients inclus, des données confirmant l'administration du traitement ont été renseignées pour 77 d'entre eux. Ces 77 patients sont donc considérés comme patients exposés au traitement. Pour les 4 autres patients inclus, aucune donnée sur l'administration du traitement n'a pu être collectée au cours de la période couverte (fiches en attente). Le taux de collecte des données est considéré comme très satisfaisant.

La durée médiane de suivi des patients exposés dans l'AAC depuis la visite d'initiation était de 5,8 mois [0 ; 17,7]. La durée de médiane de traitement était de 59 jours ce qui correspond à la durée de traitement prévue dans la note d'information destinée aux professionnels de santé.

Caractéristiques générales des patients

Tableau 1 : *Caractéristiques générales des patients exposés*

Variable		Période (N=10)	Total (N=77)
Age (mois)	Médiane	3.10	3.60
Age corrigé (mois)	Médiane	3.10	3.30
Sexe	Masculin	6 (60.0%)	46 (59.7%)
	Féminin	4 (40.0%)	31 (40.3%)
Poids à la V1 (g)	Moyenne \pm ET	5664.1 \pm 1495.2	5304.5 \pm 1280.3
	Médiane	5142.5	5140.0
	Min ; Max	4020 ; 7890	2580 ; 10130

Caractéristiques de la maladie

Les principales caractéristiques de la maladie sont présentées dans le **Tableau 2**.

Tableau 2 : Principales caractéristiques de la maladie des patients exposés

Variable		Période (N=10)	Total (N=77)
Age au diagnostic génétique du SPW (jours)	Médiane	15.5	17.5
Anomalie génétique responsable du SPW	Délétion	7 (70.0%)	38 (49.4%)
	Disomie	1 (10.0%)	16 (20.8%)
	Profil anormal de méthylation	0 (0.0%)	10 (13.0%)
	NA	1 (10.0%)	11 (14.3%)
	Absence d'expression SNRPN	1 (10.0%)	1 (1.3%)
	<i>Manquant</i>	<i>0 (0.0%)</i>	<i>1 (1.3%)</i>
Modalités d'alimentation			
Allaitement	Infantile	8 (80.0%)	58 (75.3%)
	Maternel	0 (0.0%)	5 (6.5%)
	Mixte	1 (10.0%)	13 (16.9%)
	<i>Manquant</i>	<i>1 (10.0%)</i>	<i>1 (1.3%)</i>
Alimentation par sonde naso-gastrique (SNG)	Non	1 (10.0%)	4 (5.2%)
	Oui	8 (80.0%)	72 (93.5%)
	Antécédent de SNG	5 (62,5 %)	45 (62,5 %)
	En cours	3 (37,5 %)	27 (37,5 %)
	<i>Manquant</i>	<i>1 (10.0%)</i>	<i>1 (1.3%)</i>
Diversification alimentaire	Non	7 (70.0%)	58 (75.3%)
	Oui	2 (20.0%)	18 (23.4%)
	<i>Manquant</i>	<i>1 (10.0%)</i>	<i>1 (1.3%)</i>
Comorbidités			
Hypotonie	Non	0	0
	Oui	9 (90.0%)	76 (98.7%)
	Légère	0 (0.0%)	8 (10.4%)
	Modérée	6 (60.0%)	27 (35.1%)
	Sévère	3 (30.0%)	39 (50.6%)
	<i>Manquant</i>	<i>0 (0.0%)</i>	<i>2 (2.6%)</i>
Episode évolutif engageant son pronostic vital et nécessitant une prise en charge en unité de soins d'urgence, associé à une comorbidité, telle que des troubles respiratoires, cardiovasculaires ou neurologiques sévères)	Non	9 (90.0%)	73 (94.8%)
	Oui	0 (0.0%)	3 (3.9%)
	<i>Manquant</i>	<i>1 (10.0%)</i>	<i>1 (1.3%)</i>

Les données auxologiques, les évaluations des compétences alimentaires et des compétences sociales et interactions ainsi que les régurgitations, les fausses routes et les épisodes d'infections respiratoires sont décrites à l'initiation et au cours du suivi dans les Sections *c. Données d'efficacité* et *d. Données de qualité de vie*.

