

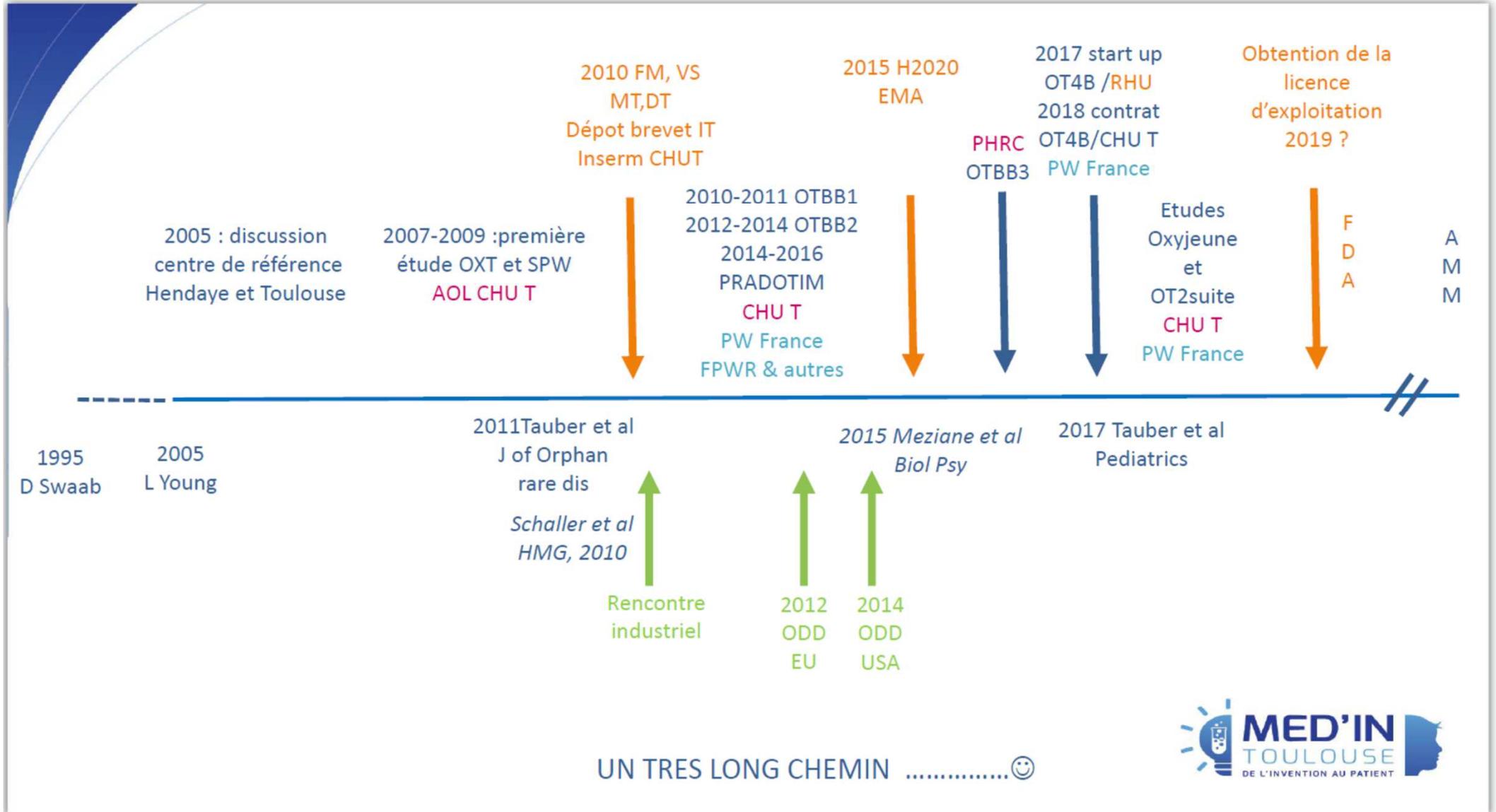
## OCYTOCINE ET SYNDROME DE PRADER-WILLI

Maithé Tauber et Marion Valette

Centre de référence du syndrome de Prader-Willi

Hôpital des enfants CHU Toulouse

INSERM, UMR1043



UN TRES LONG CHEMIN ..... 😊



**Table 1.** The five clinical trials of oxytocin in Prader–Willi syndrome

Article	Study design	Participant characteristics	Dose	Outcome measures
1. Tauber <i>et al.</i> [15]	Double-blind RCT Between participants Single dose	Twenty-four adults with PWS Median age 28.5 years Age range 19.4–67.4	24 IU	Study-specific behavior grid The Sally and Ann Test The Reading the Mind in the Eyes Test
2. Einfeld <i>et al.</i> [16]	Double-blind RCT Cross-over Eight weeks of oxytocin or placebo followed by a 2-week washout period and then another 8 weeks of oxytocin or placebo	Thirty adolescents and adults with PWS Mean age 17.8 years Age range 12–29 years	12–15 years old Lower dose 18 IU Higher dose 32 IU 16–30 years old Lower dose 24 IU Higher dose 40 IU Twice a day	Primary outcome: Three items on the Developmental Behaviour Checklist (hyperphagia, pica, temper outbursts) Secondary outcome: Hyperphagia Questionnaire The Reading the Mind in the Eyes Test Movie stills Epworth Sleepiness Scale Yale–Brown Obsessive Compulsive Scale
3. Kuppens <i>et al.</i> [17 <sup>a</sup> ]	Double-blind RCT Cross-over Four weeks of oxytocin or placebo directly followed by another 4 weeks of oxytocin or placebo No washout	Twenty-five children with PWS Median age 9.3 years Age range 6.0–13.7 years Thirteen deletion, 12 mUPD	Calculated according to body surface Median 16 IU, range 12–24IU twice a day	Food intake Hyperphagia Questionnaire Study-specific questionnaire Blood levels (oxytocin levels, serum creatinine, hepatic enzymes and glucose)
