

**UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTES DE MEDECINE**

---

ANNEE 2015

2015 TOU3 1519

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement par

**Catie CESSANS**

Le 29 Avril 2015

**Administrations répétées d'ocytocine chez 18 nourrissons âgés de moins de 6  
mois présentant un syndrome de Prader-Willi : effets sur la succion-  
déglutition et sur les interactions mère-enfant.**

Directeur de thèse : Madame le Professeur Maithé Tauber

**JURY**

Madame le Professeur Charlotte Casper	Président
Madame le Professeur Maithé Tauber	Assesseur
Monsieur le Professeur Jean-Philippe RAYNAUD	Assesseur
Monsieur le Professeur Jean-Pierre Salles	Assesseur
Madame le Docteur Sophie Cabal-Berthoumieu	Suppléant
Madame le Docteur Gwenaëlle Diene	Membre invité



**TABLEAU du PERSONNEL HU**  
**des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier**  
**au 1<sup>er</sup> septembre 2014**

**Professeurs Honoraires**

Doyen Honoraire	M. ROUGE D.	Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.
Doyen Honoraire	M. LAZORTES Y.	Professeur Honoraire	M. BAYARD
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL B	Professeur Honoraire	M. FABIÉ
Professeur Honoraire	M. COMMANAY	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Professeur Honoraire	M. CLAUD	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Professeur Honoraire	M. GEDEON	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. PRIS
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	M. GALINIER	Professeur Honoraire	M. LAZORTES F.
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	M. BASTIDE	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	M. GAUBERT	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	Mme LARENG M.B.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. MANSAT M.
Professeur Honoraire	M. GARRIGUES	Professeur Honoraire	M. BARRET
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. ABBAL
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. DURAND
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD	Professeur Honoraire	M. POURRAT
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. QUERLEU D.
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. ARNE JL
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURS	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU J.
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER G.
Professeur Honoraire	M. CARTON	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE J.
Professeur Honoraire	Mme PUEL J.	Professeur Honoraire	M. PESSEY JJ.
Professeur Honoraire	M. GOUZI		
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU		
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER		
Professeur Honoraire	M. PASCAL		

**Professeurs Émérites**

Professeur LARROUY	Professeur JL. ADER
Professeur ALBAREDE	Professeur Y. LAZORTES
Professeur CONTE	Professeur L. LARENG
Professeur MURAT	Professeur F. JOFFRE
Professeur MANELFE	Professeur J. CORBERAND
Professeur LOUVET	Professeur B. BONEU
Professeur SARRAMON	Professeur H. DABERNAT
Professeur CARATERO	Professeur M. BOCCALON
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL	Professeur B. MAZIERES
Professeur COSTAGLIOLA	Professeur E. ARLET-SUAU
	Professeur J. SIMON

<b>P.U. - P.H.</b> Classe Exceptionnelle et 1ère classe		<b>P.U. - P.H.</b> 2ème classe	
M. ADOUE D.	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BEYNE-RAUZY O.	Médecine Interne
M. AMAR J.	Thérapeutique	M. BIRMES Ph.	Psychiatrie
M. ATTAL M. (C.E)	Hématologie	M. BROUCHET L.	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. AVET-LOISEAU H	Hématologie, transfusion	M. BUREAU Ch	Hépatogastro-Entéro
M. BLANCHER A.	Immunologie (option Biologique)	M. CALVAS P.	Génétique
M. BONNEVIALLE P.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. CARRERE N.	Chirurgie Générale
M. BOSSAVY J.P.	Chirurgie Vasculaire	Mme CASPER Ch.	Pédiatrie
M. BRASSAT D.	Neurologie	M. CHAIX Y.	Pédiatrie
M. BROUSSET P. (C.E)	Anatomie pathologique	Mme CHARPENTIER S.	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BUGAT R. (C.E)	Cancérologie	M. COGNARD C.	Neuroradiologie
M. CARRIE D.	Cardiologie	M. DE BOISSEZON X.	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. CHAP H. (C.E)	Biochimie	M. FOURNIE B.	Rhumatologie
M. CHAUVEAU D.	Néphrologie	M. FOURNIÉ P.	Ophthalmologie
M. CHOLLET F. (C.E)	Neurologie	M. GAME X.	Urologie
M. CLANET M. (C.E)	Neurologie	M. GEERAERTS T.	Anesthésiologie et réanimation chir.
M. DAHAN M. (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	Mme GENESTAL M.	Réanimation Médicale
M. DEGUINE O.	O. R. L.	M. LAROCHE M.	Rhumatologie
M. DUCOMMUN B.	Cancérologie	M. LAUWERS F.	Anatomie
M. FERRIERES J.	Epidémiologie, Santé Publique	M. LEOBON B.	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. FOURCADE O.	Anesthésiologie	M. MAZIERES J.	Pneumologie
M. FRAYSSE B. (C.E)	O.R.L.	M. MOLINIER L.	Epidémiologie, Santé Publique
M. IZOPET J. (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. OLIVOT J-M	Neurologie
Mme LAMANT L.	Anatomie Pathologique	M. PARANT O.	Gynécologie Obstétrique
M. LANG T.	Biostatistique Informatique Médicale	M. PARIENTE J.	Neurologie
M. LANGIN D.	Nutrition	M. PATHAK A.	Pharmacologie
M. LAUQUE D. (C.E)	Médecine Interne	M. PAUL C.	Dermatologie
M. LIBLAU R. (C.E)	Immunologie	M. PAYOUX P.	Biophysique
M. MAGNAVAL J.F.	Parasitologie	M. PAYRASTRE B.	Hématologie
M. MALAUAUD B.	Urologie	M. PORTIER G.	Chirurgie Digestive
M. MANSAT P.	Chirurgie Orthopédique	M. PERON J.M.	Hépatogastro-Entérologie
M. MARCHOU B.	Maladies Infectieuses	M. RONCALLI J.	Cardiologie
M. MONROZIES X.	Gynécologie Obstétrique	M. SANS N.	Radiologie
M. MONTASTRUC J.L. (C.E)	Pharmacologie	Mme SAVAGNER F.	Biochimie et biologie moléculaire
M. MOSCOVICI J.	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique	Mme SELVES J.	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme MOYAL E.	Cancérologie	M. SOL J-Ch.	Neurochirurgie
Mme NOURHASHEMI F.	Gériatrie		
M. OLIVES J.P. (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD E.	Bactériologie-Virologie		
M. PARINAUD J.	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PERRET B (C.E)	Biochimie		
M. PRADERE B. (C.E)	Chirurgie générale		
M. RASCOL O.	Pharmacologie		
M. RECHER Ch.	Hématologie		
M. RISCHMANN P. (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE D. (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY J.	Chirurgie Infantile		
M. SALLES J.P.	Pédiatrie		
M. SERRE G. (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON N.	Médecine Légale		
M. VINEL J.P. (C.E)	Hépatogastro-Entérologie		
		<b>P.U.</b>	
		M. OUSTRIC S.	Médecine Générale

Professeur Associé de Médecine Générale  
Dr. MESTHÉ P.

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ACAR Ph.	Pédiatrie	M. ACCADBLE F.	Chirurgie Infantile
M. ALRIC L.	Médecine Interne	Mme ANDRIEU S.	Epidémiologie
M. ARLET Ph. (C.E)	Médecine Interne	M. ARBUS Ch.	Psychiatrie
M. ARNAL J.F.	Physiologie	M. BERRY A.	Parasitologie
Mme BERRY I.	Biophysique	M. BONNEVILLE F.	Radiologie
M. BOUTAULT F. (C.E)	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale	M. BUJAN L.	Uro-Andrologie
M. BUSCAIL L.	Hépatogastro-Entérologie	Mme BURA-RIVIERE A.	Médecine Vasculaire
M. CANTAGREL A.	Rhumatologie	M. CHAYNES P.	Anatomie
M. CARON Ph. (C.E)	Endocrinologie	M. CHAUFOUR X.	Chirurgie Vasculaire
M. CHAMONTIN B. (C.E)	Thérapeutique	M. CONSTANTIN A.	Rhumatologie
M. CHAVOIN J.P. (C.E)	Chirurgie Plastique et Reconstructive	M. DELOBEL P.	Maladies Infectieuses
M. CHIRON Ph.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	Mme DULY-BOUHANICK B.	Thérapeutique
Mme COURTADE SAIDI M.	Histologie Embryologie	M. COURBON	Biophysique
M. DELABESSE E.	Hématologie	M. DAMBRIN C.	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme DELISLE M.B. (C.E)	Anatomie Pathologie	M. DECRAMER S.	Pédiatrie
M. DIDIER A.	Pneumologie	M. DELORD JP.	Cancérologie
M. ELBAZ M.	Cardiologie	M. GALINIER Ph.	Chirurgie Infantile
M. GALINIER M.	Cardiologie	M. GARRIDO-STÖWHAS I.	Chirurgie Plastique
M. GERAUD G.	Neurologie	Mme GOMEZ-BROUCHET A.	Anatomie Pathologique
M. GLOCK Y.	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. GROLLEAU RAOUX J.L.	Chirurgie plastique
M. GOURDY P.	Endocrinologie	Mme GUIMBAUD R.	Cancérologie
M. GRAND A. (C.E)	Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prévention	M. HUYGHE E.	Urologie
Mme HANAIRE H. (C.E)	Endocrinologie	M. LAFOSSE JM.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. KAMAR N.	Néphrologie	M. LEGUEVAQUE P.	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. LARRUE V.	Neurologie	M. MARCHEIX B.	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. LAURENT G. (C.E)	Hématologie	M. MARQUE Ph.	Médecine Physique et Réadaptation
M. LEVADE T.	Biochimie	Mme MAZEREUEW J.	Dermatologie
M. MALECAZE F. (C.E)	Ophthalmologie	M. MINVILLE V.	Anesthésiologie Réanimation
Mme MARTY N.	Bactériologie Virologie Hygiène	M. MUSCARI F.	Chirurgie Digestive
M. MASSIP P.	Maladies Infectieuses	M. OTAL Ph.	Radiologie
M. PLANTE P.	Urologie	M. ROLLAND Y.	Gériatrie
M. RAYNAUD J-Ph.	Psychiatrie Infantile	M. ROUX F.E.	Neurochirurgie
M. RITZ P.	Nutrition	M. SAILLER L.	Médecine Interne
M. ROCHE H. (C.E)	Cancérologie	M. SOULAT J.M.	Médecine du Travail
M. ROSTAING L (C.E).	Néphrologie	M. TACK I.	Physiologie
M. ROUGE D. (C.E)	Médecine Légale	M. VAYSSIERE Ch.	Gynécologie Obstétrique
M. ROUSSEAU H.	Radiologie	M. VERGEZ S.	O.R.L.
M. SALVAYRE R. (C.E)	Biochimie	Mme URO-COSTE E.	Anatomie Pathologique
M. SCHMITT L. (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD J.M.	Pharmacologie		
M. SERRANO E. (C.E)	O. R. L.		
M. SOULIE M.	Urologie		
M. SUC B.	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER M.T.	Pédiatrie		
M. VELLAS B. (C.E)	Gériatrie		

M.C.U. - P.H.		M.C.U. - P.H	
M. APOIL P. A	Immunologie	Mme ABRAVANEL F.	Bactério. Virologie Hygiène
Mme ARNAUD C.	Epidémiologie	M. BES J.C.	Histologie - Embryologie
M. BIETH E.	Génétique	M. CMBUS J.P.	Hématologie
Mme BONGARD V.	Epidémiologie	Mme CANTERO A.	Biochimie
Mme CASPAR BAUGUIL S.	Nutrition	Mme CARFAGNA L.	Pédiatrie
Mme CASSAING S.	Parasitologie	Mme CASSOL E.	Biophysique
Mme CONCINA D.	Anesthésie-Réanimation	Mme CAUSSE E.	Biochimie
M. CONGY N.	Immunologie	M. CHASSAING N	Génétique
Mme COURBON	Pharmacologie	Mme CLAVE D.	Bactériologie Virologie
Mme DAMASE C.	Pharmacologie	M. CLAVEL C.	Biologie Cellulaire
Mme de GLISEZENSKY I.	Physiologie	Mme COLLIN L.	Cytologie
Mme DELMAS C.	Bactériologie Virologie Hygiène	M. CORRE J.	Hématologie
Mme DE-MAS V.	Hématologie	M. DEDOUIT F.	Médecine Légale
M. DUBOIS D.	Bactériologie Virologie Hygiène	M. DELPLA P.A.	Médecine Légale
Mme DUGUET A.M.	Médecine Légale	M. DESPAS F.	Pharmacologie
M. DUPUI Ph.	Physiologie	M. EDOUARD T	Pédiatrie
Mme FILLAUX J.	Parasitologie	Mme ESQUIROL Y.	Médecine du travail
M. GANTET P.	Biophysique	Mme ESCOURROU G.	Anatomie Pathologique
Mme GENNERO I.	Biochimie	Mme GALINIER A.	Nutrition
Mme GENOUX A.	Biochimie et biologie moléculaire	Mme GARDETTE V.	Epidémiologie
M. HAMDI S.	Biochimie	M. GASQ D.	Physiologie
Mme HITZEL A.	Biophysique	Mme GRARE M.	Bactériologie Virologie Hygiène
M. IRIART X.	Parasitologie et mycologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER C.	Anatomie Pathologique
M. JALBERT F.	Stomato et Maxillo Faciale	Mme GUYONNET S.	Nutrition
M. KIRZIN S	Chirurgie générale	Mme INGUENEAU C.	Biochimie
Mme LAPEYRE-MESTRE M.	Pharmacologie	M. LAHARRAGUE P.	Hématologie
M. LAURENT C.	Anatomie Pathologique	M. LAIREZ O.	Biophysique et médecine nucléaire
Mme LE TINNIER A.	Médecine du Travail	M. LEANDRI R.	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LOPEZ R.	Anatomie	M. LEPAGE B.	Biostatistique
M. MONTOYA R.	Physiologie	Mme MAUPAS F.	Biochimie
Mme MOREAU M.	Physiologie	M. MIEUSSET R.	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire	Mme PERIQUET B.	Nutrition
M. PILLARD F.	Physiologie	Mme NASR N.	Neurologie
Mme PRERE M.F.	Bactériologie Virologie	Mme PRADDAUDE F.	Physiologie
Mme PUISSANT B.	Immunologie	M. RIMAILHO J.	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme RAGAB J.	Biochimie	M. RONGIERES M.	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme RAYMOND S.	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme SOMMET A.	Pharmacologie
Mme SABOURDY F.	Biochimie	M. TKACZUK J.	Immunologie
Mme SAUNE K.	Bactériologie Virologie	M. VALLET P.	Physiologie
M. SILVA SIFONTES S.	Réanimation	Mme VEZZOSI D.	Endocrinologie
M. SOLER V.	Ophthalmologie		
M. TAFANI J.A.	Biophysique		
M. TREINER E.	Immunologie		
Mme TREMOLLIERES F.	Biologie du développement		
M. TRICOIRE J.L.	Anatomie et Chirurgie Orthopédique		
M. VINCENT C.	Biologie Cellulaire		
		M. BISMUTH S.	M.C.U. Médecine Générale
		Mme ROUGE-BUGAT ME	Médecine Générale
		Mme ESCOURROU B.	Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr STILLMUNKES A.  
Dr BRILLAC Th.  
Dr ABITTEBOUL Y.  
Dr CHICOULAA B.

Dr BISMUTH M  
Dr BOYER P.  
Dr ANE S.

***A Madame le Professeur Charlotte Casper :***

Merci de me faire l'honneur et le plaisir de présider ma thèse. Mes six mois à tes côtés dans l'équipe de néonatalogie m'ont énormément appris. De bons et joyeux souvenirs me restent de cette période.

***A Monsieur le Professeur Jean-Philippe Raynaud :***

Merci de me faire l'honneur de juger mon travail. Nos chemins professionnels ne se sont pas croisés, mais votre discipline reste pour moi une des plus attrayantes de notre profession. Entre la pédiatrie et la pédopsychiatrie, le choix a été dur ...

***A Monsieur le Professeur Jean-Pierre Salles :***

Merci de me faire l'honneur de votre présence à mon jury de thèse. J'ai beaucoup apprécié d'apprendre l'endocrinologie à vos côtés. Le métabolisme phospho-calcique garde encore de merveilleuses zones d'ombre pour moi mais les 6 prochains mois vont peut-être continuer à les éclaircir.

***A Madame le Professeur Maithé Tauber :***

Merci mille fois pour votre implication dans ce travail de thèse, Votre aide a été précieuse. Merci aussi de m'avoir permis de travailler avec cette « chouette » équipe du centre de référence SPW sur ce sujet si novateur et intéressant, c'est un très beau cadeau que vous m'avez fait.

J'ai une profonde admiration pour vous et l'énergie que vous vous efforcez de mettre dans la prise en charge des enfants SPW.

Enfin, merci de m'avoir donné goût à l'endocrinologie pédiatrique et de m'avoir encouragé à la pratiquer sur Tarbes en collaboration avec votre équipe. J'espère être à la hauteur de vos attentes.

***A Madame le Docteur Sophie Cabal-Berthoumieu :***

Sophie, je suis ravie que tu puisses être présente dans mon jury de thèse, merci pour toutes ces prises de tête sur ADBB et m-ADBB, et merci de ton soutien sur la fin (de Toulouse à Washington). J'ai beaucoup apprécié de travailler dans le service avec toi lors de mon premier semestre d'endocrinologie pédiatrique, du coup, on remet ça pour les 6 prochains mois ?? Merci pour tout.

***A Madame le Docteur Gwenaëlle Diene :***

Gwenaëlle, merci pour tout : les petits mots de soutien (toujours au bon moment) ; tout ce que tu as pu m'apprendre sur le SPW lors de mon premier passage en endocrinologie pédiatrique ; les gardes endiablées au POSU (accompagnées du stress d'avant et du blues d'après). Je suis admirative de ta patience et de ton travail au sein de cette équipe toujours dans la bonne humeur. Merci beaucoup.

***Monsieur le Docteur Petrus,*** merci de votre confiance pour la suite sur Tarbes.

*Mes deux frangines, mes deux sistahs, dadoune et rinette ....*

Marine, merci pour les numéros de page, les couleurs, les interlignes, les fichiers excel, les sauts de page, l'anglais .... Merci aussi de ta patience coups de fil après coup de fil, mise en page après mise en page !!! Dadoune, WHOUHOU, ça y est c'est fini, à toi les vacances, je suis sûre que tu as tout géré ma sœur !!!

Je suis si heureuse d'être votre grande sœur (un peu chiante parfois mais vous le valez bien!)

*Maman, Papa, merci pour tout, tout ça c'est grâce à vous !!!*

Merci pour votre soutien face à mes exams ratés ... mes révisions stressées ... ma thèse à boucler. Vous êtes de supers parents, j'espère faire aussi bien que vous avec ma petite famille.

Les petits singapouriens skieurs (prune, jules, gaston, caro et cyrille), les safsaf (koky, pascal, ju et sa clique, la couz marie et mini couz lélé)

Et surtout à mon papi et à ma mamie ; merci pour toutes ses merveilleuses vacances entre couz et tous ces bons moments passés avec vous ; vous êtes géniaux !!!!

*A tous les copains d'ici et d'ailleurs :*

Spéciale dédicace à Flo et Bobo, merci pour le sous colles pâté saucisson qui m'ont permis de faire de la pédiatrie.

Au gang poitevin avec son lot de soirées, de semaine au ski et d'éclate (encore et toujours): loulou, pipette et élo, flo et caro, alex et claire, alain et angèle, anais et antoine, claudine et bébéche, tess et sa ptite touffe (sympa ce petit cul !!), bastien et fanny, léo, lilou, clément et chloé (Attendez nous vers Pau, on arrive ...) , bingo et aurélie, cécile, tous les angoumoisins, et tous ceux que j'oublie ....

*Ombeline, petite belette, merci d'être ma supère copine, les heures passées au téléphone avec toi font tellement de bien à chaque fois. Vous êtes décidément beaucoup trop loin !!!!*

*Julot et Polo ; les deux potos de toujours, merci pour tout ce qu'on a pu faire ensemble, j'en veux d'autre ... et je vous attends « toujours » pour la vodka à saint petersbourg*

A tous les nouveaux arrivants de cette clique déjantée : louise, théo, côme, hector, léonie, victor, alice, marin....

*Les toulousains ; caro et dam, je suis trop heureuse d'avoir croisé votre carton de petites culottes un certain 31 octobre, j'espère que cette belle amitié continuera.*

Julien, hélène et Louise (une belle rencontre, une chouette famille) ; Mathieu et Laurent.

*Les rescapés chtarbais : Sophie, jean (interne en santé pub.), vadim et ... père castor, Ségo, Simon, Thomas, Virginie (la petite libellule du désert des agriates), Julia.*

*Tant de monde à remercier à l'HDE :*

Tout d'abord mes co-internes ; les premiers ou premières : Céline (et c'est loin d'être fini), Geoffroy, Marie (merci d'être toujours là), Lieselot (que c'était sympa le temps des stages ensemble !), Caro (Tarbes et la réa resteront deux supers expériences à tes côtés, je suis heureuse de t'avoir rencontré plus personnellement sur la fin de l'internat) ... et toutes les autres les LULU's, Doc Puisieux, Elo, Eloise, Aurelie, Coco, La Cathou, Elsa, Diane, Marie, Marine....

Spéciale kiss à mes co internes d'endocrino, quelle chouette équipe : Julie C. du bonheur et de la marrade ces 6 mois (et merci pour l'aide sur la fin, je te dois un verre et un resto), Cyril (et ses textos)...

Julie P., trop cool d'avoir parcouru tout ce chemin ensemble depuis Poitiers, tu as bien fait de me dire de venir à Toulouse, c'est une chouette amitié qui j'espère continuera .... Dans une bergerie près de Pau ???

Sophie, merci pour le soutien dans les gros moments de craquage et pour les petits repas coolos du congé mat.

Romain et Pauline, madame et monsieur le marquis, je suis heureuse d'avoir fait votre rencontre. Pauline, merci pour le remontage de moral dans les petits creux.

Merci à toutes mes chefs de clique : Marlène, Aymeric, Kildine, Julie A. , Marie B., Camille, Ameline et Maeva, Raphaëlle.

Je remercie aussi toutes les équipes médicales et paramédicales que j'ai rencontré, la sympathie doit être un critère d'embauche à l'HDE.

Enfin, merci à cette super équipe du SPW :

Cathy, merci mille fois, je n'aurais pu réussir à tout boucler sans toi, tu es tellement disponible toujours dans la bonne humeur, que c'est agréable !!!

Merci aussi à Sandy.

Marion, merci pour ton soutien et nos petits repas au soleil, une belle rencontre !

Mélanie, pour le sourire et ton aide pour ce travail.

Céline Bascoul, merci pour ton aide pour les cotations et l'analyse des échelles ADBB.

A mon léon et à mon rémy, mes deux petits mecs ....  
La vie est belle à vos côtés.  
Je vous aime !

## Table des matières

---

Liste des tableaux.....	13
Liste des figures.....	13
Liste des abréviations.....	15
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>16</b>
<b>DONNÉES DE LA LITTÉRATURE .....</b>	<b>17</b>
1.1 Le syndrome de Prader-Willi ; diagnostic et prise en charge néonatale.....	17
1.1.1 Description clinique .....	17
1.1.2 Diagnostic génétique .....	23
1.1.3 Prise en charge néonatale .....	25
1.2 Ocytocine et syndrome de Prader-Willi, données actuelles .....	27
1.2.1 Physiopathologie.....	27
1.2.2 OT et comportement alimentaire.....	28
1.2.3 OT et comportement .....	30
1.2.4 Données actuelles OT et SPW .....	35
1.3 La succion déglutition chez les nouveaux nés à terme .....	37
1.3.1 Physiologie néonatale.....	37
1.3.2 Évaluation, outil diagnostique.....	38
1.3.3 Troubles de la succion déglutition dans le SPW .....	40
1.4 Les interactions mère-enfant : description et évaluation .....	42
1.4.1 Généralités.....	42
1.4.2 Échelles validées pour l'évaluation des interactions.....	42
1.4.3 Le concept de retrait relationnel précoce et évaluation .....	43
<b>MATÉRIEL ET MÉTHODES .....</b>	<b>45</b>
2.1. Schéma de l'étude .....	45
2.2 Objectifs de l'étude .....	45
2.2.1 Objectif principal.....	45
2.2.2 Objectifs secondaires .....	45
2.3 Population étudiée .....	46

2.4 L'Ocytocine intra-nasale .....	46
2.5 Déroulement de l'étude .....	47
2.6 Les critères de jugement .....	51
2.6.1 Critère de jugement principal .....	51
2.6.2 Critère de jugement secondaire et méthodes d'évaluation.....	51
2.7 Recueil de données.....	53
2.8 Méthodes.....	53
<b>RÉSULTATS .....</b>	<b>54</b>
3.1 Population étudiée .....	54
3.2 Étude de la tolérance de l'OT en intra nasale ; effets secondaires .....	59
3.3 Évolution auxologique au cours de notre étude .....	61
3.4 Effets de l'OT sur la succion-déglutition .....	62
3.4.1 Score clinique de succion-déglutition .....	62
3.4.2 Radioscopie .....	65
3.4.3 Évaluation des prises alimentaires .....	68
3.5 Effet de l'OT sur les comportements du nourrisson .....	71
3.5.1 ADBB .....	71
3.5.2 M-ADBB.....	74
3.5.3 Parallèle ADBB et M-ADBB.....	76
3.5.4 Analyse des échelles item par item .....	77
3.6 Évolution des taux d'OT et de ghreline .....	80
3.6.1 L'Ocytocine.....	80
3.6.2 Évaluation des taux de ghreline plasmatique.....	82
3.7 Effet de l'administration d'OT en per partum chez la mère .....	83
3.8 Influence du génotype sur les différents résultats.....	84
3.9 Influence du genre sur les effets de l'OT.....	84
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>85</b>
4.1 Population.....	85
4.2 Tolérance de l'OT.....	86

4.3 Effets de l'OT sur la succion déglutition .....	86
4.4 Effets sur le comportement.....	88
4.5 Effet dose de l'OT .....	89
4.6 Influence du génotype sur les effets de l'OT .....	92
4.7 Effets biologiques, hypothèses physiopathologiques .....	92
4.8 Limites de l'étude .....	97
4.9 Les perspectives.....	98
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>99</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>100</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>105</b>
ANNEXE 1 : phases nutritionnelles selon MILLER.....	105
ANNEXE 2 : NOMAS selon palmer .....	107
ANNEXE 3 : ADBB selon Guedeney.....	108
ANNEXE 4 : m-ADBB selon Guedeney .....	109
ANNEXE 5 : fiche technique Ocytocine.....	111
ANNEXE 6 : design OTBB2.....	115
ANNEXE 7 : score de radioscopie.....	116
ANNEXE 8 : Grille d'évaluation de la succion-déglutition .....	117

## Liste des tableaux

---

Tab. 1 : Diagnostic génétique

Tab. 2 : Population générale

Tab. 3 : Population en sous-groupes

Tab. 4 : Données auxologique

Tab. 5 : Score clinique de succion-déglutition (palier par palier)

Tab. 6 : Score de radioscopie (palier par palier)

Tab. 7 : Score ADBB avant-après OT (tétées et examen clinique)

Tab. 8 : Score M-ADBB avant-après OT ( tétées et examen clinique)

Tab. 9 : Score global ADBB et mADBB avant- après OT en fonction du statut OT per partum de la mère

Tab. 10 : Médiane et quartile des différents scores d'évaluation en fonction des génotypes

Tab. 11 : Médiane et quartile des différents scores d'évaluation en fonction du genre

## Liste des figures

---

Fig. 1 : Évolution du score de radioscopie (1A) et du score clinique de succion-déglutition(1B) avant et après OT palier par palier

Fig. 2 : Médiane score clinique de succion-déglutition V2-V9

Fig. 3 : Évolution score clinique de succion-déglutition V2-V9, palier par palier

Fig. 4 : Médiane radioscopie V2-V9

Fig. 5 : Évolution radioscopie V2-V9, palier par palier

Fig. 6 : Durée moyenne des tétées avant et après OT ; analyse patient par patient

Fig. 7 : Durée moyenne des tétées de V2 à V8

Fig. 8 : Index d'efficacité de la tétée (PRO selon LAU) ; avant OT (A) / après OT (B) ; analyse patient par patient.

Fig. 9 : Médiane des index d'efficacité selon Lau (PRO) à V2 et V9

Fig. 10 : ADBB avant et après OT, score global et retrait ; (examen clinique, palier 2-3)

Fig. 11 : M-ADBB avant et après OT, score global et retrait ; (examen clinique palier 2-3)

Fig. 12 : Score normal ADBB avant et après OT, analyse item par item ; (examen clinique, palier 2 et 3)

Fig. 13 : Score normal ADBB avant et après OT, analyse item par item ; (examen clinique, palier 2 et 3)

Fig. 14 : Ocytocine urinaire, A/ palier 1, B/ palier 2, C/ palier 3

Fig. 15 : Ghrelina acylée et non acylée (V1, V3, V5 et V30) ; comparaison avec taux de ghrelina des témoins sains.

Fig. 16 : Parallèle score ADBB et succion déglutition chez les enfant des paliers 2 et 3

## Liste des abréviations

---

ADBB = Alarme détresse bébé

AG = Ghreline acylée

AMM = Autorisation de mise sur le marché

AMP = Anomalie du profil de méthylation

BMI = Body mass index

BU = Bandelette urinaire

CIB = Coding Interactive Behavior

DS = Déviation standard

ECG = Electrocardiogramme

FC = Fréquence cardiaque

GH = Growth hormone

HAS = Haute autorité de santé

IMC = Indice de masse corporelle

IRM = Imagerie par résonance magnétique

NOMAS = Neonatal oral motor assessment scale

OT = Ocytocine

PC = Périmètre crânien

PCN = Périmètre crânien de naissance

PN = Poids naissance

PNDS = Plan national de développement sanitaire

PRO = Proficiency

PW = Prader-Willi

QI = Quotient intellectuel

RCIU = Retard de croissance intra utérin

SA = Semaines d'aménorrhée

SGA = Short for gestational age

SN = Succion nutritive

SNG = Sonde naso gastrique

SNN = Succion non nutritive

SPW = Syndrome de Prader-Willi

TA = Tension artérielle

TCA = Trouble du comportement alimentaire

TED = Trouble envahissant du développement

TN = Taille de naissance

UAG = Ghreline non acylée

UI = Unité internationale

## INTRODUCTION

---

Le syndrome de Prader-Willi (SPW) est un trouble du développement d'origine génétique, associant une hypotonie néonatale à un déficit sévère de la succion-déglutition pouvant entraîner une absence de prise pondérale. Aujourd'hui le diagnostic est souvent réalisé dans les premières semaines de vie. En l'absence de prise en charge spécifique et de prévention, apparaît dès la 2<sup>ème</sup> année de vie une prise de poids excessive et rapide à l'origine d'une obésité associée à d'autres anomalies endocriniennes probablement liées à une dysfonction hypothalamique. En effet, on retrouve une anomalie des neurones sécrétant l'ocytocine (OT) au niveau du noyau para ventriculaire hypothalamique.

Les résultats obtenus sur des modèles animaux démontrent que l'administration précoce d'OT le premier jour de vie restaure la succion et prévient le décès des souriceaux et suggère une fenêtre biologique étroite en post natal.

Notre hypothèse physiopathologique est la suivante : le défaut précoce des voies ocytocinergiques est à l'origine à la fois des troubles de la succion et des troubles du comportement observés dans cette maladie, et serait impliqué dans le déficit de satiété à l'âge adulte. Ainsi l'administration précoce d'OT dès le diagnostic pourrait améliorer la succion et le comportement chez les nourrissons présentant un SPW.

Une première étude de tolérance, réalisée en 2011, a montré l'absence d'effets indésirables lors de l'administration unique intra nasale d'OT chez 5 nourrissons âgés de moins de 5 mois présentant un SPW. De plus, l'analyse des données montre un effet positif sur la succion/déglutition et sur les interactions mère-enfant observées 48H après l'administration.

Nous rapportons ici les résultats d'une deuxième étude clinique de tolérance et de recherche de doses portant sur 18 nourrissons ayant reçu de l'OT en intra nasal pendant 7 jours. Les résultats concernant la tolérance de ces administrations, l'efficacité sur la succion déglutition et sur le comportement sont rapportés dans ce travail.

## DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

---

### 1.1 Le syndrome de Prader-Willi ; diagnostic et prise en charge néonatale

#### 1.1.1 Description clinique

Le SPW est une maladie neuro-développementale et multi systémique complexe<sup>1</sup>. Cette pathologie a été décrite en 1956 pour la première fois par Prader et al.

La prévalence de cette pathologie est décrite à 1 /25000 naissance. En fonction des données de la littérature, ces données peuvent varier de 1/10 000 à 1/30 000<sup>2</sup>.

Le diagnostic est actuellement, et depuis une quinzaine d'années, fait en période néonatale. Les néonatalogues et pédiatres en maternité sont donc en première ligne pour faire ce diagnostic précoce et organiser une prise en charge adéquate et pluridisciplinaire dès la période néonatale.

D'après une étude rétrospective récente, dans la période anténatale, on retrouve très fréquemment une diminution des mouvements actifs fœtaux, un hydramnios et un retard de croissance intra utérin (RCIU) sévère dysharmonieux. L'association avec une petite taille et/ou un petit poids de naissance (SGA = Short for Gestational Age) est un bon marqueur prédictif de SPW<sup>3</sup>. La présentation en siège est plus fréquente que dans la population générale<sup>3</sup>. Il existe une fréquence plus élevée de césarienne chez les mères d'enfants atteints du fait d'une plus grande stagnation du travail probablement liée à l'immobilisme fœtale<sup>4</sup>.

Le signe clef du diagnostic clinique est l'hypotonie néonatale, constante et sévère chez tous les patients atteints, plus marquée au niveau axiale. L'hypotonie est d'origine centrale ; ce signe clinique doit systématiquement faire rechercher un SPW, et ce d'autant plus qu'elle est associée à des troubles de la succion déglutition.

Des signes dysmorphiques sont présents dès la naissance et confortent le diagnostic : des fentes palpébrales en amande, une lèvre supérieure fine avec des commissures labiales orientées vers le bas, un front étroit, une hypo pigmentation des cheveux, une acromicrie et chez les garçons un défaut de développement du pénis ou une cryptorchidie. Ces signes peuvent être discrets à la naissance et être plus marqués avec le temps.

Si le diagnostic n'est pas évoqué pendant cette période, un diagnostic plus tardif peut être porté sur l'apparition d'autres signes cliniques. Ainsi un tableau d'obésité dans l'enfance associé à un retard de développement, un trouble des apprentissages, un retard statural, une acromicrie et des troubles du comportement alimentaire doivent immédiatement alerter le praticien<sup>1</sup>. Les signes sont présentés dans le tableau suivant adapté de l'article de Gunay-Aygun et al.<sup>5</sup>

Age lors de l'évaluation	Caractéristiques suffisantes pour demander un test ADN
De la naissance à 2 ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypotonie avec difficultés de succion</li> </ul>
De 2 à 6 ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypotonie avec difficultés de succion</li> <li>- Hypotonie avec antécédents de difficultés de succion</li> <li>- Retard global de développement</li> <li>- Petite taille et/ ou retard statural associé à une accélération de la prise pondérale</li> </ul>
De 6 à 12 ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypotonie avec antécédent de difficulté de succion (parfois persistance de l'hypotonie)</li> <li>- Retard global de développement</li> <li>- Alimentation excessive (hyperphagie, obsession de la nourriture) avec obésité si incontrôlée</li> </ul>
De 13 à l'âge adulte	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Altération des fonctions cognitives, habituellement retard mental modéré</li> <li>- Alimentation excessive (hyperphagie, obsession de la nourriture) avec obésité si incontrôlée</li> <li>- Hypogonadisme hypothalamique et/ou problèmes comportementaux typiques incluant des crises de colère et des traits obsessionnels et compulsifs.</li> </ul>

*Source: Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, Hokken-Koelega AC, Tauber M: recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome.*

*J Clin Endocrinol Metab 2008 ; 93 (11) : 4183-4197<sup>1</sup>*

Pendant de nombreuses années, le SPW a été décrit comme un modèle comprenant deux phases nutritionnelles successives :

- Des troubles initiaux de la succion conduisant à des difficultés à s'alimenter en période néonatale puis
- Apparition secondaire vers l'âge de 2 ans d'une hyperphagie qui conduit à une obésité sévère et précoce en l'absence de prise en charge adaptée.