Caractéristiques des prescripteurs

Au cours de la période couverte par ce rapport, 10 centres ont participé à l'AAC avec 11 médecins ayant au moins un patient inclus dans l'AAC.

Depuis le début de l'AAC, 26 centres ont participé à l'AAC avec 36 médecins ayant au moins un patient inclus dans l'AAC. Les régions les plus représentées en termes de médecins participants étaient la Bretagne (6 médecins ; 16.7%), le Grand-Est (5 médecins ; 13,9 %), l'Île-de-France (5 médecins ; 13,9 %), le Pays de la Loire (4 médecins ; 11,1 %) et l'Auvergne-Rhône-Alpes (4 médecins ; 11,1 %).

Tableau 3 : Répartition géographique des prescripteurs

Région	Période (N=11)	Total (N=36)
Bretagne	3 (27.3%)	6 (16.7%)
Grand-Est	0 (0.0%)	5 (13.9%)
Île-de-France	3 (27.3%)	5 (13.9%)
Pays de la Loire	1 (9.1%)	4 (11.1%)
Auvergne-Rhône-Alpes	1 (9.1%)	4 (11.1%)
Provence-Alpes-Côte d'Azur	1 (9.1%)	3 (8.3%)
Occitanie	1 (9.1%)	3 (8.3%)
La Réunion	1 (9.1%)	2 (5.6%)
Bourgogne-Franche-Comté	0 (0.0%)	1 (2.8%)
Centre-Val de Loire	0 (0.0%)	1 (2.8%)
Hauts-de-France	0 (0.0%)	1 (2.8%)
Normandie	0 (0.0%)	1 (2.8%)

Tableau 4 : Spécialités des prescripteurs (cumul)

Spécialité	Total (N=36)
PEDIATRIE	19 (52.8%)
ENDOCRINOLOGIE PEDIATRIQUE	10 (27.8%)
ENDOCRINOLOGIE DIABÉTOLOGIE	5 (13.9%)
Manquant	2 (5.6%)

b. Conditions d'utilisation du médicament

La posologie recommandée décrite dans le PUT-SP est d'une pulvérisation dans chaque narine, une fois par jour à heure régulière, et de préférence le matin. La durée de traitement est de huit semaines.

Depuis le début de l'AAC, il a été rapporté 6 interruptions temporaires de prise traitement : 4 oublis, 3 évènements indésirables et une suspicion de surdosage. Hormis les arrêts de traitement pour fin de traitement tel que prévus dans le PUT-SP et la note d'information, 2 arrêts de traitement [1 pour décès non relié au traitement et 1 pour survenue d'effet indésirable suspecté lié au traitement (cf e. *Données de pharmacovigilance – cas n°202301659*)] ont été rapportés.

c. Données d'efficacité

Données auxologiques

Depuis le début de l'AAC, l'analyse cumulée des z-scores (ou déviations standards), basées sur les références staturo-pondérales établies par l'OMS des poids et tailles des patients, au cours du suivi dans l'AAC, semble montrer que le z-score du poids et de la taille des patients sont inférieurs à la normale et stables au cours de l'AAC, de V1 à V5. A V6, le z-score du poids semble plus proche de la normale (-0,30). Compte-tenu de la mise en place récente de la collecte de la fiche V6, une analyse complémentaire sera nécessaire pour mieux caractériser ces observations.

Compétences alimentaires (Variable d'efficacité 1)

Pour rappel, la méthode de cotation des compétences alimentaires a évolué entre le PUT v1/v2 et le PUT v3 : les PUT v1 et v2 prévoyaient la détermination de la phase nutritionnelle décrite par Miller *et al.* (2011) par les différentes caractéristiques (items). Avec l'introduction du PUT V3, depuis janvier 2023, les médecins cotent désormais directement la phase nutritionnelle décrite qui leur paraît la plus adéquate, les autres caractéristiques des compétences alimentaires étant rapportées indépendamment. Cette méthodologie de collecte est plus appropriée pour caractériser les compétences alimentaires des patients de l'AAC. Les phases nutritionnelles décrites par Miller *et al.* sont présentées, pour l'ensemble des patients, quelle que soit la méthode de cotation, par visite dans le tableau ci-dessous.

