

AVIS**NEOCATE SYNEO**

Denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales pour nutrition orale

Inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 20 juillet 2021

Faisant suite à l'examen du 20 juillet 2021, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 20 juillet 2021

Demandeur : NUTRICIA Nutrition Clinique (France)

Fabricant : Nutricia Advanced Medical Nutrition (Royaume Uni)

Référence : *NEOCATE SYNEO, poudre en boîte de 400g*

L'essentiel

Indications retenues :	Diagnostic et traitement de l'allergie aux hydrolysats de protéines pour les besoins nutritionnels des enfants de moins de 1 an, dans les pathologies suivantes <ul style="list-style-type: none">– Allergies aux hydrolysats poussés de protéines,– Polyallergies alimentaires.
Service attendu	Suffisant
Comparateur retenu	Formule à base d'acides aminés inscrite sur la LPPR, de gamme antérieure : NEOCATE
Amélioration du Service attendu (ASA)	ASA de niveau V
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans
Données analysées	<ul style="list-style-type: none">– Une méta-analyse spécifique portant sur 7 publications dont 4 études contrôlées randomisées sur 410 enfants âgés en moyenne de 8,6 mois et suivis de 7 jours à 12 semaines ;– Une étude contrôlée randomisée sur 169 patients âgés en moyenne de 9,36 mois et suivis jusqu'à 36 mois.

<p>Éléments conditionnant le Service attendu</p> <ul style="list-style-type: none"> – Spécifications techniques – Modalités de prescription et d'utilisation 	<p>Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.</p> <p>Celles définies sur la LPPR, à savoir : le diagnostic d'allergie avérée aux hydrolysats de protéines doit être posé et la prescription initiale effectuée dans un établissement de santé comportant une activité spécialisée dans le suivi de cette affection. Les prescriptions ultérieures (renouvellements) peuvent être effectuées par le médecin traitant.</p> <p>Une réévaluation annuelle doit être effectuée soit par le spécialiste du service à l'origine de la prescription initiale, soit par un autre service du même établissement de soins, soit par un autre établissement de soins.</p>
<p>Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription</p>	<p>Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.</p>
<p>Population cible</p>	<p>La population cible pouvant bénéficier de NEOCATE SYNEO (enfants de moins d'un an) serait de l'ordre de 2 000 enfants.</p>

Avis 1 définitif

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – juillet 2021

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

1.2 Modèles et références

NEOCATE SYNEO, poudre

1.3 Conditionnement

Conditionné en boîte de 400g avec une mesurette de 4,5 g.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indications revendiquées

La demande d'inscription concerne les indications définies sur la LPPR pour le produit de gamme antérieure, à savoir : « diagnostic et traitement de l'allergie aux hydrolysats de protéines pour les besoins nutritionnels des enfants de moins de 1 an, dans les pathologies suivantes :

- Allergies aux hydrolysats poussés de protéines,
- Polyallergies alimentaires. »

1.4.2 Comparateur revendiqué

NEOCATE et les autres formules à base d'acides aminés inscrites sur la LPPR.

1.4.3 ASA revendiquée

ASA V

2. Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du NEOCATE SYNEO, évolution incrémentale de NEOCATE.

NEOCATE a été évalué pour la première fois par la Commission en 2008¹. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 22 janvier 2020² (JO du 28/01/2020).

¹ Avis de la Commission du 16/12/2008 relatif à NEOCATE, aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales, à base d'acides aminés synthétiques pour les enfants de moins d'un an. HAS ; 2008. <http://www.has-sante.fr/>

² Arrêté du 22/02/2020 relatif au renouvellement des conditions d'inscription de la denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales NEOCATE de la société NUTRICIA NUTRITION CLINIQUE inscrite au titre I de la LPPR prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 28/01/2020. <http://www.legifrance.gouv.fr/>

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Sans objet s'agissant d'une denrée alimentaire diététique destinée à des fins médicales spéciales (DADFMS).

NEOCATE SYNEO répond aux dispositions des Règlements délégués (UE) 2016/128³ et 2016/127⁴ de la Commission européenne relative aux denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales (DADFMS), élaborées notamment pour répondre aux besoins nutritionnels des nourrissons et des enfants en bas âge. Il a par ailleurs fait l'objet :

- d'une notification de mise sur le marché français auprès de la Direction Générale de la Concurrence et de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) le 29 octobre 2020, conformément à l'article 7 de l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux Aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales.

3.2 Description

NEOCATE SYNEO est une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales à base d'acides aminés synthétiques. Cette spécialité est sans glucose, sans lactose, sans saccharose, sans fructose, sans galactose, sans huile de soja et sans épaississant. NEOCATE SYNEO répond aux besoins nutritionnels du nourrisson de 0 à 1 an. Les apports énergétiques et protidiques de NEOCATE SYNEO permettent de couvrir l'ensemble des besoins nutritionnels en cas d'alimentation exclusive ou de limiter les autres sources protidiques potentiellement allergisantes. Par rapport à NEOCATE, NEOCATE SYNEO contient :

- Un mélange de fibres solubles : fructo-oligosaccharides à chaîne courte (scFOS) et fructo-oligosaccharides à chaîne longue (lcFOS) dans une proportion 10/90 ;
- Un ferment lactique, *Bifidobacterium breve* M-16V.

L'enrichissement de la formule avec ces substances vise à favoriser le développement des bifidobactéries dans le microbiome intestinal des nourrissons allergiques dans le but de reproduire le symbiotique naturel présent dans le lait maternel.

Composition nutritionnelle pour 100 g de produit :

	NEOCATE	NEOCATE SYNEO
Valeur énergétique en kJ (kcal)	2062 (493)	1985 (474)
Protéines :	10,8% AET*	11,2% AET*
Équivalent protidique	13,3 g	13,2 g
Acides aminés totaux	15,5 g	15,4 g
Glucides :	43% AET*	42,1% AET*
	52,5 g	50,2 g
Lipides :	46,8% AET*	44,9% AET*

³ Règlement Délégué (UE) 2016/128 de la Commission du 25 septembre 2015 complétant le règlement (UE) no 609/2013 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les exigences spécifiques en matière de composition et d'information applicables aux denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales, <https://eur-lex.europa.eu>

⁴ Règlement Délégué (UE) 2016/127 de la Commission du 25 septembre 2015 complétant le règlement (UE) no 09/2013 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les exigences spécifiques en matière de composition et d'information applicables aux préparations pour nourrissons et aux préparations de suite et les exigences portant sur les informations relatives à l'alimentation des nourrissons et des enfants en bas âge, <https://eur-lex.europa.eu>

	25,6 g	23,6 g
Calcium	571 mg	550 mg
Fer	7,4 mg	7,1 mg
Fibres (scFOS / lcFOS)	-	1,9% AET* 4,5g
Bifidobacterium breve M 16V	-	10 ¹⁰ UFC**

*AET : Apport Energétique Totaux

**UFC : Unité formant colonie

Durée de conservation : 18 mois.