Parallèlement à l'apparition de ce gain pondéral, des troubles comportementaux et des troubles du comportement alimentaire (TCA) apparaissent : préoccupation importante pour la nourriture, obsession et compulsion, colère<sup>6</sup>.

La physiopathologie correspondant à cette transition nutritionnelle n'est pas encore clairement élucidée. Des pistes étiologiques sont soulevées actuellement, mettant notamment en cause une probable dysrégulation hypothalamique ou une atteinte des hormones périphérique contrôlant la satiété (ghrelina, leptine).<sup>7</sup>

**En 2009**, Butler<sup>8</sup> et plus tard en 2011, Miller et al. ont démontré dans une étude rétrospective portant sur une cohorte de 82 enfants SPW que la séquence nutritionnelle ne se limite pas à deux étapes, le SPW est nettement plus complexe. On peut désormais distinguer 7 phases nutritionnelles<sup>9</sup>. (**annexe 1**)

- Phase 0 : Débute in utero. Cette phase a été décrite précédemment avec notamment une diminution des mouvements actifs fœtaux et un hydramnios
- Phase 1 : Période néonatale, marquée par une hypotonie associée à :
  - 1a) Des trouble de l'alimentation (sonde naso gastrique (SNG) ou gastrostomie) et parfois une mauvaise prise pondérale. De 0 à 9 mois.
  - 1b) Une alimentation normale avec une prise de poids adaptée régulière. Cette deuxième phase s'étend généralement de 9 à 25 mois.
- Phase 2 : Elle est associée à une élévation du poids et du BMI (body mass index). Celle-ci correspondrait au passage à la deuxième phase nutritionnelle décrite auparavant, avec un début vers 2 ans.
  - 2a) Augmentation du poids sans augmentation des apports caloriques et sans troubles du comportement alimentaires (2.1 à 4.5 ans)
  - 2b) Accroissement de l'intérêt pour la nourriture parallèlement à l'accroissement pondéral (4.5 à 8 ans)

- Phase 3 : Hyperphagie, absence de satiété, et recherche compulsive de la nourriture avec parallèlement une prise pondérale incontrôlable sans prise en charge. Cette période s'étend de 8 ans à l'âge adulte
- Phase 4 : A l'âge adulte, le contrôle de l'appétit semble possible, la satiété peut être retrouvée.

Dans cette même cohorte, il n'y a pas d'association génotype – phénotype concernant les troubles de la succion/déglutition en période néonatale.

Le traitement par hormone de croissance (Growth Hormone = GH) diminue significativement la durée de la phase 1a s'il est instauré précocement, permettant aux enfants de passer plus de temps en phase 1b durant laquelle ils prennent du poids de manière appropriée<sup>9</sup>.

Cette pathologie étant multi systémique, nous énumérerons par la suite les désordres apparaissant dans l'enfance et à l'âge adulte, ceux-ci ne seront que très peu détaillés car notre travail se concentre particulièrement sur la période néonatale.

**1/ Sur le plan endocrinien**, les désordres hormonaux, liés en majorité à une dysfonction hypothalamique, sont les suivants :

- **Hypogonadisme d'origine centrale (hypogonadisme hypogonadotrope)** : des anomalies génitales peuvent être présentes très précocement chez les garçons, avec une cryptorchidie quasi constante à la naissance et un défaut de développement du pénis fréquent. En revanche, les anomalies génitales chez la petite fille sont plus frustes.<sup>10</sup>

En 2003, Crino et al.<sup>11</sup> a étudié une large cohorte de patients SPW (84 inclus ; ½ femmes ; ½ garçons) et a retrouvé les chiffres suivants : 100 % cryptorchidie chez les garçons, 76 % de petits testis ; 69 % d'hypoplasie scrotale, 76 % hypoplasie clitoridienne chez la petite fille, 56 % d'aménorrhée primaire, 3.6 % de puberté précoce, 14 % de prématurité pubarche dans les deux sexes (secondaire à l'obésité), 44 % de ménarche spontanée avec cycles irréguliers pour la plupart<sup>11</sup>. L'infertilité est très fréquente même si des cas de grossesse ont été décrits chez des patientes

SPW<sup>12</sup>. Récemment un gène, MKRN3, présent dans la région SPW 15q11-q12, a été mis en évidence comme gène des pubertés précoces centrales familiales.<sup>13</sup>

- **Déficit en GH** : le déficit en GH est fréquent dans le SPW ; il affecte 80 % des patients atteints et est de degré variable<sup>12</sup>. 40 à 100 % des tests montrent un déficit en GH en fonction de la méthode utilisée et des différentes cohortes analysées.

En revanche l'IGF1 est toujours basse<sup>12</sup>. La croissance semble la plupart du temps normale la première année de vie. Le ralentissement de la vitesse de croissance coïncide avec la phase 2 de Miller et le début de l'installation de l'obésité. Le pronostic de taille spontané moyenne se situe entre 155 et 162 cm pour les garçons et 148 et 150 cm pour les filles<sup>14,15</sup>. Le pronostic de taille est de même influencé par l'hypogonadisme centrale engendrant ainsi l'absence de pic pubertaire qui aggrave le retard statural.

- **Hypothyroïdie** : 20 à 30 % des patients SPW en sont atteints.<sup>16</sup>
- **Syndrome métabolique et diabète** : très peu fréquent chez les enfants atteints de SPW<sup>16</sup> ; La cohorte française analysée en 2010 montre les résultats suivants : sur 74 enfants atteints, pas de diagnostic de DT2 et 4 % seulement présentent une insulino résistance.
- **Insuffisance corticotrope** : le déficit corticotrope semble moins fréquent que les 60 % retrouvés dans l'étude princeps de Hokken Koelega A.<sup>17</sup> et serait autour de 10 à 20 %.

**2/ Sur le plan du développement** : Il existe un retard global<sup>15</sup> chez 90 à 100 % des patients atteints. La station assise est en moyenne acquise vers 12 mois et la marche vers 24 mois. Il existe par ailleurs, un retard de langage fréquent et à plus long terme une dysarthrie courante chez les adultes. Le quotient intellectuel (QI) est en général abaissé (en moyenne : 60-70).<sup>15, 18</sup>

**3/ Sur le plan comportemental** : Les tableaux psychiatriques à type de psychose et de névrose sont rares chez l'enfant SPW. Par contre, des troubles du comportement et de la compréhension de l'environnement social, des troubles de la pragmatique, des dysfonctionnements cognitifs et certains tableaux psychiatriques, associés à l'hyperphagie, empêchent aujourd'hui encore la socialisation et l'autonomie des patients. En outre, les

médicaments psychotropes sont peu utilisés et peuvent parfois aggraver les symptômes. A ce jour, aucune thérapeutique efficace n'est disponible pour réduire l'ensemble du tableau comportemental complexe du SPW, pathologie lourde de conséquences pour la personne et l'entourage proche. Ces troubles doivent être dépistés précocement pour éviter des répercussions sur la qualité de vie du patient et de sa famille.

Ces troubles ne sont pas strictement spécifiques de la maladie mais en sont évocateurs par leur intensité et leur mode de déclenchement. Cependant, ceux-ci ne sont pour l'instant pas classés dans la classification DSM IV et DSM V. Ils peuvent se manifester à tout âge mais on observe souvent leur apparition ou leur aggravation à l'adolescence et au début de l'âge adulte.

Ils comprennent une intolérance à la frustration, des accès de colère avec crise clastique, des actes auto ou hétéro agressifs.

Des comportements compulsifs<sup>19</sup>, des répétitions verbales, une ritualisation fréquente avec intolérance au changement et une nette tendance à la dépression<sup>20</sup> sont également décrits. Ils présentent par ailleurs une labilité émotionnelle importante avec une incapacité à contrôler leurs émotions<sup>21</sup>.

Ils ont un faible ajustement social et rencontrent généralement des difficultés de socialisation : relations pauvres avec les pairs, tendance au retrait ou à préférer les activités en solitaire<sup>22, 23</sup>. Les résultats de l'étude de Klin et al (2000)<sup>24</sup> suggèrent que la difficulté des patients SPW à interpréter l'information sociale puisse entraver les échanges sociaux et être à l'origine de conflits interpersonnels et de manifestations disruptives fréquemment observées<sup>25</sup>.

La perception de l'autre est à la base de la communication sociale. Ainsi la compréhension de l'autre au travers des expressions du visage et de la voix est une composante majeure de la cognition sociale, elle permet d'intégrer les émotions, les motivations et intentions de nos semblables. Il est maintenant bien établi que voix et visages sont traités bien plus rapidement que tout autre stimulus visuel ou sonore de notre environnement. Il est clair qu'un dysfonctionnement des processus de reconnaissance de la voix est à la base de troubles sociaux-communicatifs comme cela a été rapporté chez les enfants atteints de syndrome autistique. Le traitement de la voix (ou du visage) permet de percevoir des

informations spécifiques sur l'identité physique de l'interlocuteur (sexe, âge, corpulence...) ainsi que le contenu émotionnel.

Certains aspects de ces troubles du comportement peuvent entrer dans la description du syndrome autistique<sup>26</sup>. Une étude récente japonaise a comparé un groupe d'enfant atteint du SPW versus un groupe d'enfant atteint du syndrome d'Asperger. Outre le fait que le QI moyen des enfants atteints du SPW soit plus bas que celui des enfants Asperger ; on remarque que les traits autistiques chez les enfants SPW apparaissent plus tardivement à partir de l'école secondaire (groupe 13/15 ans) (vs groupe 6- 8 ans et 9-12 ans)<sup>27</sup>.

Il est admis que ces troubles du comportement, surtout psychotique, sont plus graves et plus fréquents chez les patients atteints par disomie maternelle que dans les groupes atteints par délétion.

### ***1.1.2 Diagnostic génétique***

Le SPW est une maladie génétique secondaire à un défaut d'empreinte parentale<sup>28</sup>.

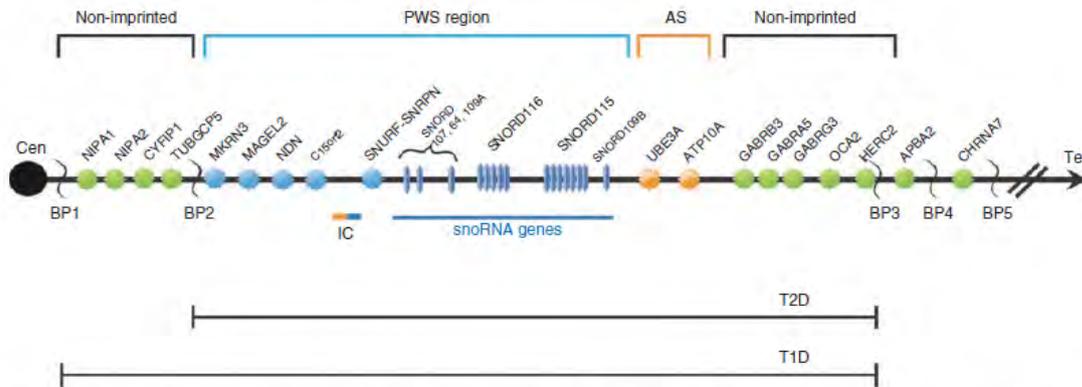
Les gènes impliqués sont situés sur la partie proximale du bras long du chromosome 15, dans la région 15q11-q12. Le SPW est un exemple de pathologie soumise à empreinte parentale. L'absence de l'allèle paternelle, ou l'incapacité à l'exprimer, entraîne une absence totale d'expression des gènes codés dans cette région. En effet, l'allèle maternel pour ces gènes est programmé épi génétiquement pour être silencieuse.

Il faut noter que les gènes présents sur cette portion chromosomique sont largement exprimés au niveau hypothalamique<sup>14</sup> ; ce qui peut ainsi expliquer l'atteinte centrale entraînant obésité et les désordres endocriniens multiples.

La région 15q11-q12 du chromosome 15 est divisée en 4 régions différentes (figure)<sup>28</sup> :

- La région proximale avec des gènes non soumis à empreinte
- La région Prader Willi contenant : MKRN3 (gène familial des pubertés précoces familiales) ; MAGEL 2 ; NECDIN ; NPAP1 ; SNURF-SNRPN et de nombreux gènes de petits ARN nucléolaires dont le plus connu est SNORD 116 (empreinte paternelle)
- La région du syndrome d'Angelman contenant : UBE3A et ATP10A (empreinte maternelle)

- Une région distale non soumise à empreinte contenant le gène de l'albinisme oculocutané type 2 (OCA2)



**Figure 3 Summary of the genetic and expression map of chromosomal region 15q11.2-q13.** The Prader-Willi syndrome (PWS) region (shown in blue) has five paternal-only (PWS region) expressed unique copy genes that encode polypeptides (*MKRN3*, *MAGEL2*, *NECDIN*, and *SNURF-SNRPN*) and a family of six paternal-only expressed snoRNA genes. Only *UBE3A* and *ATP10A* (shown in orange), related to Angelman syndrome (AS), have preferential maternal-only expression, and this imprinted expression is limited to certain tissue specific regions (specifically brain). The bipartite imprinting center (IC) lies proximal to the bicistronic *SNURF-SNRPN* gene and within the 2.5 Mb PWS/AS imprinted region. The cluster of GABA receptor genes (*GABRB3*, *GABRA5*, and *GABRG3*), *OCA2* (type II albinism), and *HERC2* are not imprinted and have biparental expression (shown in green). The jagged vertical lines denote the three common 5–6 Mb PWS and AS deletion breakpoints, BP1, BP2, and BP3. On rare occasions, there will be a distal breakpoint at BP4 or BP5. In between BP1 and BP2 lie four additional, nonimprinted genes, *NIPA1*, *NIPA2*, *CYFIP1*, and *GCP5*.<sup>94</sup> Type 1 deletions (T1D) extend from BP1 to BP3, and type 2 deletions (T2D) extend from BP2 to BP3. Note that there are more copies of the *SNORD116* and *SNORD115* genes than are shown, and the map has not been precisely drawn to scale. 15

Il existe plusieurs mécanismes pouvant contribuer à la perte d'expression des gènes de cette région : (figure)<sup>28</sup>

- Une délétion ou micro délétion en 15q11-q12
- Une disomie uni parentale d'origine maternelle ; plus fréquente lorsque l'âge maternel est élevé, et pour cette raison en augmentation (aujourd'hui estimée à 45-50 % des nouveaux nés)<sup>29</sup>
- Un déficit du centre d'empreinte
- Une translocation impliquant la région du chromosome paternel (<1% des cas de SPW)

En ce qui concerne la corrélation génotype - phénotype, il existe une grande variabilité phénotypique. Le phénotype regroupant trouble de la succion, de la déglutition, obésité précoce et hypopigmentation est plus sévère en cas de délétion.

Les troubles du comportement sont amoindris et le QI verbal plus élevé chez les patients porteurs d'une délétion<sup>30,31</sup>. La taille de la délétion influence par ailleurs le phénotype : les larges délétions type 1 de BP1 à BP3 s'expriment cliniquement par des troubles du comportement, des troubles psychologiques et une altération des fonctions cognitives plus graves que les patients porteurs de petite délétion type 2 (BP2 à BP3)<sup>32</sup>

En revanche, en cas de disomie maternelle, la dysmorphie est plus discrète mais les troubles psychotiques et les traits autistiques sont plus fréquents<sup>33</sup>.

Le diagnostic de certitude est réalisé par la biologie moléculaire (analyse de la méthylation au locus SNRPN) qui confirme l'absence des allèles paternels hypométhylés dans la région du chromosome 15q11-q12. L'identification du mécanisme par des techniques complémentaires est indispensable pour le conseil génétique.

L'hybridation in situ (FISH), souvent utilisée en première intention, car plus répandue, permet de détecter les micros délétions du chromosome 15. Aujourd'hui la CGH array tend à remplacer cette méthode. Cependant, dans la mesure où elles ne permettent pas de reconnaître le chromosome 15 paternel, elles ne permettent pas d'affirmer seule le diagnostic mais peuvent donner une indication dans au moins la moitié des situations. Aussi, si le résultat de la FISH est négatif, il faut poursuivre les investigations par une étude du profil de méthylation de l'ADN afin d'éliminer un « faux négatif ». La séquence la plus optimale étant d'étudier directement la méthylation.

De plus aujourd'hui les méthodes QMPSF (quantitative multiplex PCR of short fragments) et de MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) permettent un diagnostic rapide uniquement sur le prélèvement du patient. Si le diagnostic clinique est très évocateur alors que l'analyse de la méthylation de l'ADN au locus SNRPN est normale, il peut s'agir de très rares cas de translocation entre le centre de l'empreinte et le gène SNORD, d'où l'intérêt de réaliser un caryotype systématiquement.<sup>34</sup>

### ***1.1.3 Prise en charge néonatale***

D'après le PNDS (protocole national de soins), édité par l'HAS (haute autorité de santé) en mai 2012, les objectifs principaux de prise en charge dans la période néonatale sont les suivants<sup>34</sup> :

- Optimiser le développement somatique et psychique et améliorer la qualité de vie des patients et de leur famille.
- Prendre en charge précocement les troubles du comportement alimentaire.
- Dépister précocement et prendre en charge les anomalies endocriniennes, avec en particulier l'intérêt d'instaurer dans la première année de vie un traitement par GH .

*Sur les plans nutritionnel et alimentaire* <sup>34</sup>, ces patients doivent bénéficier d'une prise en charge diététique dès la période néonatale :

- La prise en charge de la succion déglutition a pour objectif une prise pondérale satisfaisante et peut faire appel à une adaptation calorique et/ou à alimentation par sonde naso-gastrique transitoire.
- L'apport calorique chez le nourrisson doit être adapté en fonction de la prise de poids et de la courbe de corpulence.
- L'épaississement des biberons est recommandé s'il existe une anomalie sur la radioscopie de la déglutition interprétée par un médecin spécialiste.
- Il est recommandé d'évaluer l'intérêt d'un traitement anti reflux.
- Dans les cas d'alimentation par sonde nasogastrique exclusive, la stimulation oro-bucco-faciale doit être renforcée en parallèle.
- L'alimentation par nutrition entérale type gastrostomie n'est pas recommandée.

*La pris en charge rééducative est importante.* L'approche doit être globale : somatique et psychique. Elle fait appel à des équipes multidisciplinaires médicales, éducatives, sociales et rééducatives (orthophonie, psychomotricité, kinésithérapie, ergothérapie, etc.) :

- Il est recommandé de sensibiliser les familles à l'importance de stimuler la communication et la sensorialité en s'appuyant sur ces équipes spécialisées.
- Dès la période néonatale, une rééducation adaptée (kinésithérapie motrice, oralité) doit être mise en place avec un accompagnement familial.
- La mise en place de l'évaluation et de la rééducation orthophonique doit être extrêmement précoce et précéder l'entrée à la maternelle. Celle-ci doit se poursuivre à tout âge car la grande majorité des patients présente des troubles de la parole.

Ces patients présentent des troubles du temps oral (contrôle du bolus alimentaire, mastication) tout au long de la vie. L'ergothérapie peut être utile pour aider à contrôler la prise du repas (installation du patient, morceaux et volumes adaptés, rapidité du repas), pour proposer des outils adaptés afin de prévenir les fausses routes.

## **1.2 Ocytocine et syndrome de Prader-Willi, données actuelles**

### ***1.2.1 Physiopathologie***

L'OT est un neuropeptide composé de neuf acides aminés, il fait partie de la famille des vasopressines.

Cette hormone est synthétisée dans l'hypothalamus et sécrétée dans la circulation générale par la post-hypophyse<sup>35</sup> : Les neurones sécrétant l'OT sont localisés dans le noyau para ventriculaire, supra optique et accessoire de l'hypothalamus<sup>36</sup>. Ces neurones se projetant dans de nombreuses régions du cerveau agissent tels des neuro modulateurs pour réguler de nombreux fonctionnements comportementaux<sup>37</sup>.

Selon Olszewski<sup>35</sup> les neurones ocytocinergiques se projettent sur trois régions principales du cerveau : (NTS : noyau du tractus solitaire, contrôlant une partie de la fonctionnalité de l'intestin) ; (AP : area postrema contrôlé par l'osmolalité) ; (DMNV : dorsal motor nucleus of vagal, relais nerveux du nerf vague dans l'estomac). De plus, la sécrétion dendritique d'OT agirait par diffusion aux différentes régions cérébrales au niveau des récepteurs OT. L'OT peut se fixer sur les récepteurs OT et également sur les récepteurs de l'AVP (arginine vasopressine)<sup>38</sup>. Ces deux types de récepteurs sont couplés aux protéines G.

Ce neuropeptide est bien connu pour ses fonctions dans la période du per partum sur les contractions utérines et la lactation. L'OT est utilisée pour le déclenchement artificiel de l'accouchement et la délivrance placentaire.

Il a été récemment suggéré que l'exposition « trop » fréquente des femmes à l'OT per partum n'est pas anodine<sup>39</sup> ; elle pourrait avoir pour conséquence une diminution du réflexe de succion chez le nouveau-né<sup>40</sup> et sur le lien mère enfant précoce. Cette même revue de la littérature suggère un lien potentiel, à étudier, entre l'administration d'OT exogène dans le per partum et l'apparition précoce de troubles du spectre autistique.

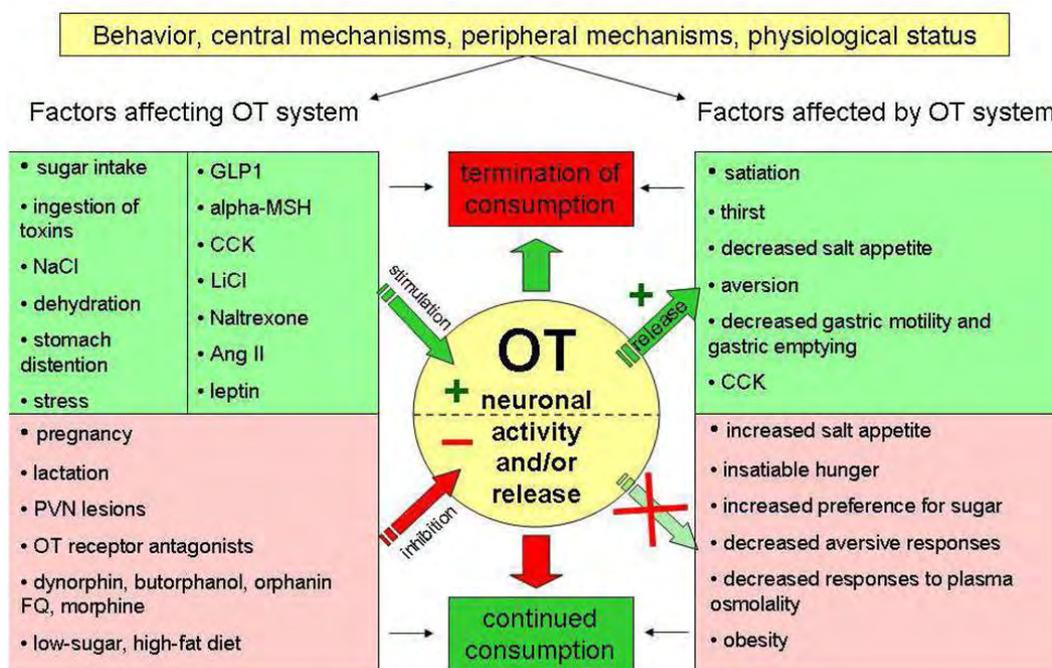
Un des modèles appuyant cette hypothèse est la pré éclampsie : les taux d'OT endogène chez les femmes présentant cette pathologie sont élevés. Or une association significative entre pré éclampsie et troubles du spectre autistique chez les enfants a été décrite en 2009<sup>41</sup>.

### 1.2.2 OT et comportement alimentaire

#### 1/ Généralités

En ce qui concerne ces actions dans le contrôle alimentaire, il est admis que cette hormone est anorexigène. Son action essentielle sur le contrôle de la satiété n'a été que récemment identifiée<sup>35</sup>. Les facteurs périphériques pouvant affecter la sécrétion d'ocytocine sont principalement l'osmolarité plasmatique et la distension gastrique<sup>42</sup>. D'autres hormones gastriques mais aussi le PrRP (prolactine related peptide) agissent sur la sécrétion d'OT. Le PrRP est un important médiateur de la satiété inhibant la sensation de faim en transmettant l'information du tractus gastro-intestinal vers les neurones ocytocinergiques.<sup>43</sup>

L'OT agit comme un déclencheur de satiété suite à ses stimulations, et joue un rôle prépondérant dans la prévention de l'hyperphagie et de l'obésité. Au contraire, en l'absence d'OT, on note une augmentation de l'appétit et de l'appétence pour le sucre<sup>35</sup>.



Source : Olszewski PK, et al, Oxytocin as feeding inhibitor: Maintaining homeostasis in consummatory behavior, *Pharmacol Biochem Behav* (2010)

## 2/ OT et hormones de régulation de l'appétit

### La ghreline :

Les individus présentant un SPW (contrairement aux autres patients présentant des obésités morbides non syndromiques), présentent un taux élevé de ghreline <sup>44</sup>. Cette hormone est oréxigène. Elle est libérée par l'estomac et peut passer la barrière cerebro-méningée.

Ce peptide agit au niveau cérébral dans 4 principales régions du noyau hypothalamique impliquées dans la régulation de la satiété <sup>7</sup>. La situation inverse est observée dans l'obésité commune ou certaines formes génétiques d'obésité où les taux circulants de ghreline sont abaissés<sup>45</sup>. De plus, des taux de ghreline sont élevés dans l'anorexie mentale et dans des états de cachexie sévère. <sup>46</sup>

Des pics de sécrétion de ghreline sont retrouvés après diverses stimulations en lien avec la nourriture : - sensation de faim, - recherche de nourriture, - stockage et accumulation alimentaire <sup>7</sup>.

La ghreline peut aussi interagir avec les neurones sécréteurs d'OT (neurones magnocellulaire)<sup>47, 48</sup>. Et, à l'inverse, il semble que l'action anorexigène de l'OT nécessite l'action de la ghreline.<sup>49</sup>

Les actions de cette hormone sont encore mal connues. Elle existe au moins sous deux formes, la ghreline Acylée (AG) et la ghreline Non Acylée (UAG), qui ont des effets opposés et interagissent entre elles ce qui justifie de les mesurer toutes les deux.

### Le poly peptide pancréatique :

Ce polypeptide est anorexigène et sécrété par le pancréas ; il est élevé dans l'anorexie mentale (comme la ghreline) et abaissé dans le SPW<sup>50</sup>. Ce polypeptide ne peut pas, à priori, passer la barrière cérébro méningée, il a une action périphérique. Il est reconnu comme un marqueur du système nerveux autonome et interagit avec la ghreline.

Ces trois hormones impliquées dans la régulation de la satiété, (ocytocine, ghreline et polypeptide pancréatique) sont probablement impliquées dans les différentes phases nutritionnelles du SPW.

### **1.2.3 OT et comportement**

#### **1/ Généralités**

L'OT est considérée aujourd'hui comme l'hormone de « l'attachement », de la confiance aux autres. Elle est impliquée dans la théorie de l'esprit « theory of mind » (RMET = reading the mind in eyes) ; concept impliquant les mécanismes nous permettant d'accéder à la pensée de l'autre et de prendre en compte son point de vue, et par conséquent de s'ajuster <sup>51</sup>.

Elle joue, par ailleurs, un rôle « social » dans la mémoire sociale et les comportements sociaux, la fidélité conjugale mais aussi dans la régulation des situations engendrant stress, peur et anxiété<sup>52</sup>.

Son rôle dans la reconnaissance des émotions auditives, faciales et dans la direction du regard vers le visage de l'interlocuteur a été démontré<sup>53, 54</sup>.

L'OT est actuellement testée en tant que thérapeutique dans divers troubles comportementaux. Une méta analyse récente conduite par Van Ijzendorp and Bakermans-Kranenburg <sup>55</sup> concernant l'administration d'OT en intra nasal chez des patients sains a pu mettre en évidence que cette hormone favorise la confiance en soi, les interactions sociales et la perception des émotions d'autrui. A l'opposé de son rôle de « love hormone » très décrit dans la littérature, il faut mentionner que les effets de l'OT peuvent aussi être d'une négatifs (« dark side » of OT) <sup>56</sup>. En effet, cette hormone peut dans certaines situations exacerber certaines dysfonctions sociales négatives <sup>57</sup> : si un individu présente un fonctionnement social optimal ou a contrario si ce fonctionnement est fortement pathologique, l'OT en tant que thérapeutique est peu efficace et pourrait aggraver certains troubles. Un traitement par OT doit toujours être instauré avec prudence et dans un contexte bienveillant.

Dans la période néonatale l'OT est l'hormone de l'attachement permettant la mise en place et un renforcement des interactions mère enfant, une revue de la littérature de 2011 faite par Galbally <sup>58</sup>, détaille 8 études dont 7 d'entre elles concluent à une association forte entre taux d'ocytocine plasmatique et qualité des interactions mère enfant. Dans ce contexte l'OT de la mère et de l'enfant sont en étroite interaction. Cette hormone a par ailleurs un rôle important en per partum : le pic sécrétoire maternel au moment de l'accouchement protège

le cerveau du bébé de l'anoxie périnatale en agissant directement sur le canal chlore qui régule le switch de la voie GABAergique.<sup>59</sup>

Il faut noter qu'un défaut de mise en route de ce switch GABAergique chez le rongeur entraîne l'apparition de troubles autistiques.<sup>60</sup>

## **2/ Troubles du spectre autistique et oxytocine**

Plus récemment, cette hormone a été décrite comme étant impliquée dans certains troubles neuro comportementaux tel l'autisme ou les troubles du spectre autistique. Les troubles du spectre autistique et les troubles envahissants du développement (TED) recouvrent la même réalité clinique. Les symptômes de la triade autistique évoluent tout au long de la vie (trouble de la communication et du langage, troubles des interactions sociales et comportements répétitifs). (39)

Une méta analyse publiée en 2013<sup>61</sup>, rapporte que certains enfants atteints de TED présentent des taux d'oxytocine plasmatique significativement abaissés<sup>62</sup>.

Sur le plan génétique, une association entre polymorphisme du gène du récepteur de l'oxytocine (OXTR) et apparition de troubles du spectre autistique est démontrée<sup>63</sup>. Une forme particulière familiale d'autisme est associée à une mutation de CD38, protéine associée à la sécrétion dendritique d'OT.<sup>64</sup>

Une revue de la littérature concernant l'oxytocine administrée par voie intra nasale comme thérapeutique dans le cadre des troubles du spectre autistique a été réalisé par Anagnostou. en 2014<sup>65</sup>. De nombreuses études prouvent une amélioration des performances sociales ; une diminution des stéréotypies, de l'anxiété et des interprétations émotionnelles post OT chez les enfants traités présentant ce type de pathologie<sup>66</sup>.

L'utilisation d'oxytocine chez ces patients se fait par voie intra nasale. L'administration de doses multiples d'Oxytocine et au long cours semblent sans effets secondaires notables chez les volontaires sains tout comme chez les patients adultes atteints, mais peu de données sont disponibles chez l'enfant<sup>65</sup>. Une étude de tolérance de l'OT en intra nasal a été réalisée début 2014 chez 15 enfants présentant un diagnostic d'autisme. L'âge médian était de 13.8 ans, la dose maximum utilisée, qui a par ailleurs été bien tolérée était de 0.4 UI/kg/dose, une fois par jour pendant 12 semaines.<sup>65</sup>

Dans certains pays, et en particulier en Europe du Nord, l'OT par spray nasal est très largement utilisée chez la femme en post partum pour maintenir l'allaitement maternel, d'un point de vue économique cette indication de traitement n'a pas été retenue en France.<sup>67</sup>

Les figures suivantes résument les principales études ayant apporté des connaissances sur l'utilisation en thérapeutique d'OT chez des patients présentant un trouble du spectre autistique<sup>68</sup>. Les 3 premières études décrites dans le tableau suivant ont consisté en une administration unique d'OT intra nasal. Les deux dernières (Anagnostou et Dadds) ont étudié des administrations répétées : administration quotidienne pendant 6 semaines pour Anagnostou et al. en 2012 et administration quotidienne sur 5 jours pour Dadds et al. La majorité des études de tolérance testent la dose de 24 UI en intra nasal chez l'adulte.

Le deuxième tableau, provenant du même article, introduit notre travail concernant une éventuelle atteinte des voies ocytocinergiques chez les patients atteints du SPW et met en évidence les dernières données concernant l'association ocytocine et désordres neuro comportementaux génétiques<sup>68</sup>.

**Table 1 – A summary of OT human trials in ASD.**

Article	Design	Sample	Dose	Assessments, measurements and/or tasks	Outcome
Hollander et al. (2003)	Randomized double-blind, placebo-controlled crossover design	15 Adults with Asperger Syndrome or Autism (14 males) Mean Age= 32.9 years (range 19.4–55.6 years)	Initial vial of 10 µ/mL combined with a 1L bag of normal saline given at a scheduled increased rate of infusion (4 continuous hours)	Repetitive Behaviors: Evaluated using an in-lab method that assessed six restricted, repetitive behaviors (RRB) at baseline, 60, 120, 180, and 240 minutes	Observed a significant reduction in repetitive behaviors over time versus placebo session; 86.7% of the participants during the OT session had reduction in RRB, while 40% of the subjects had a reduction in RRB during the placebo session (non-significant)
Andari et al. (2010)	Randomized double-blind, placebo-controlled within-subjects design	13 Adults with Asperger Syndrome or High Functioning Autism (11 males)  Mean Age= 26 years (range 17–39 years)  13 Age-matched, healthy adults tested in a single visit (11 men)  Mean Age= 26 years (range 18–40 years)	24 IU IN-OT	Cyberball Game (social interaction task)  Free viewing of pictures of faces	Adults with Asperger Syndrome or High Functioning Autism exhibited stronger interactions in a simulated ball game (similar to healthy adults), and gazed at eyes longer on a face task with IN-OT
Guastella et al. (2010)	Randomized double-blind, placebo-controlled crossover design	16 Young males with Asperger Syndrome or Autism  Mean Age= 14.88 years (SD=2.42 years)	18 IU (ages 12–15 years) or 24 IU (ages 16–19 years) IN-OT	Reading the Mind in the Eyes Task (RMET)	Significant improvement in RMET compared to placebo Significant improvement in identifying emotions of easier items on the test
Anagnostou et al. (2012)	Randomized double-blind, placebo-controlled, parallel design trial of IN-OT vs. placebo	19 Adults with ASD (16 males)  Mean Age= 33.20 years (SD=13.3 years)	24 IU IN-OT	Social Function/ Cognition: Clinical Global Impression, DANVA (primary measures); RMET, Social Responsiveness Scale (secondary measures)  Repetitive Behaviors: RBS-R (primary measure); Yale Brown Obsessive	Primary Outcome Measures: A non-significant decrease in lower-order RRB; 30% of the IN-OT group rated as improved by CGI, while 11% of the placebo participants improved (non-significant) Secondary Outcome Measures: A significant improvement in

Table 1 (continued)

Article	Design	Sample	Dose	Assessments, measurements and/or tasks	Outcome
Dadds et al. (in press)	Randomized double-blind, control trial over five days	38 Young males with ASD and a high level of commonly comorbid disorders	12 IU (<40 kg) or 24 IU (>40 kg) IN-OT	Compulsive Scale (secondary measure)	social cognition as measured by RMET and in quality of life as measured by WHOQOL
	During the five days, the participants and their families underwent parent-child interaction training, which included Mindreading program and video feedback (based on Video Interactive Guidance)	OT Mean Age = 11.79 years (SD = 2.82 years)  Placebo Mean Age = 10.74 years (SD = 2.38 years)		Quality of Life: WHO Quality of Life Questionnaire (WHOQOL; secondary measure)  Social Interaction: Social Skills rating Scale, Video micro-coding and global coding of observations  Repetitive Behaviors: Social Reciprocity Scale, Micro-analysis of observation videos  Emotion Recognition: UNSW Facial Emotion Task  Generalized Effects/Diagnostic Status: OSU, Childhood Autism Ratings Scale, DISCAP-ASD	

Francis SM, Sagar A, Levin-Decanini T, et al. Oxytocin and Vasopressin Systems in Genetic Syndromes and Neurodevelopmental Disorders.