Tableau 5 : Phases nutritionnelles de Miller à l'initiation et au cours du suivi

Phases nutritionnelles de Miller	V1 (1 ^{ère} administration en présence d'un professionnel de santé) (N=77)	V3 Après 1 mois de traitement (N=69)	V4 Après 2 mois de traitement (fin de traitement) (N=66)	V5 Entre 3 et 6 mois après la fin du traitement (N=52)	V6 Aux 18 mois (± 2 mois) de l'enfant (N=27)
Phase 1a Hypotonie avec difficultés alimentaires	55 (71.4%)	31 (44.9%)	16 (24.2%)	3 (5.8%)	3 (11.1%)

Phase 1b Pas de difficultés alimentaires et croissance appropriée selon courbe	21 (27.3%)	34 (49.3%)	44 (66.7%)	40 (76.9%)	16 (59.3%)
Phase 2a Augmentation du poids sans augmentation de l'appétit ou apport calorique excessif	1 (1.3%)	2 (2.9%)	4 (6.1%)	9 (17.3%)	6 (22.2%)
Phase 2b Augmentation du poids avec augmentation de l'appétit	0 (0.0%)	1 (1.4%)	1 (1.5%)	0 (0.0%)	2 (7.4%)
Phase non déterminable	0 (0.0%)	1 (1.4%)	1 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
<i>Manquant</i>	<i>0 (0.0%)</i>				

Alors que les patients (dont l'âge médian au moment de la visite d'initiation est de 3,6 mois) sont principalement dans la phase d'hypotonie et de difficultés alimentaires (phase nutritionnelle 1a), on observe au cours de l'AAC une évolution importante avec une sortie de cette phase critique vers la phase 1b, où les difficultés d'alimentation généralement observées à la naissance s'améliorent : le nourrisson tend à ne plus avoir besoin d'assistance pour s'alimenter, à avoir une courbe de croissance régulière, et un appétit normal.

Au cours du suivi après les 2 mois de traitement (visites V5 et V6), la transition de la phase 1a vers la phase 1b se poursuit et confirme l'évolution plus précoce vers la phase sans difficultés alimentaires : le 3^e quartile serait autour de l'âge de 9,7 mois contre 15 mois dans la littérature (Miller *et al.*, 2011). La plupart des patients initialement en phase 1b restent dans cette phase au cours du suivi. Treize patients (20 %), ont atteint la phase 2a au cours du suivi, le plus souvent au moment de la visite V5.

Compétences sociales et interactions (Variable d'efficacité 2)

L'évolution des compétences sociales et interactions est décrite dans le **Tableau 6**.

Tableau 6 : *Evolution des compétences sociales et des interactions au cours du suivi*

Variable		V3 Après 1 mois de traitement (N=69)	V4 Après 2 mois de traitement (fin de traitement) (N=66)	V5 Entre 3 et 6 mois après la fin du traitement (N=52)	V6 Aux 18 mois (± 2 mois) de l'enfant (N=27)
Evolution de la sévérité des troubles (classes)	Amélioration	63 (91.3%)	63 (95.5%)	49 (94.2%)	26 (96.3%)
	<i>Dont fortement ou très fortement améliorées</i>	36 (52.2%)	49 (74.2%)	42 (80.8%)	25 (92.6%)
	Pas de changement	4 (5.8%)	2 (3.0%)	1 (1.9%)	1 (3.7%)

Aggravation	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Manquant	1 (1.4%)	0 (0.0%)	2 (3.8%)	0 (0.0%)

Depuis le début de l'AAC, de manière générale, on observe une amélioration des compétences sociales au cours du suivi. Alors que 88,4 % des nourrissons présentaient des troubles des compétences sociales et des interactions à la visite d'initiation, les médecins notent, au cours de la période de traitement, une amélioration chez la quasi-totalité des patients. L'amélioration est survenue dès 4 semaines de traitement (visite V3) mais semblait plus forte après 8 semaines de traitement (visite V4) :

- à la visite V3, une amélioration est notée chez 91,3 % des patients, avec une amélioration forte ou très forte pour 52,2 % des patients,
- à la visite V4, une amélioration est notée chez 95,5 % des patients, avec une amélioration forte ou très forte pour 74,2 % des patients.