Avant ouverture, à conserver de préférence dans un endroit frais et sec. Une fois la boîte ouverte, la poudre doit être utilisée dans un délai de 1 mois. Une fois le produit reconstitué, celui-ci doit être conservé au réfrigérateur et consommé dans les 24h.

3.3 Fonctions assurées

Source exclusive ou complémentaire de nutrition orale.

4. Service attendu

4.1 Intérêt du produit

4.1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

4.1.1.1 Rappel des avis précédemment émis par la commission

La Commission a évalué le produit de la gamme antérieure, NEOCATE, à plusieurs reprises :

	Avis du 16/12/2008 ⁵
Indications retenues	Diagnostic et traitement de l'allergie aux hydrolysats de protéines pour les besoins nutritionnels des enfants de moins de 1 an, dans les pathologies suivantes : <ul style="list-style-type: none"> – Allergies aux hydrolysats poussés de protéines, – Polyallergies alimentaires.
Comparateurs retenus	Stratégie thérapeutique de prise en charge des allergies aux hydrolysats de protéines et des polyallergies alimentaires
ASA	II
Données fournies	<ul style="list-style-type: none"> – 5 études cliniques ouvertes, observationnelles, chez 163 enfants allergiques aux hydrolysats poussés de protéines (HPP) ou aux protéines de lait de vache et/ou polyallergiques alimentaires, ont évalué l'efficacité d'un régime à base d'acides aminés (NEOCATE ou NEOCATE ADVANCE4), pendant 10 jours à 19 mois selon les études. – 2 études cliniques prospectives, comparatives, randomisées, en double aveugle, chez 118 enfants allergiques au lait de vache ont évalué l'efficacité de NEOCATE, pendant 6 à 9 mois. – 1 étude de tolérance, contrôlée, double aveugle, chez 28 enfants allergiques au lait de vache et ayant une polyallergie alimentaire a évalué le potentiel allergénique de NEOCATE et de différentes formules d'HPP.

⁵ Avis de la Commission du 16 décembre 2008 relatif à NEOCATE, aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales, à base d'acides aminés synthétiques pour les enfants de moins d'un an. HAS ; 2008. <http://www.has-sante.fr>

Avis du 02/12/2014 ⁶	
Indications retenues	Diagnostic et traitement de l'allergie aux hydrolysats de protéines pour les besoins nutritionnels des enfants de moins de 1 an, dans les pathologies suivantes : <ul style="list-style-type: none"> – Allergies aux hydrolysats poussés de protéines, – Polyallergies alimentaires.
Comparateurs retenus	Stratégie diététique de prise en charge des allergies aux hydrolysats de protéines et des polyallergies alimentaires, incluant notamment le lait maternel.
ASR	III
Données fournies	<ul style="list-style-type: none"> – 1 étude prospective, multicentrique sur 260 enfants (âge moyen : 5,92 mois), suivis 12 mois – 1 étude prospective sur 17 enfants (âge médian : 11 mois) évalués sur une période de 48 heures.

Avis du 05/11/2019 ⁷	
Indications retenues	Diagnostic et traitement de l'allergie aux hydrolysats de protéines pour les besoins nutritionnels des enfants de moins de 1 an, dans les pathologies suivantes : <ul style="list-style-type: none"> – Allergies aux hydrolysats poussés de protéines, – Polyallergies alimentaires.
Comparateurs retenus	Autres formules à base d'acides aminés inscrites sur la LPPR dans la même indication
ASR	V
Données fournies	<ul style="list-style-type: none"> – 1 étude prospective, contrôlée, randomisée en double aveugle, multicentrique sur 75 enfants de moins de 18 mois souffrant d'APLV et intolérants aux hydrolysats poussés de protéines, suivis 6 mois. – 1 étude contrôlée randomisée prospective, multicentrique sur 40 enfants entre 5 et 12 mois ayant une allergie aux protéines de lait de vache (APLV), mais recevant encore des protéines de lait de vache, suivis 12 mois. – 1 étude prospective, contrôlée, randomisée, multicentrique, en cross-over et double aveugle sur 37 enfants âgés entre 2 et 12 mois ayant une allergie avérée aux protéines de lait de vache (APLV), suivis 25 jours.

4.1.1.2 Données spécifiques

La demande repose sur 3 études spécifiques contrôlées, randomisées, multicentriques (entre 11 et 29 sites) en double aveugle, avec recueil prospectif des données, dont l'une a fait l'objet de 3 publications :

- Etude ASSIGN : Candy *et al.*⁸, Fox *et al.*⁹, Wopereis *et al.*¹⁰ ;
- Etude Harvey *et al.*¹¹ ;
- Etude Burks *et al.*¹² ;

⁶ Avis de la Commission du 02 décembre 2014 relatif à NEOCATE, aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales. HAS ; 2014. <http://www.has-sante.fr>

⁷ Avis de la Commission du 05 novembre 2019 relatif à NEOCATE, denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales. HAS ; 2019. <http://www.has-sante.fr>

⁸ Candy DCA, Van Ampting MTJ, Oude Nijhuis MM, Wopereis H, Butt AM, Peroni DG, et al. A synbiotic-containing amino-acid-based formula improves gut microbiota in non-IgE-mediated allergic infants. *Pediatr Res.* 2018 Mar;83(3):677-686

⁹ Fox AT, Wopereis H, Van Ampting MTJ, Oude Nijhuis MM, Butt AM. A specific synbiotic-containing amino acid-based formula in dietary management of cow's milk allergy: a randomized controlled trial. *Clin Transl Allergy* (2019) 9:5

¹⁰ Wopereis H, van Ampting MTJ, Cetinyurek-Yavuz A, Slump R, Candy DCA, Butt AM, et al.; ASSIGN study group. A specific synbiotic-containing amino acid-based formula restores gut microbiota in non-IgE mediated cow's milk allergic infants: a randomized controlled trial. *Clin Transl Allergy.* 2019 May 31;9:27

¹¹ Harvey BM, Langford JE, Harthorn LF, Gillman SA, Green TD, Schwartz RH, et al. Effects on growth and tolerance and hypoallergenicity of an amino acid-based formula with synbiotics. *Pediatr Res.* 2014 Feb;75(2):343-51

¹² Burks AW, Harthorn LF, Van Ampting MTJ, Oude Nijhuis MM, Langford JE, Wopereis H. Synbiotics-supplemented amino acid-based formula supports adequate growth in cow's milk allergic infants. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015 Jun;26(4):316-22

A noter dans les études Harvey *et al.*¹¹, et Burks *et al.*¹², la formule à base d'acides aminés enrichie en substances à visée symbiotique contient des oligosaccharides acides (aOS) dérivés de la pectine en plus des fructo-oligosaccharides (scFOS/lcFOS) de NEOCATE SYNEO.