Brain Res. 2014.

Table 4 – A Summary of OT Affects on NDD.

Disorder	Neuropeptide system affected	References
Autism spectrum disorders	Atypical (↑ observed) levels of OT in blood (human) IN-OT ↑ social task performance and ↓ repetitive behaviors (human) To be studied: human neuropathology and animal models	Modahl et al. (1998) Andari et al. (2010) and Hollander et al. (2003)  For a more extensive list of human trials see Table 1
Prader-Willi syndrome	↓ OT producing cells in the PVN (human) ↓ Level of OT in CSF (human) IN-OT ↑ trust and ↓ disruptive behaviors (human) ↓ Hypothalamic OT in <i>Maged1</i> deletion model (animal)	Swaab et al. (1995) Martin et al. (1998) Tauber et al. (2011) Dombret et al. (2012)
Williams syndrome	↑ OT levels (human) To be studied: human neuropathology and animal models	Dai et al. (2012)
Fragile X syndrome	↓ OT+ and AVP+ cells in the PVN ( <i>Fmr1</i> KO mice) IN-OT ↑ eye gaze frequency (human) IN-OT ↓ salivary cortisol (human) To be studied: human neuropathology	See Tables 2 and 3, and Figs. 1 and 2 Hall et al. (2009) and Hall et al. (2012) Hall et al. (2012)

Francis SM, Sagar A, Levin-Decanini T, et al. Oxytocin and Vasopressin Systems in Genetic Syndromes and Neurodevelopmental Disorders.

Brain Res. 2014.

#### **1.2.4 Données actuelles OT et SPW**

En 1995, Swaab a montré chez 5 sujets SPW décédés, une réduction de 42 % des neurones ocytocinergiques en comparaison avec 5 cas témoins non atteints. Ces neurones étaient principalement situés dans le noyau para ventriculaire hypothalamique<sup>69,70</sup>. Cette donnée a été retrouvée sur des modèles animaux du SPW : souris avec une inactivation du gène NECDINE, situé dans la région du SPW<sup>71</sup>.

Concernant les données pré cliniques : en 2010, l'équipe de Muscatelli a analysé des souriceaux mutés pour le gène MAGEL 2. Ces souriceaux mutés présentent des troubles de la succion provoquant une mortalité de 50 % des rongeurs dans la période néonatale. Une injection unique d'OT post natal entre 3 et 5 heures de vie (fenêtre thérapeutique) suffit à restaurer la succion et à diminuer la mortalité de ces animaux mutés.<sup>72</sup> De plus, l'inactivation du gène MAGEL 2 chez ces souris provoque chez l'adulte mâle (et non chez la femelle) un déficit dans les comportements sociaux avec une altération de la mémoire sociale et spatiale. L'administration d'OT dans les premières semaines de vie restaure ces troubles du comportement chez les adultes mâles.<sup>73</sup>

Seuls deux essais cliniques ont été réalisés chez des patients adolescents ou adultes atteints du SPW concernant l'effet de l'ocytocine.

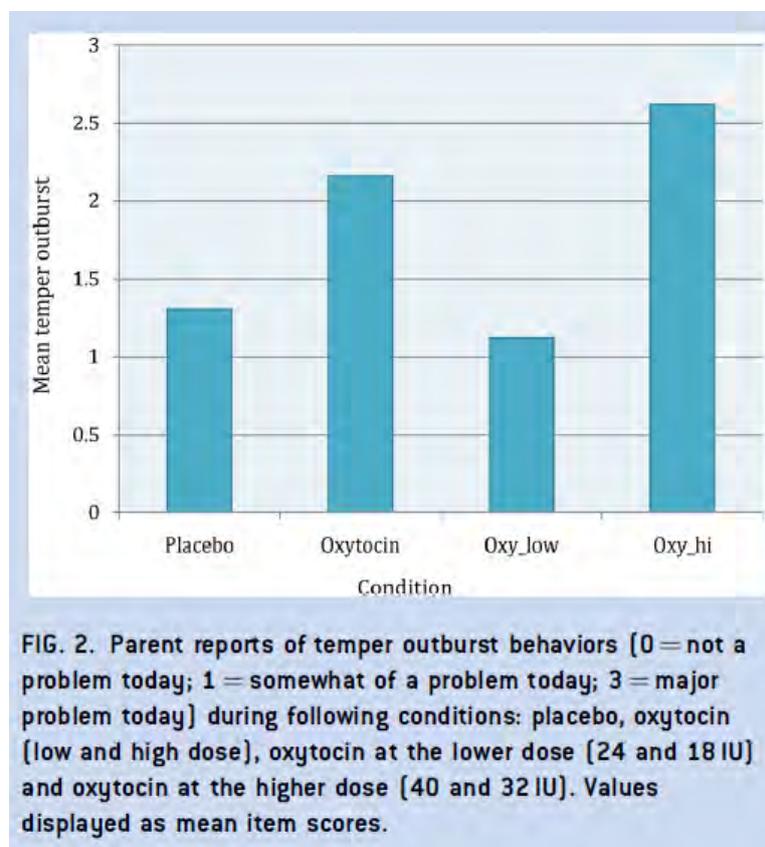
- *En 2011, Oxytocin may be useful to increase trust in others and decrease disruptive behaviours in patients with Prader-Willi syndrome: a randomized placebo-controlled trial in 24 patients Oxytocin maybe useful (Tauber M.)*<sup>74</sup>

Cet essai a mis en évidence à 2 jours de la prise d'OT (24UI en dose unique) une diminution de la tendance à la tristesse, aux conflits interpersonnels et une augmentation de la confiance aux autres chez les patients SPW ayant reçu l'OT comparés aux patients ayant reçu le placebo. Cette étude portait sur une population adulte. Les différences étaient significatives après administration.

- *En 2014, A Double-Blind Randomized Controlled Trial of Oxytocin Nasal Spray in Prader Willi Syndrome (Stewart L. Einfeld)*<sup>75</sup>

30 patients SPW de 12 à 30 ans ont été inclus. Un essai randomisé en double aveugle ocytocine vs placebo a été réalisé (dose de 24 UI >16 ans et 18 UI < 16 ans pendant 8

semaines). Il n'a pas été démontré d'efficacité à la prise d'OT intra nasale (résultats combinés des deux doses), les crises clastiques et colères ont augmenté de manière significative avec les doses les plus fortes d'OT. Si on analyse uniquement l'effet produit par les doses faibles d'OT, il semble (sans que cela ne soit significatif), que le taux de crises soit plus faible. L'hypothèse faite par les auteurs, et qui semble intéressante, est que l'OT à forte dose puisse se lier aux récepteurs de l'AVP et expliquer les effets sur l'agressivité et les crises de colère. Pour nous, l'effet dose dépendant et l'importance du contexte peut expliquer les différences entre les deux études.



*A Double-Blind Randomized Controlled Trial of Oxytocin Nasal Spray in Prader Willi Syndrome (Stewart L. Einfeld)<sup>75</sup>*

L'hypothèse que notre équipe propose, (et qui concerne notre étude clinique), serait que le défaut de sécrétion d'OT puisse être en lien avec les troubles de la succion-déglutition, les troubles du comportement et d'interaction précoces retrouvés dans cette pathologie neuro développementale dans la période néonatale.

## 1.3 La succion déglutition chez les nouveaux nés à terme

### 1.3.1 Physiologie néonatale

L'alimentation orale nécessite une coordination succion, déglutition, et respiration.

La succion apparaît entre 15 et 18 semaines d'aménorrhée (SA) et devient efficace plus tardivement que la déglutition vers la 40<sup>ème</sup> SA.

Elle se définit par l'alternance rythmée de mouvements d'aspiration, quand l'enfant crée une pression intra-orale négative tirant le lait, et de mouvements d'expression correspondant à la pression positive produite par la compression de la tétine ou du mamelon entre son palais dur et sa langue pour en extraire le lait <sup>76</sup>.

En 2000, une échelle a été créée et validée, décrivant les différentes phases de la succion nutritive <sup>77</sup>. On différencie la succion nutritive (SN), lorsque sont ingérés des aliments, de la succion non-nutritive (SNN) d'un doigt ou d'une sucette.

La déglutition est une fonction déjà présente in utero (vers 12-13 SA) ; elle est efficace vers la 32<sup>ème</sup> SA. Avec la succion, elle est la première séquence motrice qui apparaît chez le fœtus. Elle nécessite une coordination des muscles de la bouche, du pharynx, du larynx, de l'œsophage et du diaphragme <sup>78</sup>. Une tétée est sans risque si la déglutition s'effectue lorsque le larynx est occlus par l'épiglotte afin d'empêcher la pénétration de liquide dans le poumon.

Les grands prématurés n'ont pas encore acquis cette coordination succion-déglutition <sup>79</sup>.

Chez le prématuré et le bébé à terme, la succion-déglutition se manifeste majoritairement selon un rapport de 1 succion pour 1 déglutition (noté 1:1) dans près de 79% des cas alors que ce rapport ne se retrouve plus que chez 57,5% des bébés de 1 mois. Au cours de ce premier mois, l'enfant adopte un rythme 2:1 ou 3:1. <sup>80</sup>

La coordination succion-déglutition-respiration (S-D-R) est l'élément important permettant une tétée efficace et sans risques dans la période néonatale : la S-D-R est coordonnée lorsque le rapport se fait à 1-1-1 ou 2-2-1. (90) Cliniquement cette coordination est acquise si le nourrisson ne présente pas d'épisode de désaturation, bradycardie et/ ou apnées durant la tétée.

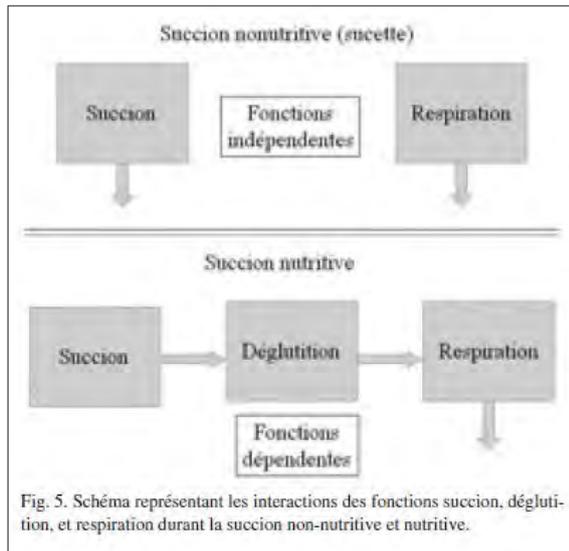


Fig. 5. Schéma représentant les interactions des fonctions succion, déglutition, et respiration durant la succion non-nutritive et nutritive.

Stage	Description
1A	No suction Arrhythmic expression
1B	Arrhythmic alternation of suction/expression
2A	No suction Rhythmic expression
2B	Arrhythmic alternation of suction/expression Presence of sucking bursts
3A	No suction Rhythmic expression
3B	Rhythmic suction/expression Suction amplitude increases Wide amplitude range Prolonged sucking bursts
4	Rhythmic suction/expression Suction well defined Decreased amplitude range
5	Rhythmic/well defined suction/expression Suction amplitude increased Sucking pattern similar to that of fullterm infant.

Tableau 1: Étapes de développement de la succion (D'après Lau et al. 2000)

### 1.3.2 Évaluation, outil diagnostic

Peu de grilles d'évaluation de la succion déglutition sont décrites dans la littérature, celles-ci sont majoritairement applicables aux enfants prématurés et nouveaux nés jusqu'à un mois de vie pour l'allaitement au sein et au biberon. Pour l'instant peu de grilles sont adaptées aux enfants après leur premier mois de vie. Le tableau ci-dessous les résume.<sup>81</sup>

Outils	présentation	Population visée	composition	Passation
<b>NOMAS : Neonatal Oral-Motor Assessment Scale</b> <i>Braun et Palmer, 1986</i>	Identification et quantification des comportements oro-moteurs	Bébés prématurés ou à terme, alimentés au sein ou au biberon	28 items classant les mouvements de joues et de langue dans 3 catégories : normal, désorganisé, dysfonctionnel	Par les professionnels entraînés
<b>IBFAT : Infant Breastfeeding Assessment Tool</b> <i>Matthews, 1988</i>	Mesure les comportements de fousissement, de fixation et de succion	Nouveau-nés à terme alimentés au sein, et leurs mères	6 items cotés de 0 à 3 (pour items 2 à 5) évaluant l'état du nourrisson, ses possibilités à se nourrir, ses réflexes de fousissement et de fixation, sa succion et la satisfaction de la mère	Par la mère ou des professionnels
<b>SAIB : Systematic Assessment of the Infant at the Breast</b> <i>Shrago et Bocar, 1990</i>	Évaluation de l'efficacité de l'alimentation	Nouveau-nés à terme alimentés au sein	18 items décrivant l'alignement, la prise et la compression du mamelon et les déglutitions audibles	Par les infirmières ou les mères
<b>Bottle feeding flow sheet</b> <i>Van den Berg, 1990</i>			Observation de l'état, du rythme respiratoire, du rythme cardiaque, de la tétine, du mode de nutrition, de la position, de la coordination, de la quantité de soutien et des changements de durée dans le temps	
<b>MBA : Mother-Baby Assessment</b> <i>Mulford, 1992</i>	Évaluation des comportements du bébé et de la mère lors de l'allaitement	Nouveau-nés à terme alimentés au sein, et leurs mères	10 items concernant les signes, le positionnement, la fixation, le transfert de lait et la fin de la tétée. 5 items s'intéressant au comportement maternel et 5 autres au comportement du bébé	Par les infirmières
<b>LATCH :</b> <i>Jensen et al, 1994</i>	Évaluation des techniques d'allaitement du couple mère-bébé et identification des domaines d'intervention possibles	Bébés prématurés et à terme alimentés au sein, et leurs mères	5 items, chacun coté de 0 à 2, correspondant à l'accroche du mamelon par le bébé, les déglutitions audibles, la forme du mamelon, le niveau de confort ressenti par la mère et l'aide qui lui est nécessaire pour bien allaiter.	Par la mère (dans la dernière version)
<b>PIBBS : Preterm Infant Breastfeeding Behavior Scale</b> <i>Nyqvist et al, 1996</i>	Évaluation des comportements du bébé pendant l'allaitement	Bébés prématurés alimentés au sein	6 échelles permettant de coter le fousissement, l'accroche du mamelon par le bébé, la durée du maintien du mamelon en bouche, la succion, la déglutition et la longueur maximale d'une salve de succions	Par des professionnels ou la mère
<b>Infant Feeding Evaluation</b> <i>Swigert, 1998</i>		Bébés de 0 à 4 mois	Série d'observations non standardisées recueillant les réponses du nourrisson face à des tentatives d'alimentation.	
<b>Semi-demand feeding method for healthy preterm infants</b> <i>McCain, 2003</i>	Étude pour promouvoir des comportements d'alimentation pendant l'état de veille, analyser la volonté à manger et organiser la prise alimentaire orale (fréquence, longueur, volume)	Bébés prématurés	Observation de la succion non nutritive, du comportement et des réponses du bébé pendant une tétée	
<b>EFS : Early Feeding Skills</b> <i>Thoyre et al, 2005</i>	Mesure des compétences alimentaires du bébé pour faciliter le développement des interventions individualisées	Bébés prématurés alimentés au biberon	36 items sur ses possibilités à se nourrir par voie orale, ses compétences alimentaires orales et la reprise d'une alimentation orale	Par des professionnels entraînés

Les grilles d'observation de la tétée (Synthèse, d'après Rogers et Arvedson, 2005; et Howe et al. 2008)

La NOMAS (neonatal oral motor assessment scale) ; décrite par Palmer <sup>82</sup> semble être la référence. (**annexe 2**). Cette échelle de cotation est utilisable chez les nouveaux nés à terme et s'adapte aux enfants nourris au biberon et au sein. Elle comprend 28 items et permet de caractériser la qualité des mouvements de la langue et de la mâchoire en terme de « normal, désorganisé ou dysfonctionnel ». Elle a été utilisée dans de nombreuses études, principalement dans les secteurs de soins intensifs de néonatalogie afin d'étudier les difficultés alimentaires des enfants prématurés. Une étude en 2009 a analysé cette échelle de cotation chez 30 bébés nés à terme, jusqu'à 10 semaines de vie (de manière hebdomadaire). Cet outil doit être utilisé par des professionnels entraînés, son principal défaut serait son manque de reproductibilité.

L'analyse des 5 premières minutes de tétée permet d'analyser la qualité et l'efficacité de la succion chez le nouveau-né à terme, car l'enfant réalise des mouvements de succion plus stables pendant les 2-3 premières minutes de tétée.

Selon Lau <sup>83</sup>, un index intéressant permettant de quantifier la compétence à téter est l'analyse de la « proficiency = PRO » (pourcentage of volume taken during the first 5 minutes / total volume prescribed). Dans ses écrits, Lau admet qu'une valeur de cet index supérieure ou égale à 30 % serait corrélée à une tétée normale. Cette valeur est vraie pour une population d'enfants prématurés de 26 à 30 SA ; il n'y a pas de donnée dans la littérature concernant une population d'enfants à terme. Un travail récent, non encore publié et réalisé à Toulouse sur une population d'enfants sains à terme, a permis d'établir une norme de PRO pour cette population au-delà de 40 % <sup>84</sup>.

Sur le plan para clinique la radioscopie est l'examen permettant une analyse anatomique objective des troubles de succion déglutition. Elle fournit une imagerie dynamique des différentes phases de la déglutition, de la bouche à l'œsophage.

### ***1.3.3 Troubles de la succion déglutition dans le SPW***

Sur le plan ORL, le SPW se caractérise par une succion inefficace, le réflexe de succion (reflexe archaïque) est extrêmement faible manquant de force et d'endurance. Il existe un

défaut d'aspiration, un défaut de fermeture des lèvres (défaut de continence) probablement lié à l'hypotonie, donc un écoulement de lait au bord des lèvres. Ces mécanismes ont pour conséquence une fatigabilité excessive ainsi qu'un défaut d'efficacité et une lenteur de la tétée.

En ce qui concerne la déglutition, il existe un défaut de protection des voies aériennes supérieures. Anatomiquement, la fermeture vélo pharyngée est incomplète.

Ceci a pour conséquences, un retard d'initiation de la déglutition avec une accentuation de l'effort respiratoire pendant l'alimentation pouvant entraîner un stridor, des apnées et une cyanose. Enfin, il existe fréquemment un trouble de la motilité de l'œsophage, se manifestant par une symptomatologie de reflux gastro œsophagien. La radioscopie de déglutition objective à la fois une succion nutritive peu efficace et un retard de déclenchement du temps pharyngé pouvant être à l'origine de micro inhalations chroniques.<sup>85</sup> La succion non nutritive chez ces nourrissons est très rarement présente.

La prise en charge précoce de ces troubles oraux comprend : le positionnement de la mère et de l'enfant, un soutien mandibulaire lors de la tétée (à l'aide de la main du parent) favorisant la fermeture des lèvres, l'utilisation de tétines et biberons adaptés (plus mous), l'épaississement des liquides afin d'éviter les fausses routes.

L'amélioration des capacités oro-myo-fonctionnelles passe par la stimulation grâce à des massages des joues et sous-mentonnier pendant l'alimentation et des mouvements d'étirement des lèvres avant l'alimentation.

On favorise la régularité des prises alimentaires, la durée idéale ne devrait pas excéder 30 minutes, on conseille de faire des pauses permettant à l'enfant de déglutir à vide en cas de respiration bruyante (stase pharyngée).<sup>85</sup>

## 1.4 Les interactions mère-enfant : description et évaluation

### 1.4.1 Généralités

Trois types d'interactions sont principalement décrits entre enfant et parents<sup>86</sup> :

- *Les interactions comportementales* représentées par les échanges directs entre un bébé et sa mère. Elles comprennent les interactions corporelles ; visuelles et vocales.
- *Les interactions affectives* : elles découlent de l'influence réciproque de la vie émotionnelle du bébé et de celle de la mère. Pour Winnicott, les soins maternels présupposent l'identification de la mère au nourrisson (capacité d'empathie) lui permettant de savoir ce dont le nourrisson a besoin. C'est la préoccupation maternelle primaire.
- *Les interactions fantasmatiques* : l'influence réciproque de la mère et de celle de son bébé est à l'origine de ce type d'interactions qui font appel à la propre histoire des parents et à leurs relations avec leurs propres images parentales.

Trois grands types de perturbations de ces interactions peuvent être décrits :

- L'excès de stimulation
- Le manque de stimulation
- Le caractère paradoxal de l'interaction pouvant brouiller la communication entre la mère et son enfant.

Les perturbations de ces interactions doivent être analysées selon un caractère temporel : en effet, l'analyste doit s'attacher à repérer si le mode interactif est perturbé de manière permanente, fluctuante ou transitoire.

### 1.4.2 Échelles validées pour l'évaluation des interactions

Les outils tentant d'appréhender les interactions sont confrontés à la difficulté d'évaluer chacun des partenaires de façon relativement indépendante : le bébé, le parent, l'interaction en elle-même, tout en tenant compte de la dimension synchronique de la relation et en restant le plus proche possible de la situation naturaliste.<sup>87</sup> De nombreuses échelles sont

validées. Quelques-unes d'entre elles sont détaillées ci-dessous. L'observation est au cœur des instruments de l'évaluation des interactions précoces.

- *la Parent Child Early Relational Assessment (PCERA) de Clark* (la plus employée dans la littérature internationale).

- *L'échelle de Prague (Prague newborn behavior)* ; applicable dans le premier mois de vie, elle analyse le comportement spontané de chaque dyade mère enfant ; elle permet d'observer l'allaitement au sein ou la prise du biberon. Elle se base sur une observation psychanalytique.

- *L'échelle NBAS de Brazelton* : elle se base sur les capacités interactives du bébé ; l'analyse des vocalisations et du toucher en est exclue.

- *La grille d'évaluation des interactions précoces de Bobigny* : les interactions sont observées dans la salle d'attente et sont réparties en 4 grands groupes : corporelles, visuelles, vocales et les sourires.

- *Le CIB (Coding Interactive behaviour)* : Applicable de la naissance à 3 ans, cette échelle permet d'étudier les interactions au cours du temps et d'émettre des hypothèses quant à leur évolution en analysant les possibles influences des dimensions entre elles. Le CIB consiste en une grille d'évaluation globale permettant de coter les interactions adultes-enfant en situation de jeu ou d'alimentation (analyse vidéo). La grille de cotation comporte 43 items : 22 pour l'adulte, 16 pour l'enfant et 5 pour la dyade. Durant la première année, six dimensions peuvent être extraites : sensibilité parentale, intrusion parentale, engagement social de l'enfant, émotion négative de l'enfant/engagement de l'enfant, réciprocité dyadique et états négatifs de la dyade.<sup>87</sup>

### **1.4.3 Le concept de retrait relationnel précoce et évaluation**

Le retrait est défini comme « l'action de se replier sur soi, de se rétracter comme pour se défendre, préserver sa personnalité ».

Le retrait relationnel précoce est un symptôme qui existe constamment dans les syndromes dépressifs, l'autisme et les troubles précoces de l'attachement, ou comme conséquence de troubles sensoriels.<sup>88</sup>

Il pourrait être un signal d'alarme qu'il est crucial de percevoir tôt, et de ne pas banaliser.

Le retrait relationnel pourrait être la forme précoce de la dépression et le mode d'entrée dans celle-ci.

L'analyse de ce comportement chez le jeune enfant est permise grâce à l'échelle ADBB (alarme détresse bébé) créée en 2004 par le professeur Guedeney. Celle-ci est simple d'utilisation et comprend 8 items cotés de 0 à 4 (**annexe 3**).

Elle analyse le retrait relationnel chez un bébé qu'on stimule.

Elle évalue : l'expression du visage, le contact visuel, l'activité corporelle, les gestes autocentrés, les vocalisations, la vivacité de la réponse à la stimulation, la capacité d'entrer en relation, et la capacité à attirer l'attention (attractivité). Le score minimum est de 0 et le score maximal est de 32 ; un retrait significatif est observé pour un score égal ou supérieur à 5.

Une échelle plus courte est en cours de validation ; permettant l'analyse du retrait également, la M ADBB (**annexe 4**). Celle-ci cote les 5 items suivant : l'expression faciale, le contact visuel, les vocalisations, l'activité corporelle et la capacité à entrer en relation. Il n'est pas défini de seuil pathologique dans la littérature pour cette échelle. La note minimum est de 0 ; la note maximum de 10 ; les items sont cotés de 0 à 2.

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

---

### 2.1. Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective mono centrique, ouverte, de phase 1-2. C'est une étude cherchant à définir la tolérance médicamenteuse et l'efficacité thérapeutique avec recherche de dose comprenant trois schémas d'administration différents. Tous les enfants inclus sont vus au centre de référence du SPW de Toulouse.

### 2.2 Objectifs de l'étude

#### *2.2.1 Objectif principal*

L'objectif principal est l'étude de la tolérance d'administrations intra nasale répétées d'OT pendant 7 jours selon 3 schémas d'administration chez des nourrissons présentant un SPW âgés de moins de 6 mois.

#### *2.2.2 Objectifs secondaires*

Cette étude permet de réaliser une étude préliminaire d'efficacité selon trois critères :

- La succion / déglutition et la prise alimentaire.
- Les interactions mère – nourrisson, l'éveil et l'engagement social.
- L'évolution staturo pondérale.

De plus, les données nous permettront de réaliser une étude de pharmacocinétique avec la mesure des taux circulants d'OT avant et sous traitement. Parallèlement, une étude physiopathologique de l'effet de l'OT sur les taux circulants de ghreline et de neuropeptides impliqués dans la régulation de l'appétit est réalisée.

Enfin, une étude physiopathologique de l'OT sur le métabolisme cérébral (IRM cérébrale fonctionnelle BOLD) a été réalisée dont nous ne détaillerons pas les résultats ici car ils sont très préliminaires.

## 2.3 Population étudiée

18 nourrissons ont été inclus dans notre étude, le recrutement s'est fait via les centres de compétence et le centre de référence du SPW. Il s'agit de nourrissons de sexe masculin ou féminin, présentant un SPW confirmé génétiquement ; âgés de moins de 6 mois.

Les autres critères d'inclusions sont les suivants : 1/ Absence d'allongement de l'intervalle QT à l'ECG, 2/ Absence d'hypokaliémie, 3/ Les parents ou représentants légaux doivent avoir signé le consentement et ils doivent être affiliés au régime de sécurité sociale.

Les critères de non inclusion sont les suivants : 1/ Hypersensibilité aux excipients du produit, 2/ Antécédents familiaux d'allongement du QT, 3/ Traitement concomitant susceptible d'allonger le QT, 4/ Anomalies du rythme cardiaque à l'ECG, 5/ Insuffisance hépatique, 6/ Insuffisance rénale, 7/ Bébés ayant une alimentation exclusive par SNG.

## 2.4 L'Ocytocine intra-nasale

- *Fiche technique de l'OT intra nasale (annexe 5)*

L'OT en spray nasal n'a pour l'instant pas l'AMM en France, cependant plusieurs pays européens (Suisse, Suède), ont l'AMM pour cette forme nommée Syntocinon R /- spray 5 ml à 40 UI/ml.

L'OT doit être conservée à 2-8 ° pour un stockage supérieur à 1 mois, sinon elle doit être conservée à température ambiante.

- *Modalité d'administration*

Nous avons choisi de ne pas administrer directement l'OT par le flacon muni d'un bouchon permettant de faire une pulvérisation (forme commerciale) car celui-ci paraissait un peu gros. Par ailleurs, pour cette première étude nous souhaitons être certains de l'administration. Nous avons choisi d'utiliser le rhynile qui a été longtemps associé à l'administration d'arginine vasopressine (MINIRIN) dans le cas du traitement du diabète insipide (et cela également chez le très jeune enfant). Ce mode d'administration est plus

précis, plus fin pour les narines du bébé et la molécule de l'arginine vasopressine est très proche de l'OT (différent de deux Acides Aminés seulement).

Administration par rhynile (petit tuyau souple gradué) selon la procédure suivante :

1/ Prendre le rhynile en maintenant les deux extrémités élevées. Prélever la quantité nécessaire de Syntocinon spray à l'aide d'une micropipette calibrée (0 à 200 UI) et d'un cône stérile (0 à 200 UI) introduit dans le rhynile.

2/ Saisir le rhynile entre le pouce et l'index, à environ 1 cm de l'extrémité et l'introduire dans la narine du bébé jusqu'à ce que le bout des doigts touche la narine.

3/ Fixer l'autre extrémité du rhynile à une seringue remplie d'air et pousser sur le piston très brièvement dans le rhynile de façon à ce que la solution atteigne la cavité nasale sans atteindre le pharynx.

#### *- Doses administrées*

Nous avons réalisé cette étude de tolérance avec 3 paliers différents :

Palier 1 incluant les 6 premiers enfants: administration de 4 UI tous les deux jours pendant 7 jours, soit 4 administrations.

Palier 2 incluant les 6 enfants suivants : administration de 4 UI tous les jours pendant 7 jours soit 7 administrations.

Palier 3 incluant les 6 derniers enfants : administration de 4 UI 2 fois par jour pendant 7 jours, soit 14 administrations.

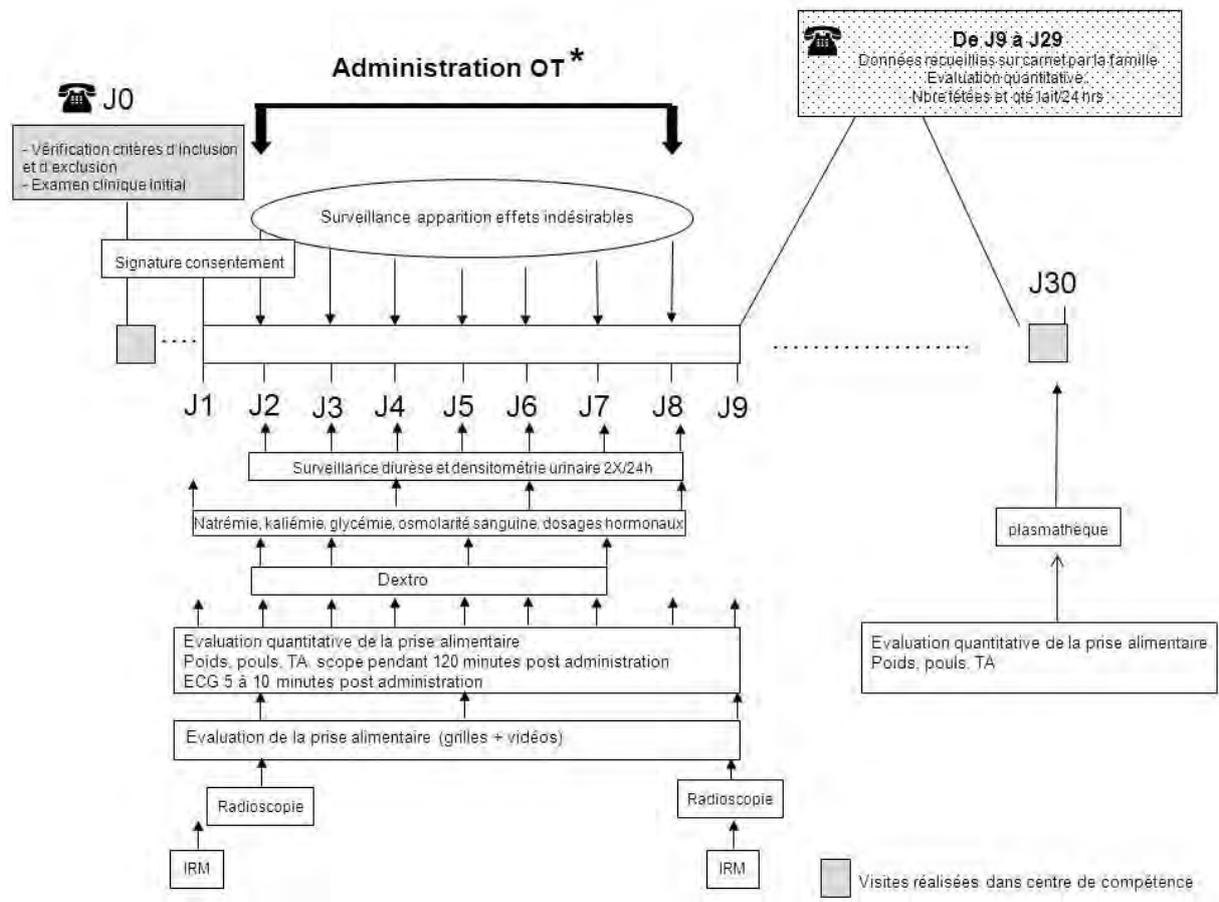
## **2.5 Déroulement de l'étude**

La période d'inclusion a duré 18 mois, elle a débuté en mars 2013, la durée de participation de chaque patient pour l'étude est de 30 jours, la durée totale de la recherche est de 24 mois. Le premier patient a été hospitalisé le 12 mai 2013 ; le dernier patient a été inclus et hospitalisé le 15 juin 2014.

Le suivi du patient a été standardisé et identique pour chaque palier.

L'hospitalisation pour chaque enfant dure 9 jours au total, avec une visite de fin d'étude à 30 jours de l'inclusion.

Ci-dessous le design de l'étude :



### 1) Les différentes visites (annexe 6)

Tous les jours, les patients ont eu un examen clinique à la recherche d'effets indésirables ; la Tension Artérielle (TA) et le Pouls ont été pris 3 fois par jour. L'évaluation de la quantité de lait ingéré s'est faite quotidiennement, de même qu'un recueil écrit concernant la durée des tétées. Une surveillance glycémique et de la Bandelette Urinaire (BU) a été réalisée quotidiennement.

**V0 = visite de pré inclusion** ; entre le médecin investigateur et le médecin qui suit le nourrisson par entretien téléphonique : explications des modalités de cette recherche clinique.

**V1 = premier jour d'hospitalisation : visite d'inclusion** permettant le recueil du consentement.

Avant la première prise d'ocytocine, un ECG a été réalisé systématiquement, ainsi qu'un prélèvement sanguin dosant la natrémie, la kaliémie et la glycémie.

Un bilan hormonal a été aussi prélevé (leptine, cortisol, insuline, polypeptide pancréatique, orexine A, alpha MSH, PYY, GLP-1). Enfin, une IRM cérébrale avec écho-planar T2\*(capture du signal BOLD) a été réalisé avant toute administration d'OT.

