
Résumé du rapport de synthèse n°8

Accès compassionnel

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

Rapport n° 8 - Période du 21 mai 2025 au 20 novembre 2025

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.

Les critères d'octroi sont :

- 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.

La version en vigueur du PUT-SP (version 3) a été publiée sur le site de l'ANSM le 04/01/2023.

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 ou à l'étranger.

Ce résumé du rapport de synthèse périodique n°8 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 21/05/2025 au 20/11/2025 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, 12 demandes d'AAC ont été acceptées par l'ANSM et reçues par la cellule AAC Ocytocine. Parmi les 12 patients inclus, des données confirmant l'administration du traitement ont été renseignées pour 9 d'entre eux. Ces 9 patients sont donc considérés comme patients exposés au traitement.

Depuis le début de l'AAC, 123 demandes d'AAC ont été acceptées par l'ANSM et reçues par la cellule AAC Ocytocine. Parmi les 123 patients inclus, des données confirmant

l'administration du traitement ont été renseignées pour 119 d'entre eux. Ces 119 patients sont donc considérés comme patients exposés au traitement. Pour les 4 autres patients inclus, aucune donnée relative à l'administration du traitement n'a pu être collectée au cours de la période. Il s'agit de 3 patients inclus dans la période couverte par ce rapport, pour lesquels les fiches sont en attente et 1 patient inclus lors de la période précédente, pour lequel les fiches d'initiation et de suivi ont été reçues depuis la DLP. 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 6,9 mois [0 ; 19,9]. La durée de médiane de traitement était de 60 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=9)	Total (N=119)
Age (mois)	Médiane	3.70	3.50
Age corrigé (mois)	Médiane	3.25	3.20
Sexe	Masculin	6 (66.7%)	71 (59.7%)
	Féminin	2 (22.2%)	47 (39.5%)
	Manquant	1 (11.1%)	1 (0.8%)
Poids à la V1 (g)	Moyenne ± ET	5067.5 ± 1017.4	5145.0 ± 1229.8
	Médiane	4917.5	5080.0
	Min ; Max	3590 ; 6780	2530 ; 10130
	Manquant	1 (11.1%)	2 (1.7%)

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=9)	Total (N=119)
Age au diagnostic génétique du SPW (jours)	Médiane	13.0	16.0
Anomalie génétique responsable du SPW	Délétion	4 (44.4%)	59 (49.6%)
	Disomie	2 (22.2%)	25 (21.0%)
	Disomie ou anomalie d'empreinte	0 (0.0%)	1 (0.8%)

Variable		Période (N=9)	Total (N=119)
	Absence d'expression SNRPN	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	NA (non connu au moment de la visite d'initiation)	1 (11.1%)	16 (13.4%)
	Profil anormal de méthylation	1 (11.1%)	15 (12.6%)
	<i>Manquant</i>	1 (11.1%)	2 (1.7%)
Modalités d'alimentation			
Allaitement	Infantile	4 (44.4%)	84 (70.6%)
	Maternel	1 (11.1%)	13 (10.9%)
	Mixte	3 (33.3%)	21 (17.6%)
	<i>Manquant</i>	1 (11.1%)	1 (0.8%)
Alimentation par sonde naso-gastrique (SNG)	Non	2 (22.2%)	10 (8.4%)
	Oui	6 (66.7%)	108 (90.8%)
	Antécédent de SNG	4 (66.7%)	62 (57.4%)
	En cours	2 (33.3%)	46 (42.6%)
	<i>Manquant</i>	1 (11.1%)	1 (0.8%)
Diversification alimentaire	Non	7 (77.8%)	94 (79.0%)
	Oui	1 (11.1%)	23 (19.3%)
	<i>Manquant</i>	1 (11.1%)	2 (1.7%)
Comorbidités			
Hypotonie	Non	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Oui	8 (88.9%)	118 (99.2%)
	<i>Manquant</i>	1 (11.1%)	1 (0.8%)
	Légère	0 (0.0%)	12 (10.2%)
	Modérée	5 (62.5%)	48 (40.7%)
	Sévère	3 (37.5%)	56 (47.5%)
	<i>Manquant</i>	0 (0.0%)	2 (1.7%)
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	8 (88.9%)	114 (95.8%)
	Oui	0 (0.0%)	4 (3.4%)
	<i>Manquant</i>	1 (11.1%)	1 (0.8%)

Les données auxologiques, les évaluations des compétences alimentaires et des compétences sociales et interactions ainsi que les régurgitations, les fausses routes les

épisodes d'infections respiratoires et les radioscopies de déglutition 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, 9 centres ont participé à l'AAC avec 9 médecins ayant au moins un patient inclus dans l'AAC.