L'ensemble de ces études a été analysé dans la méta-analyse Sorensen *et al.*¹³, décrite ci-après. Elles ne sont donc pas reprises individuellement. Leurs caractéristiques sont toutefois résumées dans le tableau ci-après.

Etudes	Population analysée	Age moyen (mois)	Effectifs par groupe		Durée de suivi (semaines)	Principaux résultats
			NEOCATE SYNEO	NEOCATE (contrôle)		
Harvey et al (2014)	Nourrissons nés à terme âgés de 0 à 15 jours sans APLV	10,5 [3-16]	59	56	16 (étude 1) Suivies d'1 semaine (étude 2)	Etude 1 : Pas de différence dans le gain de poids, de taille ou de circonférence du crâne entre les groupes test (symbiotique) et contrôle
	Nourrissons et enfants âgés de 0 à 36 mois ayant une APLV médiée par les IgE	17,3 [3,3-46,9]	15	15	1	Etude 2 : Les 30 sujets ayant participé au test de provocation orale et au test ouvert ont tous eu 1 réponse négative aux deux tests. Au moins 90 % des nourrissons et des enfants atteints d'APLV n'ont aucune réaction à NEOCATE SYNEO
Burks et al (2015)	Nourrissons âgés de 0 à 8 mois ayant une APLV médiée par les IgE ou non	4,4 [0,6-8,9]	54	56	16	Les 2 formules ont entraîné une augmentation similaire du poids, de la taille et du périmètre crânien. Les Z-scores de poids pour l'âge et de taille pour l'âge n'étaient pas différents entre les 2 groupes
Candy et al (2018)	Nourrissons âgés de 0 à 13 mois ayant une APLV non médiée par les IgE	6 [1,2-12,8]	35	36	26	À la 8ème semaine, le pourcentage médian de Bifidobactéries était plus élevé dans le groupe test que dans le groupe contrôle (35,4 % contre 9,7 %, respectivement ; p<0,001).
Fox et al (2019)	Nourrissons âgés de 0 à 13 mois ayant une APLV non médiée par les IgE	6 [1,2-12,8]	35	36	26	Aux semaines 12 et 26, le groupe test avait un pourcentage plus élevé de Bifidobactéries par rapport au groupe témoin. À la semaine 26, les pourcentages médians de Bifidobactéries étaient significativement plus élevés dans le groupe test que dans le groupe contrôle [47,0% contre 11,8% (p < 0,001)].
Wopereis et al (2019)	Nourrissons âgés de 0 à 13 mois ayant une APLV non médiée par les IgE	6 [1,2-12,8]	35	36	26	Le groupe test, comparé au groupe contrôle, a montré une augmentation plus progressive de la diversité bactérienne du microbiote fécal au fil du temps (significative à 12 et 26 semaines). A 8 semaines, la composition du microbiote fécal se rapprochait de la composition du microbiote intestinal du groupe référence de nourrissons en bonne santé et allaité, adapté à l'âge.

¹³ Sorensen K, Cawood AL, Gibson GR, Cooke LH, Stratton RJ. Amino Acid Formula Containing Synbiotics in Infants with Cow's Milk Protein Allergy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*; 2021 Mar 14;13(3):935

La demande repose également sur la récente étude spécifique Chatchatee *et al.*¹⁴, contrôlée, randomisée, multicentrique en double aveugle, avec recueil prospectif des données.

Méta-analyse Sorensen et al.¹³ (2021)

L'objectif de cette méta-analyse est d'évaluer les effets cliniques des formules d'acides aminés et hydrolysats poussés de protéines enrichis en symbiotiques chez les enfants allergiques aux protéines de lait de vache.

La recherche systématique a été effectuée jusqu'en novembre 2020 par interrogation de bases de données électroniques (Medline, Embase et Cochrane Library).

Les critères de sélection sont les suivants :

- Essais contrôlés randomisés (ECR) ;
- Etudes portant sur nourrissons et enfants de moins de 3 ans, avec allergie aux protéines de lait de vache à médiation IgE ou non IgE ;
- Etudes portant sur les formules d'acides aminés et hydrolysats poussés de protéines enrichis en symbiotiques ;
- Publications entières, résumés ou actes de conférence, en anglais.

Parmi les critères d'exclusion des études incluses, figure la prise de boissons contenant des probiotiques dans les 2 à 4 semaines avant le début de l'étude.

Les critères de jugement, non hiérarchisés, sont les suivants :

- Symptômes cliniques (par exemple, dermatite atopique, symptômes généraux d'allergie) ;
- Infections et l'utilisation des soins de santé (par exemple, médicaments et hospitalisation) ;
- Profil du microbiote intestinal (à partir d'échantillons de selles) ;
- Caractéristiques des selles ;
- Croissance de l'enfant.

La méta-analyse inclut 5 études cliniques (citées *supra*) et 2 résumés, rapportant les données de 4 essais contrôlés randomisés (410 patients âgés en moyenne de 8,6 mois). La durée moyenne de suivi varie entre une semaine et 12 mois.

A noter, dans les 7 publications incluses, les enfants ont tous reçu une formule d'acides aminés supplémentée en probiotique *Bifidobacterium breve* M16-V et prébiotiques (incluant un oligo-fructose et une inuline à chaîne longue). De plus, la méta-analyse inclut la publication Harvey *et al.* portant sur 2 études dont l'une est menée chez des enfants sains ; les résultats de celle-ci n'ont pas été pris en compte.

Les principaux résultats rapportés sont les suivants :

→ Symptômes cliniques et allergénicité

Sur 241 patients suivis entre 7 jours et 16 semaines, les formules d'acides aminées enrichies en symbiotiques sont hypoallergéniques. Une amélioration des symptômes cliniques est rapportée dans les deux groupes (avec ou sans symbiotiques), sans différence significative.

¹⁴ Chatchatee P, Nowak-Wegrzyn A, Lange L, Benjaponpitak S, Chong KW, Sangsupawanich P, et al., PRESTO study team. Tolerance development in cow's-milk-allergic infants receiving amino-acid-based formula- a randomized controlled trial. J Allergy Clin Immunol. 2021 Jul 2; S0091-6749(21)01053-8

→ **Infections et admissions à l'hôpital**

Sur 350 patients suivis de 8 semaines à 12 mois, le taux d'infection était moindre dans le groupe de nourrissons recevant des symbiotiques par rapport au groupe contrôle, sans symbiotique [résultats groupés : 13,6% (23/169) *versus* 27,8% (50/180), respectivement]. Une méta-analyse excluant les doublons rapporte les résultats suivants, en faveur de l'utilisation des symbiotiques : OR 0,35 (IC₉₅% 0,19 - 0,67), $p = 0,001$, $I^2 = 0$.