### **V2 = deuxième jour d'hospitalisation**

Une radioscopie de déglutition a été réalisée avant la prise d'OT.

Evaluation des interactions mère-enfant avec enregistrement vidéo.

La dose d'OT instillée en intra nasale était dépendante du palier d'inclusion (palier 1 = 4 UI 1 jour /2 ; palier 2 = 4 UI tous les jours ; palier 3 = 4 UI 2 fois par jour).

Après l'administration d'OT intra nasale, surveillance scopée pendant 2 heures, surveillance de la diurèse sur couche et de la densité urinaire par 2 BU par jour, surveillance d'une glycémie capillaire 1 fois par jour (surveillance réalisée tous les jours de l'hospitalisation).

### **V3 = 3ème jour d'hospitalisation**

Administration d'OT en fonction du palier d'inclusion de l'enfant.

Surveillance clinique, glycémie et BU.

### **V4 = 4ème jour d'hospitalisation**

Administration d'OT en fonction du palier d'inclusion de l'enfant.

Surveillance biologique ; natrémie, kaliémie, glycémie.

Prélèvement des peptides impliqués dans la régulation de l'appétit.

### **V5 = 5ème jour d'hospitalisation**

Administration d'OT en fonction du palier d'inclusion de l'enfant.

Surveillance clinique, glycémie et BU

Evaluation des interactions mère enfant et enregistrement vidéo.

### **V6 = 6ème jour d'hospitalisation**

Administration d'OT en fonction du palier d'inclusion de l'enfant.

Surveillance biologique, natrémie, kaliémie et glycémie, et prélèvement des peptides impliqués dans la régulation de l'appétit.

#### **V7 = 7<sup>ème</sup> jour d'hospitalisation**

Administration d'OT en fonction du palier d'inclusion de l'enfant.

Surveillance clinique, glycémie capillaire et BU.

#### **V8 = 8<sup>ème</sup> jour d'hospitalisation**

Administration d'OT en fonction du palier d'inclusion de l'enfant.

Surveillance clinique, glycémie capillaire et BU.

Surveillance biologique, natrémie, kaliémie et glycémie, et prélèvement des peptides impliqués dans la régulation de l'appétit.

#### **V9 = dernier jour d'hospitalisation.**

Examen clinique.

Surveillance biologique, natrémie, kaliémie et glycémie, et prélèvement des peptides impliqués dans la régulation de l'appétit.

Surveillance clinique, glycémie capillaire et BU.

Evaluation des interactions mère bébé et enregistrement vidéo.

Radioscopie de déglutition et IRM effet BOLD (fonctionnelle) post OT.

#### **V30 = visite de fin de recherche**

Consultation réalisée par un médecin de centre de compétence proche du domicile de l'enfant. Réalisation d'un examen clinique, évaluation auxologique et développemental.

Evaluation de la quantité de lait et de la durée des tétées.

Contrôle de la TA et de la Fréquence Cardiaque (FC).

Bilan biologique à prélever pour dosages d'OT, de ghreline et autres peptides impliqués dans la régulation de l'appétit.

Nous avons a posteriori rajouté le dosage de l'OT urinaire avant et après les différentes administrations. Durant le protocole les urines étaient conservées ; le dosage a pu être

réalisé facilement et de manière fiable dans les urines. La seule limite de prélèvement a été technique du fait de la difficulté de mettre en place des urinocols.

## *2) Les différents acteurs*

- Les médecins investigateurs : Professeur Maité Tauber, Docteur Gwenaëlle Diene, Docteur Sophie Cabal-Berthoumieu
- Attachés de recherche clinique = Catherine Molinas Cazals et Sandy Faye
- Phoniatre = Dr Fichaux-Bourrin (évaluation des interactions et de la succion déglutition)
- Mon rôle = visualisation des vidéos pour analyse en aveugle ADBB, m-ADBB. Recueil des données de l'étude clinique. Analyse des données et mise en forme des résultats (tableaux, figures..). Récupération des données d'OT en per partum chez les mères.

## **2.6 Les critères de jugement**

### ***2.6.1 Critère de jugement principal***

Surveillance de l'apparition d'effets indésirables systémiques, évaluation de l'imputabilité de l'OT. Les effets attendus pouvant être liés à l'OT étaient : troubles du rythme cardiaque, anomalie de la TA, troubles respiratoires, hyponatrémie, hypoglycémie.

### ***2.6.2 Critère de jugement secondaire et méthodes d'évaluation***

#### **1) Évaluation de la succion déglutition**

##### *- Évaluation quantitative :*

Nous avons recueilli tous les jours le nombre de prise de biberons par 24 heures, la durée des tétées et le volume total de lait par 24 heures.

L'analyse de la quantité de lait prise pendant les 5 premières minutes de la tétée nous a permis d'avoir des données sur la compétence à téter avec une comparaison avant la prise d'OT (V1 ou V2) et après la prise d'OT ( V8 ou V9).

##### *- Evaluation qualitative :*

L'analyse des radioscopiques de déglutition avec un score écrit détaillant tous les items nous a permis de recueillir des informations objectives entre V2 et V9. (Annexe 7)

Une grille d'évaluation de la succion déglutition a été cotée par deux professionnels de santé différents durant l'hospitalisation, à V1 ou V2 puis à V8 ou V9. Notre score clinique de succion déglutition a été établi à partir des échelles NOMAS (Neonatal Motor Assessment Scale, M.M. Palmer) et certains critères de l'échelle EFS (Early Feeding Skills). Ainsi ce score a pu être adapté à notre population d'enfant SPW à terme avec une bonne reproductibilité et une analyse simple (**Annexe 8**). Recueil du volume pris sur les 5 premières minutes afin de réaliser l'analyse d'efficience sur l'index de proficiency selon Lau.

### 2) Évaluation de l'éveil du nourrisson, du retrait et des interactions mère-enfant

Les interactions et l'engagement social ont été évalués suite au visionnage de vidéos concernant les tétées et les examens cliniques d'entrée et de sortie des patients.

Ces vidéos ont été analysées en aveugle par différents professionnels de santé selon les échelles ADBB et m-ADBB conçues par le Professeur Guedeney. (**Annexe 3 et 4**)

Un consensus a été érigé à partir des deux cotations réalisées par le professeur Guedeney d'un côté, et les Docteurs Cabal-Berthoumieu et Docteurs Bascou de l'autre. Ce consensus a été établi à partir des moyennes des cotations pour chaque item. En cas de litige entre les deux cotateurs, avec impossibilité de faire la moyenne (ex : cotation de 0 pour l'un et 1 pour l'autre), c'est la cotation la meilleure (que ce soit avant ou après OT) qui a été retenue..

### 3) Évaluation staturo-pondérale

Le poids a été noté tous les jours, et à V30.

La taille a été mesurée à l'inclusion et à la sortie de l'étude.

Une courbe de croissance et une courbe de BMI ont été réalisées.

## 2.7 Recueil de données

Le recueil de données a concerné les 18 nourrissons inclus. Toutes les informations relatives à l'étude ont été consignées dans des documents individuels. Nous avons élargi nos données, concernant certains enfants, avec un suivi à plus long terme (après la fin de l'étude) pour les enfants du premier palier et deuxième palier : visite des 1 an au centre de référence SPW. A posteriori les données concernant l'administration d'OT pendant l'accouchement ont été recueilli par contact téléphonique auprès des différentes maternités.

## 2.8 Méthodes

### - Valeurs biologiques

**Ghreline** : ghreline acylée (AG) kit A05106 ; ghreline désacylée (UAG) kit A05119 (du fournisseur SpiBio/Bertin Pharma) à l'Université Erasmus de Rotterdam (équipe du Pr Patric Delhanty). Dosage sur le même kit basé sur une méthode de dosage radio- immunologique. Le coefficient intra essai pour l'AG est de 8.2 % et pour l'UAG 11.4 %. Le coefficient inter essai est 3.9 % pour l'AG et 11 % pour l'UAG.

**Ocytocine** : technique développée en interne et publiée dans l'article Péqueux *et al.*, Scand J Clin Lab Invest 2001;61:407-416, à l'Université de Liège (équipe du Pr Vincent Geenen).

Les résultats sont exprimés en pg/ml.

### - Données auxologiques

Le poids, la taille et le Périmètre Crânien (PC) de naissance ont été analysés à partir des courbes d'Usher et Mc Lean. Les enfants petits pour l'âge gestationnel avaient un poids et/ou une taille de naissance inférieur ou égale à -2DS selon ces courbes. La taille, le poids et l'Indice de Masse Corporelle (IMC) aux différentes dates de suivi ont été convertis en DS correspondant à l'âge et au sexe. Nous avons utilisé les courbes de poids et de taille françaises de Sempé. L'IMC a été exprimé en kg/m<sup>2</sup> et en Z score selon Rolland-Cachera et retranscrits sur les courbes validés dans le PNNS.

## RÉSULTATS

---

### 3.1 Population étudiée

Les 18 nourrissons prévus ont pu être inclus ; (10 garçons et 8 filles). Les caractéristiques générales sont présentées dans le **tableau 2**, les caractéristiques des enfants palier par palier sont présentées dans le **tableau 3**.

Une grande partie de ces enfants avaient des signes anténataux de SPW :

1/3 d'hydramnios ; 1/3 de diminution des mouvements actifs fœtaux et 1/3 de RCIU (Retard de Croissance Intra Utérin). En revanche, il n'y a eu aucun diagnostic anténatal.

2 enfants sur 18 soit 11 % ont été conçus par procréation médicalement assistée.

L'accouchement a eu lieu dans tous types de maternité :

- 6 dans une maternité de niveau 1
- 4 dans une maternité de niveau 2
- 8 dans une maternité de niveau 3.

11 des 18 enfants sont nés par césarienne soit plus de 60 % des bébés inclus.

La plupart du temps, l'indication de césarienne a été portée sur stagnation du travail.

L'âge moyen maternel était de 34.6 ans.

En per partum, 8 mères ont reçu de manière certaine de l'OT. 2 patientes ont reçu du Syntocinon pour la délivrance (après la naissance du bébé), 1 patiente a reçu du Syntocinon au passage des épaules et pour la délivrance. 5 mères ont reçu de l'OT en per partum pour déclencher le travail, la dose varie en fonction des maternités (de 0.5 à 1.2 UI IV de Syntocinon). 7 mères n'ont pas reçu d'OT pendant l'accouchement. Nous n'avons pas pu récupérer ces données pour 3 patientes.

16 enfants sur les 18 ont été hospitalisés en néonatalogie, 3 enfants ont été hospitalisé dans un service de réanimation néonatale (le motif d'hospitalisation était la prématurité).

La durée moyenne d'hospitalisation néonatale était de 49.4 jours (avec des séjours pour les enfants hospitalisés allant de 29 à 160 jours). 2 bébés ont été hospitalisé plus de 100 jours,

ce sont tous les deux des anciens prématurés nés à 30 et 31 SA. Si ces deux hospitalisations ne sont pas analysées, la moyenne de durée d'hospitalisation diminue à 38 jours.

L'âge gestationnel moyen de naissance était de 39 SA avec des extrêmes allant de 31 SA à 41 SA. 22% des inclus sont nés prématurément.

L'Apgar moyen était de 8.5 à 1 minutes et de 9.5 à 5 minutes, la plupart de ces enfants se sont bien adaptés à la naissance (Apgar minimum = 3 à 1 minute).

La médiane du poids de naissance (PN) était de -1.6 DS (-1.3 DS pour les filles et -1.6 DS pour les garçons) ; la médiane de taille de naissance (TN) était de -1.0 DS (-1.6 DS pour les filles et -0.9 DS pour les garçons) et la médiane du PC de naissance (PCN) était de -0.1 DS (identique pour les garçons et les filles).

28 % des sujets inclus sont nés petits pour l'âge gestationnel (SGA = short for gestational age) concernant le poids, soit 5 enfants sur 18.

3 enfants sur 18 sont nés avec une petite taille de naissance (<-2DS).

Le diagnostic de SPW a été posé à 21 jours en moyenne (avec des extrêmes allant de 9 à 60 jours).

Le profil génétique de notre population est représenté dans le **tableau 1**.

Notre cohorte comprenait 33% de délétion (6 enfants) ; 50% de disomie maternelle (9 enfants) ; 6 % de défaut d'empreinte (1 enfant). Pour 2 enfants, l'analyse est en cours . Le patient 16 présente une anomalie du centre d'empreinte en cours d'identification, les analyses sont en cours pour le patient 17 au CHU de bordeaux.

PALIER	SEXE	DDN	ORIGINE	GENETIQUE
1	1	21/12/2012	Europe	Anomalie du centre de l'empreinte
1	1	28/11/2012	Europe	Délétion
1	2	24/01/2013	Europe	Délétion
1	1	20/01/2013	Europe	Disomie maternelle
1	2	04/02/2013	Europe	Délétion
1	2	30/04/2013	Europe	Délétion
2	1	16/08/2013	Europe	Disomie maternelle
2	2	25/07/2013	Europe	Disomie maternelle
2	1	10/07/2013	Europe	Délétion
2	1	02/07/2013	Europe	Disomie maternelle
2	1	18/08/2013	Europe	Disomie maternelle
2	1	20/08/2013	Europe	Disomie maternelle
3	2	11/08/2013	Comores	Délétion
3	2	12/11/2013	Europe	Disomie maternelle
3	2	26/10/2013	Europe	Disomie maternelle
3	1	19/04/2014	Maroc	Anomalie du centre de l'empreinte (en cours)
3	1	29/01/2014	Europe	APM (anomalie du profil de méthylation)
3	2	22/04/2014	Europe	Disomie maternelle

*Tableau 1 : Diagnostic génétique*

90% environ des enfants ont eu besoin d'une SNG pour la nutrition du fait de trouble de la succion déglutition sévères et une prise de poids insuffisante (seuls deux bébés ont réussi à téter spontanément). 34 % sont sortis de leur première hospitalisation avec une SNG à domicile.

Le soutien alimentaire par SNG dans notre cohorte était de 2.9 mois pour la médiane (avec des extrêmes allant de 0 à 6.5 mois).

Le bébé numéro 11 (palier 2) a eu besoin d'une SNG pendant 6.5 mois.

5 enfants sur 18 étaient toujours porteurs de la SNG à l'inclusion de l'étude soit 28 % des enfants. Ces 5 bébés avaient un âge médian de 1.7 mois (extrêmes de 1.1 à 6.3 mois).

A la fin de la première semaine d'étude, 3 enfants sur 5 étaient encore porteurs de leur SNG, les 2 autres se sont améliorés sur le plan de la succion déglutition. Un de ses trois nourrissons a pu être sevré de la SNG quelques jours après l'hospitalisation (avant V30). Les deux autres enfants (numéro 11 inclus à 3.5 mois et numéro 18 inclus à 1.8 mois) ont pu retirer la sonde 3 et 3.2 mois après l'inclusion soit respectivement à 6.5 et 5 mois. Ces enfants faisaient partie des paliers 2 et 3.

L'âge à l'inclusion était en moyenne de 4 mois, avec des extrêmes d'âge allant de 1.7 à 6 mois. Un des enfants du palier 3 âgé de 7.7 mois présentait un âge corrigé de 5.7 mois (naissance à 31 SA).

La médiane à l'inclusion pour le poids était de -1.5 DS, pour la taille -1.5 DS et pour le périmètre crânien -0.6 DS.

<b>Population (n=18)</b>	
<b>Sexe</b>	10 garçons (55%)
<b>Diagnostic génétique</b>	6 Délétions (33%) 9 Disomies (50%) 1 Défaut du centre d'empreinte (6%) 2 Anomalies du profil de méthylation (APM) (11%)
<b>Grossesse</b>	6 Hydramnios (33%) 6 Diminutions des mouvements actifs fœtaux (33%) 6 RCIU (33%)
<b><u>A la naissance</u></b>	
<b>Accouchement</b>	11 Césariennes (61%)
<b>Terme (SA)</b>	39 (4) (22% prématurés)
<b>Poids (SD)</b>	-1.6 (-2.7;-0.7))
<b>Taille (SD)</b>	-1.0 (-2.4;-0.2)
<b>PC (SD)</b>	-0.1 (-2.1;-1.2)
<b>SGA, n=(%)</b>	5 (28%)
<b>Apgar 1min</b>	8.5 (4.3;10)
<b>Apgar 5min</b>	9.5 (6.6;10)
<b>SNG</b>	16 (89%)
<b><u>A l'inclusion</u></b>	
<b>Age (mois)</b>	4.2 (1.6;6.2)
<b>Poids (SD)</b>	-1.5 (-2.5;0.3)
<b>Taille (SD)</b>	-1.4 (-2.0;0.7)
<b>PC (SD)</b>	-0.1 (-2.0;1.0)
<b>SNG</b>	5 (28%)

Les résultats sont présentés avec les médianes et les percentiles (10<sup>ème</sup> percentile ; 90<sup>ème</sup> percentile) ou n = %

*Tableau 2 : population générale*

	Palier 1 (n=6)	Palier 2 (n=6)	Palier 3 (n=6)
<b>Sexe</b>	3 garçons (50 %)	5 garçons (83 %)	2 garçons (33 %)
<b>Diagnostic génétique</b>	4 délétions (66%)	1 délétion (17 %)	1 délétion (17%)
	1 disomie (17%)	5 disomie (83 %)	3 disomie (50 %)
	1 anomalie centre empreinte (17%)	0 AMP (0%)	2 AMP (33%)
<b>Grossesse</b>	2 hydramnios (33 %)	0 hydramnios (0%)	4 hydramnios (67%)
	1 diminution des mouvements actifs fœtaux (17 %)	2 (33 %)	3 (50 %)
	2 RCIU (33 %)	1 RCIU (17 %)	3 RCIU (50 %)
<b><u>A la naissance</u></b>			
<b>Age maternel (an)</b>	33,5 ans	36,3 ans	34,1 ans
<b>Accouchement</b>	4 césariennes (67 %)	4 césariennes (67 %)	3 césariennes (50%)
<b>Terme (SA)</b>	38 (17 % prématuré)	39,3 (0% prématuré)	36,8 (50 % prématuré)
<b>Poids (SD)</b>	-1,45 (-2,1 ; -0,9)	-1.45 (-2,8 ; -0,7)	-1,45 (-2,25;-0,75)
<b>Taille (SD)</b>	-1,2 (-2.3 ; -0,15)	-0,9 (-2.3 ; -0,55)	-1,1 (-2,3 ; -0,75)
<b>PC (SD)</b>	0,1 (-0.8 ; 0,75)	-0,1 (-2,55 ; 1.1)	-0,5 (-1.6 ; 1,2)
<b>Apgar 1min</b>	9 (7.5;9.5)	8 (4.5;10)	6 (4;10)
<b>Apgar 5min</b>	10 (9;10)	10 (8;10)	9 (5.5;10)
<b>SNG</b>	5 (84 %)	5 (84 %)	6 (100 %)
<b><u>A l'inclusion</u></b>			
<b>Age (mois)</b>	4,8 (3.4,5.5)	3,5 (2;3.9)	4,6 (1.4 ; 6.9)
<b>Poids (SD)</b>	-1,9 (-2.88;-1,37)	-1,2 (-1.8;0.22)	-0.7 (-2,3;0.18)
<b>Taille (SD)</b>	-1,6 (-1,86;-0,99)	-0,4 (-1.45;0,7)	-1,6 (-2;0,5)
<b>PC (SD)</b>	-1,7 (-2;-1.05)	-0, 1 (-0.97; 0)	0.5 (-0.7;1)
<b>SNG</b>	0 (0%)	2 (33 %)	3 (50 %)
<b>Durée SNG (mois)</b>	2,8 (0;5)	2,5 (0;5)	1,4 (0,8;6)

*Tableau 3 : population en sous-groupes ; (médiane et percentile (10p ;90p))*

### 3.2 Étude de la tolérance de l'OT en intra nasale ; effets secondaires

Nous avons surveillé durant toute la durée de l'étude l'apparition d'événements indésirables pouvant être liés à l'administration d'OT. La définition des évènements indésirables était la suivante : toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale, que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche. Parmi eux, les évènements indésirables graves : tout événement indésirable qui :

- entraîne la mort,
- met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche,
- nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation,
- provoque une incapacité ou un handicap important ou durable,
- se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale,
- ou tout événement considéré médicalement grave, et s'agissant du médicament, quelle que soit la dose administrée.

Par ailleurs, afin d'améliorer les données de sécurité du produit, nous avons recherché l'apparition de faits nouveaux : nouvelles données, pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices / risques de la recherche, ou qui pourraient être suffisantes pour envisager des modifications des documents relatifs à la recherche, de la conduite de la recherche ainsi que, le cas échéant, dans l'utilisation du produit.

#### Revue des évènements indésirables :

##### **Palier 1 :**

- Un enfant (N°03HL) a été hospitalisé à J28 (20 jours après la dernière administration d'OT) pour pneumopathie infectieuse avec foyer à gauche nécessitant une hospitalisation de 6 jours avec oxygénothérapie à faible débit pendant 3 jours et une antibiothérapie (Clamoxyl 100 mg/kg/jour) pendant 10 jours ; imputabilité au traitement de l'étude exclue, guérison sans séquelles. Cette patiente avait déjà présenté une pneumopathie virale avec oxygénodépendance prolongée à 2 mois de vie, avant la participation à l'étude présente. Elle n'avait absolument aucun signe pendant l'étude, au cours des administrations d'OT et à la sortie de l'hospitalisation pour l'étude. Nous avons des données à long terme qui montrent que cette enfant

est fragile sur le plan respiratoire et a eu deux épisodes d'infection respiratoire ayant nécessité une hospitalisation avec guérison sans séquelle après chaque épisode.

- 1 bébé (N° 04CT) a présenté entre V5 et V6 (administrations d'OT à V2, V4, V6 et V8) une éruption maculopapuleuse sur tout le corps régressant totalement quelques heures après l'administration de Primalan (2,5 mg/24h pendant 4 jours) ; imputabilité au traitement de l'étude exclue, guérison sans séquelles. Terrain atopique familial, eczéma de la face avant le début de l'étude.

### **Palier 2 :**

- 1 patient (N°09FH) a présenté à V9 (05/11/2013) une infection urinaire à E. Coli traitée par Oroken (1 dose « 6kg » 2 fois par jour du 5/11/2013 au 12/11/2013) (administrations d'OT à V2, V4, V6 et V8); imputabilité au traitement de l'étude exclue, guérison sans séquelles.
- 1 patient (N°11PA) a présenté à V4 (5/12/2013) et V5 (06/12/2013) deux épisodes de sudation excessive sans traitement mis en place ; imputabilité au traitement de l'étude exclue, guérison sans séquelles.
- 1 patient (N°11PA) a présenté à V6 (7/12/2013) une gastro entérite aigue à Adénovirus traitée par réhydratation orale simple ; imputabilité au traitement de l'étude exclue, guérison sans séquelles

### **Palier 3 :**

- Chez la patiente N°14RC présence à J7 (20/04/14) de  $10^7$  *Escherichia coli* dans les urines ; en l'absence de signes cliniques de fièvre et de leucocyturie pas de mise en place de traitement ; imputabilité au traitement de l'étude exclue, évolution inconnue car le patient n'a pas réalisé sa visite à V30 (enfant perdue de vue).

Aucun patient n'a présenté d'évènements indésirables graves durant l'hospitalisation dans les 3 paliers.

### Revue de la tolérance de l'OT en intra nasale :

La tolérance du produit administré sur les 3 paliers a été bonne. La surveillance quotidienne de la tension artérielle, de la fréquence cardiaque, des glycémies et de la diurèse n'a révélé aucune complication.

Sur le plan para clinique, les ionogrammes sanguins ont toujours été équilibrés, une hyperkaliémie est mentionnée sans répercussion clinique et reconstrôlée normale. Il n'y a eu aucun troubles du rythme ni anomalie électrocardiographique durant la surveillance.

### **3.3 Évolution auxologique au cours de notre étude**

À l'inclusion, l'âge médian était de 4 mois, la médiane de taille était de -1.5 DS avec un 10ème percentile à -2.2 DS et un 90ème percentile à 0 DS. En ce qui concerne le poids, la médiane était de -1.5 DS avec un 10ème percentile à -2.5 DS et un 90ème percentile à -0.2 DS. Pour le périmètre crânien, la médiane était à -0.6 DS.

Le suivi à court et à moyen terme nous montre une légère évolution à la fin de la première semaine d'étude. A V9, la médiane de poids était identique à l'inclusion à -1.5 DS, la médiane de taille était de -1.1 DS contre -1.5 DS à l'inclusion et le PC était sensiblement identique à l'inclusion (-0.4 DS contre -0.6 DS à l'inclusion).

A V30, soit un mois après la première prise d'OT, les médianes sont sensiblement identiques avec l'absence d'évolutivité franche des critères auxologiques pour ces enfants : médiane de taille à -1.4 DS, médiane de poids à -1.6 DS, et médiane de PC à -1.1 DS.

Tous les enfants n'ont pas été revus au même âge car l'inclusion s'est déroulée sur plus d'un an.

Si nous analysons tous les paliers confondus, l'âge médian de dernière visite est de 13 mois, un bébé du palier 3 a été perdu de vue car ne souhaitait pas revenir.

Les enfants du palier 1 ont été revus après la fin de l'étude pour la plupart vers 20-24 mois.

Les enfants du palier 2 à 15 mois environ et les enfants du palier 3 vers 9-10 mois.

Lors de la dernière visite 16/17 enfants ont débuté un traitement par GH, l'enfant non traité est âgé de 8 mois et va commencer son traitement sous peu. La médiane de début de traitement est de 10 mois.

La taille médiane de la dernière visite est estimée à -1.1 DS contre -1.5 DS à l'inclusion, le poids est stable à -1.6 DS et le périmètre crânien en revanche a diminué avec une médiane estimée à -1.2 DS lors de la dernière visite contre -0.6 DS à l'inclusion.

	<b>INCLUSION (N=18)</b>	<b>V9 = 8 jours après OT (N=18)</b>	<b>V30* = 30 jours après OT (N=17)</b>	<b>Dernière visite* (N=17)</b>
Age	4.0 (1.7;6.0)	4.2 (1.6;6.2)	4.9 (2.7;7.2)	13 (8;24)
Taille (DS)	-1.5 (-2.2;0.0)	-1.1 (-2.4;0.6)	-1.4 (-2.1;0.1)	-1.1 (-2.1; 0)
Poids (DS)	-1.5 (-2.5;-0,2)	-1.5 (-2.3;0.0)	-1.6 (-2.7;-0,4)	-1.6 (-3.2;-0,3)
PC (DS)	-0.6 (-2.1;1.0)	-0.4 (-1.3;1.4)	-1.1 (-1.9;0.8)	-1.2 (-2.5;1)

Médiane (10 percentile; 90 percentile) / \* un patient perdu de vue

*Tableau 4 : données auxologiques*

### **3.4 Effets de l'OT sur la succion-déglutition**

#### **3.4.1 Score clinique de succion-déglutition**

Le score clinique de succion-déglutition (annexe 8), a été établi à partir de l'échelle NOMAS (annexe 2). Cette échelle est applicable à une population d'enfants prématurés et à terme dès la naissance et dans les premiers jours de vie. L'échelle NOMAS a été adaptée en modifiant l'item fermeture des lèvres, en adaptant les données concernant la synchronisation de la succion-déglutition-respiration et en rajoutant un item intitulé « bruits de stase pharyngé, stridor, suffocation ». L'adaptation de cette échelle à notre population a été réalisée par le médecin phoniatre de l'équipe qui connaît bien ces enfants depuis de nombreuses années et avait déjà travaillé avec cet outil auparavant pour évaluer la succion-déglutition.

Ce score est coté entre 10 et 30, plus le score se rapproche de 10 plus la succion-déglutition est considérée comme normale.

Cette échelle a été cotée par le même spécialiste à V2 et V9. La personne qui a analysé ces scores était la même à chaque visite, il ne peut y avoir de biais lié à l'examineur.

PALIER 1	SCORE GLOBAL V2	SCORE GLOBAL V9	RANGE
01GA	17	11	10-30
02TL	23	16	
03HL	18	10	
04CT	18	11	
05AK	13	10	
06WI	15	12	

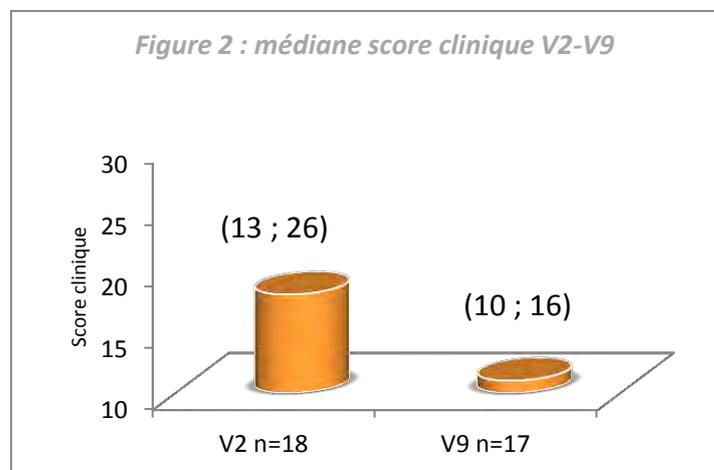
PALIER 2	SCORE GLOBAL V2	SCORE GLOBAL V9	RANGE
07LL	17	11	10-30
08GZ	14	10	
09FH	13	10	
10AJ	19	10	
11PA	25	10	
12BM	22	12	

PALIER 3	SCORE GLOBAL V2	SCORE GLOBAL V9	RANGE
13MA	14	11	10-30
14RC	14	11	
15OL	20	12	
16AI	26	20	
17NJ	18	10	
18FH	26	ND	

Tableau 5 : score clinique de succion-déglutition (palier par palier)

### A/ Effet global de l'OT

On note une diminution du score clinique de succion déglutition après administration d'OT chez tous les inclus quel que soit le palier d'inclusion. Cette amélioration est visible sur les figures 1 et 2.



Avant la prise d'OT, aucun enfant n'avait un score normal, le score le moins bon était de 26 et le meilleur de 13.

7 enfants ont des scores normaux à V9, (score à 10).

1 enfant n'a pas pu être analysé à V9 : le bébé 18 du palier 3, cette patiente avait présenté une bonne amélioration de son score de radioscopie. Les autres enfants ont un score post OT variant entre 11 et 20.

### **B/ Effet dose de l'OT (figure 1 et 3)**

L'analyse palier par palier nous donne les résultats suivants :

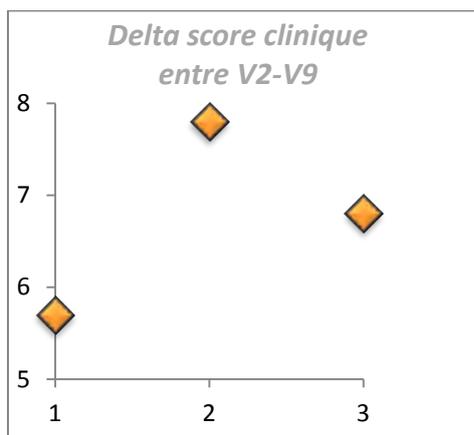
- Palier 1, la moyenne du score à V2 était de 17.3
- Palier 2, la moyenne du score à V2 était de 18.3
- Palier 3, la moyenne du score à V2 était de 19.6

A la fin de l'étude, à V9, après 4, 7 ou 14 prises d'ocytocine, les résultats sont les suivants :

- Palier 1, moyenne à V9 = 11.6
- Palier 2, moyenne à V9 = 10.5
- Palier 3, moyenne à V9 = 12.8

Pour le palier 1, en moyenne le score de succion s'améliore de 5.7 points, pour le palier 2, l'amélioration est de 7.8 points et pour le palier 3, l'amélioration est 6.8 points.

A V9, le score est normal à 10 pour 2 enfants du palier 1, 4 enfants du 2 et 1 enfant du 3.



*Figure 3 : Évolution score clinique V2-V9, palier par palier*

	moyenne V2	moyenne V9	delta score	n = enfants
palier 1	17,3	11,6	5,7	6
palier 2	18,3	10,5	<b>7,8</b>	<b>6</b>
palier 3	19,6	12,8	6,8	5

### 3.4.2 Radioscopie

Une radioscopie a été réalisée avant la prise d'OT et à V9, soit le dernier jour de l'hospitalisation. L'analyse de cet examen à V2 et à V9 a été réalisée par le même radiologue pour tous les enfants en utilisant un score établi par elle-même et discuté en équipe.

Le score de radioscopie avant administration d'OT s'échelonne de 11 à 29, le score normal est le plus bas.

Tous les patients inclus ont été améliorés après la prise d'OT et ceci sur une période courte car il n'y avait qu'un intervalle de 8 jours entre l'examen d'entrée et de sortie. Il ne semble donc pas y avoir de facteurs confondants concernant le résultat de cet examen.

PALIER 1	RADIOSCOPIE V2	RADIOSCOPIE V9	RANGE
01GA	22	12	11-31
02TL	17	13	
03HL	22	16	
04CT	16	15	
05AK	18	ND	
06WI	18	13	

PALIER 2	RADIOSCOPIE V2	RADIOSCOPIE V9	RANGE
07LL	15	11	11 à 29
08GZ	15	12	
09FH	16	13	
10AJ	21	14	
11PA	23	ND	
12BM	20	11	

PALIER 3	RADIOSCOPIE V2	RADIOSCOPIE V9	RANGE
13MA	19	14	11 à 29
14RC	15	14	
15OL	22	15	
16AI	21	17	
17NJ	17	12	
18FH	19	12	

Tableau 6 : score de radioscopie (palier par palier)

### A/ Effet global de l'OT

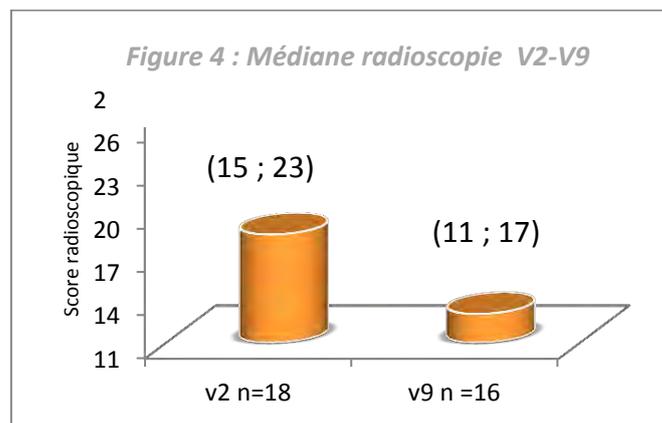
Avant la prise d'OT, aucun des patients n'avait un score normal, le score le meilleur était de 15 et le moins bon de 23. Ces enfants avaient donc tous une radioscopie pathologique.

A la fin de la semaine d'hospitalisation, 2 enfants ont un score normal.

La patiente numéro 12 s'est largement améliorée car son score est passé de 20 à 11, c'est cet enfant qui marque la meilleure progression radioscopique avec un delta score de 9.

Deux enfants n'ont pu être scorés à la fin de l'étude car ils n'avaient pas envie de téter au moment de la radioscopie de V9 ; le score clinique de succion-déglutition (décrit dans le paragraphe suivant) est amélioré pour ces deux enfants.

La représentation graphique de cette amélioration est visible sur les **figures 1 et 4**.



### B/ Effet dose de l'OT (figure 1 et 5)

Tous les enfants du palier 2 ont un score < à 15 après administration d'OT, ce qui n'est pas le cas pour le palier 1 et 3 car au moins deux enfants par palier ont un score > à 15.

Les deux patients ayant un score normal de radioscopie en fin d'étude sont des patients du palier 2.