L'amélioration des compétences sociales et des interactions se maintient au cours du suivi après le traitement, jusqu'à la visite V6, autour de l'âge de 18 mois.

Régurgitations (Variable 3)

Au cours du traitement, la proportion de patients présentant des régurgitations reste stable, avec moins de la moitié des enfants présentant des régurgitations. A noter que les régurgitations sont une manifestation fréquente dans la population générale des nouveau-nés et nourrissons (observées chez près des 2/3 des nouveau-nés). On observe néanmoins une diminution de leur sévérité au cours de la période de traitement. Ces améliorations se poursuivent dans les visites de suivi après le traitement.

Fausses routes (Variable 4)

Près de la moitié (44,2%) des enfants présentaient des signes de fausse route à l'initiation du traitement, contre 27,3 % après 8 semaines de traitement (V4). Plus précisément, sur ces patients qui présentaient des signes de fausse route à V1, 58,1 % n'en présentaient plus à V4. Ces améliorations pourraient ainsi réduire le risque de complications, potentiellement graves et fatales, telles que l'infection respiratoire, l'asphyxie, la mort subite du nourrisson. Ces améliorations se maintiennent dans les visites de suivi après traitement.

Episodes d'infections respiratoires (Variable 5)

La fréquence de survenue des infections respiratoires (dont bronchiolites) au cours des visites de suivi est cohérente avec l'incidence des infections respiratoires dans la population générale des nourrissons, qui est de l'ordre de 30 % en ne tenant compte que des bronchiolites (Bulletin épidémiologique Bronchiolite 2022-2023 ; Santé Publique France).

Troubles de la déglutition (Variable 6)

Les troubles de la déglutition sont évalués par une lecture centralisée des radioscopies de déglutition. A la visite d'initiation (V1) et en fin de traitement (V4), respectivement 18 et 11 radioscopies de déglutition ont été collectées.

De manière générale, une amélioration des troubles de déglutition est observée à la fin du traitement (V4) :

- 72,7 % des radioscopies concluait à des troubles de la déglutition vs 100% (des radioscopies avec conclusion ; n=16) à la visite d'initiation (V1) ;
- Dans 75 % des cas, les troubles étaient considérés comme légers, alors que 75 % des troubles étaient modérés ou sévères à V1 ;
- Concernant les facteurs de risque de complications des troubles de déglutition, potentiellement graves voire fatales :
 - o 54,5 % des radioscopies de déglutition montraient des résidus pharyngés, vs 64,7% à V1
 - o 9,1 % des examens montraient un défaut de protection des voies aériennes, vs 41,1 % à V1
 - o Au total 54,5% des patients présentaient l'un ou l'autre facteurs de risques de complications à V4, contre 88,2% (15 sur 17) à la visite d'initiation V1.

Pour 11 patients, les radioscopies de déglutition ont été réalisées à la visite d'initiation (V1) et la visite de fin de traitement (V4). L'évolution des troubles de déglutition (basées sur les conclusions de la lecture centralisée), était évaluable pour 9 patients :

- Une amélioration ou normalisation des troubles a été observée pour 7 patients (77,8 %). Pour 2 d'entre eux, leur radioscopie ne présentait plus de troubles de déglutition à la fin de la période de traitement ;
- Pour deux patients, la sévérité n'a pas changé. Les troubles étaient modérés pour l'un et déjà légers pour l'autre.

A la visite V6, réalisée vers l'âge de 18 mois, 8 radioscopies de déglutition ont été évaluées. Parmi elles, 7 patients (87,5 %) présentaient des troubles de la déglutition, considérés comme sévères dans 57,1 % des cas. Compte-tenu de la mise en place récente de visite V6, une analyse complémentaire sera nécessaire pour mieux caractériser ces observations.

d. Données de qualité de vie

Les données de qualité de vie ont été collectées via un questionnaire complété par le(s) parent(s) (ou le représentant légal du patient).

Compétences alimentaires

L'évolution des compétences alimentaires est décrite dans le **Tableau 7**.