Depuis le début de l'AAC, 30 centres ont participé à l'AAC avec 46 médecins ayant au moins un patient inclus dans l'AAC. Les régions les plus représentées en termes de médecins participants étaient l'Ile-de-France et la Bretagne (7 médecins ; 15,2 %).

Tableau 3 : Répartition géographique des prescripteurs

Région	Période (N=9)	Total (N=46)
Ile-de-France	3 (33.3%)	7 (15.2%)
Bretagne	1 (11.1%)	7 (15.2%)
Pays de la Loire	2 (22.2%)	5 (10.9%)
Auvergne-Rhône-Alpes	1 (11.1%)	5 (10.9%)
Grand-Est	0 (0.0%)	5 (10.9%)
Provence-Alpes-Côte d'Azur	1 (11.1%)	4 (8.7%)
Occitanie	1 (11.1%)	3 (6.5%)
La Réunion	0 (0.0%)	3 (6.5%)
Bourgogne-Franche-Comté	0 (0.0%)	2 (4.3%)
Hauts-de-France	0 (0.0%)	2 (4.3%)
Centre-Val de Loire	0 (0.0%)	1 (2.2%)
Normandie	0 (0.0%)	1 (2.2%)
Nouvelle-Aquitaine	0 (0.0%)	1 (2.2%)

Tableau 4 : Spécialités des prescripteurs (cumul)

Spécialité	Total (N=46)
PEDIATRIE	27 (58.7%)
ENDOCRINOLOGIE PEDIATRIQUE	12 (26.1%)
ENDOCRINOLOGIE DIABÉTOLOGIE	5 (10.9%)
<i>Manquant</i>	2 (4.3%)

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 15 interruptions temporaires de prise de traitement chez 12 patients : 8 pour oubli, 3 pour événement indésirable, 4 pour diverses raisons. Hormis les arrêts de traitement pour fin de traitement tel que prévu dans le PUT-SP et la note d'information, 3 arrêts de traitement [1 pour décès non relié au traitement, 1 pour survenue d'effet indésirable suspecté lié au traitement et 1 pour non récupération du 2nd flacon après utilisation du premier (cf. e. *Données de pharmacovigilance*)] 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 les z-scores du poids et de la taille des patients sont inférieurs à la normale et stables au cours de l'AAC, entre les visites V1 et V5. Le z-score du poids semble s'améliorer lors des visites V5 et V6 (-1,00 et -0,65 respectivement).

Compétences alimentaires (Variable d'efficacité 1)

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=119)	V3 Après 1 mois de traitement (N=107)	V4 Après 2 mois de traitement (fin de traitement) (N=104)	V5 Entre 3 et 6 mois après la fin du traitement (N=88)	V6 Aux 18 mois (± 2 mois) de l'enfant (N=53)
Phase 1a Hypotonie avec difficultés alimentaires	86 (72.3%)	45 (42.1%)	24 (23.1%)	8 (9.1%)	3 (5.7%)
Phase 1b Pas de difficultés alimentaires et croissance appropriée selon courbe	31 (26.1%)	58 (54.2%)	74 (71.2%)	69 (78.4%)	40 (75.5%)
Phase 2a Augmentation du poids sans augmentation de l'appétit ou apport calorique excessif	1 (0.8%)	2 (1.9%)	4 (3.8%)	9 (10.2%)	8 (15.1%)
Phase 2b	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (1.0%)	2 (2.3%)	2 (3.8%)

Phases nutritionnelles de Miller	V1 (1 ^{ère} administration en présence d'un professionnel de santé) (N=119)	V3 Après 1 mois de traitement (N=107)	V4 Après 2 mois de traitement (fin de traitement) (N=104)	V5 Entre 3 et 6 mois après la fin du traitement (N=88)	V6 Aux 18 mois (± 2 mois) de l'enfant (N=53)
Augmentation du poids avec augmentation de l'appétit					
Phase non déterminable	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
<i>Manquant</i>	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Alors que les patients (dont l'âge corrigé médian au moment de la visite d'initiation est de 3,2 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.