Concernant les hospitalisations, décrite dans une publication, les données rapportent que le nombre de nourrissons admis était significativement inférieur avec symbiotique par rapport à sans symbiotique (8,8 % *versus* 20,2 % ; $p = 0,036$).

→ **Profil du microbiote intestinal**

Sur 350 patients suivis de 8 semaines à 12 mois, le pourcentage moyen d'espèces de *Bifidobacterium* était plus élevé chez les nourrissons avec symbiotique que chez ceux sans symbiotique [différence de moyenne 31,75 entre les 2 groupes, IC₉₅% 26,04 - 37,45), $p = 0,0001$, $I^2 = 49,34$].

→ **Caractéristiques des selles**

Sur 181 patients suivis de 8 à 16 semaines, les résultats rapportent notamment que la couleur des selles était significativement préférée par les parents des nourrissons ayant reçu le symbiotique par rapport aux parents de ceux sans symbiotique, aux semaines 0-2 ($p = 0,014$), 2-4 ($p = 0,010$) et 4-12 ($p = 0,008$) ; cependant, les 2 autres publications n'ont rapporté aucune différence significative sur ce critère. Aucune différence n'est pas ailleurs rapportée entre les 2 groupes dans la consistance des selles.

→ **Croissance**

Sur 181 patients, la croissance est conforme aux fourchettes attendues pour l'âge à 8 et 16 semaines, sans différence significative entre les groupes.

Bien que la majorité des études incluses dans la méta-analyse soit des ECR multicentriques, menées en double aveugle, sa limite principale porte sur le faible nombre d'études retenues (7 publications dont 2 résumés), limitant l'interprétation des résultats. Elles concernent 4 études cliniques au total, portant sur de faibles effectifs (entre 30 et 89 patients par groupe). Une analyse des biais a toutefois été réalisée pour l'ensemble des publications, montrant un risque faible pour 5/7 publications et des doutes sur les 2 autres (aucun risque élevé rapporté). La durée de suivi des études sélectionnées varie entre 7 jours et un an. Des tests d'hétérogénéité ont été réalisés, rapportant une hétérogénéité modérée (ex : pourcentage de bifidobactérium), voire nulle (ex : taux d'infection).

→ **Etude Chatchatee et al.¹⁴**

Les résultats de cette étude sont détaillés dans un résumé tabulé en annexe.

Il s'agit d'une étude contrôlée, randomisée, multicentrique (20 centres dans 6 pays), en double aveugle, avec recueil prospectif des données. Elle a été menée d'août 2013 à février 2017 et a pour objectif d'évaluer le développement de la tolérance au lait de vache et la sécurité de NEOCATE SYNEO (enrichi en symbiotique) par rapport à NEOCATE (contrôle, non enrichi). Les critères de sélection indiquent notamment une allergie avérée aux protéines de lait de vache, médiée par les IgE. Parmi les critères d'exclusion, figure la prise de boissons contenant des probiotiques dans les 4 semaines avant le début de l'étude.

Le critère de jugement principal est la proportion de sujets développant une tolérance aux protéines de lait de vache à 12 mois, évaluée par un test de provocation orale en double aveugle contrôlé par placebo. L'hypothèse *a priori* est une amélioration de 50% dans la proportion de sujets développant une tolérance avec NEOCATE SYNEO par rapport à ceux du groupe NEOCATE, soit 75% versus 50%, respectivement.

Les critères secondaires sont les suivants :

- tolérance à 24 et 36 mois ;
- test cutané (*skin prick test*) ;
- score de gravité de la dermatite atopique (SCORAD - *SCORing Atopic Dermatitis*) ;
- symptômes cliniques liés à l'allergie aux protéines de lait de vache ;
- caractéristiques du patients (poids, taille...) ;
- infections et prise de médicaments.

Le suivi est de 36 mois.

Les principaux résultats rapportent que 169 patients âgés de 9,36 ±2,53 mois sont randomisés dans les groupes :

- NEOCATE SYNEO (n=80) ;
- NEOCATE (n=89).

Les résultats relatifs au critère de jugement principal à 12 mois sont présentés dans le tableau suivant et ne rapportent pas de différence entre les 2 groupes dans le taux de sujets tolérants aux protéines de lait de vache.

Proportion de sujets tolérants au lait de vache	NEOCATE SYNEO (n=71/80)	NEOCATE (n=81/89)	Odds ratio (OR)
A 12 mois, n (%) Critère de jugement principal	32 (45%)	42 (52%)	OR=0,689, IC _{95%} [0,289-1,644], p=NS
	NEOCATE SYNEO (n=64/80)	NEOCATE (n=71/89)	
A 24 mois, n (%)	41 (64%)	42 (59%)	OR=1,331, IC _{95%} [0,546-3,246], p=NS

D'un point de vue méthodologique, cette étude est prospective, randomisée (par bloc), en aveugle (patients, soignants, investigateurs), construite en supériorité. L'étude est menée dans l'indication d'allergie aux protéines de lait de vache, IgE-médiée, chez les enfants de moins d'un an. Les critères d'inclusion ne mentionnent pas l'allergie aux hydrolysats poussés de protéines (indication revendiquée par le demandeur), bien que 56% des enfants de l'étude aient pris ce type de formules avant le début de l'étude. Les groupes sont comparables, sauf pour le paramètre de répartition des sujets pour lequel un centre voit ses 5 patients inclus dans le groupe NEOCATE SYNEO. Les auteurs soulignent que chez les patients inclus dans l'étude (âgés d'environ 9 mois), la consommation de formule à base d'acides aminés (et donc de symbiotique) est réduite du fait de la diversification, pouvant rendre compte d'un effet clinique moindre.

4.1.1.3 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

→ Etudes Candy *et al.*⁸, Fox *et al.*⁹, Wopereis *et al.*¹⁰

Pas de différence dans le nombre de sujets ayant signalé des événements indésirables entre le groupe test (20/35) et le groupe contrôle (23/36) au cours des 8 semaines.

Nombre d'événements indésirables	NEOCATE SYNEO (n=35)	NEOCATE (n=36)
Légers	15	15
Modérés	4	7
Sévères	1	1
Total	20	23

Les événements indésirables les plus fréquemment signalés sont les suivants :

- troubles gastro-intestinaux (notamment constipation, diarrhée, flatulence et reflux gastro-oesophagien) ;
- des infections et infestations (rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures et infection de l'oreille).