Tableau 7 : *Evolution des difficultés générales d'alimentation par classe au cours du suivi*

Variable	V3	V4	V5
----------	----	----	----

		Après 1 mois de traitement (N=69)	Après 2 mois de traitement (fin de traitement) (N=66)	Entre 3 et 6 mois après la fin du traitement (N=52)
Evolution des difficultés générales d'alimentation (classes)	Amélioration	45 (65.2%)	55 (83.3%)	41 (78.8%)
	<i>Dont fortement ou très fortement améliorées</i>	25 (36.2%)	38 (57.6%)	33 (63.5%)
	Pas de changement	18 (26.1%)	9 (13.6%)	2 (3.8%)
	Aggravation	2 (2.9%)	1 (1.5%)	1 (1.9%)
	<i>Manquant</i>	4 (5.8%)	1 (1.5%)	8 (15.4%)

De manière générale, les questionnaires de qualité de vie rapportent une amélioration des compétences alimentaires au cours du suivi de l'AAC. En ligne avec l'évaluation des compétences alimentaires par les médecins, l'amélioration tend à survenir plutôt après 8 que 4 semaines de traitement.

Compétences sociales et interactions

L'ensemble des compétences sociales et interactions se sont améliorées au cours du suivi de l'AAC. Les questionnaires complétés par les parents décrivent, à la visite V4, par rapport à la visite d'initiation :

- que l'enfant réclame à manger dans 74,2 % des cas, vs 55,8 % en V1,
- que l'enfant est actif au cours de la tétée ou du repas dans 92,4 % des cas vs 48,1 % en V1 (par exemple en tenant la main ou le biberon pendant la tétée, ou la cuillère pendant le repas),
- que ces enfants sont moins endormis : 24,2 % des enfants dorment plus que la population générale, vs 57,1 % à V1.
- L'aptitude à chercher le contact ou à répondre aux interactions et celle à regarder le parent au cours de la tétée ou du repas étaient présentes dès la visite d'initiation chez la majorité des patients (75,3 % et 71,4 % respectivement), sans toutefois que ce questionnaire ne permette de préciser si cette aptitude était totalement normale ou diminuée. Néanmoins, ces aptitudes se sont aussi améliorées au cours du suivi et concernaient respectivement 98,5 % et 95,5 % à V4.

Développement psychomoteur (à la visite V6)

Le développement psychomoteur est analysé à V6 c'est-à-dire à environ 18 mois d'âge. Dix-huit questionnaires sont disponibles pour analyse à la DLP.

Concernant la communication, la majorité des enfants avaient déjà dit leur premier mot (72,2 %), montraient du doigt pour obtenir quelque chose (72,2 %) et comprenaient une consigne simple (83,3 %). Un enfant savait associer 2 mots pour faire une phrase (5,5 %). La majorité des enfants (83,3 %) savaient faire des jeux d'imitation. Concernant la motricité fine,

88,8 % utilisaient la pince pouce-index, et 27,7 % mangeaient seuls à la cuillère. Pour la motricité globale, la plupart savait se tenir assis sans soutien ni aide (94,4 %), et ramper (72,2 %). Trois des 18 enfants (16,7 %) avaient acquis la marche.

Une analyse complémentaire sera nécessaire pour mieux caractériser l'impact du traitement sur le développement psychomoteur des enfants traités par rapport à ce qui est connu de l'évolution naturelle de la maladie.

e. Données nationales de pharmacovigilance

Au cours de la période, 1 cas de pharmacovigilance a été rapporté. Celui-ci était considéré comme grave et rapportait un effet indésirable (EI) dont le PT était « Influenza ».

Le cas grave n°202401826 rapportait une grippe survenue 38 jours après l'initiation du traitement par ocytocine, nécessitant une hospitalisation. Le traitement a été interrompu pendant 10 jours en raison de l'hospitalisation et d'oublis. L'évolution a été favorable. Le médecin a considéré le lien de causalité entre l'évènement « grippe » et le traitement comme douteux. Dans ce cas, la causalité de la pathologie sous-jacente (syndrome de Prader-Willi) ne peut pas être exclue.

Au cours de la période, 2 cas de situations particulières (dont 1 avec EI et 1 sans EI) ont été décrits :

- l'omission d'une administration de produit par erreur a été rapportée avec l'EI « grippe » (cf cas n°202401826 ci-dessus).
- l'administration d'une dose incorrecte a été rapportée avec parfois 3 pulvérisations par la mère au lieu d'une dans chaque narine (cas 202401828).