A l'issue des 2 mois de traitement, la plupart des patients qui étaient dans la phase critique 1a ont évolué vers la phase 1b. Cette transition survient chez 42,1 % des enfants dès 4 semaines (V3) et dans 65,3 % après 8 semaines de traitement (V4). Cette transition vers la phase 1b semble survenir de manière plus précoce dans la population traitée dans l'AAC que ce qui est rapporté dans la littérature. Dans Miller *et al.*, l'âge médian de la phase 1b était de 9 mois. En comparaison, chez les patients inclus dans l'AAC, au moment de la visite V3, plus de la moitié (54,2%) des patients étaient en phase 1b et l'âge corrigé médian des patients était de 4,2 mois. A la visite V4, à un âge corrigé de 5,45 mois, 71,2% des patients étaient en phase 1b.

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 : au moment de la visite V5, où les patients avaient un âge corrigé médian de 9,7 mois, 78,4 % des patients étaient en phase 1b. En comparaison, dans la littérature (Miller *et al.*), le 3^e quartile de l'âge pour le début de la phase 1b était de 15 mois. La plupart des patients initialement en phase 1b restent dans cette phase au cours du suivi.

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=107)	V4 Après 2 mois de traitement (fin de traitement) (N=104)	V5 Entre 3 et 6 mois après la fin du traitement (N=88)	V6 Aux 18 mois (± 2 mois) de l'enfant (N=53)
Amélioration	97 (90.7%)	101 (97.1%)	86 (97.7%)	51 (96.2%)

Evolution de la sévérité des troubles (classes)	<i>Dont fortement ou très fortement améliorées</i>	51 (47.7%)	72 (69.2%)	68 (77.3%)	46 (86.8%)
	Pas de changement	7 (6.5%)	3 (2.9%)	2 (2.3%)	1 (1.9%)
	Aggravation	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)
	<i>Manquant</i>	2 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	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 86,6 % 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 90,7 % des patients, avec une amélioration forte ou très forte pour 47,7% des patients,
- à la visite V4, une amélioration est notée chez 97,1 % des patients, avec une amélioration forte ou très forte pour 69,2 % 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 environ 40% 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.

Fausse route (Variable 4)

33,6 % des enfants présentaient des signes de fausse route à l'initiation du traitement, contre 24,0 % après 8 semaines de traitement (V4). Plus précisément, sur ces patients qui présentaient des signes de fausse route à V1, 63,2 % 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 (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 36 et 32 radioscopies de déglutition ont été collectées.

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

- 90,6 % des radioscopies concluaient à des troubles de la déglutition vs 94,4 % (des radioscopies avec conclusion ; n=34) à la visite d'initiation (V1) ;
- 51,7 % des troubles étaient considérés comme légers, contre 17,6 % à V1 ;
- 68,8 % (soit 22/32) des radioscopies de déglutition montraient des résidus pharyngés, vs 70,6 % (soit 24/34) à V1 ;
- 46,7 % (soit 14/30) des examens montraient un défaut de protection des voies aériennes, vs 60,6 % (soit 20/33) à V1.

Pour 24 patients, les radioscopies de déglutition ont été réalisées à la fois à la visite d'initiation (V1) et à la visite de fin de traitement (V4). Ces couples permettent de caractériser l'évolution des troubles de déglutition avant et après traitement pour un même patient (basées sur les conclusions de la lecture centralisée). L'évolution était évaluable pour 23 patients :

- Une amélioration ou normalisation des troubles a été observée pour 14 patients (60,9 %). Pour 2 d'entre eux, leur radioscopie ne présentait plus de troubles de déglutition à la fin de la période de traitement ;
- Pas de changement de sévérité pour 6 patients.
- L'aggravation des troubles a été constatée pour 3 patients.

A la visite V6, réalisée vers l'âge de 18 mois, 26 radioscopies de déglutition ont été évaluées. Parmi elles, 76,9 % présentaient des troubles de la déglutition, le plus souvent considérés comme légers.