Dans l'étude Fox *et al.*, des événements indésirables graves sont rapportés durant les 26 semaines de suivi chez 5 sujets mais ont été jugés non liés ou probablement non liés au produit. Les types d'événements sont les suivants :

- reflux gastro-oesophagien ;
- laryngite virale ;
- bronchiolite ;
- réaction anaphylactique à l'ananas.

→ Etude Harvey *et al.*¹¹

Etude 1

Nombre d'événements indésirables	NEOCATE SYNEO (n=59)	NEOCATE (n=56)
Légers	84	113
Modérés	35	57
Sévères	4	4
Total	123 (dont 33 liés)	174 (dont 51 liés)

Les principaux événements décrits sont des troubles gastro-intestinaux, comme la constipation, la diarrhée, les vomissements ou les flatulences.

Etude 2

Aucun événement indésirable grave n'a été rapporté durant la période concernée (7 jours suivant la 1^{ère} étude).

→ Etude Burks *et al*¹²

Nombre de patients avec événements indésirables (EI)	NEOCATE SYNEO (n=54)	NEOCATE (n=56)
Légers	24	14
Modérés	14	19
Sévères	5	5
Total	43	38

Les principaux événements décrits sont des troubles du système respiratoire (n=29), des troubles gastro-intestinaux (n=23) et de la peau et des appendices (n=20).

→ Etude Chatchatee *et al*.¹⁴

	NEOCATE SYNEO (n = 80) Nombre (%)	NEOCATE (n=89) Nombre (%)	Estimation (IC _{95%})	P-value
Tout événement indésirable	70 (88)	75 (84)	3% (-8%, 14%)	NS
Troubles gastro-intestinaux	20 (25)	20 (23)	3% (-10%, 16%)	NS
Infections et infestations ¹⁵	65 (81)	68 (76)	5% (-8%, 17%)	NS
Tout événement indésirable grave (hospitalisation)	11 (14)	21 (24)	-10% (-22%, 2%)	NS
Infections et infestations	7 (9)	18 (20)	-12% (-22%, -1%)	0,036

Les événements indésirables sévères décrits sont majoritairement des troubles gastrointestinaux et respiratoires.

Nutrivigilance

NEOCATE SYNEO n'est pas encore disponible sur le marché français.

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur rapportent un taux cumulé de d'évènements indésirables de 0,00527% en Europe sur la période de 2018 (début commercialisation) à 2020.

Les événements décrits sont les suivants :

- Matières étrangères observées (dans la boîte) ;
- Sensorielle (goût, couleur, apparence) ;

¹⁵ Pour la catégorie « infections et infestations », il s'agit d'une catégorie prédéterminée dans le logiciel de remontée des effets indésirables. Ces deux termes sont regroupés dans le logiciel.

- Diarrhées ;
- Étiquettes manquantes ;
- Vomissements ;
- Réactions cutanées ;
- Flatulences.

4.1.1.4 Bilan des données

Au total, 4 études cliniques spécifiques sont transmises et une méta-analyse spécifique incluant ces études. Elles rapportent des résultats en faveur d'une hypoallergénicité de la formule NEOCATE SYNEO chez des enfants âgés de moins d'un an, avec une amélioration clinique telle que la diminution des symptômes, des infections et des admissions à l'hôpital par rapport à l'initiation du traitement.

Dans l'étude contrôlée randomisée récente menée chez l'enfant de moins d'un an, les données rapportent à 12 mois une acquisition de la tolérance aux protéines de lait de vache similaire entre NEOCATE SYNEO et NEOCATE.

A noter toutefois, dans l'ensemble des études transmises, les critères d'inclusion n'indiquent pas clairement que les populations concernées portent sur des enfants allergiques aux hydrolysats poussés de protéines, indication revendiquée par le demandeur.

Par ailleurs, le demandeur positionne NEOCATE SYNEO comme une évolution incrémentale de NEOCATE : la composition de NEOCATE SYNEO est similaire à celle de gamme antérieure, NEOCATE, inscrite sur la LPPR. La différence entre les 2 formules réside dans l'ajout de fibres et de bifidobactéries (utilisées à des fins symbiotiques).

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement de l'allergie aux protéines de lait de vache implique l'éviction totale du lait de vache et de tous les produits pouvant en contenir.

La prise en charge diététique de l'allergie aux protéines du lait de vache et de polyallergies alimentaires est l'administration de substituts dépourvus de résidus allergiques :

- en 1ère intention : hydrolysats poussés de protéines (obtenus par voie enzymatique ou dégradation à la chaleur de façon à réduire la teneur en résidus allergéniques).
- en 2ème intention, lors de l'allergie aux hydrolysats poussés de protéines (il n'est pas conseillé de remplacer un hydrolysats par un autre, en raison de fréquentes allergies croisées) une formule à base d'acides aminés est indiquée pour faire disparaître le risque d'accidents anaphylactiques aigus graves et potentiellement mortels, pour permettre la disparition des symptômes digestifs et extra-digestifs et la reprise de la croissance par la normalisation de l'apport protéique et énergétique et pour permettre d'attendre l'apparition d'une tolérance.

La formule d'acides aminés peut être utilisée en 1ère intention en cas d'anaphylaxie, de retard de croissance sévère et de colite hémorragique, notamment¹⁶.

Chez les enfants de moins d'un an, les formules à base d'acides aminés permettent d'éviter la mise sous nutrition parentérale, de longue durée sur cathéter central (produit à base d'acides aminés, glucides, lipides), avec un risque élevé de complications notamment métaboliques et infectieuses. La nutrition parentérale est la solution ultime dans les formes d'allergies aux protéines de lait de vache

¹⁶ Dupont C, Chouraqui J-P, Linglart A, Bocquet A, Darmaun D, Feillet F, et al. Nutritional management of cow's milk allergy in children: An update. Arch Pédiatrie. 2018 ;25(3):236-43

sévères, qui se manifestent par des vomissements incoercibles et des diarrhées persistantes sous formules d'acides aminés.

Le lait maternel constitue également une alternative aux formules à base d'acides aminés.

NEOCATE SYNEO est destiné au traitement des allergies aux protéines de lait de vache de l'enfant de moins d'un an, ou des polyallergies alimentaires, après échec des hydrolysats poussés de protéines.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu de la composition similaire de NEOCATE SYNEO à celle de NEOCATE et des autres mélanges d'acides aminés pris en charge, ainsi que de l'intérêt thérapeutique de ce type de formules dans l'éviction totale du lait de vache, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à NEOCATE SYNEO dans les indications de diagnostic et traitement de l'allergie aux hydrolysats de protéines pour les besoins nutritionnels des enfants de moins de 1 an, dans les pathologies suivantes :

- Allergies aux hydrolysats poussés de protéines,
- Polyallergies alimentaires.