L'analyse palier par palier nous donne les résultats suivants :

- Palier 1, la moyenne du score à V2 était de 18.8
- Palier 2, la moyenne du score à V2 était de 18.3
- Palier 3, la moyenne du score à V2 était de 18.8

A la fin de l'étude, à V9, après 4, 7 ou 14 prises d'OT, les résultats sont les suivants :

- Palier 1, moyenne à V9 = 13.8
- Palier 2, moyenne à V9 = 12.2
- Palier 3, moyenne à V9 = 14

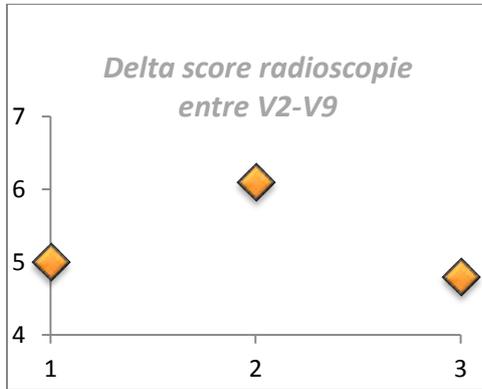


Figure 5 : Évolution radioscopie V2-V9, palier par palier

	Moyenne V2	Moyenne V9	delta score	n = enfants
Palier 1	18,8	13,8	5	5
Palier 2	18,3	12,2	<b>6,1</b>	<b>5</b>
Palier 3	18,8	14	4,8	6

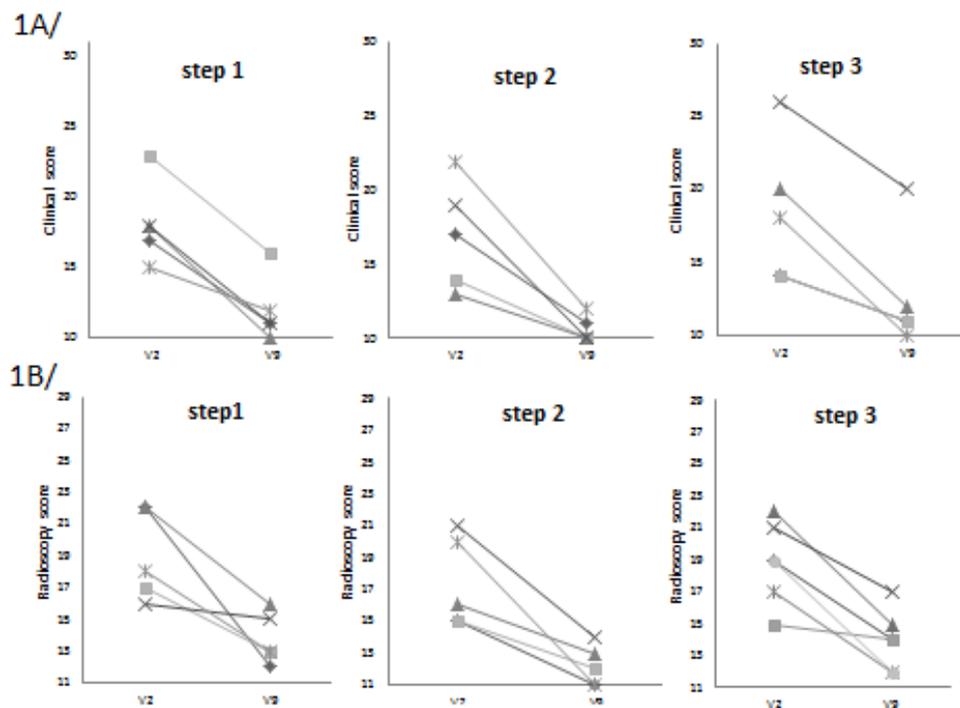


Figure 1 : Évolution du score de radioscopie (1A) et du score clinique (1B) avant et après OT palier par palier

### 3.4.3 Évaluation des prises alimentaires

#### 1/ Durée moyenne des tétées :

La durée et le volume pris pour chaque tétée ont été notés durant toute la durée de l'hospitalisation. (figures 6 et 7)

#### A/ Effet global de l'OT :

12 enfants sur 18 ont présenté une diminution de leur temps de tétées (moyenne des durées de tétées sur une journée) entre V1 et V8. Ces résultats sont très variables d'une journée à l'autre pour chaque enfant quel que soit le palier.

Chez un enfant sain, ne présentant pas de trouble de succion déglutition, la durée d'une tétée doit être de 20 minutes maximum pour que la tétée soit dite nutritive.

Dans notre groupe d'enfant, avant la prise d'OT, 50% des inclus présentaient des tétées qui étaient en moyenne supérieure ou égale à 20 minutes.

A V9, seuls 6 enfants sur les 18 soit 30% présentaient une moyenne de durée de tétées > à 20 minutes. Les résultats ne sont pas différents d'un palier à l'autre.

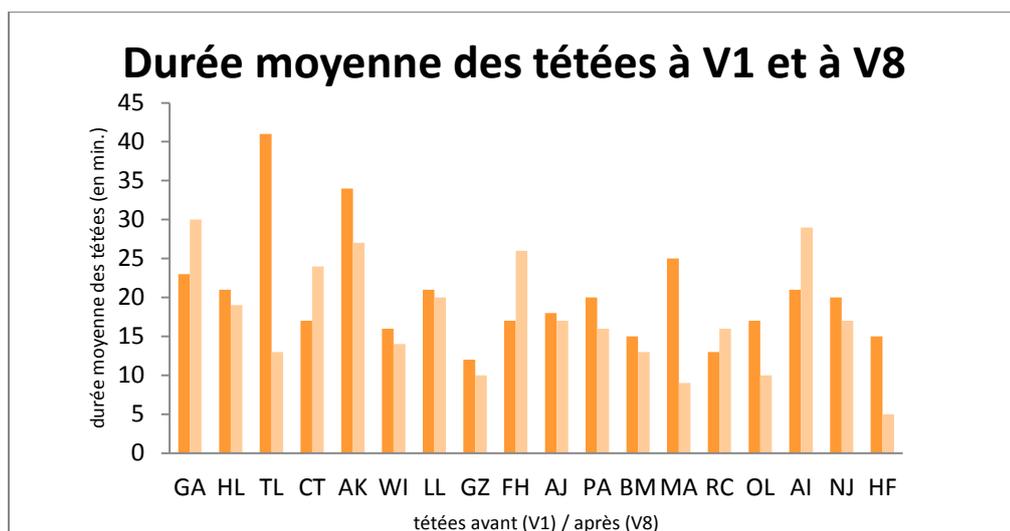


Figure 6 : Durée moyenne des tétées avant et après OT ; analyse enfant par enfant

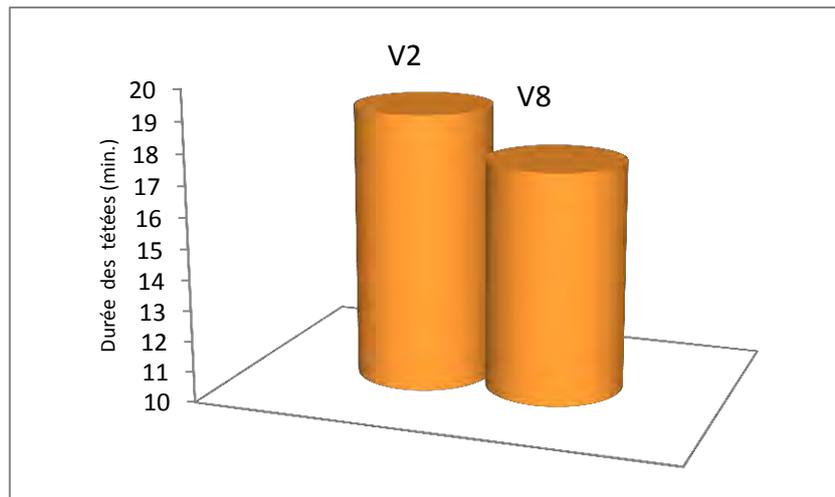


Figure 7 : Durée moyenne des tétées (en min.) de V2 à V8

### **B/ Effet dose de l'OT**

Dans le palier 2, 5 enfants sur 6 ont été améliorés concernant la durée moyenne des tétées, contre 4 enfants sur 6 dans les paliers 1 et 3.

La durée moyenne de tétées dans les différents paliers avant la prise d'OT était de 25 minutes, 17 minutes et 18.5 minutes respectivement dans les paliers 1,2,3.

A V8, la durée moyenne était de 19, 17 et 14 minutes respectivement dans les paliers 1,2,3 ; soit une amélioration en moyenne de 6 minutes dans le palier 1, pas d'amélioration significative dans le palier 2 et de 3.5 minutes dans le palier 3.

### **2/ Efficacité de la tétée : Index PRO selon Lau. (figures 8 et 9)**

Un autre paramètre d'évaluation de l'efficacité de la tétée est le score « proficiency = PRO » selon Lau (40) (pourcentage volume taken during the first five minutes / total volume prescribed). Ce score évalue la quantité de lait prise sur les 5 premières minutes de tétées sur le volume prescrit. Dans la population normale, ce score doit être supérieur à 40 %.

### **A/ Effet global de l'OT**

Avant la prise d'ocytocine, 3 bébés sur 18 soit 16.6 % de notre population obtenait un score de PRO > 40 %. Aucun des 5 enfants porteurs d'une SNG n'avaient un score de PRO > à 40 % avant la prise d'ocytocine.

L'évaluation de ce score à V9 montrait que 8 enfants sur 18 avaient un score > 40 % soit 44.5 % de la population. L'analyse patient par patient montre que 11 des 18 enfants ont eu un score amélioré. 3 enfants ont vu leur score diminuer entre V2 et V9 (1 enfant du palier 1 et 2 enfants du palier 2). 1 bébé n'a pas voulu téter à l'arrivée donc n'a pas été scoré.

### **B/ Effet dose de l'OT**

1 enfant du palier 1 ; 2 du palier 2 et aucun enfant du palier 3 présentaient avant l'administration d'OT un score PRO > à 40 %.

3 enfants du palier 1, 3 enfants du palier 2 et 2 du palier 3 avaient un score normal après la prise d'ocytocine.

### **C/ Evolution du PRO chez les enfants porteurs d'une SNG**

3 bébés ont refusé de téter à la fin de l'hospitalisation ; ces 3 enfants faisaient partie des paliers 2 et 3, ils étaient porteur d'une SNG initialement. Il n'a pas été possible de retirer la SNG à la fin de l'hospitalisation chez deux des trois bébés. Chez le troisième bébé la SNG a été retirée quelques jours après V9 à domicile.

Les 2 enfants chez qui la SNG a été retirée durant l'hospitalisation n'ont pas présenté de normalisation de leur score PRO mais ont généralement présenté une amélioration de ce score.

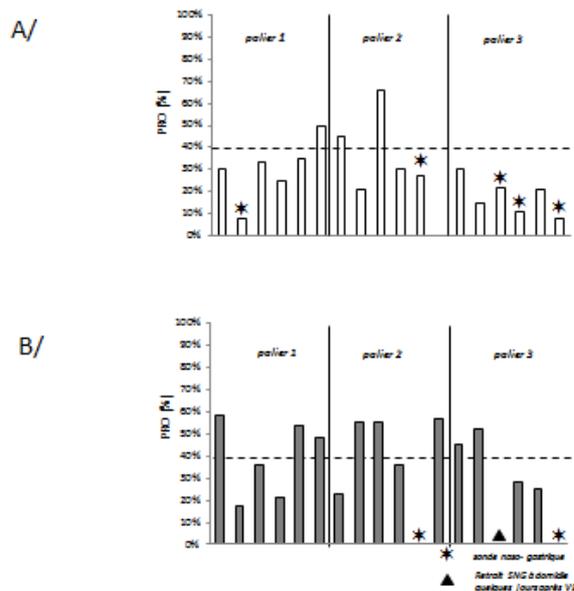


Figure 8 : Index d'efficacité de la tétée (PRO selon LAU) ; avant OT (A) / après OT (B) ; analyse enfant par enfant

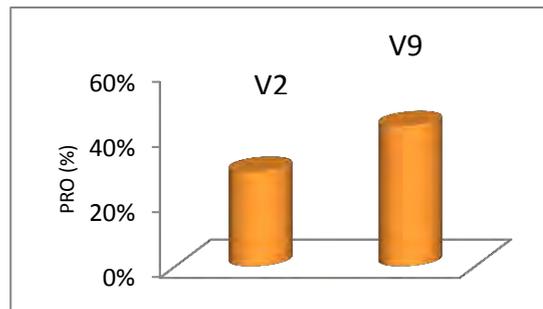


Figure 9 : médiane des index d'efficacité selon Lau à V2 et V9

### 3.5 Effet de l'OT sur les comportements du nourrisson

Les échelles ADBB et m-ADBB évaluent l'engagement de l'enfant dans la relation selon plusieurs items détaillés plus loin. Dans le sens inverse, elles sont aussi utilisées dans certaines situations pour évaluer le retrait pathologique d'un nouveau-né.

L'échelle ADBB évalue plusieurs items notés de 0 à 4 ; le score global peut donc s'échelonner entre 0 et 32. (0 étant le meilleur score). L'échelle m-ADBB évalue 5 items notés de 0 à 2 ; le score global peut donc s'échelonner de 0 à 10 (0 étant le meilleur score). Ces deux échelles sont présentes en annexe afin de comprendre le système de cotation.

#### 3.5.1 ADBB

enfant	Score Tétée AVANT OT	Score Tétées APRES OT	Score Clinique AVANT OT	Score Clinique APRES OT
01	14	2	X	X
02	3	6	X	X
03	16	12	X	X
04	6	10	X	X
05	X	X	X	X
06	X	X	X	X
07	13	8	6	0
08	8	9	4	5
09	X	X	3	1
10	X	X	2	6
11	8	12	6	8
12	14	5	4	3
13	5	1	2	1
14	15	2	1	1
15	9	4	2	2
16	X	X	2	0
17	9	3	0	1
18	X	X	6	4

Tableau 7 : Score ADBB avant-après OT (tétées et examen clinique)  
cellule grisée = score normal (< 5/32)

## A/ effet global de l'OT

### Concernant l'examen clinique :

Les vidéos n'ont été réalisées que lors des paliers 2 et 3 car cette analyse n'était pas prévue dans le protocole de recherche lors du palier 1.

12 enfants ont pu être analysés, chacun avec une vidéo avant OT et à la fin de l'étude.

Le score global ADBB évaluant le retrait a été amélioré chez 6 bébés sur 12 (50%).

Le score  $>$  ou égal à 5 est le score seuil permettant de qualifier le retrait, si le score est  $<$  5, nous considérons, selon cette échelle, que l'enfant n'est pas en retrait.

Avant OT, 9 enfants /12 ont un score  $<$  5, le nombre d'enfant considéré comme non en retrait après OT est aussi de 9.

1 enfant du palier 2 avec un score  $>$  ou égal à 5 initialement a vu son score se normaliser (passage d'un score de 6 à 0 : bébé numéro 7). Il en est de même pour le bébé 18 du palier 3 passant d'un score de 6 à 4 (score initialement pathologique  $>$ 5 et post OT, score  $<$ 5).

Concernant les enfants ayant un score initial normal  $<$ 5 (soit 9 enfants) : 2 d'entre eux ont eu un score post OT aggravé  $>$  à 5, leur comportement après OT a été évalué en retrait par les cotuteurs alors que le score initial était normal (patient 8 et 10). Il faut noter que pour le patient 10, la vidéo post OT a été analysé non pas sur un examen clinique (comme pour les autres enfants), mais sur un moment d'interaction avec le père. Les 5 autres enfants ont gardé un score normal post OT.

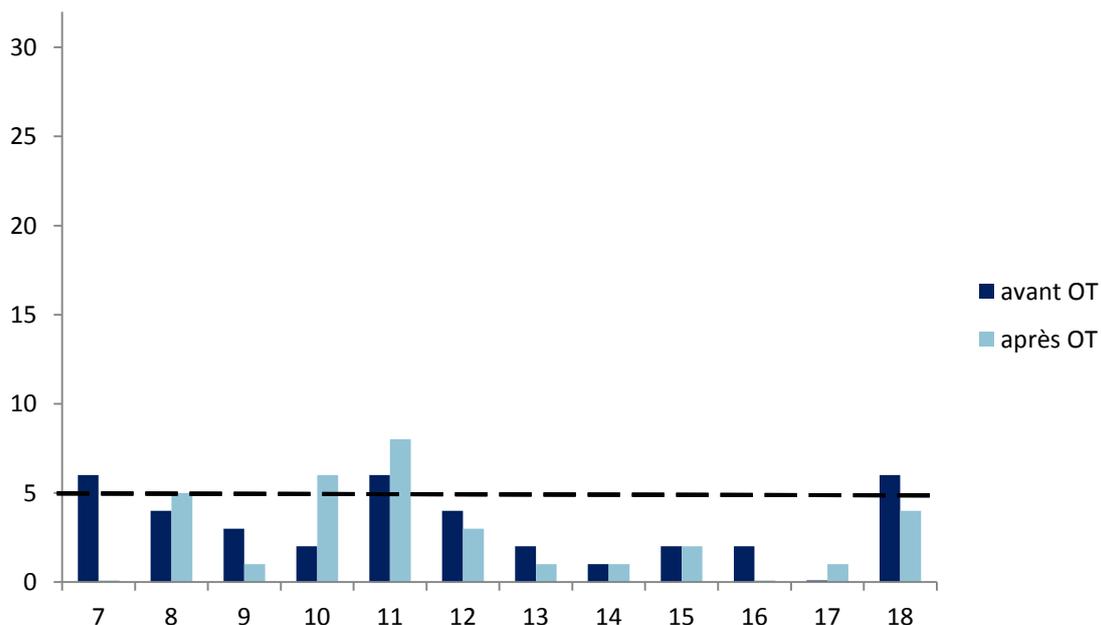


Figure 10 : ADBB avant et après OT, score global et retrait  
Examen clinique palier 2-3

### Concernant les tétées :

Sur les 18 enfants, seuls 12 ont pu être analysés. Les vidéos n'ont pu être réalisées systématiquement pour chaque enfant, de plus afin que la cotation soit rigoureuse concernant cette échelle ADBB, la durée minimum de la vidéo devait être de 3 minutes, ce qui n'était pas le cas pour toutes les vidéos (il faut noter que la plupart du temps, les vidéos des tétées étaient de l'ordre de 20 minutes donc facilement analysable).

8 enfants sur les 18 ont vu leur score s'améliorer, si nous rapportons ce chiffre aux enfants côtés (8/12) le pourcentage d'enfants améliorés est de 66%.

1 bébé (palier 1) avait un score initialement <5. Post OT, cet enfant a présenté un score > 5 en retrait.

5 nourrissons ont vu leur score se normaliser après administration d'OT (avec un score <5) ; ces 5 enfants avaient tous initialement (avant OT) un score pathologique (> ou égal à 5).

Si un parallèle est fait entre les scores ADBB tétées et ADBB examen clinique ; les données sont principalement en accord ; les enfants améliorés sur le plan des tétées le sont également sur le plan clinique (amélioration ou score stable), l'inverse est aussi vrai.

### **B/ Effet dose de l'OT**

#### Concernant l'examen clinique :

Dans le palier 2 ; 3 enfants /6 ont un score <5 après OT et tous les enfants du palier 3 ont un score <5.

Aucun enfant du palier 3 n'a présenté d'aggravation (passage d'un score <5 à un score > ou égal à 5) ; contre 1 enfant sur 6 dans le palier 2.

Concernant le score global ; 3 enfants sont améliorés dans le palier 2 contre 4 enfants dans le palier 3.

#### Concernant les tétées :

Dans le palier 1 , un enfant a normalisé son score (initialement pathologique), aucun dans le palier 2. Dans le palier 3, les 4 enfants qui ont pu être analysés ont normalisé leur score ADBB alors qu'ils avaient tous les 4 un score supérieur à 5 avant OT.

### 3.5.2 M-ADBB

Enfant	Score Tétée AVANT OT	Score Tétées APRES OT	Score Clinique AVANT OT	Score Clinique APRES OT
01	7	1	X	X
02	2	4	X	X
03	8	8	X	X
04	2	4	X	X
05	X	X	X	X
06	X	X	X	X
07	7	4	3	0
08	6	5	1	1
09	X	X	2	0
10	X	X	1	2
11	6	6	3	4
12	9	2	2	2
13	2	1	1	0
14	9	1	1	0
15	3	2	1	0
16	X	X	0	0
17	6	1	0	1
18	X	X	4	3

Tableau 8 : Score M-ADBB avant-après OT (tétées et examen clinique) ; cellule grisée = score normal (< 2/10)

#### **A/ Effet global M-ADBB**

##### Concernant l'examen clinique :

Les vidéos n'ont été réalisées que lors du palier 2 et 3 car cette analyse n'était pas prévue dans le protocole de recherche lors du palier 1.

12 nourrissons ont pu être analysés, chacun avec une vidéo avant OT et à la fin de l'étude.

Le score global m-ADBB évaluant le retrait a été amélioré chez 6 enfants sur 12 (50 %).

Dans l'échelle m-ADBB, il n'existe pas de note seuil validée pour interpréter le retrait pathologique de l'enfant (comme c'est le cas dans l'échelle ADBB pour évaluer le retrait, soit un score < 5). Cependant, nous avons voulu analyser les cotations mADBB en terme « retrait » ou « absence de retrait », comme nous avons pu le faire pour l'échelle ADBB. Nous avons donc fait l'hypothèse, par analogie à l'échelle ADBB, que le score > ou égal à 2 serait le score seuil permettant de qualifier le retrait. Par le même raisonnement si le score est < 2, nous considérons que l'enfant n'est pas en retrait d'après les cotations mADBB.

Le score considéré comme normal <2 est retrouvé chez 7 enfants avant OT puis chez 8 enfants en fin d'étude.

2 enfants avec un score initialement pathologique ont eu une normalisation du score (<2) post OT.

Chez les enfants ayant un score initial <2 (soit 7 bébés), 1 seul a eu un score post OT aggravé > à 2, son comportement après OT a été évalué en retrait par les cotateurs alors que son score initial était normal (bébé 10). Il faut noter que pour ce bébé (10), la vidéo post OT a été analysé non pas sur un examen clinique (comme pour les autres enfants), mais sur un moment d'interaction avec le père. Les 6 autres enfants avec un score <5 avant OT ont conservé un score considéré « normal » après OT.

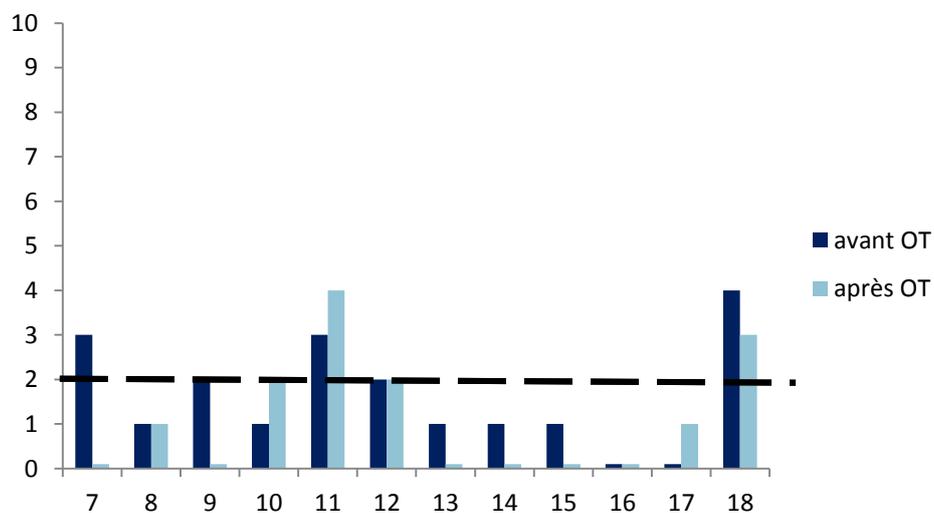


Figure 11 : M-ADBB avant et après OT, score global et retrait examen clinique palier 2-3

#### Concernant les tétées :

Sur les 18 enfants, seuls 21 ont pu être analysés. Les vidéos analysées sont les même que pour l'échelle ADBB.

8 enfants sur 18 ont vu leur score s'améliorer. Si nous rapportons ce chiffre aux enfants côtés (8/12) le pourcentage d'enfants améliorés est de (67%).

Aucun enfant n'avait un score normal avant OT.

Après OT, 4 bébés ont présenté un score <2 que nous pouvons considérer comme normal.

Tous les autres patients sont considérés en retrait lors de l'analyse de cette échelle concernant les tétées.

Si un parallèle est fait entre les scores M-ADBB tétées et M-ADBB examen clinique ; les données sont principalement en accord ; les enfants améliorés sur le plan des tétées le sont également sur le plan clinique, l'inverse est aussi vrai. Seul le bébé numéro 17 présente des résultats contradictoires entre tétées et examen clinique. Ce bébé a amélioré son score global sur l'analyse des tétées et a aggravé son score clinique ; mais dans les deux analyses le score post OT était  $< 2$  soit normal.

### **B/ Effet dose de l'OT**

#### **Concernant l'examen clinique :**

Dans le palier 2, 2 enfants sur les 6 analysés avec notre échelle de cotation présentent une amélioration du score clinique. 3 bébés ont un score normal après OT. L'enfant considéré comme non en retrait initialement, qui a présenté un score pathologique post OT ( $>$  ou égal à 2) est un enfant du palier 2. Dans ce même palier, 2 bébés ( 7 et 9 ) ont présenté une normalisation de leur score avec un score  $< 2$  après OT.

Dans le palier 3, 5 enfants sur 6 présentent une amélioration du score global , et 5 bébés ont un score considéré comme normal post OT ( $< 2$ ).

#### **Concernant les tétées :**

2 des 3 enfants ayant normalisé leur score de tétée sont des bébés du palier 3 ; un enfant du palier 1 a un score normal post OT.

### **3.5.3 Parallèle ADBB et M-ADBB**

Sur les 18 enfants analysés les résultats entre les deux échelles sont comparables en terme d'amélioration ou d'aggravation du retrait, sauf chez un bébé du palier 2 (num 8) qui présente une aggravation de ces scores dans l'échelle ADBB et une amélioration de son score global dans l'échelle M-ADBB concernant les tétées. Il faut noter que quelque soit l'échelle utilisée cet enfant a présenté un score en retrait post OT.

### 3.5.4 Analyse des échelles item par item

#### A/ ADBB : figure 12

Les items peuvent être cotés de 0 à 4. Lorsqu'un score de 0 est attribué à l'enfant, nous considérons que le score pour cet item est normal ; soit un comportement définit comme NON en retrait. Ceci par opposition aux scores 1, 2, 3 ou 4 qui sont pathologiques, définissant un comportement en retrait pour l'item. Nous analyserons ici pour chaque item la mise en évidence d'un score normal (0) VS un score pathologique (1,2,3 ou 4) avant et après OT. Nous étudierons dans ce paragraphe les enfants du palier 2 et 3 avec une analyse basée sur la cotation ADBB des examens cliniques uniquement.

L'échelle ADBB évalue pour l'item 1 « l'expression faciale » ; pour l'item 2 « le contact visuel » ; pour l'item 3 « l'activité motrice » ; pour l'item 4 « les mouvements d'auto stimulation » ; pour l'item 5 « les vocalisations » ; pour l'item 6 « la réactivité à la stimulation » ; pour l'item 7 « le relationnel de l'enfant » ; pour l'item 8 « l'attractivité ».

Concernant **l'expression faciale** ; 4 enfants avaient un score normal avant OT contre 7 enfants après OT. 5 enfants sont passés d'un score pathologique à un score normal après OT. 2 enfants ont gardé un score normal avant et après OT. 2 enfants ont vu leur score passer de 0 à un score pathologique.

Concernant **le contact visuel** ; 9 enfants présentaient un score normal avant OT. Les 12 enfants des paliers 2 et 3 avaient un score normal après OT. L'OT aurait amélioré tous les enfants concernant cet item.

Concernant **l'activité motrice** ; 8 enfants présentaient un score normal avant et 9 après OT. Chez tous ces enfants le score est stable avant et après OT, un seul enfant a été amélioré pour cet item après OT (numero 7).

Concernant **les mouvements d'auto stimulation** ; le nombre d'enfant avec un score normal est de 7 avant comme après OT. Parmi ces 7 enfants, 2 se sont aggravés avant – après OT, et 2 se sont améliorés.

Concernant **les vocalisations** ; 5 enfants avaient un score normal pré OT contre 6 post OT. Sur les 12 enfants, 2 bébés ont aggravé leur score post OT, 4 enfants ont amélioré leur score sans pour autant présenter un score normal. Les autres sont restés stables.

Concernant **la réactivité à la stimulation** ; tous les enfants ont eu un score normal avant et après OT.

Concernant **le relationnel de l'enfant** ; 9 enfants avaient un score normal avant contre 8 après OT. 3 se sont aggravés et 2 se sont améliorés après administration d'OT

Concernant **l'attractivité** ; 9 enfants avaient un score normal avant OT contre seulement 8 après OT. 3 enfants se sont aggravés et 2 ont vu leur score se normaliser.

### **B/ M-ADBB : figure 13**

Lorsqu'un score de 0 est attribué à l'enfant pour chaque item, nous considérons que le score pour cet item est normal (soit un comportement défini comme NON en retrait) ; par opposition aux scores 1 et 2 qui sont pathologiques, définissant un comportement en retrait.

Nous analyserons ici pour chaque item la mise en évidence d'un score normal (0) VS un score pathologique (1 ou 2) avant et après OT.

Nous analyserons dans ce chapitre seulement les enfants des paliers 2 et 3 avec une analyse basée sur la cotation ADBB des examens cliniques uniquement.

L'échelle M-ADBB évalue pour l'item 1 « l'expression faciale » ; pour l'item 2 « le contact visuel » ; pour l'item 3 « les vocalisations » ; pour l'item 4 « l'activité globale » ; pour l'item 5 « le relationnel de l'enfant ».

Concernant **l'expression faciale** ; 4 enfants avaient un score normal avant OT contre 10 après. 1 enfant du palier 2 s'est aggravé (avec passage d'un score normal à un score pathologique). 7 enfants se sont améliorés, les 4 autres ont gardé un score normal stable avant et après OT.

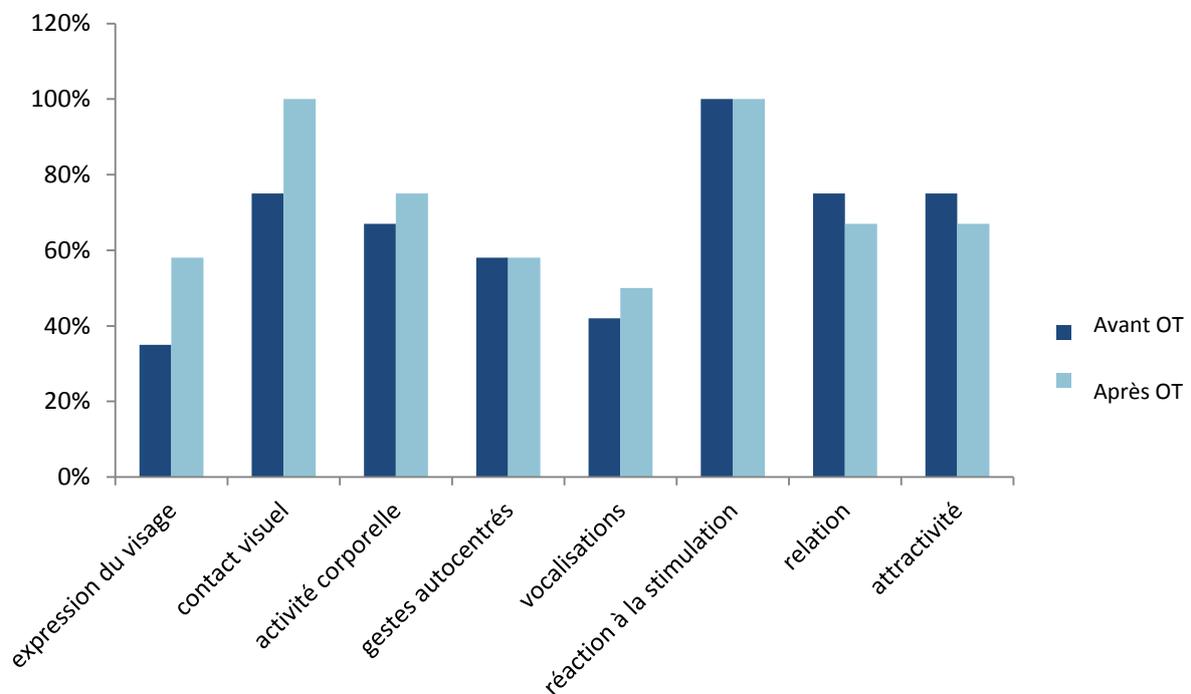
Concernant **le contact visuel** ; 11 enfants présentaient un score normal avant OT contre 12 post OT.

Concernant **les vocalisations** ; 8 enfants avaient un score normal pré OT et 8 post OT.

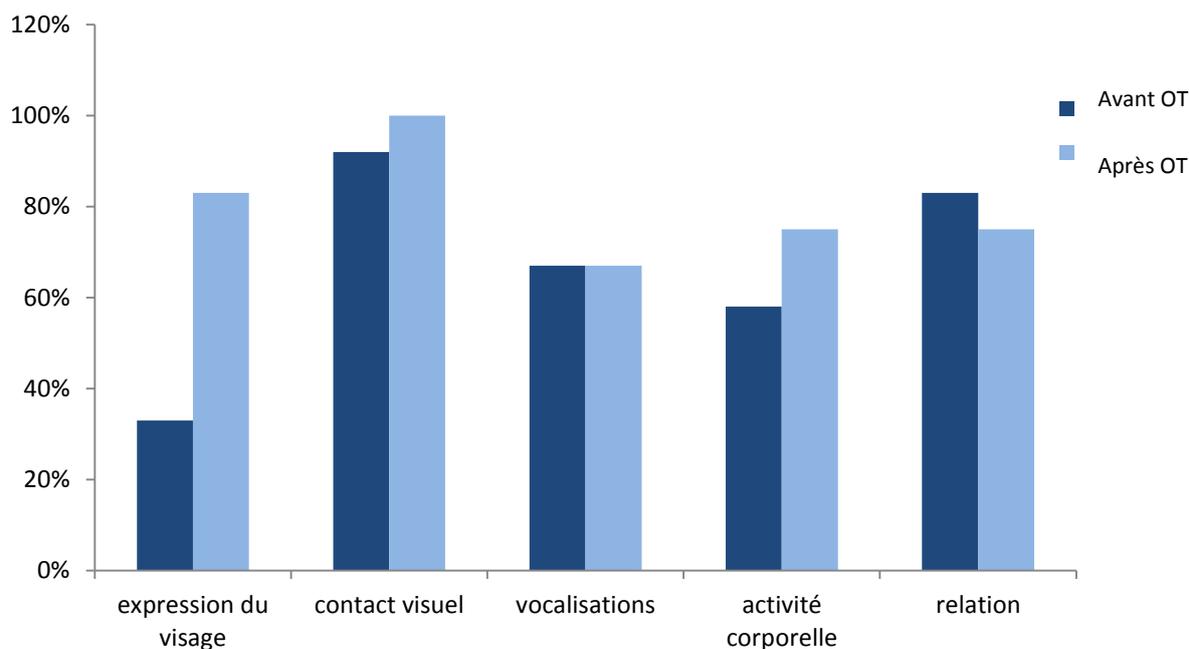
2 enfants se sont aggravés, et deux enfants du palier 3 présentant un score à 1 avant OT ont vu leur score se normaliser post OT.

Concernant **l'activité motrice** ; 7 enfants présentaient un score normal avant et 9 bébés après OT. 3 bébés (palier 2 et 3 ) se sont améliorés, un enfant du palier 3 (num 18) s'est aggravé.