Depuis le début de l'AAC, 21 cas de pharmacovigilance ont été rapportés : 7 graves et 14 non graves ; aucun d'évolution fatale. Ces 21 cas rapportaient 31 effets indésirables (EI), tous inattendus.

Tableau 8 : Nombre total d'EI par SOC et PT (cumul)

SOC	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non-graves		Nombre total d'effets indésirables	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Gastrointestinal disorders						
Regurgitation				3		3
General disorders and administration site conditions						
Condition aggravated				2		2

SOC MedDRA PT	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non-graves		Nombre total d'effets indésirables	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Feeling hot				1		1
Infections and infestations						
Bronchiolitis		2		1		3
Influenza		1				1
Metapneumovirus bronchiolitis		1				1
Nasopharyngitis				2		2
Parainfluenzae virus infection		1				1
Respiratory syncytial virus bronchiolitis		1				1
Respiratory tract infection		1		6		7
Metabolism and nutrition disorders						
Poor feeding infant				2		2
Hyperhidrosis				1		1
Nervous system disorders						
Hypotonia				1		1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders						
Laryngeal cyst		1				1
Respiratory distress		1				1
Skin and subcutaneous tissue disorders						
Dry skin				1		1
Eczema				1		1
Erythema				1		1
TOTAL		9		22		31

Depuis le début de l'AAC, 2 cas avec EI ayant conduit à une modification du traitement/ interruption du traitement/ arrêt du traitement ont été rapportés :

- cas n°202301659 rapportant une détresse respiratoire aiguë laryngée sur parainfluenzae 3, avec récurrence de kystes laryngés nécessitant une chirurgie et 9 jours de Ventilation non invasive (VNI). Le traitement a été arrêté. L'évolution a été favorable. Le médecin a considéré le lien de causalité entre les événements « détresse respiratoire », « infection à virus parainfluenzae », et « kystes laryngés » avec le traitement comme douteux.
- cas n°202401826 (cf ci-dessus)

Au total, 8 cas de situations particulières (dont 4 avec des EI et 4 sans EI) ont été décrits :

- 4 interruptions temporaires en raison de l'oubli dans un contexte d'erreur (dont 3 avec EI)
- 4 autres cas d'erreurs médicamenteuses :
 - Un problème d'administration du produit (pour 5 à 6 pulvérisations) lors de l'administration dans l'une des deux narines, sans information complémentaire ainsi qu'un manque d'efficacité (diminution des capacités à téter et ré-augmentation du temps de tétée)
 - Une utilisation du produit dans une seule narine. Cela était fait en raison d'une sonde naso-gastrique. Cette situation étant décrite dans la note d'information, elle ne constitue pas un mésusage. Un manque d'efficacité a également été rapporté (absence de changement dans les difficultés d'alimentation du patient entre le début et la fin du traitement).
 - Un problème d'administration du produit (pour 5 à 6 pulvérisations) lors de l'administration dans l'une des deux narines, sans information complémentaire.
 - Une erreur de compréhension de l'utilisation du produit de la part de parents
 - L'administration d'une dose incorrecte avec parfois 3 pulvérisations par la mère au lieu d'une dans chaque narine

Aucun signal de sécurité concernant Ocytocine 44,44 UI/mL, n'a été identifié.

3- Conclusion

Ce 5^{ème} rapport de l'AAC Ocytocine couvre la période du 21 décembre 2023 au 20 juin 2024 ainsi que les données cumulées depuis le début de l'AAC (20 décembre 2021).

Au cours de cette période, des autorisations ont été délivrées par l'ANSM pour 14 patients. Des données confirmant l'administration du traitement ont été recueillies pour 10 d'entre eux (71,4 %). Depuis le début de l'AAC, des autorisations ont été délivrées par l'ANSM pour 81 patients. Des données confirmant l'administration du traitement ont été recueillies pour 77 d'entre eux (95,1 %). Le taux de collecte des données est considéré comme très satisfaisant.