4. Miller <i>et al.</i> [18 <sup>a</sup> ]	Double-blind RCT Cross-over design Five days of oxytocin or placebo followed by a 4-week washout and then another 5 days of oxytocin or placebo	Twenty-four children with PWS Mean age 8.4 years Age range, 5–11 years Eighteen deletion, 5 mUPD, 1 imprinting disorder	16 IU	Side effects Aberrant Behavior Checklist Social Responsiveness Scale Repetitive Behavior Scale – Revised Hyperphagia Questionnaire Clinical Global Impression Scale Blood levels (sodium, potassium, and glucose)
5. Tauber <i>et al.</i> [19 <sup>a</sup> ]	Dose-escalation study with three steps over 7 days	Eighteen infants with PWS Median age 3.9 months Age range 0.8–5.7 months Six deletion, 10 mUPD, 2 imprinting defect	Step 1: 4I U every other day Step 2: 4I U daily Step 3: 4 IU twice a day	Primary endpoint: adverse events Secondary endpoints: videofluoroscopy The Neonatal Oral-Motor Assessment Scale Clinical Global Impression (CGI) Alarm Distress Baby Scale fMRI Blood levels (ghrelin and oxytocin)

### Etude terminée non publiée

Etude / promoteur/ Registre	Status	Population	OT intranasale
Preuve de concept/ University of Florida – USA/ NCT03245762	Terminée  Resultats partiels sur le site janvier 2019	15nourrissons (1-6 months)	4IU/j OT/Placebo 5 jours Suck and swallow VFSS no≠

### En cours

Etude randomisée double aveugle placebo-control / Montefiore Medical Center, USA/ NCT02629991	En cours recrutement terminée	24 enfants et adolescents (5-18 ans)	32 IU/j OT/placebo 8 semaines HQ-CT Comportement RBS-RCYBOCS, ABC, SRS OT salivaire
Etude randomisée double aveugle placebo-control / Montefiore Medical Center, USA/ NCT031197662	En cours	50 enfants et adolescents (5-17 ans)	16 IU/j OT/placebo 8 semaines HQ-CT RBS-R, BMI, BC, WHOQOL,ABC,OT salivaire caregiver strain Q MERS-R-PWS

**LES ÉTUDES OCYTOCINE DU CENTRE DE RÉFÉRENCE:  
2009-2019**

**TRAITEMENT PRÉCOCE : NOURRISSONS 2011-**

# The Use of Oxytocin to Improve Feeding and Social Skills in Infants With Prader–Willi Syndrome

Maïthé Tauber, MD,<sup>a,b,c</sup> Kader Boulanouar, PhD,<sup>d</sup> Gwenaëlle Diene, MD,<sup>a,e</sup> Sophie Çabal-Berthoumieu, MD,<sup>a,f</sup> Virginie Ehlinger, MS,<sup>e</sup> Pascale Fichaux-Bourin, MD,<sup>a</sup> Catherine Molinas, MS,<sup>a,b,c</sup> Sandy Faye, PhD,<sup>a,b</sup> Marion Valette, PhD,<sup>a,b</sup> Jeanne Pourrinet, MS,<sup>a</sup> Catie Cessans, MD,<sup>a</sup> Sylvie Viaux-Sauvelon, MD,<sup>g</sup> Céline Bascoul, MD,<sup>f</sup> Antoine Guedeney, MD,<sup>h</sup> Patric Delhanty, PhD,<sup>i</sup> Vincent Geenen, PhD,<sup>j</sup> Henri Martens, PhD,<sup>j</sup> Françoise Muscatelli, PhD,<sup>k</sup> David Cohen, MD,<sup>g,l</sup> Angèle Consoli, MD,<sup>g,m</sup> Pierre Payoux, MD,<sup>d</sup> Catherine Arnaud, MD,<sup>e,n</sup> Jean-Pierre Salles, MD<sup>a,b,c</sup>

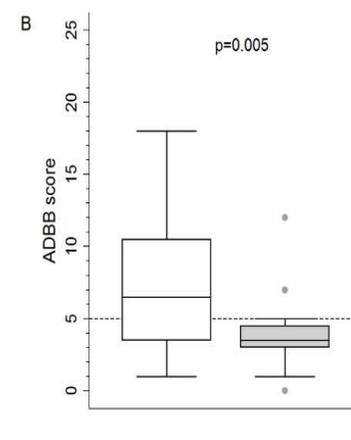
L'ocytocine améliore le comportement alimentaire et les habiletés sociales des nourrissons qui ont un syndrome de Prader-Willi

PEDIATRICS Volume 139, number 2, February 2017

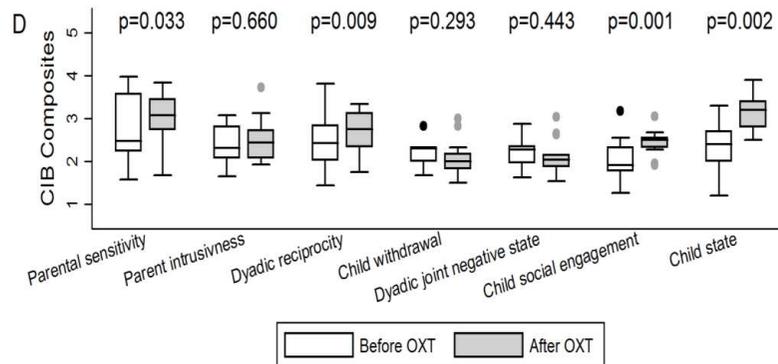
# L'OCYTOCINE MODIFIE LE COMPORTEMENT DE L'ENFANT ET LA DYADE MÈRE-ENFANT

## . ADBB (Alarm Distress BaBy scale) : évaluation du retrait de l'enfant

- Amélioration significative du score de 6.5 à 3.5
- 81 % avec score normal après OT



## . CIB : interactions parent –enfant

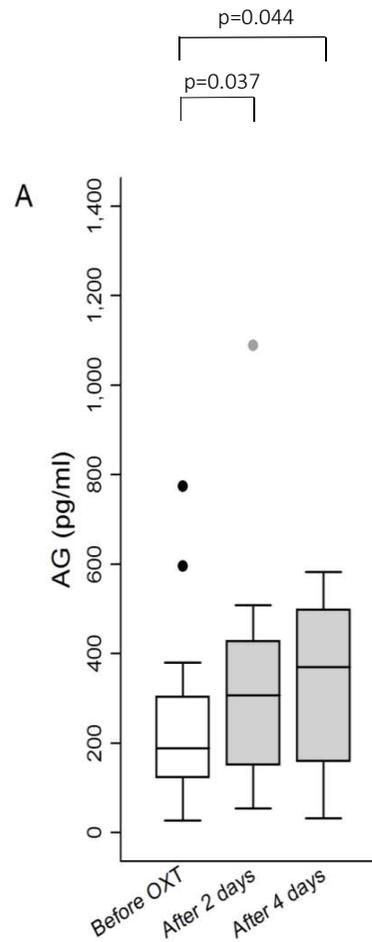


### Amélioration significative

- État général et engagement social de l'enfant
- Sensibilité parentale
- Réciprocité diadique

## L'OCYTOCINE MODIFIE LE COMPORTEMENT ALIMENTAIRE

- L'appétit "envie de manger"
- ↑ significative des taux de **AG**
- **AG** = hormone oréxigène



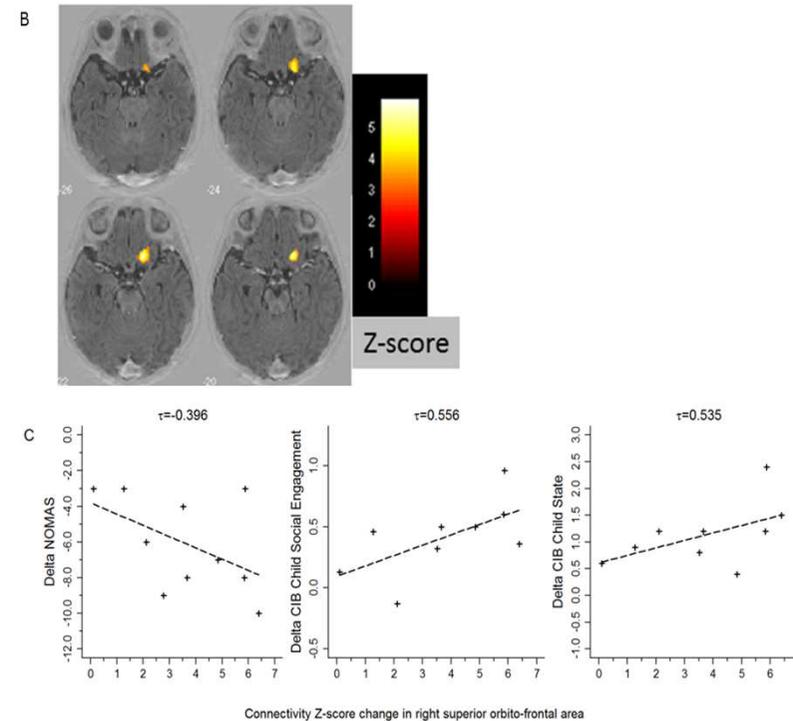
- Améliore la succion déglutition

# L'OCYTOCINE MODIFIE LA CONNECTIVITÉ NEURONALE

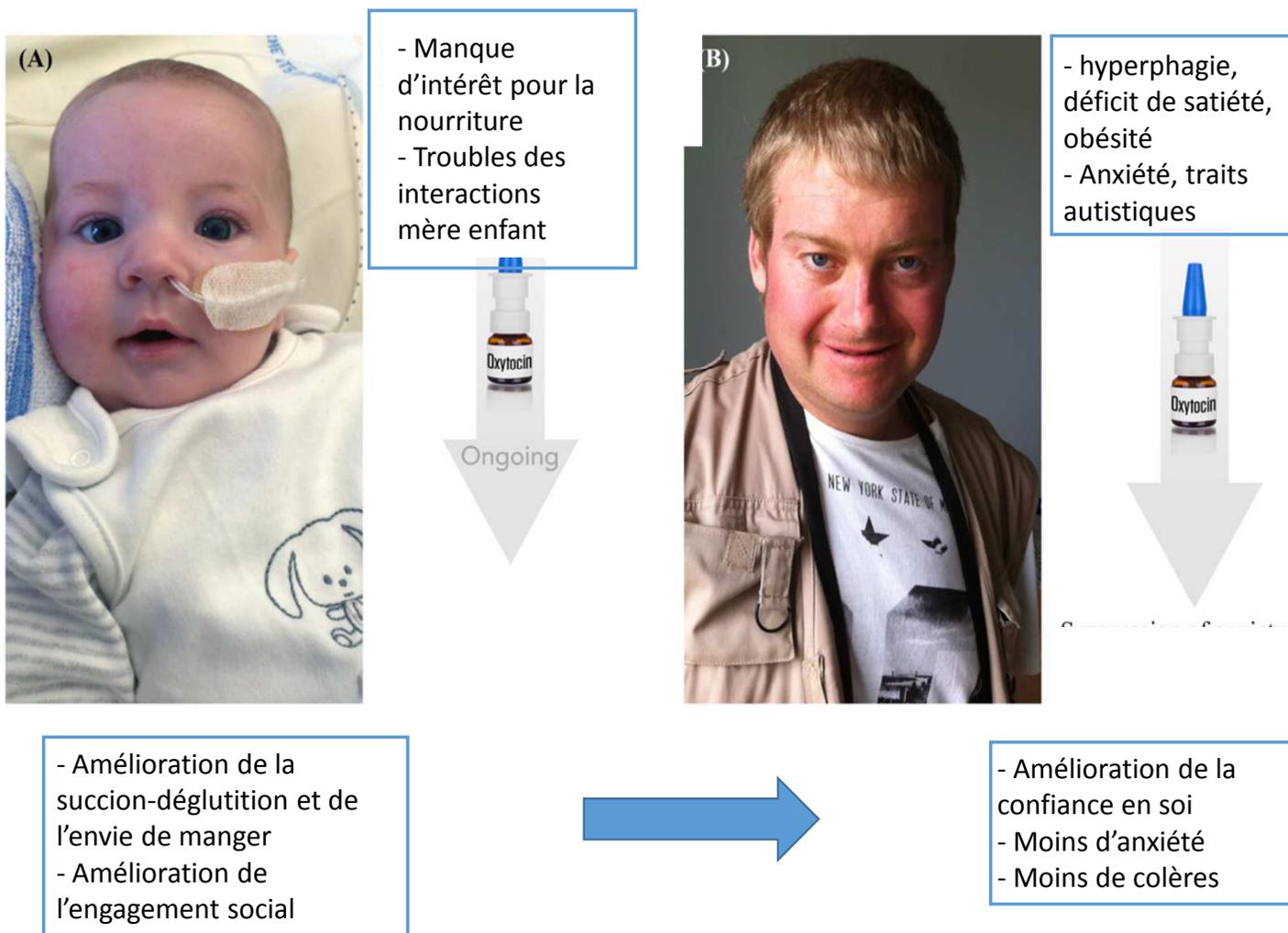
↑de la connectivité neuronale après OT  
dans le **cortex orbito frontal droit**

## Corrélations

Entre le Z-score de connectivité neuronale avant-après OT  
et l'évolution des scores succion/déglutition et le  
CIB (engagement social et état général de l'enfant)



# L'OCYTOCINE MODIFIE LE COMPORTEMENT DU NOURRISSON ET POURRAIT MODIFIER L'ÉVOLUTION DE LA MALADIE



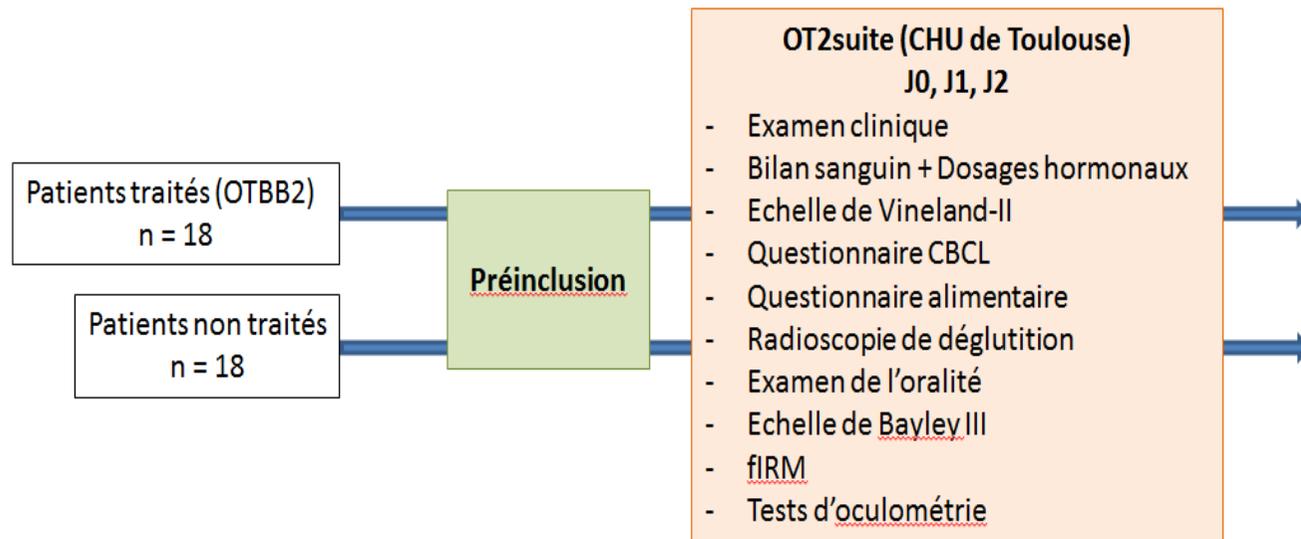
## **MODÈLE D'INTERVENTION PRÉCOCE**

- plaide pour un diagnostic précoce et une connaissance des voies physiopathologiques
- transposable à d'autres troubles neurodéveloppementaux avec déficience intellectuelle
- liens entre comportement et comportement alimentaire
- approche médicamenteuse et interactive avec les parents
- plasticité cérébrale et effets à long terme

## ÉVOLUTION A LONG TERME

## SUIVI A 4 ANS DES ENFANTS TRAITÉS DANS LES 6 PREMIERS MOIS DE VIE

- Etude transversale *pour évaluer des enfants de 3 à 4 ans qui ont reçu de l'ocytocine entre 0 et 6 mois de vie au cours de l'étude OTBB2 et comparaison avec un groupe d'enfants du même âge*
- Critères d'évaluation primaire : Communication
- Critère d'évaluation Secondaire : Développement, habilités sociales, comportement, comportement alimentaire, déglutition, oralité, compétences neurovisuelles, activité cérébrale.



**Résultats attendus fin 2019**

**CHEZ LES ENFANTS**

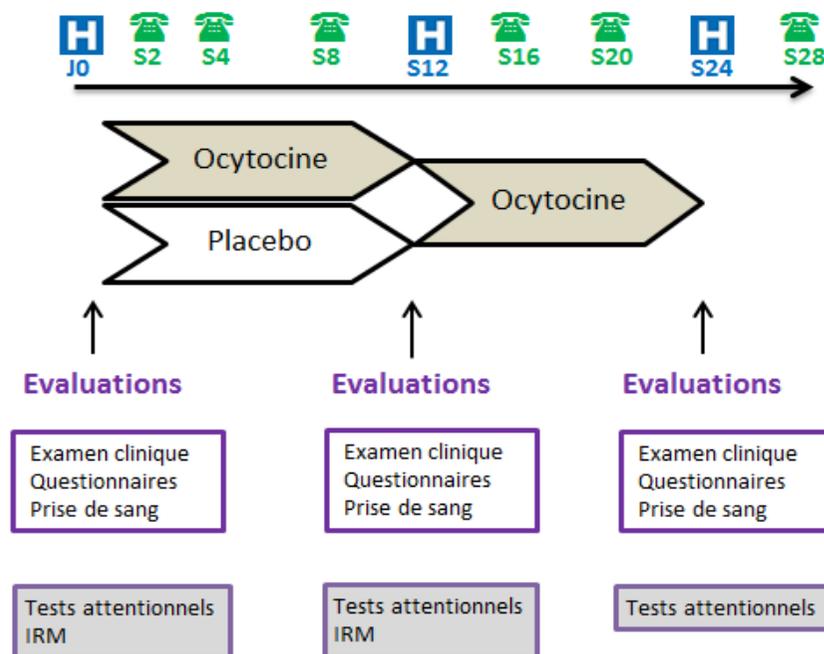
## OXYJEUNE : EFFICACITÉ DE L'OT CHEZ LES ENFANTS

3 – 12 ans

- Essai clinique de phase III, , **randomisé, placebo contrôlé en double aveugle**
- **Traitement** : **12 semaines OT** ou placebo quotidien **en aveugle**, puis **12 semaines OT** quotidien **en ouvert** pour tous
- SYNTOCINON SPRAY – administration intranasale
- **Critères d'évaluation** : Effets sur les troubles du comportement, l'hyperphagie, les compétences sociales, les taux hormonaux. Pour les 7-12 ans : effets sur les capacités attentionnelles et l'activité métabolique cérébrale de repos.

- N= 40 enfants :
  - 20 enfants âgés de 3-6 ans (strate 1)  
**8UI d'OT, une fois par jour**
  - 20 enfants âgés de 7-12 ans (strate 2)  
**16UI d'OT, une fois par jour**

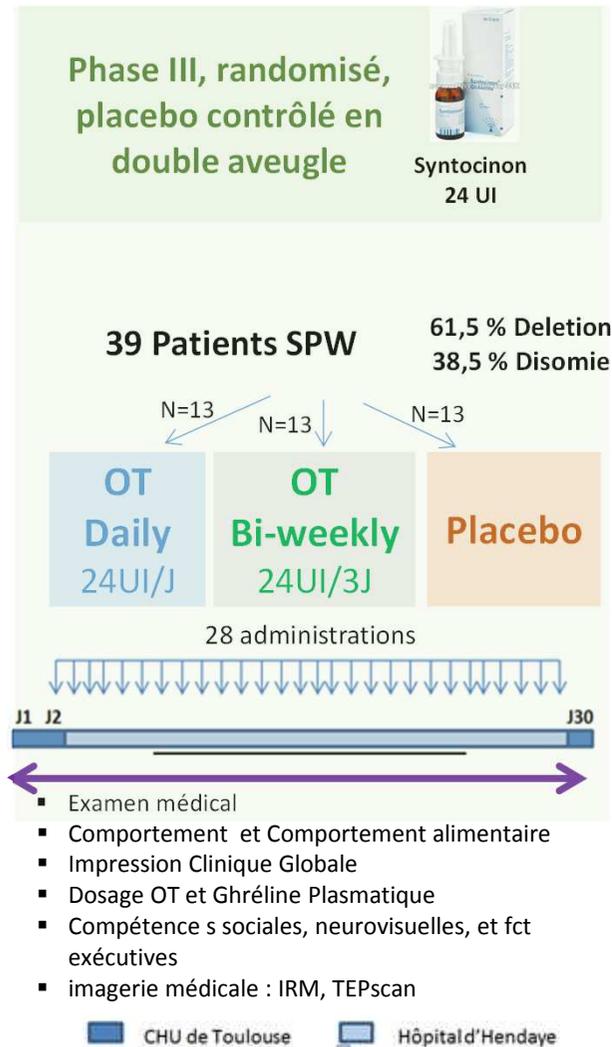
**Résultats attendus fin 2019**



## **CHEZ LES ADULTES**

# PRADOTIM : EFFICACITÉ DE L'OT CHEZ LES ADULTES

2014-2017



**RÉSULTATS EN COURS DE PUBLICATION**



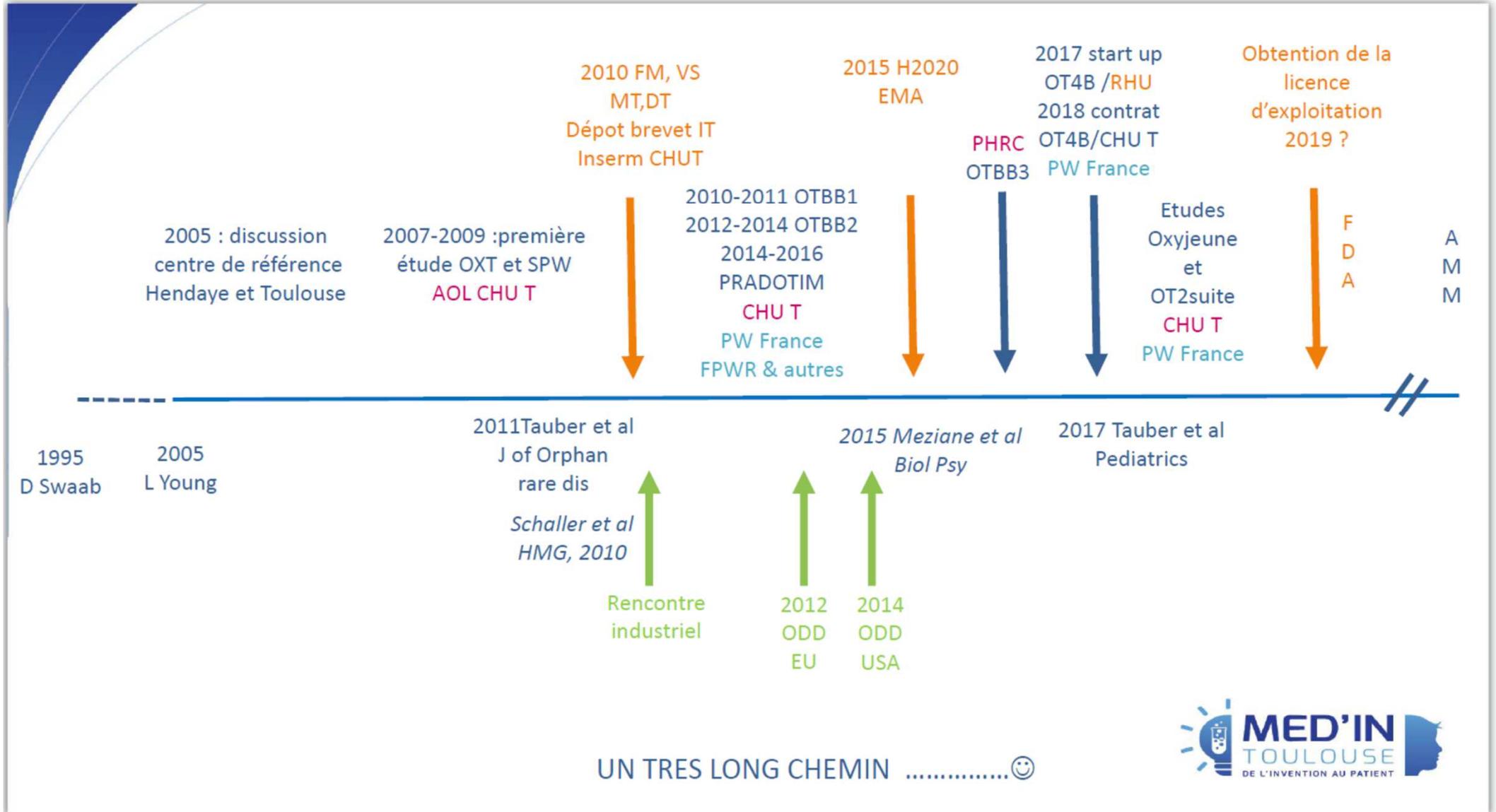
## Traitement par ocytocine des nourrissons présentant un syndrome de Prader-Willi (SPW) :

Effets d'administrations intranasales d'ocytocine sur les troubles de l'oralité et le comportement alimentaire chez des nourrissons âgés de moins de 3 mois vs. placebo (étude de phase III pivot) - OTBB3

Une étude pivot pour obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM)

*Début de l'étude en Janvier 2020*





UN TRES LONG CHEMIN ..... 😊





# Remerciements

## TOULOUSE :

- Hôpital des enfants : M Tauber  
G Diene, S Çabal Berthoumieu, M Glattard, G  
Benvegna , P Fichaux Bourrin, E Paillas , C  
Bellamy, C Molinas, M Valette, S Faye, J  
Cortadellas, C Brochado



-Hôpital Rangueil: F Labrousse , P Ritz, E  
Montastier



-Hopital larrey S Grunenwald

INSERM unit/USMR : C Arnaud , D  
Pacoricona



-Imagerie cérébrale : P Payoux , K Boulanouar

-Oscillométrie: P Barone, J Debladis,

-INSERM UMR 1043: JP Salles , J Salles, E  
Lacassagne, S Eddiry



## PARIS

- La Pitié Salpêtrière: C Poitou, M  
Coupaye
- Necker G Pinto

## Tous les centres de compétence

## BORDEAUX

Université V Segalen: V Postal, J Chevalère

LIEGE V Gheneen

ROTTERDAM Erasmus P Delahanty

## Prader-Willi France

Francois et Marie Odile Besnier  
Christine Chirossel

## HENDAYE

Hôpital marin: D Thuilleaux, G Demeer, F  
Mourre, V Laurier, A Alli,