Concernant **le relationnel de l'enfant** ; le nombre d'enfant avec un score normal est de 10 avant contre 9 après OT. C'est le seul item montrant une non amélioration sur le score global dans cette échelle. 2 enfants du palier 2 se sont améliorés sur cet item, 1 enfant s'est aggravé et les autres sont restés stables.



*Figure 12 : score normal ADBB avant et après OT, analyse item par item ; examen clinique palier 2 et 3*



*Figure 13 : score normal M-ADBB avant – après OT, analyse item par item : examen clinique palier 2 et 3*

### 3.6 Évolution des taux d'OT et de ghreline

#### 3.6.1 L'Ocytocine

Il existe une grande variabilité individuelle des taux d'OT plasmatique ; aucun résultat n'a pu être extrait de ces analyses biologiques.

Concernant l'excrétion urinaire, les graphiques suivants montrent qu'il existe des pics d'excrétion urinaire après chaque prise d'ocytocine intra nasal.

Le taux à distance de la prise semble revenir à un état basal pour la plupart des patients.

**(figure 14)**

Il n'y aurait pas de phénomène d'accumulation aux vues de ces résultats.

Il existe des données manquantes concernant l'OT urinaire car le recueil d'urine a été difficile dans notre population de nourrisson, nous n'avons pas pu avoir systématiquement des urines avant et après OT.

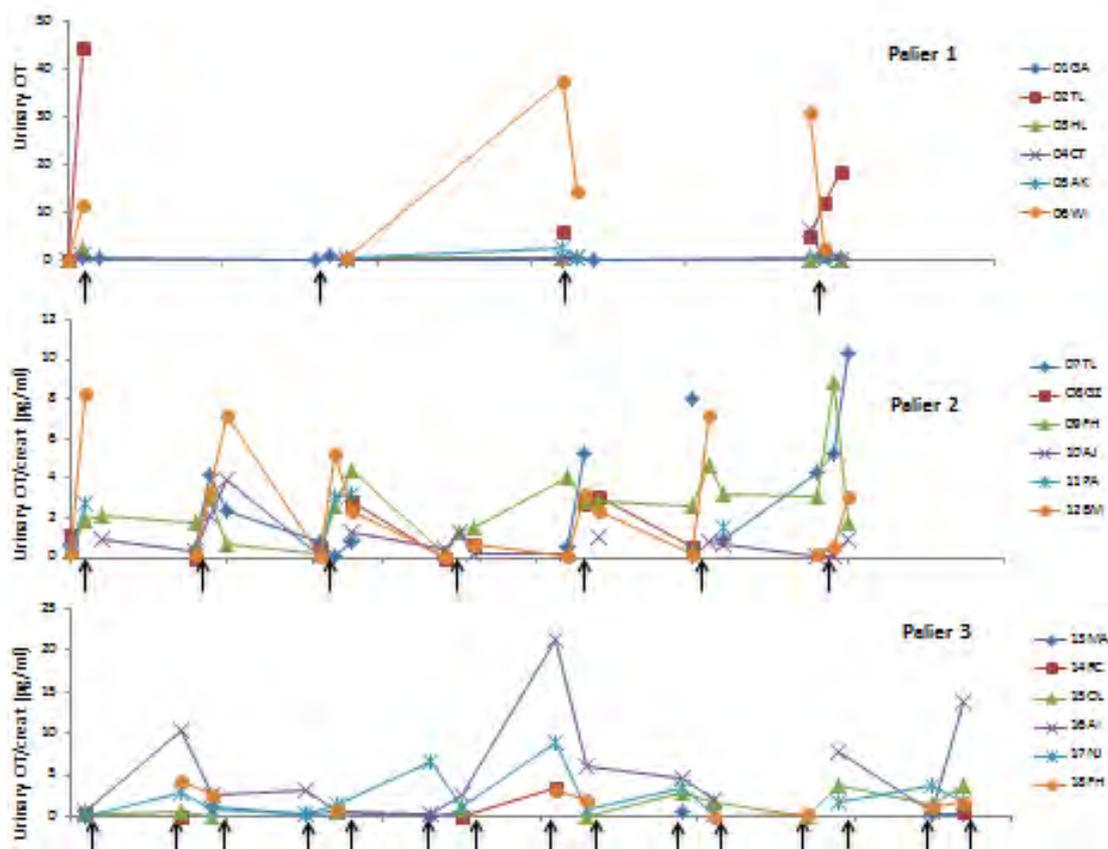


Figure 14 : Ocytocine urinaire, A/ palier 1, B/ palier 2, C/ palier 3

Dans le palier 2 et 3 ; les taux d'ocytocine urinaire ont été rapportés à la créatininurie pour éliminer tous les facteurs confondants.

Dans les urines, les taux d'OT sont de même très disparates, il existe une grande variabilité inter individuelle.

Les pics d'ocytocine urinaires les plus amples ne sont pas corrélés à une amélioration plus franche de la succion déglutition ou des interactions mère enfant. Il n'existe pas de variation d'OT urinaire ni plasmatique en fonction du statut d'administration d'OT chez la maman en per partum.

### 3.6.2 Évaluation des taux de ghreline plasmatique

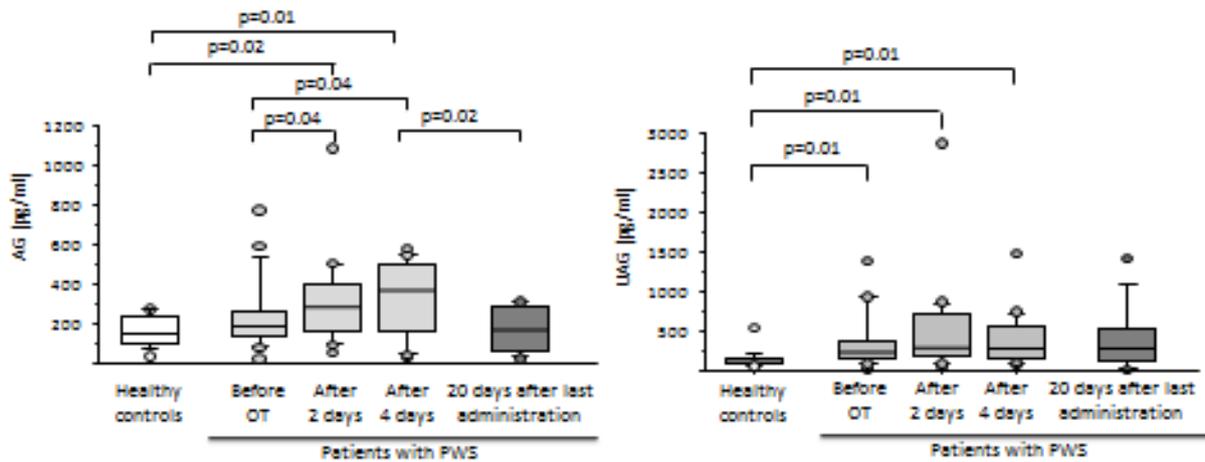


Figure 15 : Ghreline acylée et non acylée V1 ; V3, V5 et V30 ; comparaison avec taux de ghreline des témoins sains.

Le taux de base de la ghreline acylée (AG) des nourrissons inclus dans l'étude n'est pas significativement différent de celui d'enfants contrôles appariés sur l'âge et inclus dans un projet de recherche que nous menons en parallèle (N°RCB 2012-A01153-40) En revanche le taux de base de ghreline non acylée (UAG) est significativement augmenté.

Après la prise d'ocytocine, les taux d'AG augmentent progressivement avec des différences statistiquement significatives entre début d'OT et dernière prise d'OT. De manière parallèle l'UAG augmente aussi avec la prise d'OT mais pas de manière significative entre les prises d'OT.

20 jours après la dernière prise d'OT, les taux d'AG et UAG sont revenus aux taux de base.

Nous avons choisi de regrouper les nourrissons des trois paliers afin d'augmenter la puissance statistique. L'analyse de ces données palier par palier nous donne peu de résultats étant donné le faible effectif.

### 3.7 Effet de l'administration d'OT en per partum chez la mère

Nous n'avons pu récupérer les données pour 3 patientes concernant l'administration d'OT en per partum ; nous avons classé les mères en 3 groupes : groupe 1 = OT pendant le travail (n =5) vs groupe 2 = absence d'OT (n = 7) vs groupe 3 OT pour la délivrance uniquement (n = 3). Il n'existe pas de différence nette entre ces deux groupes.

La médiane d'Apgar pour le groupe 1 (OT pendant le travail) est de 7 à 1 minute et 9 à 5 minutes contre 9 à 1 minute et 9 à 5 minutes pour le groupe 2 (pas OT) et 8 à 1 minute et 10 à 5 minutes pour le groupe 3 (délivrance).

En ce qui concerne la durée de SNG ; la médiane est de 1 mois pour le groupe 1 (OT pendant le travail) contre 3 mois pour le groupe 2 (pas d'OT), et 4 mois dans le groupe 3 (OT délivrance).

L'amélioration du score clinique de succion déglutition et du score de radioscopie a été respectivement de 6 et 4 points pour le groupe 1 et de 6 et 4 points pour le groupe 2 et de 7 et 4 points pour le groupe 3. Soit aucune différence entre les trois groupes.

Concernant les scores ADBB et mADBB, les scores avant OT étaient meilleurs dans les groupes avec OT per partum (groupe 1 et 3) que dans l'autre groupe. En revanche l'amélioration après OT est meilleur dans le groupe 2 , (pas d'OT dans le per partum).

OT per partum	ADBB V2	ADBB V9	mADBB V2	mADBB V9
<b>Groupe 1 ; OT + N = 5</b>	2 (0.4 ;5.2)	1 (0.2 ;3.4)	0 (0 ;3.2)	1 (0.2 ;2.6)
<b>Groupe 2 ; OT – N = 7</b>	4 (1.5 ;6)	2 (0.5 ;6.5)	1.5 (1 ;3)	0.5 (0 ;3)
<b>Groupe 3 ; OT délivrance N = 3</b>	2.5 (2.1 ; 2.9)	3.5 (1.5 ; 5.5)	1.5 (1.1 ; 1.9)	1 (0.2 ; 1.8 )

Tableau 9 : Médiane ADBB et m-ADBB avant-après OT en fonction du statut OT per partum de la mère. Médiane (10p ; 90p)

### 3.8 Influence du génotype sur les différents résultats

	disomie n=9	délétion n = 6
<b>score clinique V2</b>	19 (14 ; 25,2)	15 (13 ; 25 )
<b>score clinique V9</b>	11 (10 ; 12)	11 (10 ; 14)
<b>radioscopie V2</b>	19 (15 ; 22,2)	17 (16 ; 19)
<b>radioscopie V9</b>	13 (11 ; 15,3)	13 (12 ; 14,5)
<b>AADB ex clinique V2</b>	4 (1,7 ; 6)	2,5 (2,1 ; 2,9)
<b>AADB ex clinique V9</b>	3,5 (0,7 ; 6,6)	1 (1 ; 1 )
<b>mADB ex clinique V2</b>	1,5 (1 ; 3,3)	1,5 (1,1 ; 1,9)
<b>mADB ex clinique V9</b>	1,5 (0 ; 3,3)	0 (0 ; 0)

Tableau 10 : Médiane et quartile des différents scores d'évaluation en fonction des génotypes

Les scores de succion-déglutition et de radioscopie avant OT sont plus graves pour les patients atteints par disomie que pour les patients atteints par délétion. Les effets de l'administration de l'OT sur les deux sous-groupes (atteints par disomie et par délétion) sont identiques concernant la succion-déglutition.

Concernant l'effet sur l'engagement social, tout en ayant des scores normaux, les enfants atteints par disomie ont des scores moins bons et une réponse moins bonne à l'OT.

### 3.9 Influence du genre sur les effets de l'OT

	filles n=8	garçons n = 10
<b>score clinique V2</b>	14 (9.4 ;18.6)	19 (16.6;25.1)
<b>score clinique V9</b>	11 (7.3 ;12)	11 (10;16.4)
<b>radioscopie V2</b>	17 (10.8;19.9)	19 (15.9;23)
<b>radioscopie V9</b>	14 (7.2 ;15)	12 (11;16,2)
<b>AADB ex clinique V2</b>	4 (3;4.6)	4 (2,6;6.4)
<b>AADB ex clinique V9</b>	3(1.4;4,6)	4 (1;7.4)
<b>mADB ex clinique V2</b>	2 (1.4 ; 3,6)	3 (1,6;3.4)
<b>mADB ex clinique V9</b>	2 (1.4;2,6)	2 (0;3.4)

Tableau 11 : Médiane et quartile des différents scores d'évaluation en fonction du genre.

## DISCUSSION

---

### 4.1 Population

La population que nous avons étudié présente des caractéristiques identiques à notre base de données nationale. En comparant nos données avec celles de la littérature, notre population ne semble pas différente, mais les données descriptives sont manquantes sur le comportement alimentaire et les relations mère-enfant.

Le caractère uni-centrique et la mise en place de ce protocole dans le centre de référence Prader-Willi a permis de minimiser les différences de pratique et de proposer un soutien fort aux familles.

Les données concernant la période anténatale et néonatale, le délai au diagnostic génétique, et la durée d'alimentation par SNG sont comparables chez tous les enfants inclus.

La répartition des formes génétiques dans notre cohorte n'était en revanche pas typique ; 50 % de disomie alors que ce taux est rapporté à 20-30 % dans la littérature<sup>15</sup>. Cependant la répartition disomie/délétion a changé ces dernières années avec une augmentation des formes avec disomie probablement du fait de l'âge maternel. La médiane d'âge maternel est à 36.4 ans dans les disomies contre 29.3 ans pour les délétions<sup>89</sup>. Dans notre cohorte l'âge médian maternel est de 34.6 ans.

Dans les 3 sous-groupes (palier 1, 2 et 3), la grossesse, les données à la naissance et à l'inclusion dans l'étude sont peu différentes, ces groupes peuvent donc être comparables. Ainsi un effet dose peut être décrit.

La seule différence retrouvée pouvant influencer nos résultats serait le diagnostic génétique. En effet, Le palier 2 est composé de plus d'enfants atteints par disomie que les deux autres paliers (17% palier 1 ; 83 % palier 2 et 50 % palier 3). Nos patients n'ont pas été randomisés en sous-groupes en fonction du génotype mais en fonction de leur date de naissance et de l'évolution de l'étude.

## 4.2 Tolérance de l'OT

La tolérance de l'OT nasale a été excellente. Il n'y a pas eu de mise en évidence d'effets secondaires pouvant être lié à la prise d'OT, aucun évènement indésirable grave n'a été démontré. Les valeurs biologiques et les ECG de surveillance sont tous sans particularités quelle que soit la dose administrée. Ces données rejoignent ce qui est rapporté chez les enfants plus âgés et les adultes.

Cette voie d'administration semble être la meilleure, en 2015<sup>90</sup>, une étude a comparé l'administration d'OT nasale contre OT intra péritonéale chez des patients obèses adultes, les effets sont les même sur la satiété, en revanche l'OT nasale présente des effets secondaires moins importants sur les organes périphériques que l'OT intra péritonéale (réduction de l'activité motrice plus importante et tolérance au glucose modifiée). Peu d'études sont réalisées avec d'autres voies d'administration (que la voie intra-nasale) chez les enfants. Cette voie d'administration semble être bien tolérée car non invasive.

## 4.3 Effets de l'OT sur la succion déglutition

Le rôle de l'OT sur la régulation de l'appétit est connu depuis longtemps Il a été démontré chez les rats adultes que l'OT administrée par voie intra ventriculaire ou intra péritonéale induit d'une manière dose-dépendante une inhibition de la nutrition (réduction de la quantité ingérée, diminution de la durée de l'alimentation, prolongement de la période de jeûne) et une inhibition de l'ingestion d'eau. Par contre l'injection intra ventriculaire d'un antagoniste de l'OT aboutit à une augmentation de l'appétit et empêche l'effet anti-dipsogénique de l'OT<sup>91</sup>. Amico et col.<sup>92</sup> ont démontré que la délétion ciblée du gène de l'OT chez les souris est associée à une ingestion plus importante de solutions sucrées.. Cependant les données sur l'effet précoce de l'OT n'ont été documentées que récemment chez la souris et jamais jusqu'à notre étude, chez l'homme. L'effet sur l'appétit est différent en fonction de l'âge.

Le gène MAGEL2 est situé dans la région chromosomique du Prader-Willi, en 2013, il a été impliqué chez certains patients présentant des troubles du spectre autistique<sup>72</sup> qui ont des troubles précoces de l'alimentation. En 2010, des souris mutées pour MAGEL 2 ont été

analysées en ce qui concerne la succion, les souriceaux mutés présentaient des troubles de succion avec 50 % de mortalité néonatale. Par ailleurs, ces souris mutées avaient un taux hypothalamique abaissés d'OT mature et une accumulation des précurseurs d'OT.

L'administration d'OT le premier jour de vie avant la 5<sup>ème</sup> heure chez ces souriceaux restaure la succion et prévient leur décès précoce. A l'inverse, l'administration d'anticorps anti récepteur de l'OT chez l'animal sauvage produit le phénotype muté avec des troubles de succion et un décès précoce<sup>72</sup>.

Nous avons, au vue de ces données, fait l'hypothèse que l'administration précoce d'OT pourrait améliorer la succion et le comportement des nourrissons présentant un SPW et modifier l'évolution de la maladie dans la période néonatale et peut être au long cours.

L'étude OTBB2 présentée ici, permet une vérification clinique chez l'homme de ces données fondamentales. Nos premiers résultats démontrent une amélioration franche de la succion déglutition sur le plan qualitatif, avec un score de succion déglutition et un score de radioscopie toujours améliorés après l'administration d'OT. Les scores initiaux étaient majoritairement pathologiques mais sans différences entre les 3 paliers. L'efficacité de la tétée a été analysée grâce à l'indice de compétence (PRO) de Lau<sup>79</sup>, celui-ci étant amélioré chez 11 des 18 bébés inclus. En revanche, la prise d'OT n'améliore pas l'aspect quantitatif car le volume de lait ingéré n'a pas été significativement modifié tout comme la durée des tétées. Cette variabilité d'effet est peut être due à une durée ou une dose trop faible d'ailleurs choisies arbitrairement. L'absence de données sur ce traitement chez le bébé justifie le choix d'une utilisation brève et précoce pour obtenir l'effet sur la succion et sur la plasticité cérébrale dans une fenêtre biologique dont la durée chez l'homme est inconnue.

Actuellement, les troubles de la succion déglutition sont encore souvent décrits dans la littérature comme étant une conséquence de l'hypotonie néonatale caractérisant ce syndrome. L'amélioration de ces troubles grâce à l'OT (qui n'améliore pas franchement l'hypotonie par ailleurs), est un argument en faveur d'une anomalie de la régulation de l'appétit. Sur le plan biologique, l'augmentation du rapport ghreline acylé sur ghreline non acylée est en faveur d'une amélioration d'un comportement anorexique de ces bébés.

#### **4.4 Effets sur le comportement.**

Dans la période néonatale, l'OT est considérée comme l'hormone de l'attachement entre la mère et son enfant et permet d'établir un lien fort entre nourrisson et parents. Dans notre cohorte, l'analyse des cotations ADBB et M ADBB montre une variabilité inter individuelle importante. Grâce à ces deux échelles, le retrait pathologique de l'enfant est analysé ; nous avons pris le parti d'utiliser ces grilles de cotation car le comportement global du nourrisson SPW peut s'apparenter à un comportement de retrait du fait de l'hypotonie, du manque de mouvements et de la difficulté initiale pour ces enfants à entrer en communication avec autrui. Nos résultats ne permettent pas de démontrer des résultats significatifs concernant l'amélioration du retrait, en effet que ce soit dans l'échelle ADBB comme dans l'échelle M-ADBB, certains enfants sont améliorés par l'OT et d'autres sont aggravés, il n'y a pas de nette tendance. Il faut par ailleurs admettre que beaucoup d'enfants présentaient avant OT un score ADBB et mADBB non pathologique soit considéré comme non en retrait.

Analysé un par un, les différents items permettent de faire le point sur la communication et, de manière plus subtile, sur certaines fonctions cognitives (analyse et placement du regard, reconnaissance des visages, vocalisations). Ces items détaillés séparément permettent d'analyser l'engagement social.

L'amélioration la plus importante post OT porte sur l'item « contact visuel » et « expression du visage » dans les deux échelles, l'item « vocalisations » est amélioré dans l'échelle ADBB, ce qui avait été remarqué cliniquement par les professionnels s'occupant des enfants durant l'hospitalisation et par les parents. Ce traitement semble donc augmenter les capacités de communication et d'expression de ces patients, ce qui est très important tant ces nourrissons ont du mal à entrer en contact, ce qui aggrave leurs difficultés. Ces données sont en accord avec l'impression clinique ressentie par le corps médical en fin d'étude.

Dans la littérature, plusieurs articles font état d'une amélioration du contact visuel et du placement du regard dans l'engagement social après administration d'OT. Récemment début 2015, une étude en double aveugle, chez une population d'adultes masculins atteints d'autisme versus cas témoins, a permis de mettre en évidence une franche amélioration du placement du regard après OT dans les deux groupes ; avec une amélioration plus marquée chez les patients présentant des troubles des interactions avec un contact visuel altéré.<sup>93</sup>

Du fait de ces résultats, notre méthode d'analyse pourrait être rediscutée. Cette échelle n'est peut-être pas suffisante pour prendre en compte tous les effets que l'on souhaite analyser. Une prochaine étude portant sur l'intégration et l'analyse, par les nouveaux nés SPW, des compétences affectives, sociales et de communication via les vocalisations et le contact visuel utiliserait plutôt des méthodes comme l' «eye tracking».

L'item réactivité globale n'est pas amélioré mais ceci peut être du fait de l'hypotonie néonatale essentiellement axiale dont font état ces enfants. On note toutefois à l'examen clinique une plus grande mobilité des membres, ce qui peut être à l'origine d'une sur-cotation.

A long terme, l'OT administrée en période néonatale pourrait avoir des effets sur le comportement social et sur les déficiences d'apprentissages et de mémorisation comme cela a été rapporté chez la souris MAGEL 2. L'équipe de F. Muscatelli en 2014<sup>94</sup> a publié les premiers résultats à long terme: les souris mâles MAGEL 2 ayant bénéficié d'OT intra nasale à la naissance et pendant la première semaine de vie présentent à l'âge adulte une amélioration des comportements sociaux et des capacités d'apprentissage, ces données ne sont pas mises en évidence chez la souris femelle. La différence d'action de l'OT en fonction du sexe est bien connue chez l'animal, nous ne l'avons pas retrouvé en période néonatale dans notre étude. Cela devra être étudié sur le long terme. Les données que nous avons recueillies pour l'instant après la fin de l'étude ne sont pas en faveur d'un effet supérieur chez les garçons mais nous n'avons que peu de données. Parmi les résultats que nous avons observés à la fin de l'étude, on note une motricité globale meilleure et une motricité fine plus adaptée avec une interaction plus forte avec l'adulte.

#### **4.5 Effet dose de l'OT**

Une 1<sup>ère</sup> étude de tolérance réalisée en 2011 (AOL 2010) a montré l'absence d'effets indésirables de l'administration unique intra nasale d'OT (pour des doses de 2 UI et 4 UI) chez 5 nourrissons âgés de moins de 5 mois présentant un SPW. Aucune donnée n'est disponible concernant la dose et la fréquence des prises chez les enfants dans la littérature. Chez l'adulte, la dose communément utilisée dans les administrations uniques est de 24 UI et pour des études avec administrations répétées d'OT l'administration biquotidienne est le plus

souvent rapportée au long cours avec une bonne tolérance<sup>95,96</sup>. Dans l'étude Australienne menée sur des patients adolescents et adultes avec un SPW, la dose la plus forte a des effets opposés à ceux recherchés soulignant l'intérêt de ne pas utiliser des doses trop fortes.

Notre étude comportait 3 différents paliers : Les résultats concernant la succion déglutition et les paramètres évaluant les interactions mère-enfant ainsi que l'engagement social sont améliorés dans les 3 sous- groupes. Il n'a pour l'instant pas été réalisé d'analyse statistique mais les premiers résultats suggèrent que la dose d'OT du palier 2 pourrait être la plus efficace en particulier dans le domaine de la succion-déglutition (soit 4 UI tous les jours pendant 7 jours).

Concernant la succion-déglutition, les 6 enfants du palier 2 sont ceux ayant présenté une amélioration plus importante de leur radioscopie et de leur score de succion déglutition. Ces enfants ont tous un score de radioscopie < à 15 après la prise d'OT ce qui n'est pas le cas des deux autres paliers, et la différence de score avant-après OT est meilleur pour ce palier (-6.1 points). Dans notre étude, seuls deux enfants ont eu un score normal post OT, ces deux patients faisaient partie du palier 2. L'analyse des scores de succion déglutition s'oriente vers les mêmes résultats avec une amélioration constante pour tous les paliers mais une meilleure progression pour le palier 2.

Ces données ont également été ressenties par l'équipe médicale en charge de l'étude. Des progrès plus francs ont été remarqués durant l'hospitalisation des enfants du palier 2 alors que les enfants du palier 3 étaient plus fatigués avec un endormissement plus important au moment des tétées et des difficultés de succion plus marquées. Les 3 bébés ayant refusé de téter à la fin de l'étude pour l'analyse du PRO selon LAU sont des patients du palier 3.

Concernant le retrait de l'enfant, les enfants du palier 2 présentent des scores initiaux ADBB et m ADBB plus pathologiques, pouvant être en lien avec la plus forte incidence de disomie dans ce palier. Le palier 3 avec la dose de 4 UI deux fois par jour semble être la dose montrant une meilleure évolution chez les bébés SPW concernant l'échelle de cotation ADBB. Les bébés le plus améliorés concernant le retrait ne sont pas nécessairement ceux ayant présenté une amélioration de leur score de succion déglutition ou de radioscopie. Il n'y a pas de corrélation entre amélioration des tétées et amélioration des scores ADBB M-ADBB. **(figure 16)**

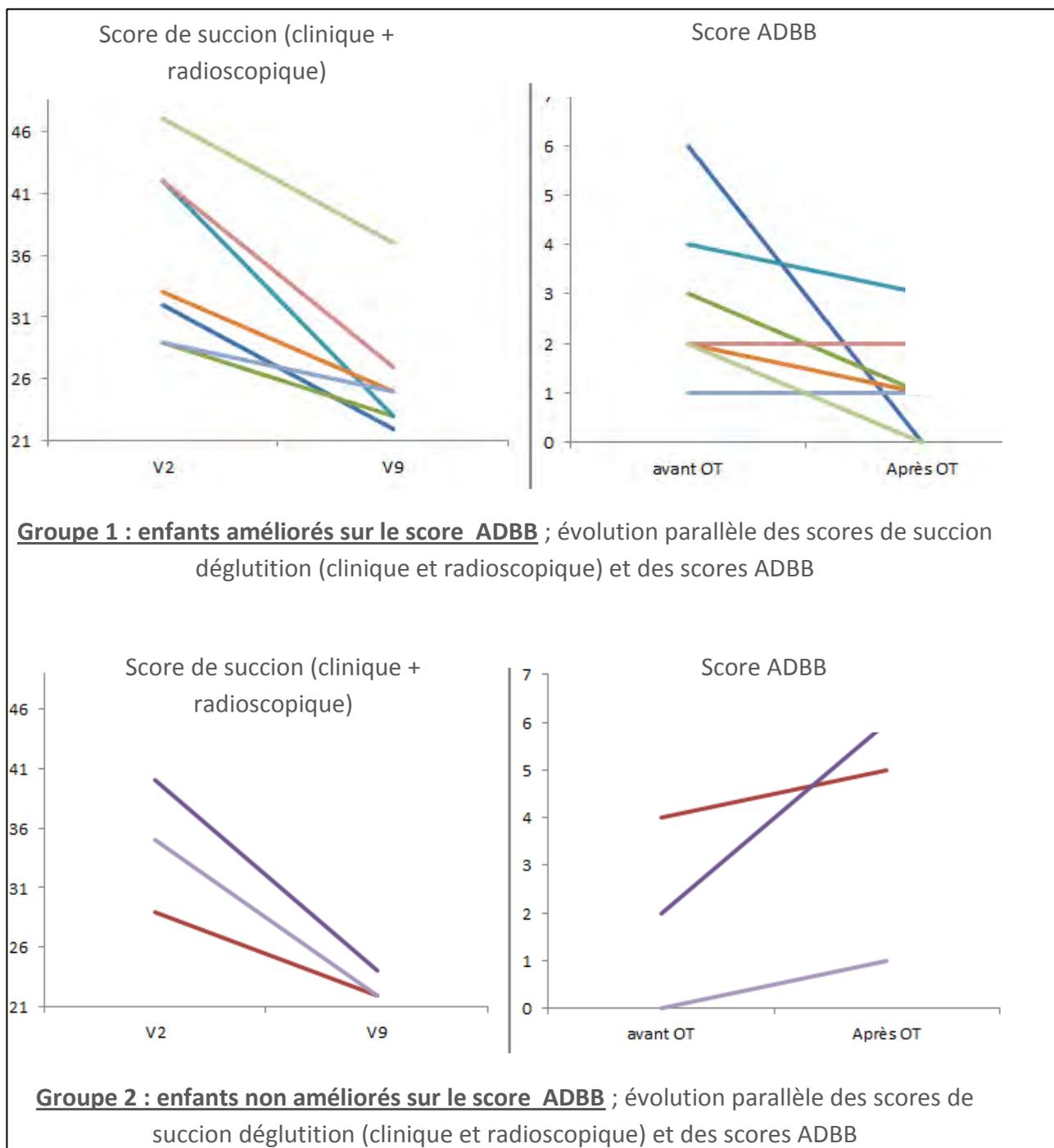


Figure 16 : Parallèle score ADBB et succion déglutition chez les enfants des paliers 2 et 3

Deux bébés (numéro 11 et 15) présentaient une symptomatologie alimentaire grave avec un retrait tardif de la SNG à respectivement 6.5 et 6.3 mois ; l'administration d'OT démontre chez ces deux enfants une amélioration franche du score clinique et chez le deuxième patient du score radioscopique. Le questionnement de la prolongation du traitement ou d'une dose différente dans les formes sévères se pose donc lorsque le résultat n'est pas satisfaisant.

## **4.6 Influence du génotype sur les effets de l'OT**

Dans nos résultats nous avons comparé les données concernant les 9 enfants présentant une disomie et les 6 patients présentant une délétion. Le score clinique et radioscopique ne met pas en évidence de différence majeure entre les deux groupes tant avant l'administration qu'après.

Concernant les interactions mère-enfant et l'engagement social, l'échelle ADBB (échelle validée en comparaison à m-ADBB) montre que les enfants avec disomie présentent des scores moins bon avant comme après OT. Il est connu que les patients présentant une disomie (en tant que groupe), ont des troubles des habilités sociales plus fréquents et plus importants que les patients atteints de délétion. Nos données suggèrent que ces différences seraient déjà présentes dans la période néonatale.

## **4.7 Effets biologiques, hypothèses physiopathologiques**

Le défaut d'ocytocine (OT, hormone anorexigène chez l'adulte) et l'augmentation précoce de la ghrelina (hormone orexigène chez l'adulte)<sup>44</sup> retrouvés chez les enfants atteints du SPW, pourraient expliquer les 2 phases successives du syndrome : déficit de succion-déglutition et comportement anorexique puis obésité avec hyperphagie, troubles de la satiété et troubles du comportement <sup>7</sup>.

### **A/ L'Ocytocine**

Nos résultats montrent que l'OT a été absorbée, elle est passée dans le sang et dans les urines. Nous sommes capables de quantifier cela de manière précise. Les taux sont éminemment variables et probablement fonction de l'absorption. Entre les prises, un taux d'OT basal est retrouvé, il ne semble pas y avoir de phénomène d'accumulation d'OT exogène sur 7 jours. Nos dosages d'OT ont été réalisés à distance des tétées qui peuvent modifier les sécrétions d'OT.

Ces résultats ne permettent pas de conclure sur le passage de la barrière hémato-encéphalique ni d'affirmer l'effet central ou périphérique de l'administration exogène d'OT.

Les données de la littérature concernant le dosage d'OT chez les nouveaux nés sont rares et anciennes : en 1987, des dosages plasmatiques et urinaires ont été réalisées chez les nouveaux nés mais il n'existe aucune norme biologique décrite tant sur le plan plasmatique et urinaire. De plus, la signification des taux circulants d'OT concernant les effets centraux en particulier n'est pas évidente.

Seulement 2 articles rapportant des taux d'OT chez des patients adultes atteints du SPW ont été publiés. Le premier en 1998 par Martin and Al. montre que le taux d'OT dans le liquide céphalo rachidien est plus élevé chez les sujets SPW que chez les témoins sains (c'est l'inverse pour les taux d'AVP)<sup>97</sup>. Le deuxième en 2003 par Hoybye C. and Al décrit des taux normaux d'ocytocine plasmatique chez 17 patients avant et après traitement par GH<sup>49</sup>. Ces études concernent de très petites séries.

### **B/ Relation OT et ghreline**

La ghreline, seule hormone connue comme orexigène existe sous deux formes, la forme acylé (AG) et la forme non acylée (UAG). Il a été démontré que l'UAG aurait des propriétés anorexigènes<sup>98</sup>

L'UAG est augmentée avant administration d'OT de manière basale chez les très jeunes enfants avec un SPW, alors que les taux de la forme acylée (AG), hormone orexigène, sont normaux et non différents des contrôles. Notre hypothèse est qu'il existe un excès relatif d'UAG responsable d'une anorexie. La prise d'OT permet d'augmenter le taux d'AG et de normaliser le rapport AG/UAG. De manière intéressante, après l'arrêt de l'administration à J30, les taux d'UAG ne sont pas différents des contrôles. Il sera intéressant d'observer le devenir des taux de ghreline à long terme.

### **C/ Hypothèse physiopathologique**

Les nourrissons qui présentent un SPW présentent un désintérêt pour la nourriture, justifiant souvent la pose d'une SNG voire plus exceptionnellement aujourd'hui d'une gastrostomie. Il semble de plus en plus que ces troubles ne soient pas liés de manière étroite à l'hypotonie mais à l'équivalent d'un trouble de la succion-déglutition.

Secondairement, apparaît une prise de poids excessive et des troubles des conduites

alimentaires à type d'hyperphagie avec un défaut de satiété, des compulsions alimentaires importantes, une recherche et une obsession permanente pour la nourriture, un stockage de nourriture, entraînant une obésité sévère, d'installation précoce. Il a été publié par deux équipes que la courbe de poids remonte de manière excessive avant que n'apparaisse l'hyperphagie<sup>8,9</sup>

Notre hypothèse, basée sur ces données et par la mise en évidence d'une hyperghrelinémie précédant l'apparition de l'hyperphagie, serait que l'apparition de cette obésité précoce et brutale est probablement liée, au moins en partie, à une anomalie de la régulation du métabolisme de base au niveau hypothalamique qui peut être en lien avec l'élévation précoce de la ghreline<sup>44</sup>.

Ainsi, les hormones de la régulation de l'appétit qui sont anormales dans le SPW sont l'OT, qui semble déficitaire et la ghreline (hormone orexigène impliquée dans l'obsession de la nourriture) qui est élevée dans le sang circulant très précocement et tout au long de la vie. L'équipe du centre de référence propose que les altérations hormonales retrouvées dans le SPW pourraient expliquer l'histoire naturelle de la maladie, à la fois de la prise de poids et des troubles du comportement, et qu'une intervention précoce pourrait modifier significativement le cours de la maladie.