4.2 Intérêt de sante publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

L'allergie aux protéines de lait de vache et les polyallergies alimentaires sont susceptibles d'entraîner un handicap et une dégradation de la qualité de vie. Elles peuvent engager le pronostic vital. Les symptômes digestifs et extra-digestifs de l'allergie aux protéines alimentaires peuvent être aigus dans les minutes ou heures suivant l'ingestion des protéines incriminées (choc anaphylactique, dyspnée, œdème de Quincke, urticaire, vomissements, diarrhée aiguë...) ou chroniques (entéropathie avec diarrhée, vomissements, retard de croissance pondéral et statural, eczéma...).

L'allergie aux protéines de lait de vache et les polyallergies alimentaires sont susceptibles d'entraîner un handicap et une dégradation de la qualité de vie. Elles peuvent dans certains cas engager le pronostic vital.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

La prévalence des allergies aux protéines de lait de vache est estimée dans le monde entre 2 et 7,5%¹⁷ chez le nourrisson, avec une prévalence comprise entre 0,5 et 3%¹⁸ à un an dans les pays développés.

L'acquisition de la tolérance au lait de vache est estimée comme atteinte par 50% des enfants à l'âge de 1 an, 75% des enfants à l'âge de 3 ans et par 90% à l'âge de 6 ans. La prévalence de l'allergie aux hydrolysats de protéines chez les enfants atteints d'allergie aux protéines de lait de vache est de l'ordre de 10%¹⁹.

¹⁷ Kalach N, Bellaïche M, Elias-Billon I, Dupont C. Family history of atopy in infants with cow's milk protein allergy: A French population-based study. Arch Pediatr. 2019 ;26(4):226-231

¹⁸ Flom JD, Sicherer SH. Epidemiology of Cow's Milk Allergy. Nutrients. 2019 May 10;11(5):1051

¹⁹ C. Rouelle, A. Arion, V. Prevost. Prise en charge et prévention de l'allergie au lait de vache : contribution du pharmacien d'officine. Annales Pharmaceutiques Françaises, Elsevier Masson, 2017, 75 (3), pp.236-244

4.2.3 Impact

Les formules à base d'acides aminés sont les seuls produits inscrits sur la LPPR indiqués en cas d'intolérance aux hydrolysats poussés de protéines.

NEOCATE SYNEO répond à un besoin couvert par NEOCATE, de gamme antérieure, et les autres formules à base d'acides aminés, inscrites sur la LPPR dans la même indication.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Les formules à base d'acides aminés telles que NEOCATE SYNEO ont un intérêt pour la santé publique, compte tenu du caractère de gravité de l'allergie aux hydrolysats poussés de protéines et des polyallergies alimentaires, ainsi que de l'amélioration clinique apportée par cette formulation chez l'enfant en bas âge.

4.3 Conclusion sur le Service attendu

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service attendu est suffisant pour l'inscription de NEOCATE SYNEO sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes : diagnostic et traitement de l'allergie aux hydrolysats de protéines pour les besoins nutritionnels des enfants de moins de 1 an, dans les pathologies suivantes :

- Allergies aux hydrolysats poussés de protéines,
- Polyallergies alimentaires.

5. Éléments conditionnant le Service attendu

5.1 Spécifications techniques minimales

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

5.2 Modalités d'utilisation et de prescription

Celles définies sur la LPPR, à savoir : le diagnostic d'allergie avérée aux hydrolysats de protéines doit être posé et la prescription initiale effectuée dans un établissement de santé comportant une activité spécialisée dans le suivi de cette affection. Les prescriptions ultérieures (renouvellements) peuvent être effectuées par le médecin traitant.

Une réévaluation annuelle doit être effectuée soit par le spécialiste du service à l'origine de la prescription initiale, soit par un autre service du même établissement de soins, soit par un autre établissement de soins.

6. Amélioration du Service attendu (ASA)

6.1 Comparateur retenu

Formule à base d'acides aminés inscrite sur la LPPR, de gamme antérieure : NEOCATE

6.2 Niveau d'ASA

NEOCATE SYNEO est une denrée disponible dans l'arsenal du traitement diététique des allergies concernées après échec des hydrolysats poussés de protéines. Sa composition est proche de celle de NEOCATE et en accord avec la réglementation européenne. Toutefois, aucune donnée ne rapporte une supériorité de cette formule par rapport à celle de NEOCATE, de gamme antérieure.

En l'absence d'étude clinique rapportant une supériorité de NEOCATE SYNEO par rapport à NEOCATE, la Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service attendu (ASA V) par rapport à NEOCATE.

7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

8. Durée d'inscription proposée

5 ans

9. Population cible

La population cible de NEOCATE SYNEO concerne majoritairement les enfants de moins d'1 an, allergiques aux hydrolysats de protéines.

La prévalence des allergies aux protéines de lait de vache est estimée dans le monde entre 2 et 7,5%¹⁷ chez le nourrisson, avec une prévalence comprise entre 0,5 et 3%¹⁸ à un an dans les pays développés. Au 1^{er} janvier 2020, la France compte 672 918 enfants de moins d'un an²⁰, soit une estimation du nombre d'enfants allergiques au lait de vache de l'ordre de 20 000.

Environ 10 % des enfants allergiques aux protéines de lait de vache sont également allergiques aux hydrolysats de protéines²¹.

La population cible pouvant bénéficier de NEOCATE SYNEO (enfants de moins d'un an) serait de l'ordre de 2 000 enfants.

²⁰ INSEE, Bilan démographique 2020, 2021 <https://www.insee.fr/>

²¹ Koletzko S, Niggemann B, Arato A, et al. Diagnostic Approach and Management of Cow's-Milk Protein Allergy in Infants and Children: ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012;55(2):221-9