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 Après 1 mois de traitement (N=107)	V4 Après 2 mois de traitement (fin de traitement) (N=104)	V5 Entre 3 et 6 mois après la fin du traitement (N=88)
Amélioration	73 (68.2%)	85 (81.7%)	69 (78.4%)

Evolution des difficultés générales d'alimentation (classes)	<i>Dont fortement ou très fortement améliorées</i>	37 (34.6%)	59 (56.7%)	55 (62.5%)
	Pas de changement	24 (22.4%)	14 (13.5%)	7 (8.0%)
	Aggravation	2 (1.9%)	1 (1.0%)	1 (1.1%)
	<i>Manquant</i>	8 (7.5%)	4 (3.8%)	11 (12.5%)

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 dans 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 76,0 % des cas, vs 58,8 % en V1,
- que l'enfant est actif au cours de la tétée ou du repas dans 91,3 % des cas vs 46,2 % 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 : 24,0 % des enfants dorment plus qu'un enfant du même âge, vs 56,3 % 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 (71,4 % et 69,7 % 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 97,1 % et 93,3 % à V4.

Développement psychomoteur (à la visite V6)

A la visite V6, réalisée vers l'âge de 18 mois, 44 questionnaires évaluant le développement psychomoteur ont été reçus.

Pour la motricité globale, la plupart savait se tenir assis sans soutien ni aide, à un âge médian de 12 mois. Plus de la moitié des enfants savaient se déplacer en rampant, à un âge médian de 14 mois. Quatre enfants avaient acquis la marche, à un âge médian de 17,5 mois.

Concernant la motricité fine, la plupart des enfants utilisaient la pince pouce-index, et environ un tiers savaient manger seul à la cuillère.

Concernant la communication, plus de la moitié des enfants avaient déjà dit leur premier mot et comprenaient une consigne simple. La moitié des enfants montraient du doigt pour obtenir quelque chose et savaient faire des jeux d'imitation. Un enfant savait associer 2 mots pour faire une phrase.

La collecte des données de cette variable est à poursuivre 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. Néanmoins, les enfants suivis dans l'AAC semblent acquérir les étapes-clé du développement psychomoteur à des âges plus précoces que ce qui est classiquement observé.

e. Données nationales de pharmacovigilance

Au cours de la période, 2 cas initiaux de pharmacovigilance ont été rapportés. Parmi ces 2 cas, l'un était considéré comme grave, sans évolution fatale. Ces 2 cas rapportaient 2 effets indésirables (EI) reliés au traitement, dont les PT étaient « Bronchiolitis » et « Respiratory tract infection ».

Un cas rapportait une bronchiolite (PT : Bronchiolitis) ayant conduit à l'hospitalisation. L'évolution était inconnue. Le lien de causalité n'a pas été rapporté par le médecin.

L'autre cas rapportait 4 épisodes d'infection respiratoire dont 3 étaient rapportés comme non-liés au traitement selon le médecin. Les informations sont limitées concernant le 4^e épisode non grave (PT : Respiratory tract infection). Cet épisode n'a pas nécessité d'hospitalisation. La date de survenue, la causalité et l'évolution n'étaient pas rapportées par le médecin.

Au cours de la période, 1 cas rapportant une situation particulière (erreur médicamenteuse) a été décrit : interruption de traitement de 13 jours due à un oubli du médicament pendant les vacances.

Depuis le début de l'AAC, 24 cas de pharmacovigilance ont été rapportés : 9 graves et 15 non graves ; aucun d'évolution fatale. Ces 24 cas rapportaient 35 effets indésirables (EI), tous inattendus.

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

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
Gastrointestinal disorders						
Regurgitation				3		3
General disorders and administration site conditions						
Condition aggravated				2		2
Feeling hot				1		1
Infections and infestations						
Bronchiolitis		2		1		3

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
Ear, nose and throat infection		1				1
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
Rhinitis				1		1
Viral infection		1				1
Metabolism and nutrition disorders						
Poor feeding infant				3		3
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
Hyperhidrosis				1		1
TOTAL		11		24		35

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 :

- 1 cas 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.

- 1 cas rapportant 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 (SPW) ne peut pas être exclue.