Nous avons montré dans cette étude que l'administration précoce d'OT améliore de manière significative les troubles alimentaires des nouveaux nés et nourrissons atteints du SPW ; elle tend à normaliser le rapport AG/UAG. Dans des données non publiées, l'équipe de S. Bouret a montré que l'induction d'une hyperghrelinémie néonatale prédispose à l'obésité à l'âge adulte. Steculorum et Bouret<sup>99</sup> montrent dans leur revue de la littérature le fait que la période néonatale est une période clef dans la mise en place des systèmes hormonaux et métaboliques ; les conséquences à long terme des désordres hormonaux concernant la ghreline peuvent être importantes. C'est donc pour cette raison que nous insistons sur la nécessité de mettre en place un traitement précoce dans la période néonatale.

Un traitement néonatal administré dans une fenêtre biologique pourrait être efficace au long cours. Il est possible que la correction précoce du déficit en OT et de l'hyperghrelinémie puissent prévenir les anomalies secondaires du comportement alimentaire et l'obésité et transformer ainsi la vie de ces patients. De manière intéressante, dans des situations autres

que celle du SPW, des troubles précoces de l'alimentation avec faible prise de poids suivis d'un rattrapage pondéral excessif, comme observé chez certains enfants nés avec un petit poids de naissance, sont associés de façon plus fréquente à obésité à l'âge adulte ou à l'adolescence<sup>100</sup>. De plus, l'étude récente de Meziane met en évidence un effet à long terme sur les troubles comportementaux et les capacités cognitives de l'administration post natale d'OT chez des rats mâles.<sup>94</sup> Ceci confirme l'importance de pouvoir suivre ces enfants sur le long terme et de poursuivre les études.

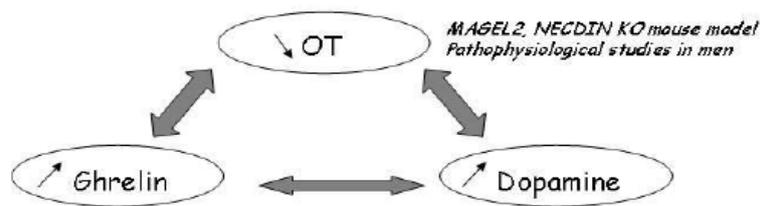
**En résumé**, notre hypothèse physiopathologique est que la carence « primaire » d'OT dans le SPW expliquée au moins en partie par l'absence des gènes MAGEL 2 et NECDINE est à l'origine d'effets totalement opposés en fonction de l'âge : en période néonatale, elle expliquerait les troubles de succion déglutition avec une anorexie, alors qu'à l'âge adulte la diminution des taux d'OT engendre un déficit de contrôle de la satiété et une appétence marquée pour le sucre. De plus, le manque d'OT permet d'expliquer certains troubles du comportement et certains tableaux psychiatriques du SPW par son rôle dans les habilités sociales, la théorie de l'esprit, la labilité émotionnelle, l'anxiété et le manque de confiance aux autres. De plus, la ghreline dérégulée initialement serait anorexigène dans la petite enfance puis responsable de l'hyperphagie et de l'obsession pour la recherche de nourriture et le stockage des aliments. Ces deux hormones sont extrêmement liées au cours du développement.

Ci-dessous les tableaux d'un article publié en 2014 expliquant cette physiologie intimement liée.

**Table 2.** Eating behavior is part of general behavioral problems in PWS. Our hypothesis is that OT drives the behavior and sugar preference, and impaired satiation and satiety with prolonged duration of meal when ghrelin is possibly involved in obsession with food and food craving and storage

Behavioral problems	Eating behavior
<b>Oxytocin</b> – Emotional lability +++ – Deficit of understanding social codes – Lack of empathy and theory of mind – Anxiety, repetitions, stereotypies – Lack of trust in others – Temper tantrums	<b>Ghrelin</b> – Obsession with food, meal anticipation – Food craving and storing <b>Oxytocin</b> – Food preference for sugar – Prolonged duration of meal – Deficit of satiation and satiety

*Prader-Willi Syndrome as a Model of Human Hyperphagia . Tauber M. et al. ; 2014 ; Front Horm Res.<sup>7</sup>*



	Neonate	Adulthood
<b>OT</b>	Poor suck Impaired attachment Hypotonia?	Decreased theory of mind and empathy Decreased satiety
<b>Ghrelin</b>	Impaired setting of appetite regulation centers	Obsession with food Hyperphagia
<b>Dopamine</b>	Impaired attachment?	Addictive behaviour Attention, motivation, reward circuits

## 4.8 Limites de l'étude

La puissance de nos résultats réside dans le fait que cette étude est prospective et unicentrique dans le Centre de référence SPW.

Elle présente tout de même certaines limites : la principale étant le faible effectif d'enfants inclus. Il serait important à long terme de réaliser une étude multicentrique en double aveugle contre placebo pour une courte période afin de confirmer les résultats et permettre une étude statistique. C'est ce que le Centre de référence SPW est en train de réaliser dans le cadre d'un appel d'offre Européen.

Le caractère enveloppant et rassurant de l'hospitalisation pendant laquelle les parents rencontrent des professionnels connaissant bien le syndrome, qui peuvent répondre à de nombreuses questions peut constituer un biais important. Les familles sont durant une semaine, soutenues, aidées et aiguillées dans leurs questions et leur approche de l'enfant. L'effet de ce soutien ne peut probablement expliquer à lui seul les progrès faits par tous ces bébés, mais il peut y contribuer de manière importante. L'approche familiale est de toute façon majeure.

Les méthodes de recueil et d'analyse des données sur les interactions mère-enfant pourraient être considérées pour certaines comme subjectives, (cotation ADBB et m-ADBB, cotation des scores de succion déglutition, cotation des scores d'interaction). Afin d'amoindrir le biais, nous avons choisi de faire scorer par deux professionnels différents les vidéos à l'aveugle et d'en faire la moyenne. De plus, peu d'outils sont mis à la disposition du clinicien dans l'évaluation des troubles de succion déglutition et des interactions et troubles du comportement du bébé à terme. Comme dans d'autres maladies rares, les outils adaptés manquent et il pourrait être intéressant d'en développer de plus adaptés.

Un suivi à plus long terme, afin d'évaluer le retentissement de l'ocytocine dans la période néonatale sur le développement psycho moteur, sur l'évolution staturo-pondérale et sur les interactions et troubles du comportement est à envisager, notre étude permettant essentiellement une analyse à 30 jours.

## 4.9 Les perspectives

- Notre étude ne permet pas de conclure à l'efficacité en l'absence de placebo. La dose, la fréquence et la durée d'administration de ce produit restent à déterminer. Un projet coordonné par le Centre de référence de Toulouse soumis à l'appel d'offre Européen H2020 a été sélectionné pour la deuxième étape en janvier 2015. Nos données concernant l'influence du génotype nous ont permis de décider de réaliser une randomisation stratifiée sur le type génétique.
- Si les résultats confirment les données très encourageantes de cette première étude, un traitement en période néonatale par l'OT en intra nasal pourra être proposé chez tous les nouveaux nés SPW dont le diagnostic est confirmé. La voie d'administration semble bien tolérée ; le matériel pourra être amélioré.
- D'autres indications chez des nouveaux nés présentant des troubles de la succion déglutition pourront être envisagées. Nous entendons par là, des populations d'enfants prématurés, des enfants présentant des malformations de la sphère ORL engendrant des défauts de succion type Pierre Robin, et par extension tous les tableaux d'anorexie du nourrisson. Il faudra pouvoir s'assurer que l'OT est efficace chez ces nouveaux nés.
- Les effets de l'OT chez les nouveaux nés n'empêchent pas de réaliser des études chez les enfants plus âgés et les adultes. En effet l'OT peut être efficace après la période néonatale. Chez les sujets SPW adultes, l'étude PRADOTIM est en cours à Toulouse et à l'hôpital marin d'Hendaye. Deux doses et deux fréquences d'administration sont testées pendant 1 mois et l'analyse porte sur les troubles du comportement, la satiété, le métabolisme cérébral et les taux de ghreline.
- Concernant le métabolisme cérébral, une IRM bold a été réalisée chez tous les enfants avant et après administration d'OT. Nous sommes dans l'attente des données concernant l'analyse des images d'IRM de ces enfants.

## CONCLUSION

---

Dans notre étude réalisée chez 18 nourrissons SPW, nous avons montré l'excellente tolérance de l'administration répétée d'OT. La succion-déglutition évaluée cliniquement et radioscopiquement est largement améliorée chez tous les enfants inclus. L'évolution semble plus favorable pour les patients du palier 2 ayant bénéficié de la dose quotidienne de 4 UI sur 7 jours.

Concernant les interactions mère-enfant et l'engagement social, comme décrit dans la littérature, l'OT améliore le contact visuel, les vocalisations et l'expression faciale.

Sur le plan biologique, le dosage de l'OT urinaire comme marqueur de l'administration d'OT en intra nasal est réalisable et reflète l'administration sans montrer d'accumulation.

Ces résultats sont très encourageants. Ils poussent à réaliser une étude d'efficacité et à documenter les résultats sur le long terme afin de savoir dans quelle mesure ce traitement, administré très tôt, pourrait modifier le cours de la maladie.

Ces premiers résultats ouvrent aussi la perspective d'un traitement précoce des troubles de la succion-déglutition avec des indications thérapeutiques beaucoup plus larges, en particulier en néonatalogie pour les enfants prématurés ou dans les troubles envahissants du développement si le diagnostic est fait précocement.

Vu permis d'imprimer  
Le Doyen de la Faculté  
de Médecine Purpan

J.P. VINEL

Toulouse, le 30 mars 2015

E. Chesnier

Pr Ch. CASPER  
NÉONATOLOGIE  
Hôpital des Enfants  
TSA 70034 - CHU TOULOUSE

## BIBLIOGRAPHIE

---

1. Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(11):4183-4197.
2. Tuysuz B, Kartal N, Erener-Ercan T, et al. Prevalence of Prader-Willi syndrome among infants with hypotonia. *J Pediatr*. 2014;164(5):1064-1067.
3. Gross N, Rabinowitz R, Gross-Tsur V, et al. Prader-Willi syndrome can be diagnosed prenatally. *American journal of medical genetics Part A*. 2014.
4. Whittington JE, Butler JV, Holland AJ. Pre-, peri- and postnatal complications in Prader-Willi syndrome in a UK sample. *Early Hum Dev*. 2008;84(5):331-336.
5. Gunay-Aygun M SS, Heeger S, O'Riordan MA, Cassidy SB. the changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnosis criteria and proposed revised criteria. *pediatrics*. 2001.
6. Butler MG. Management of obesity in Prader-Willi syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2006;2(11):592-593.
7. Tauber M, Diene G, Mimoun E, et al. Prader-Willi syndrome as a model of human hyperphagia. *Front Horm Res*. 2014;42:93-106.
8. Butler JV, Whittington JE, Holland AJ, et al. The transition between the phenotypes of Prader-Willi syndrome during infancy and early childhood. *Dev Med Child Neurol*. 2009.
9. Miller JL, Lynn CH, Driscoll DC, et al. Nutritional phases in Prader-Willi syndrome. *American journal of medical genetics Part A*. 2011;155A(5):1040-1049.
10. Eldar-Geva T, Hirsch HJ, Pollak Y, et al. Management of hypogonadism in adolescent girls and adult women with Prader-Willi syndrome. *American journal of medical genetics Part A*. 2013;161a(12):3030-3034.
11. Crino A, Schiaffini R, Ciampalini P, et al. Hypogonadism and pubertal development in Prader-Willi syndrome. *Eur J Pediatr*. 2003;162(5):327-333.
12. Emerick JE, Vogt KS. Endocrine manifestations and management of Prader-Willi syndrome. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2013;2013(1):14.
13. Abreu AP, Dauber A, Macedo DB, et al. Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3. *The New England journal of medicine*. 2013;368(26):2467-2475.
14. Bereket A, Kiess W, Lustig RH, et al. Hypothalamic obesity in children. *Obes Rev*. 2012;13(9):780-798.
15. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, et al. Prader-Willi syndrome. *Genet Med*. 2012;14(1):10-26.
16. Diene G, Mimoun E, Feigerlova E, et al. Endocrine disorders in children with Prader-Willi syndrome--data from 142 children of the French database. *Horm Res Paediatr*. 2010;74(2):121-128.
17. de Lind van Wijngaarden RF, Otten BJ, Festen DA, et al. High prevalence of central adrenal insufficiency in patients with Prader-Willi syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(5):1649-1654.
18. Mélanie G. aspects psychologiques, cognitifs et comportementaux d'enfants présentant un syndrome de Prader-Willi : étude trasnversaël et étude longitudinale. 2012.
19. Clarke DJ, Boer H, Whittington J, et al. Prader-Willi syndrome, compulsive and ritualistic behaviours: the first population-based survey. *Br J Psychiatry*. 2002;180:358-362.
20. Steinhausen HC, Eiholzer U, Hauffa BP, et al. Behavioural and emotional disturbances in people with Prader-Willi Syndrome. *J Intellect Disabil Res*. 2004;48(1):47-52.
21. Dimitropoulos A, Schultz RT. Autistic-like symptomatology in Prader-Willi syndrome: a review of recent findings. *Curr Psychiatry Rep*. 2007;9(2):159-164.
22. Clarke DJ, Boer H, Chung MC, et al. Maladaptive behaviour in Prader-Willi syndrome in adult life. *J Intellect Disabil Res*. 1996;40 ( Pt 2):159-165.
23. van Lieshout CF, de Meyer RE, Curfs LM, et al. Problem behaviors and personality of children and adolescents with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Psychol*. 1998;23(2):111-120.

24. Klin A. Attributing social meaning to ambiguous visual stimuli in higher-functioning autism and Asperger syndrome: The Social Attribution Task. *J Child Psychol Psychiatry*. 2000;41(7):831-846.
25. Koenig K, Klin A, Schultz R. Deficits in social attribution ability in Prader-Willi syndrome. *J Autism Dev Disord*. 2004;34(5):573-582.
26. Descheemaeker MJ, Govers V, Vermeulen P, et al. Pervasive developmental disorders in Prader-Willi syndrome: the Leuven experience in 59 subjects and controls. *American journal of medical genetics Part A*. 2006;140(11):1136-1142.
27. Song DK, Sawada M, Yokota S, et al. Comparative analysis of autistic traits and behavioral disorders in Prader-Willi syndrome and Asperger disorder. *American journal of medical genetics Part A*. 2014.
28. Goldstone AP. Prader-Willi syndrome: advances in genetics, pathophysiology and treatment. *Trends Endocrinol Metab*. 2004;15(1):12-20.
29. Lo ST, Siemensma EP, Festen DA, et al. Behavior in children with Prader-Willi syndrome before and during growth hormone treatment: a randomized controlled trial and 8-year longitudinal study. *European child & adolescent psychiatry*. 2014.
30. Torrado M, Araoz V, Baialardo E, et al. Clinical-etiological correlation in children with Prader-Willi syndrome (PWS): an interdisciplinary study. *American journal of medical genetics Part A*. 2007;143(5):460-468.
31. Copet P, Jauregi J, Laurier V, et al. Cognitive profile in a large French cohort of adults with Prader-Willi syndrome: differences between genotypes. *J Intellect Disabil Res*. 2010;54(3):204-215.
32. Bittel DC, Kibiryeveva N, Butler MG. Expression of 4 genes between chromosome 15 breakpoints 1 and 2 and behavioral outcomes in Prader-Willi syndrome. *Pediatrics*. 2006;118(4):e1276-1283.
33. Veltman MW, Thompson RJ, Roberts SE, et al. Prader-Willi syndrome--a study comparing deletion and uniparental disomy cases with reference to autism spectrum disorders. *European child & adolescent psychiatry*. 2004;13(1):42-50.
34. syndrome de Prader-Willi protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares. HAS. 2012.
35. Olszewski PK, Klockars A, Schioth HB, et al. Oxytocin as feeding inhibitor: maintaining homeostasis in consummatory behavior. *Pharmacol Biochem Behav*. 2010;97(1):47-54.
36. RC. DGDAHKM. social reward requires coordinated activity of nucleus accumbens oxytocin and serotonin. *nature*. 2013;501(7466):179-184.
37. Modi ME, Young LJ. The oxytocin system in drug discovery for autism: animal models and novel therapeutic strategies. *Horm Behav*. 2012;61(3):340-350.
38. Grinevich V, DMG, Chini B., Tauber M., Muscatelli F. Ontogenesis of oxytocin pathways in the mammalian brain : late maturation and psychosocial disorders. *frontiers in neuroanatomy*. 2015.
39. Kenkel WM, Yee JR, Carter CS. Is oxytocin a maternal-foetal signalling molecule at birth? Implications for development. *J Neuroendocrinol*. 2014;26(10):739-749.
40. Olza Fernandez I, Marin Gabriel M, Malalana Martinez A, et al. Newborn feeding behaviour depressed by intrapartum oxytocin: a pilot study. *Acta Paediatr*. 2012;101(7):749-754.
41. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2009;195(1):7-14.
42. Borg J, Simren M, Ohlsson B. Oxytocin reduces satiety scores without affecting the volume of nutrient intake or gastric emptying rate in healthy subjects. *Neurogastroenterol Motil*. 2011;23(1):56-61, e55.
43. Bechtold DA, Luckman SM. Prolactin-releasing Peptide mediates cholecystokinin-induced satiety in mice. *Endocrinology*. 2006;147(10):4723-4729.
44. Feigerlova E, Diene G, Conte-Auriol F, et al. Hyperghrelinemia precedes obesity in Prader-Willi syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(7):2800-2805.
45. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *The New England journal of medicine*. 2002;346(21):1623-1630.

46. Guillery B, Splenser A, Garcia J. The role of ghrelin in anorexia-cachexia syndromes. *Vitamins and hormones*. 2013;92:61-106.
47. Olszewski PK, Bomberg EM, Martell A, et al. Intraventricular ghrelin activates oxytocin neurons: implications in feeding behavior. *Neuroreport*. 2007;18(5):499-503.
48. Coiro V, Sacconi-Jotti G, Rubino P, et al. Oxytocin inhibits the stimulatory effect of ghrelin on circulating neuropeptide Y levels in humans. *J Neural Transm*. 2008;115(9):1265-1267.
49. Hoybye C, Barkeling B, Espelund U, et al. Peptides associated with hyperphagia in adults with Prader-Willi syndrome before and during GH treatment. *Growth Horm IGF Res*. 2003;13(6):322-327.
50. Berntson GG, Zipf WB, O'Dorisio TM, et al. Pancreatic polypeptide infusions reduce food intake in Prader-Willi syndrome. *Peptides*. 1993;14(3):497-503.
51. Domes GH, M. ; Michel, A. ; Berge, C. ; Herpertz, SC. oxytocin improves "mind-reading" in humans. *biological of psychiatry*. 2007;61:731-733.
52. Meyer-Lindenberg A, Domes G, Kirsch P, et al. Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12(9):524-538.
53. Shahrestani S, Kemp AH, Guastella AJ. The impact of a single administration of intranasal oxytocin on the recognition of basic emotions in humans: A meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*. 2013.
54. Gamer M, Zurowski B, Buchel C. Different amygdala subregions mediate valence-related and attentional effects of oxytocin in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010.
55. Van IMH, Bakermans-Kranenburg MJ. A sniff of trust: meta-analysis of the effects of intranasal oxytocin administration on face recognition, trust to in-group, and trust to out-group. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(3):438-443.
56. Zik JB, Roberts DL. The many faces of oxytocin: Implications for psychiatry. *Psychiatry Res*. 2014.
57. Bartz JA, Zaki J, Bolger N, et al. Social effects of oxytocin in humans: context and person matter. *Trends Cogn Sci*. 2011;15(7):301-309.
58. Galbally M, Lewis AJ, Ijzendoorn M, et al. The role of oxytocin in mother-infant relations: a systematic review of human studies. *Harv Rev Psychiatry*. 2011;19(1):1-14.
59. Tyzio R, Cossart R, Khalilov I, et al. Maternal oxytocin triggers a transient inhibitory switch in GABA signaling in the fetal brain during delivery. *Science (New York, NY)*. 2006;314(5806):1788-1792.
60. Tyzio R, Nardou R, Ferrari DC, et al. Oxytocin-mediated GABA inhibition during delivery attenuates autism pathogenesis in rodent offspring. *Science (New York, NY)*. 2014;343(6171):675-679.
61. Cochran DM, Fallon D, Hill M, et al. The role of oxytocin in psychiatric disorders: a review of biological and therapeutic research findings. *Harv Rev Psychiatry*. 2013;21(5):219-247.
62. Green L, Fein D, Modahl C, et al. Oxytocin and autistic disorder: alterations in peptide forms. *Biol Psychiatry*. 2001;50(8):609-613.
63. LoParo D, Waldman ID. The oxytocin receptor gene (OXTR) is associated with autism spectrum disorder: a meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2014.
64. Jin D, Liu HX, Hirai H, et al. CD38 is critical for social behaviour by regulating oxytocin secretion. *Nature*. 2007;446(7131):41-45.
65. Anagnostou E, Soorya L, Brian J, et al. Intranasal oxytocin in the treatment of autism spectrum disorders: a review of literature and early safety and efficacy data in youth. *Brain Res*. 2014;1580:188-198.
66. Guastella AJ, Einfeld SL, Gray KM, et al. Intranasal Oxytocin Improves Emotion Recognition for Youth with Autism Spectrum Disorders. *Biol Psychiatry*. 2009.
67. Becker GE, Smith HA, Cooney F. Methods of milk expression for lactating women. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015;2:Cd006170.
68. Francis SM, Sagar A, Levin-Decanini T, et al. Oxytocin and Vasopressin Systems in Genetic Syndromes and Neurodevelopmental Disorders. *Brain Res*. 2014.

69. Swaab DF, Purba JS, Hofman MA. Alterations in the hypothalamic paraventricular nucleus and its oxytocin neurons (putative satiety cells) in Prader-Willi syndrome: a study of five cases. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1995;80(2):573-579.
70. Swaab DF. Neuropeptides in hypothalamic neuronal disorders. *Int Rev Cytol*. 2004;240:305-375.
71. Muscatelli F, Abrous DN, Massacrier A, et al. Disruption of the mouse *Necdin* gene results in hypothalamic and behavioral alterations reminiscent of the human Prader-Willi syndrome. *Hum Mol Genet*. 2000;9(20):3101-3110.
72. Schaller F, Watrin F, Sturny R, et al. A single postnatal injection of oxytocin rescues the lethal feeding behaviour in mouse newborns deficient for the imprinted *Magel2* gene. *Hum Mol Genet*. 2010;19(24):4895-4905.
73. Meziane H, Schaller F, Bauer S, et al. An Early Postnatal Oxytocin Treatment Prevents Social and Learning Deficits in Adult Mice Deficient for *Magel2*, a Gene Involved in Prader-Willi Syndrome and Autism. *Biological Psychiatry*. 2014(0).
74. Tauber M, Mantoulan C, Copet P, et al. Oxytocin may be useful to increase trust in others and decrease disruptive behaviours in patients with Prader-Willi syndrome: a randomised placebo-controlled trial in 24 patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6(1):47.
75. Einfeld SL, Smith E, McGregor IS, et al. A double-blind randomized controlled trial of oxytocin nasal spray in Prader Willi syndrome. *American journal of medical genetics Part A*. 2014.
76. Lau C. [Development of oral feeding skills in the preterm infant]. *Arch Pediatr*. 2007;14 Suppl 1:S35-41.
77. Lau C, Alagugurusamy R, Schanler RJ, et al. Characterization of the developmental stages of sucking in preterm infants during bottle feeding. *Acta Paediatr*. 2000;89(7):846-852.
78. Jean A. Brainstem organization of the swallowing network. *Brain Behav Evol*. 1984;25(2-3):109-116.
79. Lau C, Sheena HR, Shulman RJ, et al. Oral feeding in low birth weight infants. *J Pediatr*. 1997;130(4):561-569.
80. Qureshi MA, Vice FL, Taciak VL, et al. Changes in rhythmic suckle feeding patterns in term infants in the first month of life. *Dev Med Child Neurol*. 2002;44(1):34-39.
81. Howe TH, Lin KC, Fu CP, et al. A review of psychometric properties of feeding assessment tools used in neonates. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2008;37(3):338-349.
82. Palmer MM, Crawley K, Blanco IA. Neonatal Oral-Motor Assessment scale: a reliability study. *J Perinatol*. 1993;13(1):28-35.
83. Lau C, Smith EO. A novel approach to assess oral feeding skills of preterm infants. *Neonatology*. 2011;100(1):64-70.
84. P. C. Etude préliminaire d'une grille d'observation des fonctions oro-myo-fonctionnelles du nourrisson âgé de 1 à 6 mois, alimenté au biberon mémoire orthophonie. 2013.
85. Fichaux-Bourin P, Diene G, Glattard M, et al. [Early education for children with Prader-Willi syndrome]. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 2009;130(1):35-40.
86. Lensele U. Repérer dès la maternité les difficultés d'instauration des premiers liens mère-enfant : étude d'une "grille d'évaluation de la qualité des premiers liens" à la maternité Jeanne de Flandre. mémoire orthophonie. 2011.
87. Viaux-Savelon S ea. Validation de la version française du Coding Interactive Behavior sur une population d'enfants à la naissance et à 2 mois. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc*. 2013.
88. Guedeney A, Dumond C, Grasso F, et al. [Social withdrawal behaviour in infant: clinical and research interest]. *Med Sci (Paris)*. 2004;20(11):1046-1049.
89. Dudley O, Muscatelli F. Clinical evidence of intrauterine disturbance in Prader-Willi syndrome, a genetically imprinted neurodevelopmental disorder. *Early Hum Dev*. 2007;83(7):471-478.

90. Kuwabara Y, Takeda S, Mizuno M, et al. Oxytocin levels in maternal and fetal plasma, amniotic fluid, and neonatal plasma and urine. *Arch Gynecol Obstet*. 1987;241(1):13-23.
91. Arletti R, Benelli A, Bertolini A. Oxytocin inhibits food and fluid intake in rats. *Physiol Behav*. 1990;48(6):825-830.
92. Amico JA, Vollmer RR, Cai HM, et al. Enhanced initial and sustained intake of sucrose solution in mice with an oxytocin gene deletion. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005;289(6):R1798-1806.
93. Auyeung BL, MV ; Heinrichs, M ; Chakrabarti, B ; Sule, A ; Deakin, JB ; Bethlehem, RAI ; Dickens, L ; Mooney, N ; Sipple, JAN ; Thiemann, P ; Baron-Cohen, S. Oxytocin increases eye contact during a real-time, naturalistic social interaction in males with and without autism. *translational psychiatry*. 2015.
94. Meziane H, Schaller F, Bauer S, et al. An Early Postnatal Oxytocin Treatment Prevents Social and Learning Deficits in Adult Mice Deficient for Magel2, a Gene Involved in Prader-Willi Syndrome and Autism. *Biol Psychiatry*. 2014.
95. Pedersen CA, Gibson CM, Rau SW, et al. Intranasal oxytocin reduces psychotic symptoms and improves Theory of Mind and social perception in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2011;132(1):50-53.
96. Ohlsson B, Truedsson M, Bengtsson M, et al. Effects of long-term treatment with oxytocin in chronic constipation; a double blind, placebo-controlled pilot trial. *Neurogastroenterol Motil*. 2005;17(5):697-704.
97. Martin A, State M, Anderson GM, et al. Cerebrospinal fluid levels of oxytocin in Prader-Willi syndrome: a preliminary report. *Biol Psychiatry*. 1998;44(12):1349-1352.
98. Delhanty PJN, S.J. ; Ven Der Lely, A.J. Mechanisms in endocrinology : Ghrelin : the differences between acyl- and des-acyl ghrelin. *European journal of endocrinology*. 2012;167:601-608.
99. Steculorum SM, Bouret SG. Developmental effects of ghrelin. *Peptides*. 2011;32(11):2362-2366.
100. Druet C, Ong KK. Early childhood predictors of adult body composition. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008;22(3):489-502.

### **ANNEXE 1 : phases nutritionnelles selon MILLER**

**Table 1: Clinical Characteristics of the Nutritional Phases** (From Miller et al, Am J med Genet A 2011)

<b>Phase 0</b>	<b>Decreased fetal movements and lower birth weight</b> Full-term birth weight and BMI are about 15–20% less than the siblings Typically normal gestational age 85% have decreased fetal movements
<b>Phase 1a</b>	<b>Hypotonia with difficulty feeding (0–9 months)</b> Weak, uncoordinated suck. Usually cannot breastfeed Needs assistance with feeding either through feeding tubes (nasal/oral gastric tube, gastrostomy tube) or orally with special, widened nipples. Many would die without assisted feeding Oral feeds are very slow Severely decreased appetite. Shows little or no evidence of being hungry Does not cry for food or get excited at feeding time If feeding just occurred when baby “acted hungry” then would have severe “failure-to-thrive” Weak cry
<b>Phase 1b</b>	<b>No difficulty feeding and growing appropriately on growth curve (9–25 months)</b> No longer needs assisted feeding Growing steadily along growth curve with normal feeding Normal appetite
<b>Phase 2a</b>	<b>Weight increasing without an increase in appetite or excessive calories (2.1–4.5 years)</b> Infant starts crossing growth curve centile lines No increase in appetite Appetite appropriate for age Will become obese if given the recommended daily allowance (RDA) for calories or if eating a “typical” toddler diet of 70% carbohydrates Typically needs to be restricted to 60–80% of RDA to prevent obesity
<b>Phase 2b</b>	<b>Weight increasing with an increase in appetite (4.5–8 years)</b> Increased interest in food. Frequently asking “food related” questions Preoccupied with food. Very concerned about the next meal/snack (e.g., “Did you remember to pack my lunch?”) Increased appetite Will eat more food than a typical child if allowed

Will eat food within their line of sight if unattended

Will become obese if allowed to eat what they want

Can be fairly easily redirected about food

Can feel full

Will stop eating voluntarily

**Phase 3    Hyperphagic, rarely feels full (8 years adulthood)**

Constantly thinking about food

While eating one meal they are already thinking about the next meal

Will awaken from sleep early thinking about food

Will continue eating if portion size is not limited

Rarely (truly) feels full

Will steal food or money to pay for food

Can eat food from garbage and other unsavory/inedible sources (e.g., dog food, frozen food, crayons, etc.)

Typically are not truthful about what they have eaten (i.e. amount and types of food)

Will gain considerable amount of weight over a short period of time if not supervised (e.g., some individuals are known to have gained up to 20 pounds in one weekend)

Food typically needs to be locked up. Frequently the child will ask the parent to lock the food if the parent has forgotten

Will break into neighbors' houses for food

Temper tantrums and "meltdowns" frequently related to food

Needs to be placed on a diet that is approximately 50–70% of the RDA to maintain a healthy weight

**Phase 4    Appetite is no longer insatiable (adulthood)**

Appetite may still be increased or may be normal or less than normal

Previously in phase 3, but now a noticeable improvement in their appetite control

Can feel full

Appetite can fluctuate in this phase, but the key component is noticeable improvement in control of appetite compared to when they were younger

Not as preoccupied with food

Absence of major temper tantrums and "meltdowns" related to food

Onset in adulthood. Could be as early as 20s or as late as 40–50s

Most adults have not gone into this phase and maybe some (most?) never will

## ANNEXE 2 : NOMAS selon palmer

Table 7 NOMAS		
Normal	Disorganization	Dysfunction
<b>Jaw</b>		
<input type="checkbox"/> Consistent degree of jaw depression	<input type="checkbox"/> Inconsistent degree of jaw depression	<input type="checkbox"/> Excessively wide excursions that interrupt intraoral seal on nipple
<input type="checkbox"/> Rhythmic excursions	<input type="checkbox"/> Arrhythmic jaw movements	<input type="checkbox"/> Minimal excursions; clenching
<input type="checkbox"/> Spontaneous jaw excursions occur on tactile presentation of nipple up to 30 minutes before a feeding	<input type="checkbox"/> Difficulty initiating movements:	<input type="checkbox"/> Asymmetry; lateral jaw deviation
<input type="checkbox"/> Jaw movement occurs at the rate of approximately 1/sec (half rate of non-nutritive suck)	<input type="checkbox"/> Inability to latch on	<input type="checkbox"/> Absence of movement (% of time)
<input type="checkbox"/> Sufficient closure on nipple during expression phase to express fluid from nipple	<input type="checkbox"/> Small, tremorlike start-up movements noted	<input type="checkbox"/> Lack of rate change between non-nutritive suck and nutritive suck (nonnutritive suck = 2/sec; nutritive suck = 1/sec)
	<input type="checkbox"/> Does not respond to initial cue of nipple, until jiggled	
	<input type="checkbox"/> Persistence of immature suck pattern beyond appropriate age	
<b>Tongue</b>		
<input type="checkbox"/> Cupped tongue configuration (tongue groove) maintained during sucking	<input type="checkbox"/> Excessive protrusion beyond labial border during extension phase of sucking without interrupting sucking rhythm	<input type="checkbox"/> Flaccid; flattened with absent tongue groove
<input type="checkbox"/> Extension-elevation-retraction movements occur in anterior-posterior direction	<input type="checkbox"/> Arrhythmic movements	<input type="checkbox"/> Retracted; humped, and pulled back into oropharynx
<input type="checkbox"/> Rhythmic movements	<input type="checkbox"/> Unable to sustain suckle pattern for 2 minutes because of:	<input type="checkbox"/> Asymmetry; lateral tongue deviation
	<input type="checkbox"/> Habituation	
	<input type="checkbox"/> Poor respiration	
	<input type="checkbox"/> Fatigue	
<input type="checkbox"/> Movements occur at the rate of 1/sec	<input type="checkbox"/> Incoordination of suck or swallow and respiration, which results in nasal flaring, head turning, extraneous movement	<input type="checkbox"/> Excessive protrusion beyond labial border before or after nipple insertion with out and down movement
<input type="checkbox"/> Liquid is sucked efficiently into oropharynx for swallow		<input type="checkbox"/> Absence of movement (% of time)
<b>Assessment:</b>		
<b>Recommendations:</b>		
_____		
Therapist		

and "incoordination of suck or swallow with respiration," respectively. The latter item was further described by adding that such incoordination of the suck or swallow with respiration would result in "nasal flaring, head turning, or extraneous movement." It was recom-

mended that when observing whether liquid is efficiently sucked into the oropharynx for the swallow, the examiner record a percentage of liquid loss to more effectively measure the infant's oral feeding progress over time.<sup>18</sup>

Infants who scored 80% or better on normal jaw and

## ANNEXE 3 : ADBB selon Guedeney

Figure 2

### L'échelle alarme détresse bébé (ADBB)

Chaque item est coté de 0 à 4 : 0 : Pas de comportement anormal de retrait  
1 : Comportement discrètement anormal  
2 : Comportement anormal  
3 : Comportement nettement anormal  
4 : Comportement massivement anormal

L'échelle est au mieux remplie par l'observateur lui-même, sur la base de ses propres observations, juste après la consultation. On évalue d'abord le comportement spontané, puis la réaction aux stimulations (sourire, voix, geste, toucher, etc.), en suivant l'évolution des réactions tout au long de l'examen. La valeur correspond à la réaction la plus significative pendant toute la durée de l'observation. Les indications ci-dessus sont données à titre indicatif en cas d'hésitation entre deux valeurs de l'échelle.

Nom : ..... Prénom : .....

Age : ..... mois ..... jours Date : .....

N° dossier : ..... Examineur : .....

#### 1. Expression du visage

Evaluation de la réduction de l'expressivité du visage

0 : Le visage est spontanément mobile, expressif, animé par de fréquents changements d'expression.

1 : Visage mobile, expressif, mais sans changements fréquents d'expression.

2 : Peu de mobilité faciale spontanée.

3 : Visage immobile, triste.

4 : Visage figé, froid, absent, ayant parfois l'air prématurément âgé.