Annexes

Référence	Étude Chatchatee <i>et al.</i> Chatchatee P, Nowak-Wegrzyn A, Lange L, Benjaponpitak S, Chong KW, Sangsupawanich P, et al., PRESTO study team. Tolerance development in cow's-milk-allergic infants receiving amino-acid-based formula- a randomized controlled trial. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2021 Jul 2; S0091-6749(21)01053-8
Type de l'étude	Etude clinique contrôlée, randomisée, multicentrique, en double aveugle, avec recueil prospectif des données
Date et durée de l'étude	12 mois avec une période de suivi supplémentaire de 2 ans Période de recrutement du 7 août 2013 au 6 février 2017
Objectif de l'étude	Evaluer le développement de la tolérance au lait de vache et la sécurité de NEOCATE SYNEO (enrichi en symbiotique) par rapport à NEOCATE (contrôle, non enrichi).
Méthode	
Critères de sélection	<p>Les critères d'inclusion sont les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Nourrissons < 13 mois présentant une allergie aux protéines de vache Ig-E médiée confirmée – Sensibilisation aux protéines de lait de vache confirmée soit par : <ul style="list-style-type: none"> – La présence d'IgE sériques spécifiques aux protéines de lait de vache > 0,1kU/L – Et/ ou Prick test de lactosérum avec un diamètre ≥ 3 mm – Allergie aux protéines de lait de vache IgE médiée confirmée soit par : <ul style="list-style-type: none"> – Test de provocation orale ouvert ou en double aveugle contre placebo – Histoire clinique objective d'anaphylaxie suite ingestion isolée de protéine de lait de vache dans les 6 mois précédant l'entrée dans l'étude, diagnostic confirmé par deux médecins indépendants. – Consommation quotidienne de la formule d'acides aminés, fondée sur une dilution standard ou une quantité équivalente de poudre : 450 ml (0-8 mois), 350 ml (9-18 mois) et 250 ml (≥18 mois) <p>Les critères d'exclusion comprennent :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Nourrissons < 2 500 g à la naissance (<2250g dans les pays asiatiques) – Nourrissons < 37 semaines de gestation nécessitant une préparation pour prématuré à l'entrée dans l'étude – Nourrissons atteints de maladies graves concomitantes – Utilisation d'antihistaminiques dans les 4 jours précédant le Prick test et le test de provocation oral – Utilisation de bactéries probiotiques ou de boissons / suppléments / préparations contenant des probiotiques 4 semaines avant l'étude – Utilisation de corticostéroïdes systémiques, d'antibiotiques systémiques, d'antimycosiques systémiques 4 semaines avant l'étude
Cadre et lieu de l'étude	Etude multicentrique conduite au sein de 20 centres dans 6 pays : <ul style="list-style-type: none"> – Allemagne – Italie – Singapour – Thaïlande – Royaume-Uni – Etats-Unis
Produits étudiés	NEOCATE : formule d'acides aminés sans symbiotique NEOCATE SYNEO : formule d'acides aminés avec symbiotique, <ul style="list-style-type: none"> – Prébiotiques : oligofructose neutre dérivé de la chicorée et d'inuline à longue chaîne (scFOS/lcFOS), rapport 9 :1 – Probiotiques : Bifidobacterium breve M16-V
Critère de jugement principal	Proportion de sujets développant une tolérance aux protéines de lait de vache à 12 mois, évaluée par un test de provocation orale en double aveugle contrôlé par placebo.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	<ul style="list-style-type: none"> – tolérance à 24 et 36 mois ; – test cutané (<i>skin prick test</i>) ; – score de gravité de la dermatite atopique (SCORAD - <i>SCORing Atopic Dermatitis</i>) ; – symptômes cliniques liés à l'allergie aux protéines de lait de vache ; – caractéristiques du patients (poids, taille) ;

	– infections et prise de médicaments.
Taille de l'échantillon	<p>Taille de l'échantillon de l'étude calculée sur la base d'une amélioration de 50% de la proportion de sujets développant une tolérance dans le groupe Neocate syneo par rapport au groupe Neocate (75% contre 50%, respectivement).</p> <p>Un échantillon de 58 sujets par groupe était nécessaire pour détecter une différence dans la proportion de sujets qui développent une tolérance.</p>
Méthode de randomisation	<p>Randomisation effectuée lors de la visite de dépistage ou dès que le diagnostic de l'allergie aux protéines de lait de vache était confirmé, dans les 4 semaines suivant la visite de dépistage.</p> <p>Séquence de répartition aléatoire générée par Nutricia Research en utilisant la randomisation par blocs. La randomisation a été stratifiée en fonction du site de l'étude et de la taille de la papule suite au Prick test (0-5mm et \geq 6mm) à l'entrée. La stratification par site d'étude a été effectuée de manière qu'un nombre approximativement égal de sujets soit inclus dans chacun des deux groupes d'étude de chaque site.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p>Les analyses statistiques des paramètres primaires et secondaires ont été effectuées sur l'ensemble des sujets randomisés et les analyses de sécurité sur l'ensemble des sujets traités, les deux ensembles de données incluant tous les sujets ayant reçu le produit de l'étude. Toutes les procédures d'inférence statistique sont effectuées à un niveau de signification de 5 %.</p> <p>Le critère de jugement principal a été analysé à l'aide d'un modèle de régression logistique incluant le traitement, les facteurs de stratification, l'âge et la teneur en IgE à l'inclusion comme effets fixes.</p> <p>Les critères de jugement secondaires ordinaux ont été analysés à l'aide d'un modèle de régression logistique ordinaire (symptômes et changement de transit). Les critères secondaires continus ont été analysés à l'aide d'un modèle mixte à mesures répétées (microbiote et anthropométrie) ou d'un test de van Elteren (SCORAD) dans le cas où les hypothèses de distribution n'étaient pas satisfaites. Tous les modèles ont été corrigés pour les facteurs de stratification.</p> <p>Les événements indésirables ont été répertoriés dans des tableaux de fréquence en utilisant le System Organ Class et la terminologie MedDRA. Les médicaments utilisés ont été classifiés en fonction de la sous-catégorie des médicaments et analysés à l'aide du test du score de Miettinen et Nurminen.</p> <p>Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide de SAS (SAS Enterprise Guide version 4.3 ou supérieure) pour Windows (SAS Institute, Cary, France).</p>

Résultats

Nombre de sujets analysés	<p>Au total, 169 patients ont été randomisés dont :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 80 dans le groupe Neocate avec synbiotiques (Neocate syneo) ; – 89 dans le groupe Neocate. <p>Il y a eu 23 retraits précoces, 11 dans le groupe Neocate syneo (14%) (5 violations du protocole, 5 pertes de suivi et 1 retrait par le sujet) et 12 dans le groupe Neocate (13%) (2 violations du protocole, 4 pertes de suivi, 3 retraits par le sujet et 3 pour d'autres raisons).</p>
Durée du suivi	<p>Les patients ont utilisé les formules d'acides aminés pendant 12 mois, avec un suivi supplémentaire de 2 ans.</p>
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<p>Age moyen : 9,36 \pm 2,53 mois. Dans la population totale, 72 % des sujets étaient de sexe masculin, 49 % étaient Asiatiques et 44 % Caucasiens. Les données démographiques étaient similaires entre les groupes de traitement, sauf en Italie où les 5 sujets ont été randomisés pour Neocate.</p> <p>Chez 89 % des sujets, le diagnostic d'allergie aux protéines de lait de vache a été confirmé par un test de provocation orale et 11 % des sujets avaient des antécédents anaphylactiques.</p> <p>Les taux d'IgE spécifiques au départ étaient plus élevés, avec un écart-type plus grand, dans le groupe Neocate syneo que dans le groupe Neocate (28,7 \pm 121,7 vs 13,0 \pm 34,2 kU/L, respectivement).</p> <p>La majorité des nourrissons avait de l'eczéma (82 %) et les symptômes d'allergie les plus signalés étaient l'urticaire aiguë (39 %), suivis des symptômes respiratoires (par exemple, respiration sifflante : 11 %, dyspnée : 6 %, stridor : 6 %) et gastro-intestinaux (11 %).</p> <p>Dans les deux groupes, la plupart des sujets avaient déjà pris des hydrolysats poussés de protéines (56 %) ou une formule d'acides aminés (72 %) avant de participer à l'étude.</p> <p>La consommation quotidienne moyenne de produits étudiés était similaire dans les groupes.</p>