A l'initiation du traitement (à un âge médian de 3,6 mois), les enfants présentent tous une hypotonie, considérée comme sévère dans la moitié des cas. 71,4 % des patients étaient en phase nutritionnelle 1a, phase caractérisée par l'hypotonie et l'incapacité à s'alimenter, et 27,3 % étaient en phase 1b.

Les données rapportées par les médecins montrent **une amélioration des compétences alimentaires** de l'enfant au cours du suivi dans l'AAC, avec une transition de la phase 1a vers la phase 1b chez la moitié des patients au cours des 2 mois de traitement. L'amélioration semble plus importante après 8 semaines de traitement (V4) qu'après 4 semaines (V3) : parmi les patients en phase 1a au moment de l'initiation, 60,9 % étaient en phase 1b à la visite V4, contre 37,5 % à la visite V3. La transition de la phase 1a vers la phase 1b, sans difficulté alimentaire, semble survenir de manière plus précoce que ce qui est classiquement rapporté dans la littérature. En parallèle, les questionnaires de qualité de vie complétés par les parents

montrent une amélioration des compétences alimentaires dans 83,3 % des cas après traitement (V4).

Il a également été observé **une diminution progressive des signes évocateurs de fausses routes** ainsi qu'une diminution de leur fréquence. A la visite d'initiation, ces fausses routes sont reportées pour 44,2 % des patients et surviennent dans près de 60 % des cas au moins une fois par jour. Après traitement (V4), elles sont reportées chez moins de 30 % des patients et surviennent au moins une fois par jour dans la moitié des cas.

Les radioscopies de déglutition réalisées à la visite d'initiation (V1) et en fin de traitement (V4) confortent l'amélioration des troubles de déglutition après traitement par ocytocine. Alors que toutes les radioscopies réalisées à la visite d'initiation montraient des troubles de déglutition, pour la plupart de sévérité modérée ou sévère, celles réalisées après les 2 mois de traitement (V4) ne retrouvent des troubles de déglutition que dans 72,7%, de sévérité légère dans la plupart des cas. Concernant les sous-domaines connus pour être des facteurs de risque de complications des troubles de déglutition, 88,2 % présentaient l'un et/ou l'autre des facteurs de risque à la V1, contre 54,5 % à la fin du traitement (V4).

L'évolution de ces troubles entre l'initiation (V1) et la fin de traitement (V4) a pu être analysée pour 9 patients : chez 2 patients, la sévérité des troubles n'a pas changé (modérée pour l'un, légère pour l'autre) tandis que chez 7 patients (77,8 %), une amélioration des troubles a été notée, avec une diminution de la sévérité (n=5) ou une disparition (n=2) des troubles de déglutition.

Les médecins rapportent également une **nette amélioration des troubles des compétences sociales et des interactions** chez plus de 95 % des patients, avec une amélioration décrite comme forte ou très forte chez près de 75 % des patients. Cette amélioration survient dès 4 semaines de traitement (visite V3) et semble plus forte après 8 semaines de traitement (visite V4). En ligne avec les retours des médecins, les parents ont également rapporté une amélioration des compétences sociales et des interactions (enfant actif au cours de la tétée, réclame à manger et dort moins). Ces changements sont confirmés avec les données de la visite V5, soit 3 à 6 mois après la fin du traitement.

La collecte des données sur le **développement psychomoteur** et la communication se poursuit, avec 18 questionnaires reçus. Une analyse complémentaire des données sera nécessaire pour mieux caractériser l'effet du traitement sur le développement psychomoteur par rapport à ce qui est connu de l'évolution naturelle de la maladie.

En conclusion, au cours du traitement, **une amélioration globale de l'état clinique** est observée, tout particulièrement au niveau des compétences alimentaires et sociales. Et les visites de suivi après la fin de traitement (visites V5 et V6), confirment les améliorations globalement observées au cours du traitement.

Le profil de sécurité de l'Ocytocine 44,44 UI/mL, solution pour pulvérisation nasale est confirmé. Aucun signal de sécurité n'a été mis en évidence, aucun signal de mésusage n'a été constaté. L'observance au traitement est très satisfaisante.

En conclusion, les données d'efficacité et de sécurité collectées durant cette période, dans le cadre du PUT-SP, suggèrent un rapport bénéfice/risque positif de l'Ocytocine 44,44 UI/mL, solution pour pulvérisation nasale.