#### 2. Contact visuel

Evaluation de la réduction du contact visuel

0 : Contact visuel spontané facile et prolongé.

1 : Contact visuel spontané, mais bref.

2 : Contact visuel possible, mais seulement lorsqu'il est recherché.

3 : Contact visuel fugace, vague, fuyant.

4 : Refus total de contact visuel.

#### 3. Activité corporelle

Evaluation de la réduction d'activité de la tête, du torse et des membres, sans prendre en compte l'activité des mains et des doigts

0 : Mouvements fréquents et spontanés du torse, de la tête et des membres.

1 : Activité générale spontanée légèrement réduite, peu d'activité de la tête ou des membres.

2 : Peu ou pas d'activité spontanée, mais activité présente en réponse à la stimulation.

3 : Faible activité en réponse à la stimulation.

4 : Enfant immobile et figé, quelle que soit la stimulation.

#### 4. Gestes d'auto-stimulation

Evaluation de la fréquence avec laquelle l'enfant joue avec son corps (doigts, mains, cheveux, succion du pouce, frottements répétitifs...), de façon automatique et sans plaisir, et en comparaison avec l'activité générale. Note : un seul signe significatif d'auto-stimulation est suffisant pour coté 1 ou plus.

0 : Absence d'auto-stimulation, l'activité d'auto-exploration est en rapport harmonieux avec le niveau d'activité général.

1 : Auto-stimulation fugitive.

2 : Auto-stimulation peu fréquente mais nette.

3 : Auto-stimulation fréquente.

4 : Auto-stimulation constante.

#### 5. Vocalisations

Evaluation de la réduction des vocalisations traduisant le plaisir (gazouillis, rire, babil, lallations, cris aigus de plaisir), mais aussi le déplaisir, l'anxiété ou la douleur (cris, geignements et pleurs)

0 : Vocalisations positives spontanées fréquentes, gaies et modulées ; cris ou pleurs brefs en réponse à une sensation désagréable.

1 : Vocalisations spontanées brèves et/ou cris et pleurs fréquents, (même s'ils surviennent seulement en réponse à une stimulation).

2 : Pleurs quasi constants.

3 : Geignement, seulement en réponse à une stimulation.

4 : Aucune vocalisation.

#### 6. Vivacité de la réaction à la stimulation

Evaluation de la réduction de la vivacité de la réaction à la stimulation, agréable ou désagréable au cours de l'examen (sourire, voix, toucher). Note: ce n'est pas l'importance de la réponse qui est évaluée ici, mais le délai de réponse.

0 : Réaction adaptée, vive et rapide.

1 : Réaction légèrement retardée.

2 : Réaction nettement retardée.

3 : Réaction nettement retardée, même en réponse à une stimulation désagréable.

4 : Absence totale de réaction.

#### 7. Relation

Evaluation de la réduction de l'aptitude de l'enfant à entrer en relation avec l'observateur, l'examineur ou toute personne présente dans la pièce, excepté celle qui s'occupe habituellement de l'enfant. La relation est évaluée par le comportement, le contact visuel, la réaction aux stimulations et la réaction à la fin de la séance.

0 : La relation rapidement et nettement établie (après une éventuelle phase initiale d'anxiété).

1 : Relation identifiable, positive ou négative, mais moins marquée qu'en 0.

2 : Relation à peine marquée, positive ou négative.

3 : Doute sur l'existence d'une relation.

4 : Absence de relation identifiable à l'autre.

#### 8. Attractivité

Evaluation de l'effort nécessaire pour rester en contact avec l'enfant, ainsi que du sentiment de plaisir que procure le contact avec l'enfant

0 : L'enfant attire l'attention par ses initiatives et inspire un sentiment d'intérêt et de plaisir, sans aucune inquiétude.

1 : On s'intéresse à l'enfant, mais avec moins de plaisir qu'en 0.

2 : Sentiment neutre vis-à-vis de l'enfant, avec parfois du mal à garder son attention centrée sur lui.

3 : Sentiment de malaise et d'être maintenu à distance.

4 : Contact éprouvant, sentiment d'un enfant hors d'atteinte.

Total .....

Copyright : A. Guédeney, 2004. L'utilisation de l'échelle suppose une formation. Son usage implique de prendre contact avec l'auteur et la communication de données utiles au développement de l'échelle : antoine.guedeney@bch.ap-hop-paris.fr ou www.adbb.net.

## **ANNEXE 4 : m-ADBB selon Guedeney**

**Echelle M-ADBB (M-ADBB , Version française)**

**MATTHEY, ČRNČEC, & GUEDENEY (2005). ©**

Chaque item est coté selon les catégories suivantes:

- 0: Satisfaisant**
- 1: Problème possible**
- 2: Problème manifeste**

*Cette échelle est au mieux remplie par l'observateur sur la base de ce qu'il ou elle observe au cours de l'examen ou du test.. Le clinicien devrait chercher à engager l'enfant, par des sourires, en lui adressant la parole et en le touchant.*

### **1. EXPRESSION FACIALE:**

*L'observateur évalue l'expressivité faciale tout au long de l'examen*

- 0: Satisfaisant: Claire expressivité faciale positive ou négative, avec fréquents changements d'expression.
- 1: Problème possible: Expressivité faciale limitée, peu de changements d'expression
- 2: Problème manifeste: Absence d'expressivité faciale; le visage apparaît figé, pendant presque toute l'observation.

### **2. CONTACT OCULAIRE:**

*L'observateur évalue la qualité et la fréquence du contact oculaire de l'enfant avec lui ou elle*

- 0: Satisfaisant: Au moins un épisode de contact oculaire modéré avec plusieurs épisodes de contact bref
- 1: Problème possible : Seulement deux épisodes de contact bref, ou juste un seul modérément prolongé
- 2: Problème manifeste: Un seul contact bref, ou contact vague, fuyant, ou absent

### **3. VOCALISATIONS:**

*L'observateur évalue la fréquence des vocalisations spontanées de plaisir, mais aussi l'absence de vocalisations de déplaisir ou de protestation, au cours de l'observation.*

- 0: Satisfaisant: Au moins quelques vocalisations brèves (hors pleurs), ou une ou deux vocalisations plus longues, sans pleurs
- 1: Problème possible: Seulement quelques très rares vocalisations, sans pleurs, ou en leur absence, cris en réponse à une stimulation, ou des geignements répétés.
- 2: Problème manifeste : Geignement occasionnel en réponse à une stimulation, ou absence totale de vocalisations.

#### **4. ACTIVITE GENERALE:**

*On évalue la fréquence des mouvements de la tête du torse et des membres sans prendre en compte celle des doigts et des mains, de façon spontanée et en réponse aux stimulations*

0: Satisfaisant: Au moins une activité modérée spontanée, avec quelques mouvements de la tête du tronc et des membres.

1: Problème possible: Niveau très réduit d'activité spontanée, très peu de mouvements de la tête et des membres, mais réponse à la stimulation

2 : Problème manifeste: Pas d'activité spontanée, ou réponse très faible à la stimulation

#### **5. RELATION:**

*On évalue la capacité de l'enfant de s'engager dans la relation avec l'observateur, et sa capacité à la soutenir. La relation est évaluée par l'attitude vis-à-vis de l'autre, le contact visuel, la réaction aux stimulations et l'interaction.*

0: Satisfaisant: Une relation au moins modérée est évidente, qu'elle soit positive ou négative, et soutenue

1: Problème possible: La relation semble ténue ou même douteuse, ou seulement nette quand l'enfant crie ou s'oppose

2: Problème manifeste : Pas de relation visible, positive ou négative

**Total:**

**Satisfaisant:**

**Problème possible :**

**Problème manifeste :**

DATE:                      AGE:                      NOM:

EXAMINATEUR:                      LIEU:

(Derived from the Full ADBB Scale: Guedeney & Fermanian, 2001).

*Reference as:* Matthey, S., Črnčec, R., & Guedeney, A. (2005). *The Modified ADBB Scale (M-ADBB)*. Sydney South West Area Health Service, Sydney, Australia.

# ANNEXE 5 : fiche technique Ocytocine

Information professionnelle du Compendium Suisse des Médicaments®

## Syntocinon®/- Spray

NOVARTIS PHARMA

OEMéd 9.11.2001

### Composition

Principe actif: Oxytocinum.

### Excipients

Ampoules: Natrii acetat, Ethanolum, Conserv.: Chlorobutanolum hemihydricum 5 mg, Aqua q.s. ad solutionem. pro 1 ml.

Spray nasal: Conserv.: E 216, E 218, Chlorobutanolum hemihydricum, Excip. ad solutionem. pro 1 ml.

### Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Ampoules (1 ml) à 5 U.I./ml.

Spray nasal (5 ml) à 40 U.I./ml.

### Indications/Possibilités d'emploi

#### Ampoules pour administration parentérale

Induction de l'accouchement pour des raisons médicales, par exemple en cas de grossesse prolongée, de rupture prématurée des membranes, d'hypertension gravidique (pré-éclampsie).

Stimulation du travail dans des cas précis d'inertie utérine.

Pendant une césarienne, après extraction de l'enfant.

Prévention et traitement de l'atonie utérine et des hémorragies du post-partum.

Traitement des hémorragies puerpérales, de la subinvolution utérine et de la lochiométrie en remplacement des alcaloïdes de l'ergot de seigle utérotoniques chez les femmes présentant une contre-indication à ces médicaments.

Syntocinon peut aussi être utilisé en début de grossesse en traitement adjuvant dans les cas d'avortement incomplet, d'avortement inévitable ou de rétention foetale.

#### Spray nasal

Stimulation de l'expulsion lactée et prévention de la mastite.

### Posologie/Mode d'emploi

#### Induction ou stimulation du travail

Syntocinon est administré en perfusion i.v., idéalement au moyen d'une pompe à perfusion à vitesse variable. Il est recommandé de diluer 5 U.I. de Syntocinon dans 500 ml d'une solution physiologique d'électrolytes. Une solution ainsi préparée contient 10 milli-U.I./ml. Lorsque le chlorure de sodium est contre-indiqué, une solution de glucose 5% peut être utilisée (voir «Mises en garde et précautions»). Afin d'assurer un mélange homogène, retourner le récipient à plusieurs reprises avant l'administration.

Un contrôle précis de la vitesse de perfusion est indispensable. La vitesse de perfusion initiale doit être réglée à 1–2 milli-U.I./min = 0,1–0,2 ml/min (2–4 gouttes/min). Tout en surveillant attentivement la fréquence cardiaque du fœtus ainsi que la fréquence et la durée des contractions, elle peut être augmentée graduellement par incréments d'au maximum 1–2 milli-U.I./min et à intervalles d'au moins 20 min, jusqu'à ce que les contractions utérines soient semblables à celles du travail normal. Lorsque la grossesse est à terme ou presque, ce résultat est atteint le plus souvent avec moins de 10 milli-U.I./min = 1 ml/min (20 gouttes/min). La vitesse maximale de perfusion ne devrait pas excéder 20 milli-U.I./min = 2 ml/min (40 gouttes/min). Exceptionnellement, une dose plus élevée peut s'avérer nécessaire, par exemple en cas de mort du fœtus ou pour l'induction du travail à un stade plus précoce de la grossesse, lorsque l'utérus est moins sensible à l'ocytocine. Dans ces cas-là, il est recommandé d'administrer une solution de Syntocinon plus concentrée, p.ex. 2 × 5 U.I. dans 500 ml (= 20 milli-U.I./ml).

Pour l'utilisation avec une pompe à perfusion à vitesse réglable, se référer aux spécifications de la pompe pour le calcul de la concentration nécessaire à l'obtention des doses prévues.

La fréquence, l'intensité et la durée des contractions ainsi que la fréquence cardiaque du fœtus doivent être surveillées attentivement pendant toute la durée de la perfusion. Dès que le niveau d'activité utérine requis est atteint, la vitesse de perfusion peut être réduite. En cas d'hyperactivité utérine et/ou de signes de souffrance foetale, la perfusion doit être arrêtée immédiatement. Chez les femmes dont la grossesse est à terme ou presque et chez qui aucune contraction régulière suite à la perfusion de 5 U.I. d'ocytocine au total n'a pu être observée, il est conseillé d'interrompre toute tentative d'induction du travail. Elle pourra être reprise le lendemain, à une vitesse initiale de 1–2 milli-U.I./min.

Remarque: la perfusion accidentelle de Syntocinon hors de la veine est sans danger.

#### Césarienne

Administrer 5 U.I. par voie intramurale ou en injection intraveineuse lente (pendant ½–1 min) immédiatement après l'extraction de l'enfant.

Prévention des hémorragies utérines du post-partum

La dose usuelle est de 5 U.I. en injection intraveineuse lente (pendant ½–1 min) ou de 5–10 U.I. par voie intramusculaire après l'expulsion du placenta. Chez les femmes recevant Syntocinon en perfusion pour induire ou stimuler le travail, la perfusion doit être poursuivie à vitesse plus élevée (20–40 milli-U.I./min) pendant la période placentaire et durant les quelques heures qui suivent.

#### Traitement des hémorragies utérines du post-partum

5 U.I. en injection intraveineuse lente (pendant ½–1 min) ou 5–10 U.I. en injection intramusculaire. Dans les cas graves administrer ensuite une perfusion intraveineuse de 5–20 U.I. dans 500 ml d'une solution non hydratante à une vitesse suffisante pour contrôler l'atonie utérine.

*Hémorragies puerpérales, subinvolution de l'utérus, lochiométrie*

2–5 U.I. par voie intramusculaire, à répéter si nécessaire.

*Avortement incomplet, avortement inévitable ou rétention foetale*

5 U.I. en injection intraveineuse lente (pendant ½ à 1 min) ou 5–10 U.I. en injection intramusculaire, suivie au besoin d'une perfusion intraveineuse à une vitesse de 20–40 milli-U.I./min ou plus.

*Spray nasal*

Une nébulisation (4 U.I. d'oxytocine) dans une narine, 5 min avant l'allaitement ou le pompage du lait.

*Mode d'emploi:* voir sous «Remarques particulières, remarque concernant la manipulation».

**Contre-indications**

Hypersensibilité par rapport au principe actif ou à l'un des excipients conformément la composition.

Contractions utérines hypertoniques; souffrance foetale (lorsque la délivrance n'est pas imminente).

Toxémie grave, prédisposition à l'embolie amniotique (mort du fœtus *in utero*, hématome rétroplacentaire).

Tous les états dans lesquels le travail spontané et/ou la délivrance par voie vaginale sont contre-indiqués pour des raisons foetales ou maternelles: disproportion tête/bassin, présentation anormale; *placenta praevia*, *vasa praevia*, décollement du placenta, enroulement ou procidence du cordon; distension utérine excessive ou résistance diminuée à la rupture comme dans les cas de grossesse multiple, d'hydramnios, de grande multiparité (plus de 4), chez les multipares âgées, de cicatrice utérine résultant d'une césarienne classique ou d'une autre intervention chirurgicale.

Syntocinon ne doit pas être administré de façon prolongée chez les patientes présentant une atonie utérine rebelle à l'ocytocine, une pré-éclampsie grave ou des troubles cardio-vasculaires graves.

Syntocinon spray ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ou l'accouchement.

**Mises en garde et précautions**

L'induction du travail à l'aide d'oxytocine ne se fera que sur indication stricte pour des raisons médicales plutôt que par commodité. Elle doit être effectuée en milieu hospitalier et sous surveillance médicale qualifiée. Lorsque Syntocinon est utilisé pour l'induction ou la stimulation du travail, il ne doit être administré que sous forme de perfusion intraveineuse, jamais sous forme d'injection sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse. Une surveillance attentive de la fréquence cardiaque du fœtus et de la motilité utérine (fréquence, intensité et durée des contractions utérines) est indispensable afin de pouvoir ajuster la posologie à la réponse individuelle.

Lors de l'induction ou de la stimulation du travail, une prudence particulière est de rigueur dans les cas suivants: en présence d'une disproportion tête/bassin limite; chez les patientes avec inertie utérine secondaire, hypertension légère ou modérée, troubles cardiaques; d'antécédent de césarienne segmentaire ainsi que chez les patientes de plus de 35 ans.

En cas de mort foetale *in utero* et/ou de méconium dans le liquide amniotique, il faut veiller à ce que le travail ne soit pas trop violent, car il risque d'entraîner une embolie amniotique.

Étant donné que Syntocinon possède une légère activité antidiurétique, l'administration intraveineuse prolongée de hautes doses associées à de grands volumes de liquide (p.ex. dans le traitement de l'avortement inévitable ou de la rétention foetale, ou dans le traitement des hémorragies du post-partum) peut être à l'origine d'une intoxication à l'eau avec hyponatrémie. Pour éviter cette complication rare, les précautions suivantes doivent être observées chaque fois que l'ocytocine est administrée à fortes doses pendant une période prolongée: opter pour une solution de perfusion contenant des électrolytes (mais pas de glucose), maintenir le volume perfusé à un faible niveau en utilisant une solution plus concentrée, restreindre l'apport liquidien oral, surveiller le bilan hydrique et procéder au dosage des électrolytes sériques au moindre soupçon d'un déséquilibre hydroélectrolytique.

La prudence s'impose lorsque Syntocinon est associé à la sulprostone et/ou à la méthylergométrine dans le traitement d'une hémorragie du post-partum liée à l'atonie utérine (v. «Interactions»).

Lorsque Syntocinon est administré par voie intraveineuse pour prévenir ou traiter une hémorragie utérine, l'injection doit être pratiquée lentement afin d'éviter une chute de la pression.

Une injection intraveineuse rapide de Syntocinon à doses de plusieurs U.I. peut augmenter le risque d'arythmies et d'arrêt cardiaque. Une étude a montré qu'un bolus i.v. rapide d'oxytocine à des doses de plusieurs U.I. peut entraîner un allongement transitoire asymptomatique de l'intervalle QT. Le mécanisme à la base de cet effet de l'oxytocine est encore incertain et une évaluation exacte de la relation de cause à effet pour cet allongement du QT est rendue difficile par un traitement concomitant d'anesthésiques inhalés.

Ne pas administrer simultanément Syntocinon parentéral et Syntocinon spray.

La prudence est de rigueur en cas d'utilisation de l'ocytocine chez les patientes présentant des troubles de la fonction hépatique ou rénale.

**Interactions**

Les prostaglandines peuvent renforcer l'effet utérotonique de l'oxytocine et inversement; par conséquent, une surveillance attentive est nécessaire lors de l'administration concomitante.

Certains anesthésiques administrés en inhalation, tels le cyclopropane et l'halothane, peuvent renforcer l'effet hypotenseur de l'oxytocine et diminuer son effet utérotonique. Des cas de troubles du rythme cardiaque ont été également signalés lors d'une administration concomitante avec l'oxytocine.

Administrée pendant ou après une anesthésie caudale, l'oxytocine peut potentialiser l'effet hypertenseur des vasoconstricteurs sympathomimétiques.

Des cas de tachycardie ventriculaire/fibrillations ventriculaires ainsi que d'infarctus du myocarde/arrêt cardiaque, parfois avec issue mortelle, ont été rapportés lors de l'administration concomitante de sulprostone et/ou d'oxytocine et/ou de méthylergométrine dans le traitement des hémorragies du post-partum liées à l'atonie utérine.

#### **Grossesse/Allaitement**

Il existe des indices clairs de risque pour le fœtus humain tels que bradycardie, arythmies, lésions du SNC ou cérébrales et mort foetale. En dehors de l'induction et la stimulation du travail pour des raisons médicales ainsi que de l'utilisation lors d'avortement spontané et d'avortement indiqué, il n'y a pas d'indications pour l'administration de Syntocinon pendant la grossesse.

L'ocytocine passe dans le lait maternel en faibles quantités; des effets indésirables pour le nourrisson sont improbables.

#### **Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines**

Aucune étude appropriée n'a été effectuée. Observer les effets indésirables.

#### **Effets indésirables**

Lors de l'induction ou de la stimulation du travail à l'aide d'une perfusion i.v. de Syntocinon, les doses trop élevées provoquent une stimulation excessive indésirable de l'utérus. Elle peut entraîner une souffrance foetale et, dans les cas extrêmes, une asphyxie foetale à issue mortelle, ou encore une hypertonie utérine, des contractions tétaniques et la rupture de l'utérus.

Des cas d'intoxication à l'eau avec hyponatrémie maternelle et foetale ont été observés suite à la perfusion prolongée de fortes doses d'ocytocine avec de grandes quantités de solution dépourvue d'électrolytes (cf. «Mises en garde et précautions»).

L'injection i.v. rapide de Syntocinon à des doses de plusieurs U.I. peut entraîner une chute de la pression artérielle de brève durée s'accompagnant de flush et de tachycardie réflexe. Il est peu vraisemblable que le chlorbutanol contenu dans le produit participe à cette réaction.

En fonction de la voie d'administration, les effets indésirables suivants peuvent apparaître:

#### **Système immunitaire**

*Rare:* éruptions cutanées et réactions anaphylactoïdes s'accompagnant de dyspnée, d'hypotension ou d'un état de choc. Dans ces cas, l'administration de Syntocinon doit être interrompue immédiatement.

#### **Troubles cardiaques ou vasculaires**

*Occasionnel:* troubles du rythme cardiaque (v. «Mises en garde et précautions» et «Interactions»).

#### **Troubles gastro-intestinaux**

*Occasionnel:* nausées, vomissements.

#### **Surdosage**

Les symptômes d'un surdosage et leurs répercussions correspondent aux effets indésirables décrits plus haut. Des cas de décollement du placenta et/ou d'embolie amniotique par hyperstimulation ont été également signalés.

*Traitement:* l'apparition de signes de surdosage pendant une perfusion i.v. de Syntocinon exige l'arrêt immédiat du traitement. L'administration d'oxygène est recommandée. En cas d'intoxication à l'eau, restreindre l'apport liquidien, stimuler la diurèse et corriger le déséquilibre hydro-électrolytique. Administrer prudemment du diazépam pour maîtriser les convulsions.

#### **Propriétés/Effets**

Code ATC: H01BB02

#### **Mécanisme d'action/pharmacodynamie**

Le principe actif de Syntocinon est un nonapeptide de synthèse identique à l'ocytocine, une hormone libérée par le lobe postérieur de l'hypophyse. Il exerce un effet stimulant sur les muscles lisses de l'utérus, en particulier vers la fin de la grossesse, pendant et après l'accouchement et dans le post-partum, soit au moment où les récepteurs spécifiques à l'ocytocine sont présents en plus grand nombre dans le myomètre.

Administré en perfusion intraveineuse faiblement dosée, Syntocinon provoque des contractions utérines rythmiques d'une fréquence, d'une intensité et d'une durée équivalentes à celles observées dans l'accouchement spontané. En perfusion plus fortement dosée, ou après injection unique, Syntocinon peut provoquer des contractions utérines soutenues à caractère tétanique (voir aussi «Surdosage»).

En plus de son activité sur l'utérus Syntocinon suscite également la contraction des cellules myoépithéliales entourant les alvéoles mammaires, ce qui provoque l'écoulement du lait et facilite l'allaitement. Cependant, l'ocytocine ne possède pas de propriétés galactopoïétiques.

D'origine entièrement synthétique, Syntocinon ne contient pas de vasopressine; mais même à l'état pur l'ocytocine possède une faible activité antidiurétique de type vasopressine.

L'ocytocine possède une autre propriété pharmacologique, dont l'effet s'observe en particulier suite à l'injection intraveineuse rapide de fortes doses: il s'agit d'une brève relaxation du muscle lisse des vaisseaux sanguins, se traduisant par une baisse de la tension artérielle de brève durée, d'un érythème et d'une tachycardie réflexe.

#### **Pharmacocinétique**

##### **Absorption**

Lorsque Syntocinon est administré par voie intraveineuse ou intramusculaire pour prévenir ou traiter l'hémorragie du post-partum, son effet se produit rapidement avec un temps de latence inférieur à 1 min en cas d'injection i.v. et de 2-4 min en cas d'injection i.m. La réponse se maintient pendant 30-60 min après administration i.m.; elle peut être plus brève après une injection i.v.

L'ocytocine administrée sous forme de nébulisation nasale est absorbée par la muqueuse nasale.

##### **Distribution**

Le volume de distribution est d'environ 300 ml/kg chez l'homme. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est très faible. On ignore dans quelle mesure l'ocytocine franchit la barrière placentaire ou passe dans le lait maternel.

Lorsque Syntocinon est administré en perfusion intraveineuse continue aux doses requises pour l'induction du travail ou le renforcement des contractions, la réaction de l'utérus débute progressivement et se stabilise au bout de 20 à 40 min. Les concentrations plasmatiques sont alors comparables à celles qui peuvent être mesurées pendant les contractions utérines spontanées en période de dilatation. L'arrêt de la perfusion ou une réduction sensible de la vitesse de perfusion, p.ex. lors d'une

hyperstimulation, entraîne une rapide régression de l'activité utérine. Elle peut se maintenir à un degré d'intensité adéquat quoique plus faible.

**Métabolisme/Élimination**

La facilité relative avec laquelle il est possible de régler la fréquence et l'intensité des contractions utérines avec une perfusion i.v. de Syntocinon s'explique par la courte demi-vie de l'oxytocine, qui se situe entre 3 et 17 min selon les observations faites par divers auteurs.

L'élimination plasmatique de l'oxytocine a lieu essentiellement au niveau du foie et des reins. Moins de 1% de la dose administrée est éliminée sous forme inchangée dans l'urine. La clairance métabolique est d'environ 20 ml/kg par min, aussi bien chez l'homme que chez la femme enceinte.

**Cinétique pour certains groupes de patients**

**Insuffisance hépatique et rénale:** L'influence d'une insuffisance hépatique ou rénale sur la pharmacocinétique de l'oxytocine n'a pas été étudiée. La participation du foie et des reins à l'élimination de l'oxytocine étant indirectement documentée, la prudence s'impose en cas d'administration d'oxytocine à des patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale.

**Données précliniques**

Aucune étude sur le potentiel tumorigène n'est disponible.

Le potentiel mutagénique de l'oxytocine n'a pas été étudié. La structure de la substance n'indique pas qu'un tel potentiel soit présent.

**Remarques particulières**

**Conservation**

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur le récipient.

**Remarques concernant l'entreposage**

Les médicaments doivent être tenus hors de portée des enfants.

**Ampoules:** conserver au réfrigérateur (2–8 °C).

**Spray:** conserver au réfrigérateur (2–8 °C).

Après ouverture, le récipient doit être conservé à température ambiante (15–25 °C) et son contenu doit être utilisé dans le mois qui suit.

**Remarques concernant la manipulation**

**Spray:** l'application est plus aisée lorsque la patiente est assise.

Dévisser la capsule (lors de la première utilisation, amorcer la pompe en pressant environ 3 fois pour libérer la solution). Introduire le nébuliseur dans une narine en le tenant bien droit puis presser et inhaler doucement par le nez.

**Estampille**

22114, 25644 (Swissmedic).

**Titulaire de l'autorisation**

Novartis Pharma Schweiz SA, Beme.

**Mise à jour de l'information**

Août 2005.

---

Ce texte a été approuvé par les autorités et sa publication a été officiellement accordée à la société Documed SA. © Copyright 2007 by Documed SA. Toute utilisation et reproduction sans autorisation est illicite. [27.10.2006]

## ANNEXE 6 : design OTBB2

TABLEAU RECAPITULATIF DU SUIVI PATIENT

	V1 J1	V2 J2	V3 J3	V4 J4	V5 J5	V6 J6	V7 J7	V8 J8	V9 J9	V30 J30
Critères d'inclusion Examen clinique	X									
Recueil consentement ECG	X									
<b>Administration OT</b>		X		X		X		X		
<b>ECG 5 à 10' après chaque administration</b>		X		X		X		X		
Mesure TA et pouls 3X/24h	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Scope 120' après administration		X		X		X		X		
Surveillance diurèse Densitométrie urinaire 2X/24h		X	X	X	X	X	X	X		
Prélèvement sanguins (Natrémie, kaliémie et glycémie, osmolarité sanguine et si possible pour dosage peptides impliqués dans régulation appétit)	X			X		X		X		X
Dextro		X	X		X		X		X	
Mesure Taille	X								X	X
Mesure Poids	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Evaluation quantitative de la prise alimentaire	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Evaluation qualitative de la prise alimentaire grille d'évaluation		X			X				X	
Radioscopie de déglutition		X							X	
IRM	X								X	
Evaluation des interactions mère- bébé		X			X				X	

## **ANNEXE 7 : score de radioscopie**

### Radioscopie de la déglutition

Patient ..... Date .....

			Observation	
<b>Phase orale</b>	Fermeture des lèvres	Contenance	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
	Mouvements mandibulaires	Stabilité	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
	Mouvements linguaux	Trains de succions	N=	
	Coordination des mouvements	Rythme régulier	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
<b>Synchronisation</b>	Déclenchement déglutition	1/3post dose de Langue	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
		Vallécule	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Sinus piriforme		<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	
	Déglutition-respiration	Pauses spontanées Rythme D/R	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non N=
<b>Phase pharyngée</b>	Contenance vélopharyngée	Reflux nasopharyngé	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
	Propulsion pharyngée	Stases valléculaires	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
		Hypopharyngées	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Paroi pharyngée		<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	
	Protection des voies respiratoires	Pénétration laryngée	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
		Inhalation	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
	Mécanismes d'expulsion	Déglutition d'effort Expiration Toux	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non

## ANNEXE 8 : Grille d'évaluation de la succion-déglutition

<i>Mandibule</i>	<b><u>Normal</u></b>	<b><u>Inadapté</u></b>	<b><u>Anormal</u></b>
<p><input type="checkbox"/> dépression des muscles du plancher buccal</p> <p><input type="checkbox"/> mouvements rythmiques</p> <p><input type="checkbox"/> mouvements spontanés mandibulaires lors de la présentation de la tétine avant la tétée (succion non nutritive)</p> <p><input type="checkbox"/> mouvement rythmé de 1/sec pendant la tétée</p>	<p><input type="checkbox"/> peu de dépression des muscles du plancher buccal</p> <p><input type="checkbox"/> mouvements peu rythmés</p> <p><input type="checkbox"/> difficultés à initier les mouvements; incapacité à rester accroché; petits tremblements de démarrage ; ne répond que si on agite tétine dans bouche</p> <p><input type="checkbox"/> immaturité de la succion</p> <p><input type="checkbox"/> fermeture insuffisante de la sangle</p>	<p><input type="checkbox"/> hypotonie avec mouvements excessifs d'ouverture mandibulaire diduction mandibulaire excessive</p> <p><input type="checkbox"/> mouvements arythmiques</p> <p><input type="checkbox"/> pas de mouvement initié</p> <p><input type="checkbox"/> pas de différence entre succion nutritive et non nutritive</p> <p><input type="checkbox"/> important écoulement</p>	<b><u>Anormal</u></b>
<p><i>Langue</i></p> <p><input type="checkbox"/> langue moule la tétine</p> <p>Mouvements linguaux <input type="checkbox"/> adaptés <input type="checkbox"/> en rythme</p> <p><input type="checkbox"/> A l'auscultation nombre normal de succions/sec (précisez)</p> <p><input type="checkbox"/> synchronisation succion-déglutition correcte</p> <p><input type="checkbox"/> synchronisation déglutition-respiration correcte</p>	<p><input type="checkbox"/> protusion linguale</p> <p>Mouvements linguaux <input type="checkbox"/> peu amples <input type="checkbox"/> arythmiques</p> <p><input type="checkbox"/> Incapacité à maintenir des trains de succion du fait d'une mauvaise respiration ou fatigue</p> <p><input type="checkbox"/> synchronisation succion-déglutition non coordonnée</p>	<p><input type="checkbox"/> langue flasque avec absence de mouvements</p> <p><input type="checkbox"/> mouvements linguaux dystoniques, asymétrie</p> <p><input type="checkbox"/> absence de mouvement</p> <p><input type="checkbox"/> absence de synchronisation succion-déglutition</p> <p><input type="checkbox"/> bruits de stase pharyngée, majoration du stridor, suffocation</p>	<b><u>Anormal</u></b>

***Title: Repeated administrations of Oxytocin in 18 infants with Prader-Willi syndrome: effects on suckling and swallowing and mother-infant interactions.***

Prader willi syndrome in neonatal period includes severe hypotonia with impaired suckling, leading to failure to thrive in the most severe cases, subsequently followed by an early onset of morbid obesity with hyperphagia and deficit of satiety. In a PWS mouse model generated from a MAGEL2 KO gene, a single OT injection prevents the early lethality by recovering normal suckling. Our dose prospective study is designed to evaluate repeated intranasal Oxytocin tolerance in PWS. Three doses were evaluated: 4IU every other day, 4 IU daily, 4IU twice a day to infants younger than 6 months with PWS. Suckling –swallowing were evaluated with a clinical score (NOMAS) and radioscopy score, and the mother-child bond were analysed using ADBB and m-ADBB scale.

**Results:** OT is well tolerated in each step. The clinical and radiological scores of suckling and swallowing were improved in 50 % of babies. ADBB and mADBB score evaluation identified that visual contact and facial expression were improved, in each step, after OT administrations. The 4 UI daily seems to be the dose with the better efficiency in this population of 18 babies.

**Conclusion:** Tolerance of intra nasal OT was excellent. Results are promising for swallowing and suckling and for mother-child bonding. The evaluation in a larger population of infants with SPW is necessary to valid these results.

**Administrations répétées d'ocytocine chez 18 nourrissons âgés de moins de 6 mois  
présentant un syndrome de Prader-Willi : effets sur la succion-déglutition et sur les  
interactions mère-enfant.**

---

De 0 à 9 mois, le syndrome de Prader-Willi (SPW) est marqué par une hypotonie associée à des difficultés alimentaires avec des troubles de la succion-déglutition. Des modèles animaux (MAGEL 2 KO) ont démontré une amélioration de ces troubles après administration d'Ocytocine (OT) dès la naissance. Notre étude prospective chez 18 nourrissons SPW évalue la tolérance de l'administration précoce d'OT selon 3 paliers de doses (4UI 1 jour /2 puis 4 UI quotidien puis 4 UI 2/ jour pendant 7 jours). Les effets sur la succion-déglutition selon un score clinique (NOMAS) et radioscopique et sur les interactions mère-enfant selon l'échelle ADBB et m-ADBB ont aussi été analysées.

**Résultats** : Aucun effet secondaire de l'administration d'OT n'a été retrouvé. Sur 8 jours, la succion – déglutition est améliorée chez tous les enfants inclus. L'efficacité des tétées est normale pour environ 50 % des inclus selon l'index d'efficacité (PRO selon Lau) après administration d'OT. Certains aspects cliniques relationnels comme le contact visuel et l'expression faciale semblent être améliorés par l'OT. Les dosages d'OT urinaire et plasmatique et de ghreline plasmatique mettent en évidence de nouvelles considérations physiopathologiques. La dose de 4 UI par jour du palier 2 semble être la dose la plus adaptée pour la succion-déglutition.

**Conclusion** : Notre étude démontre l'excellente tolérance de l'OT en période néonatale avec des résultats encourageants concernant la succion-déglutition et les interactions mère-enfant et. Il semble important d'élargir la population traitée et confirmer ces effets avec la dose de 4 UI quotidienne par une étude randomisée versus placebo.

---

**Title: Repeated administrations of Oxytocin in 18 infants with Prader-Willi syndrome: effects on suckling and swallowing and mother-infant interactions.**

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE** : Pédiatrie

---

**MOTS-CLES** : SPW, ocytocine, succion, déglutition, interactions mère-enfant, ADBB, m-ADBB, ghreline

---

Université Toulouse III-Paul Sabatier  
Faculté de médecine Toulouse-Purpan, 35 Allées Jules Guesde BP 7202 31073 Toulouse  
Cedex 7

---

**Directeur de thèse** : Professeur Maïthé TAUBER

---