Au total, 16 cas de situations particulières (dont 5 avec des EI reliés) ont été décrits (les EI reliés ont été décrits le cas échéant) :

- 8 interruptions temporaires en raison de l'oubli dans un contexte d'erreur (dont 3 avec EI)
- 8 cas d'erreurs médicamenteuses (autres que les oublis) :
 - Un problème d'administration du produit (pour 5 à 6 pulvérisations) lors de l'administration dans l'une des deux narines, ainsi que des régurgitations et 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 une erreur médicamenteuse. Une détérioration de la prise alimentaire et un manque d'efficacité (absence de changement dans les difficultés d'alimentation du patient entre le début et la fin du traitement) ont également été rapportés.
 - 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
 - 2 utilisations d'un seul flacon pendant les 2 mois de traitement, sans interruption de traitement, ni évènement indésirable.
 - Une interruption d'une journée, faute de traitement.
 - Une mauvaise utilisation du produit : 2 amorces au lieu d'1 seule ayant entraîné une interruption de 2 jours par manque de produit

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

3- Conclusion

Ce 8^{ème} rapport de l'AAC Ocytocine couvre la période du 21 mai 2025 au 20 novembre 2025 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 12 patients. Des données confirmant l'administration du traitement ont été recueillies pour 9 d'entre eux (75,0 %). Depuis le début de l'AAC, des autorisations ont été délivrées par l'ANSM pour 123

patients. Des données confirmant l'administration du traitement ont été recueillies pour 119 d'entre eux (96,7 %). Le taux de collecte des données est considéré comme très satisfaisant.

A l'initiation du traitement (à un âge corrigé médian de 3,2 mois), tous les enfants présentent une hypotonie. Celle-ci est considérée comme modérée ou sévère dans 96,2 % des cas. 90,8 % des patients ont eu recours depuis la naissance à une alimentation par sonde nasogastrique. Pour 41,7 % d'entre eux, la sonde était encore nécessaire lors de la visite d'initiation. 72,3 % des patients étaient en phase nutritionnelle 1a, phase caractérisée par l'hypotonie et l'incapacité à s'alimenter. Plus de la moitié de la population présentait une succion faible, non coordonnée, une prise alimentaire très lente et un besoin d'assistance pour s'alimenter avant l'initiation au traitement.

Les données rapportées par les médecins montrent **une amélioration des compétences alimentaires** de l'enfant au cours du suivi dans l'AAC notamment caractérisée par une transition de la phase 1a (hypotonie avec difficultés alimentaires) vers la phase 1b (pas de difficultés alimentaires et croissance appropriée). 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, 65,3 % étaient en phase 1b à la visite V4, contre 42,1 % à la visite V3. **La transition de la phase 1a vers la phase 1b semble donc survenir de manière plus précoce, suite au traitement, à un âge médian de 4-5 mois, que ce qui est classiquement rapporté dans la littérature (9 mois).** En parallèle, les questionnaires de qualité de vie complétés par les parents confirment l'amélioration des compétences alimentaires dans 81,7 % des cas après traitement (V4).

Il a également été observé **une diminution progressive des signes évocateurs de fausses routes** : ces fausses routes sont reportées pour 33,6 % des patients à la visite d'initiation, contre 24,0% après traitement (V4). 63,2% des patients qui présentaient des signes de fausses routes à la visite d'initiation n'en présentaient plus à l'issue du traitement.

Les radioscopies de déglutition réalisées à la visite d'initiation (V1) et en fin de traitement (V4) montrent l'amélioration des troubles de déglutition après traitement par ocytocine. Les troubles de déglutition sont rapportés principalement comme sévères à la visite d'initiation et comme légers après 2 mois de traitement. En complément, l'évolution de ces troubles de la déglutition entre l'initiation (V1) et la fin de traitement (V4) a pu être analysée pour 23 patients : une amélioration des troubles a été notée pour 60,9% des patients, avec une diminution de la sévérité (n=12) 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 plus de 2/3 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, autour des 18 mois de l'enfant, se poursuit, avec 44 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. Néanmoins, les enfants suivis dans l'AAC semblent acquérir les étapes-clé du développement psychomoteur à des âges plus précoces que ce qui est classiquement observé.

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 chez 119 enfants. 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.