Résultats inhérents au critère de jugement principal	Il n'y a pas de différence statistiquement significative dans les proportions de sujets ayant développé une tolérance aux protéines de lait de vache (test de provocation oral négatif avec de la poudre de protéine de lait de vache) entre les 2 groupes.																
<table border="1" data-bbox="416 282 1447 488"> <thead> <tr> <th data-bbox="416 282 799 383">Proportion de sujets tolérants au lait de vache</th> <th data-bbox="799 282 967 383">NEOCATE SYNEO (n=71/80)</th> <th data-bbox="967 282 1134 383">NEOCATE (n=81/89)</th> <th colspan="3" data-bbox="1134 282 1447 383">Odds ratio (OR)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="416 383 799 488">A 12 mois, n (%) Critère de jugement principal</td> <td data-bbox="799 383 967 488">32 (45%)</td> <td data-bbox="967 383 1134 488">42 (52%)</td> <td colspan="3" data-bbox="1134 383 1447 488">OR=0,689, IC_{95%} [0,289-1,644], p=NS</td> </tr> </tbody> </table>	Proportion de sujets tolérants au lait de vache	NEOCATE SYNEO (n=71/80)	NEOCATE (n=81/89)	Odds ratio (OR)			A 12 mois, n (%) Critère de jugement principal	32 (45%)	42 (52%)	OR=0,689, IC _{95%} [0,289-1,644], p=NS			Si le test de provocation au lait frais était positif à 12 mois ou 24 mois, il était répété à 24 mois ou 36 mois, respectivement, pour évaluer la tolérance.				
Proportion de sujets tolérants au lait de vache	NEOCATE SYNEO (n=71/80)	NEOCATE (n=81/89)	Odds ratio (OR)														
A 12 mois, n (%) Critère de jugement principal	32 (45%)	42 (52%)	OR=0,689, IC _{95%} [0,289-1,644], p=NS														
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Tolérance à 24 mois																
<table border="1" data-bbox="416 656 1447 831"> <thead> <tr> <th data-bbox="416 656 799 757">Proportion de sujets tolérants au lait de vache</th> <th data-bbox="799 656 967 757">NEOCATE SYNEO (n=64/80)</th> <th data-bbox="967 656 1134 757">NEOCATE (n=71/89)</th> <th colspan="3" data-bbox="1134 656 1447 757">Odds ratio (OR)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="416 757 799 831">A 24 mois, n (%)</td> <td data-bbox="799 757 967 831">41 (64%)</td> <td data-bbox="967 757 1134 831">42 (59%)</td> <td colspan="3" data-bbox="1134 757 1447 831">OR=1,331, IC_{95%} [0,546-3,246], p=NS</td> </tr> </tbody> </table>	Proportion de sujets tolérants au lait de vache	NEOCATE SYNEO (n=64/80)	NEOCATE (n=71/89)	Odds ratio (OR)			A 24 mois, n (%)	41 (64%)	42 (59%)	OR=1,331, IC _{95%} [0,546-3,246], p=NS			Symptômes				
Proportion de sujets tolérants au lait de vache	NEOCATE SYNEO (n=64/80)	NEOCATE (n=71/89)	Odds ratio (OR)														
A 24 mois, n (%)	41 (64%)	42 (59%)	OR=1,331, IC _{95%} [0,546-3,246], p=NS														
Les symptômes cliniques ont diminué au fil du temps avec Neocate syneo et Neocate, sans différence entre les 2 groupes à 6 et 12 mois.																	
Anthropométrie																	
Les données anthropométriques ont montré que les Z-scores moyens de poids pour l'âge, de taille pour l'âge et de poids pour la taille étaient compris entre +0,5 et -0,5 sur 12 mois sans différence entre les 2 groupes.																	
Microbiote intestinal																	
Dans le groupe Neocate Syneo, les pourcentages moyens de bifidobactéries étaient significativement plus élevés à 6 et 12 mois par rapport à ceux du groupe Neocate (37,1% vs 6,5% ; p=0,001 et 23,9% vs 6,5% ; p=0,026). Les pourcentages moyens d'ER/CC (Eubacterium rectale/Clostridium coccoides) étaient significativement plus faibles dans le groupe Neocate Syneo que dans le groupe Neocate à 6 mois (14,6% vs 32,6% ; p=0,007) mais pas à 12 mois (21,2% vs 35,7% ; p=0,058).																	
Effets indésirables		NEOCATE SYNEO (n = 80) Nombre (%)	NEOCATE (n=89) Nombre (%)	Estimation (IC_{95%})	P-value												
	Tout événement indésirable	70 (88)	75 (84)	3% (-8%, 14%)	NS												
	Troubles gastro-intestinaux	20 (25)	20 (23)	3% (-10%, 16%)	NS												
	Infections et infestations²²	65 (81)	68 (76)	5% (-8%, 17%)	NS												
	Tout événement indésirable grave (hospitalisation)	11 (14)	21 (24)	-10% (-22%, 2%)	NS												
	Infections et infestations	7 (9)	18 (20)	-12% (-22%, -1%)	0,036												
Commentaires	Etude prospective, randomisée (par bloc), en aveugle (patients, soignants, investigateurs), construite en supériorité.																

²² Pour la catégorie « infections et infestations », il s'agit d'une catégorie prédéterminée dans le logiciel de remontée des effets indésirables. Ces deux termes sont regroupés dans le logiciel.

Les critères d'inclusion ne mentionnent pas l'allergie aux hydrolysats poussés de protéines (indication revendiquée par le demandeur).

Les groupes sont comparables, sauf pour le paramètre de répartition des sujets pour lequel un centre a eu ses 5 patients inclus dans le groupe NEOCATE SYNEO.

Les auteurs soulignent que chez les patients inclus dans l'étude (âgés d'environ 9 mois), la consommation de formule à base d'acides aminés (et donc de symbiotique) est réduite du fait de la diversification, pouvant rendre compte d'un effet clinique moindre.

NEOCATE SYNEO, 20 juillet 2021

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr