

AVIS

NUTRAMIGEN 3 LGG

Denrée alimentaire destinée à des fins
médicales spéciales pour nutrition orale

Modification des conditions d'inscription

**Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs
médicaux et des technologies de santé le 23 avril 2024**

Faisant suite à l'examen du 12 mars 2024, la CNEDiMTS a adopté un projet d'avis le 26 mars 2024.
Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 23 avril 2024. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 23 avril 2024.

Demandeur : RECKITT BENCKISER France (France)
Fabricant : MEAD JOHNSON NUTRITION (États-Unis)
NUTRAMIGEN 3 LGG, poudre en boîte de 400 g

L'essentiel

Indications retenues :	La prise en charge nutritionnelle en cas d'allergie avérée aux protéines de lait de vache, chez les enfants à partir de 1 an dans le cadre d'une alimentation diversifiée.
Service attendu (SA)	Suffisant
Comparateur(s) retenu(s)	Les autres hydrolysats poussés de protéines du lait de vache inscrits sous descriptions génériques sur la LPPR
Amélioration du Service attendu (ASA)	ASA de niveau V
Type d'inscription	Description générique « Mélange pour nutrition orale dont l'apport protéique est à base d'hydrolysate de protéine, à l'exclusion des produits exclusivement constitués d'acides aminés destinée aux enfants quel que soit l'âge, poudre à reconstituer en boîte de 400 g à 500 g, 15 rations de 200 ml reconstituées », inscrite sur la LPPR
Durée d'inscription	Jusqu'à la fin de prise en charge de la description générique
Données analysées	Données spécifiques : – Une étude bicentrique en crossover avec recueil prospectif des données dont l'objectif était d'évaluer le caractère hypoallergénique de NUTRAMIGEN LGG par rapport à NUTRAMIGEN dans la prise en charge de l'APLV chez 31 enfants avec un suivi de 7 jours ;

- Une étude monocentrique contrôlée et randomisée en ouvert dont l'objectif était d'évaluer si NUTRAMIGEN LGG peut influencer l'acquisition de la tolérance aux protéines de lait de vache par rapport à NUTRAMIGEN chez 55 patients avec une APLV, suivis pendant 12 mois ;
- Une étude monocentrique contrôlée et randomisée en ouvert dont l'objectif était d'évaluer si NUTRAMIGEN LGG peut influencer la survenue des manifestations allergiques par rapport à NUTRAMIGEN chez 193 enfants avec une APLV médiée par Ig E, suivis pendant 36 mois ;
- Une étude transversale (un jour donné) monocentrique comparative non randomisée et de recueil prospectif dont l'objectif était d'évaluer si NUTRAMIGEN LGG peut influencer l'incidence des troubles fonctionnels gastro-intestinaux par rapport à NUTRAMIGEN chez 220 enfants ayant eu de l'APLV au cours de leur enfance.

Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

- **Spécifications techniques**
- **Modalités de prescription et d'utilisation**

Celles définies sur la LPPR pour les hydrolysats poussés de protéines.

Celles définies sur la LPPR pour les hydrolysats poussés de protéines, à savoir :

La prise en charge est assurée en cas d'allergie avérée aux protéines du lait de vache, dont le diagnostic est posé dans un établissement de santé comportant une activité spécialisée dans le suivi de cette affection.

Ces produits ne sont pas spécifiques d'une classe d'âge, mais sont principalement destinés aux enfants de moins de dix-huit mois, pour une substitution nutritionnelle orale.

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

Sans objet.

Population cible

La population cible pouvant bénéficier de NUTRAMIGEN 3 LGG dans les indications retenues serait de 14 500 enfants par an.

Avis 2 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	4
1.1 Qualification de la demande	4
1.2 Modèles, références et conditionnement	4
1.3 Revendications du demandeur	4
2. Historique du remboursement	4
3. Caractéristiques du produit	5
3.1 Marquage CE	5
3.2 Description	5
3.3 Fonctions assurées	6
4. Service attendu (SA)	6
4.1 Intérêt du produit	6
4.2 Intérêt de sante publique	19
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	20
5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)	20
5.1 Spécifications techniques minimales	20
5.2 Modalités d'utilisation et de prescription	20
6. Amélioration du Service attendu (ASA)	20
6.1 Comparateur(s) retenu(s)	20
6.2 Niveau(x) d'ASA	21
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	21
8. Durée d'inscription proposée	21
9. Population cible	21
Annexes	23

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 – avril 2024

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

Demande de modification des conditions 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).

NUTRAMIGEN 3 LGG est inscrit sous description générique. La demande de modification des conditions d'inscription porte sur une inscription sous nom de marque avec une revalorisation du niveau d'ASA par rapport aux descriptions génériques.

1.2 Modèles, références et conditionnement

NUTRAMIGEN 3 LGG

Poudre, conditionnée en boîte de 400 g avec mesurette correspondant à 4,5 g de poudre lorsque remplie à ras.

1.3 Revendications du demandeur

1.3.1 Indication(s) revendiquée(s)

La demande de modification des conditions d'inscription concerne les indications suivantes :

« Pour la prise en charge nutritionnelle en cas d'allergie avérée aux protéines de lait de vache, à partir de 1 an dans le cadre d'une alimentation diversifiée. »

1.3.2 Comparateur(s) revendiqué(s)

Autres hydrolysats poussés de protéines du lait de vache inscrits sous descriptions génériques.

1.3.3 ASA revendiquée(s)

Amélioration du service attendu mineure (ASA IV).

2. Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR sous nom de marque.

Les mélanges dont l'apport protéique est à base d'hydrolysats de protéine, à l'exclusion des produits exclusivement constitués d'acides aminés, tels que les produits de la gamme NUTRAMIGEN LGG peuvent être inscrits sous descriptions génériques sur la LPPR s'ils sont conformes aux spécifications techniques.

L'indication et les spécifications techniques définies à la LPPR pour ces catégories de produits sont les suivantes :

« La prise en charge est assurée en cas d'allergie avérée aux protéines du lait de vache, dont le diagnostic est posé dans un établissement de santé comportant une activité spécialisée dans le suivi de cette affection.

Ces produits ne sont pas spécifiques d'une classe d'âge, mais sont principalement destinés aux enfants de moins de dix-huit mois, pour une substitution nutritionnelle orale.

Ils peuvent être présentés sous forme de poudre ou de mélange prêt à l'emploi. Pour être pris en charge, les produits doivent avoir une composition et un conditionnement répondant aux critères suivants :

- Valeur énergétique : 0,65 – 0,80 kcal/ml (bornes incluses).
- Protéines : 2,25 g/100 kcal < Apport < 3,5 g/100 kcal.
- La quantité de protéines immuno-réactives doit être inférieure à 1 % des substances azotées du mélange. **Des essais cliniques doivent avoir démontré que le mélange est toléré par au moins 90 %, des enfants ayant une allergie documentée aux protéines du lait de vache.**
- Lipides : 43 % < Apport < 50 % des AET du mélange. (...)
- Glucides : QSP 100 % des AET du mélange. (...)
- Conditionnement : boîte unitaire de 400 à 500 grammes pour les poudres à reconstituer 200-250 ml et 500 ml pour les produits prêts à l'emploi.

Cette ligne exclut les laits dits HA (hypoallergéniques). »

NUTRAMIGEN 3 LGG répond à ces spécifications techniques. Depuis 2017, il est inscrit sous le code LPPR 1168049 (code individuel : 6146348) correspondant au « mélange pour nutrition orale dont l'apport protéique est à base d'hydrolysate de protéine, à l'exclusion des produits exclusivement constitués d'acides aminés destinée aux enfants quel que soit l'âge, poudre à reconstituer en boîte de 400 g à 500 g, 15 rations de 200 ml reconstituées. »

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

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

NUTRAMIGEN 3 LGG répond aux dispositions du Règlement délégué (UE) 2013/609 et 2016/128 de la Commission européenne relative aux denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales (DADFMS). 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 26 juin 2017, 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

Les produits de la gamme NUTRAMIGEN LGG sont des DADFMS pour nutrition orale.

Il s'agit des mélanges à base d'hydrolysate poussé de protéines (caséine). Ils se présentent sous forme de poudre à reconstituer avec de l'eau.

Ces formules comportent un probiotique *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG). Elles sont sans lactose.

NUTRAMIGEN 3 LGG est destiné aux enfants à partir d'un an.

Composition nutritionnelle de NUTRAMIGEN 3 LGG

	100 g de poudre	100 ml de solution reconstituée à 13,5%
Valeur énergétique, kJ / kcal	2100 / 500	290 / 68
PROTEINES, g	11,5	1,55
Hydrolysât poussé de caséine		
GLUCIDES, g	57	7,7
dont sucres, g	26	3,5
LIPIDES, g	25	3,4
Acide linoléique, g	4	0,54
Acide α-linolénique, mg	330	45
Acide docosahexaénoïque, mg	115	15,5
Vitamine D, µg	12,5	1,7
Calcium, mg	750	101
Fer, mg	8	1,08
Sel, g	0,44	0,06
Lactobacillus Rhamnosus GG (LGG®)	100 x 10 ⁸ UFC par gramme (0,02%)	

UFC : unité(s) formant colonies

Reconstitution

Il est préconisé de reconstituer 1 mesurette (fournie avec la boîte) rase de 4,5 g de poudre de NUTRAMIGEN 3 LGG avec 30 ml d'eau. La formule doit être administrée immédiatement après sa préparation. Une fois l'alimentation commencée, la formule doit être utilisée dans l'heure qui suit et ne pas être conservée au réfrigérateur.

Conservation

Il est recommandé de conserver la boîte dans un endroit frais et sec. Après ouverture de la boîte, le contenu doit être utilisé sous 1 mois.

3.3 Fonctions assurées

NUTRAMIGEN 3 LGG est destiné à **couvrir les besoins nutritionnels** des enfants présentant une allergie aux protéines de lait de vache (APLV).

4. Service attendu (SA)

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 Données non spécifiques

Les éléments de preuve non spécifiques sont relatifs à NUTRAMIGEN qui est un mélange à base d'hydrolysats poussés de protéines (caséine) sans probiotique *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG). Il a une composition très similaire à NUTRAMIGEN 1 LGG en termes d'énergie, macronutriments, vitamines et minéraux.

Sept publications relatives à NUTRAMIGEN sont transmises par le demandeur :

- **Trois publications concernent des études réalisées hors indications revendiquées :**
 - **Rzehak et al., 2009¹ et Rzehak et al., 2011²** : cette étude ayant fait l'objet de 2 publications a été réalisée chez des enfants en bonne santé sans allergie aux protéines de lait de vache (APLV). Son objectif était de comparer les effets d'une supplémentation par des formules (hydrolysats partiels de lactosérum, hydrolysats poussés de lactosérum, hydrolysats poussés de caséine (NUTRAMIGEN) et formule standard de protéines de lait de vache) et l'allaitement maternel sur la croissance des enfants avec un antécédent familial d'allergie. Conformément aux principes d'évaluation de la commission³, cette étude ne correspondant pas à l'indication revendiquée n'a pas été retenue.
 - **Burks et al., 2008** : cette publication concerne 2 études. L'objectif de la 1^{ère} étude était d'évaluer les effets d'une nouvelle formule à base d'acides aminés (NUTRAMIGEN AA) par rapport à une formule à base d'hydrolysats poussés de protéine (NUTRAMIGEN LIPIL) sur la croissance et la tolérance chez des enfants en bonne santé sans APLV. L'objectif de la 2^{ème} étude était d'évaluer l'hypoallergénicité de NUTRAMIGEN AA, formule à base d'acides aminés chez des enfants avec APLV documentée. La 1^{ère} étude ne correspond pas à l'indication revendiquée et la 2^{ème} concerne une autre catégorie de produits qui sont des formules à base d'acides aminés n'ayant pas la même place dans la stratégie thérapeutique de la prise en charge de l'APLV. Par conséquent, cette publication n'a pas été retenue.
- **Trois publications relatives à des études monocentriques comparatives non randomisées sans hypothèse a priori et calcul du nombre de sujets nécessaires :**
 - **Savino et al., 2005⁴** : son objectif était d'évaluer l'adéquation nutritionnelle d'une formule à base d'hydrolysats de protéine de riz par rapport à une formule à base de soja ou une formule à base d'hydrolysats poussés de caséine (NUTRAMIGEN) et la croissance chez 58 enfants avec dermatite atopique et APLV à un suivi moyen de 17 mois.
 - **Caffarelli et al., 2002⁵** : son objectif était d'évaluer la tolérance et l'allergénicité de trois formules à base d'hydrolysats de protéines (hydrolysats partiels de lactosérum, hydrolysats poussés de caséine (NUTRAMIGEN), hydrolysats poussés de lactosérum) et d'une formule à base d'acides aminés chez 20 enfants avec une APLV de type IgE médiée (durée de suivi non renseignée).

¹ Rzehak P, Sausenthaler S, Koletzko S, Reinhardt D, von Berg A, Krämer U et al. Short- and long-term effects of feeding hydrolyzed protein infant formulas on growth at < or = 6 y of age: results from the German Infant Nutritional Intervention Study. Am J Clin Nutr. 2009 Jun;89(6):1846-56.

² Rzehak P, Sausenthaler S, Koletzko S, Reinhardt D, von Berg A, Krämer U et al. Long-term effects of hydrolyzed protein infant formulas on growth--extended follow-up to 10 y of age: results from the German Infant Nutritional Intervention (GINI) study. Am J Clin Nutr. 2011 Dec;94(6 Suppl):1803S-1807S.

³ HAS. Principes d'évaluation de la CNEDiMTS relatifs aux dispositifs médicaux à usage individuel en vue de leur accès au remboursement. 2019. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-11/principes_devaluation_de_la_cnedimts-v4-161117.pdf [consulté le 07/02/2024]

⁴ Savino F, Castagno E, Monti G, Serraino P, Peltran A, Oggero R et al. Z-score of weight for age of infants with atopic dermatitis and cow's milk allergy fed with a rice-hydrolysate formula during the first two years of life. Acta Paediatr Suppl. 2005 Oct;94(449):115-9.

⁵ Caffarelli C, Plebani A, Poiesi C, Petroccione T, Spattini A, Cavagni G. Determination of allergenicity to three cow's milk hydrolysates and an amino acid-derived formula in children with cow's milk allergy. Clin Exp Allergy. 2002 Jan;32(1):74-9.

- **Terheggen-Lagro et al., 2002⁶** : son objectif était d'évaluer la sécurité d'une formule à base d'hydrolysat poussé de caséine par rapport à une formule de référence NUTRAMIGEN chez 30 enfants avec une APLV de type IgE-médiée, suivis pendant 4 semaines.
- **Une publication relative à une étude bicentrique comparative et randomisée :**
 - **Agostoni et al., 2007⁷** : son objectif était d'évaluer l'influence sur la croissance des différentes formules (hydrolysat de protéine de riz, hydrolysat poussé de caséine (NUTRAMIGEN) et formule à base de soja) pendant la période de diversification alimentaire chez 108 enfants exclusivement allaités pendant les 4 premiers mois avec une APLV de type IgE médiée, suivis pendant 6 mois.

Aucune des 4 études ne permet de déterminer l'intérêt d'une supplémentation en probiotique. De plus, des études spécifiques à NUTRAMIGEN LGG qui ont une qualité méthodologique meilleure sont disponibles. Compte tenu de ces éléments, ces études ne sont pas retenues.

4.1.1.2 Données spécifiques

Les éléments de preuve spécifiques fournis par le demandeur reposent sur 11 publications :

Auteur et année	Type d'étude Nombre de patients Durée de suivi	Objectif	Retenue / non retenue	Raison
Muraro et al., 2012⁸	Étude bicentrique (1 centre en Italie et 1 centre aux Pays-Bas) en crossover et de recueil prospectif 31 patients analysés 7 jours de suivi	Évaluer le caractère hypoallergénique de NUTRAMIGEN LGG par rapport à NUTRAMIGEN dans la prise en charge de l'APLV	Retenue	
Berni-Canani et al., 2012⁹	ECR monocentrique (1 centre en Italie) en aveugle pour les investigateurs en charge des tests de provocation 55 patients analysés 12 mois de suivi	Évaluer si NUTRAMIGEN LGG peut affecter l'acquisition de la tolérance aux protéines de lait de vache par rapport à NUTRAMIGEN chez les patients avec APLV	Retenue	
Berni-Canani et al., 2017¹⁰	ECR monocentrique (1 centre en Italie) 193 patients analysés 36 mois de suivi	Évaluer si l'intervention diététique par l'administration de NUTRAMIGEN LGG peut influencer la survenue des manifestations allergiques par rapport à NUTRAMIGEN, chez des enfants avec une APLV médiée par Ig E	Retenue	

⁶ Terheggen-Lagro SW, Khouw IM, Schaafsma A, Wauters EA. Safety of a new extensively hydrolysed formula in children with cow's milk protein allergy: a double blind crossover study. BMC Pediatr. 2002 Oct 14;2:10.

⁷ Agostoni C, Fiocchi A, Riva E, Terracciano L, Sarratut T, Martelli A et al. Growth of infants with IgE-mediated cow's milk allergy fed different formulas in the complementary feeding period. Pediatr Allergy Immunol. 2007 Nov;18(7):599-606.

⁸ Muraro A, Hoekstra MO, Meijer Y, Lifschitz C, Wampler JL, Harris C et al. Extensively hydrolysed casein formula supplemented with Lactobacillus rhamnosus GG maintains hypoallergenic status: randomised double-blind, placebo-controlled crossover trial. BMJ Open. 2012 Mar 5;2(2):e000637.

⁹ Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G, Coruzzo A, Cosenza L, Leone L et al. Effect of Lactobacillus GG on tolerance acquisition in infants with cow's milk allergy: a randomized trial. J Allergy Clin Immunol. 2012 Feb;129(2):580-2, 582.e1-5.

¹⁰ Berni Canani R, Di Costanzo M, Bedogni G, Amoroso A, Cosenza L, Di Scala C et al. Extensively hydrolyzed casein formula containing Lactobacillus rhamnosus GG reduces the occurrence of other allergic manifestations in children with cow's milk allergy: 3-year randomized controlled trial. J Allergy Clin Immunol. 2017 Jun;139(6):1906-1913.e4.

Auteur et année	Type d'étude Nombre de patients Durée de suivi	Objectif	Retenue / non retenue	Raison
Nocerino et al., 2019¹¹	Étude monocentrique (1 centre en Italie) comparative non randomisée et de recueil prospectif 330 patients analysés Aucun suivi (remplissage d'un questionnaire un jour donné)	Évaluer si l'intervention diététique avec l'hydrolysat poussé de caséine supplémenté en LGG (NUTRAMIGEN LGG) peut influencer l'incidence des troubles fonctionnels gastro-intestinaux par rapport à NUTRAMIGEN chez des enfants ayant eu de l'APLV au cours de leur enfance.	Retenue	
Berni-Canani et al., 2013¹²	Étude multicentrique (3 centres en Italie) comparative et non randomisée 253 patients analysés 12 mois de suivi	Évaluer l'effet du choix de différentes interventions diététiques (hydrolysat poussé de caséine (NUTRAMIGEN ou NUTRIBEN), hydrolysat poussé de caséine enrichi en LGG (NUTRAMIGEN LGG), hydrolysat de protéines de riz, formule à base de soja et formule à base d'acides aminés) sur l'acquisition de la tolérance après 12 mois chez des enfants ayant une APLV	Non retenue	Étude non randomisée, formule choisie par le médecin et groupes non comparables (nombre de patients et plusieurs produits utilisés dans le même groupe). La formule à base d'acides aminés qui est un des comparateurs utilisés dans l'étude n'a pas la même place dans la stratégie thérapeutique dans la prise en charge de l'APLV. Disponibilité de l'ECR (NUTRAMIGEN vs NUTRAMIGEN LGG) évaluant la tolérance à 12 mois (Berni-Canani et al., 2012).
Nocerino et al., 2021¹³	Étude monocentrique (1 centre en Italie) comparative et non randomisée et de recueil prospectif 365 patients analysés 36 mois de suivi	Évaluer l'incidence des manifestations atopiques chez les enfants traités pour APLV de type IgE médiée avec différentes formules (hydrolysat poussé de caséine enrichi en LGG (NUTRAMIGEN LGG), hydrolysat poussé de lactosérum, hydrolysat de protéines de riz, formule à base de soja et formule à base d'acides aminés)	Non retenue	Étude non randomisée, formule choisie par le médecin et dénominations commerciales des produits utilisés non mentionnées. La formule à base d'acides aminés qui est un des comparateurs utilisés dans l'étude n'a pas la même place dans la stratégie

¹¹ Nocerino R, Di Costanzo M, Bedogni G, Cosenza L, Maddalena Y, Di Scala C, et al. Dietary Treatment with Extensively Hydrolyzed Casein Formula Containing the Probiotic Lactobacillus rhamnosus GG Prevents the Occurrence of Functional Gastrointestinal Disorders in Children with Cow's Milk Allergy. J Pediatr. 2019 Oct;213:137-142.e2.

¹² Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G, Frediani T, Lucarelli S, Cosenza L et al. Formula selection for management of children with cow's milk allergy influences the rate of acquisition of tolerance: a prospective multicenter study. J Pediatr. 2013 Sep;163(3):771-7.e1.

¹³ Nocerino R, Bedogni G, Carucci L, Cosenza L, Cozzolino T, Paparo L et al. The Impact of Formula Choice for the Management of Pediatric Cow's Milk Allergy on the Occurrence of Other Allergic Manifestations: The Atopic March Cohort Study. J Pediatr. 2021 May;232:183-191.e3.

Auteur et année	Type d'étude Nombre de patients Durée de suivi	Objectif	Retenue / non retenue	Raison
				thérapeutique dans la prise en charge de l'APLV. Disponibilité de l'ECR (NUTRAMIGEN vs NUTRAMIGEN LGG) évaluant l'incidence des manifestations allergiques chez des enfants avec une APLV médiée par Ig E à 36 mois (Berni-Canani et al., 2016).
Paparo et al., 2019¹⁴	ECR monocentrique (1 centre en Italie) 20 patients analysés 12 mois de suivi	Comparer le taux de déméthylation de l'ADN de FoxP3, des gènes cytokines et de l'expression des microARN avec NUTRAMIGEN LGG par rapport à une formule à base de soja chez des enfants avec APLV médiée par IgE	Non retenue	Évaluation des critères non cliniques ne permettant pas de conclure sur l'efficacité clinique de NUTRAMIGEN LGG
Baldassare et al., 2010¹⁵	ECR monocentrique (1 centre en Italie) en double aveugle 26 patients sous formules avec APLV 4 semaines de suivi	Déterminer si NUTRAMIGEN LGG offre des avantages thérapeutiques, évalués par le taux de calprotectine fécale et l'absence de sang occulte dans les selles, pour la guérison des enfants atteints de colite par APLV par rapport à NUTRAMIGEN	Non retenue	
Nermes et al., 2010¹⁶	ECR monocentrique (1 centre en Finlande) en double aveugle 37 patients analysés 3 mois de suivi	Évaluer l'impact de NUTRAMIGEN LGG sur la composition du microbiote cutané et intestinal, notamment du ratio Bifidobacterium et Clostridium et sur la maturation des réponses immunitaires humorales par rapport à NUTRAMIGEN chez des enfants avec une dermatite atopique	Non retenue	Évaluation des critères non cliniques ne permettant pas de conclure sur l'efficacité clinique de NUTRAMIGEN LGG Population d'étude : enfants ayant une dermatite atopique Étude réalisée hors indication revendiquée
Scalabrin et al., 2016¹⁷	ECR multicentrique (14 centres aux États-Unis) en double aveugle 101 patients analysés	Évaluer la croissance et le développement des événements allergiques spécifiques et infectieux ainsi que des événements indésirables graves à l'âge de 5 ans chez	Non retenue	Population d'étude : enfants en bonne santé n'ayant pas d'APLV

¹⁴ Paparo L, Nocerino R, Bruno C, Di Scala C, Cosenza L, Bedogni G et al. Randomized controlled trial on the influence of dietary intervention on epigenetic mechanisms in children with cow's milk allergy: the EPICMA study. Sci Rep. 2019 Feb 26;9(1):2828.

¹⁵ Baldassare ME, Laforgia N, Fanelli M, Laneve A, Grosso R, Lifschitz C. Lactobacillus GG improves recovery in infants with blood in the stools and presumptive allergic colitis compared with extensively hydrolyzed formula alone. J Pediatr. 2010 Mar;156(3):397-401.

¹⁶ Nermes N, Kantele JM, Atosuo TJ, Salminen S, Isolauri E. Interaction of orally administered Lactobacillus rhamnosus GG with skin and gut microbiota and humoral immunity in infants with atopic dermatitis. Clinical Et Experimental Allergy, 2010 ;41 :370-377.

¹⁷ Scalabrin D, Harris C, Johnston WH, Berseth CL. Long-term safety assessment in children who received hydrolyzed protein formulas with Lactobacillus rhamnosus GG: a 5-year follow-up. Eur J Pediatr. 2017 Feb;176(2):217-224.

Auteur et année	Type d'étude Nombre de patients Durée de suivi	Objectif	Retenue / non retenue	Raison
	5 ans de suivi	les enfants en bonne santé ayant reçu les formules à base d'hydrolysate (partiel et poussé) supplémentées en LGG jusqu'à l'âge de 1 an par rapport à NUTRAMIGEN		Étude réalisée hors indication revendiquée
Scalabrin et al., 2009 ¹⁸	Même étude 210 patients analysés 4 mois de suivi	Évaluer les effets sur la croissance et tolérance des formules à base d'hydrolysate de protéine (partiel et poussé) supplémentées en LGG par rapport à NUTRAMIGEN chez des enfants en bonne santé, nés à terme	Non retenue	

Au total, 4 études sont retenues.

Étude 1 : Muraro et al., 2012

Il s'agit d'une étude bicentrique (1 centre en Italie et 1 centre aux Pays-Bas) en crossover avec recueil prospectif des données.

L'objectif était d'évaluer le caractère hypoallergénique de NUTRAMIGEN LGG par rapport à NUTRAMIGEN dans la prise en charge de l'APLV.

Les principaux critères d'inclusion étaient : des enfants âgés jusqu'à 14 ans avec un diagnostic d'APLV confirmée, des manifestations allergiques contrôlées et ayant consommé NUTRAMIGEN dans la semaine suivant l'inclusion.

L'étude s'est déroulée en 3 étapes :

- 1^{ère} étape : un test d'épreuve de provocation orale en double aveugle versus placebo (TPODA) avec les produits NUTRAMIGEN LGG et NUTRAMIGEN, en cross over et randomisé pour l'ordre d'administration. En cas d'apparition de symptômes (cutanés, respiratoires et gastro-intestinaux) par rapport l'inclusion, le TPODA était considéré comme positif.
- 2^{ème} étape : une épreuve en ouvert avec NUTRAMIGEN LGG si le TPODA était négatif.
- 3^{ème} étape : une administration quotidienne de NUTRAMIGEN LGG sur 7 jours à domicile pour notamment détecter les faux négatifs si l'épreuve en ouvert était négative.

Elle prévoyait d'inclure 29 patients en posant l'hypothèse qu'au moins 90 % des enfants atteints d'APLV auraient un TPODA négatif.

Résultats

Entre avril 2003 et février 2004, 34 patients ont été inclus. L'analyse porte sur 31 patients ayant eu un diagnostic confirmé d'APLV.

Sur les 31 patients, 13 étaient âgés de moins d'1 an, 17 étaient âgés de 1 à 3 ans et 1 enfant de 11 ans. La prise moyenne journalière était de 546 ± 251 ml/jour pour les moins d'un an, 522 ± 132 ml/jour pour les enfants de 1 à 3 ans et 561 ml/jour pour l'enfant de 11 ans.

¹⁸ Scalabrin DM, Johnston WH, Hoffman DR, P'Pool VL, Harris CL, Mitmesser SH. Growth and tolerance of healthy term infants receiving hydrolyzed infant formulas supplemented with Lactobacillus rhamnosus GG: randomized, double-blind, controlled trial. Clin Pediatr (Phila). 2009 Sep;48(7):734-44.

Le TPODA et l'épreuve en ouvert à domicile avec NUTRAMIGEN LGG étaient négatifs chez l'ensemble des patients.

La principale limite de cette étude est sa durée de suivi très courte (7 jours).

Étude 2 : Berni-Canani et al., 2012

Il s'agit d'une étude monocentrique (1 centre en Italie) contrôlée et randomisée en ouvert, publiée sous forme de lettre à l'éditeur.

L'objectif était d'évaluer si NUTRAMIGEN LGG (hydrolysât poussé de caséine supplémenté en LGG) peut influencer l'acquisition de la tolérance aux protéines de lait de vache par rapport à NUTRAMIGEN chez les patients avec une APLV.

Les critères d'inclusion étaient des enfants âgés entre 1 et 12 mois avec forte suspicion d'APLV par au moins 2 des 3 spécialistes du centre.

Après 3 à 4 semaines sous la formule allouée, l'APLV médiée par IgE est confirmée par un TPODA¹⁹ (test de provocation orale en double aveugle contrôlé versus placebo). Si le test est négatif, le patient est exclu de l'étude.

Le critère de jugement principal était le taux d'acquisition de la tolérance aux protéines de lait de vache à 12 mois évalué par le TPODA.

Les critères de jugement secondaires étaient les réactions cutanées évaluées par :

- Un Prick test²⁰ chez les patients avec APLV médiée par IgE ;
- Un Patch test²¹ chez les patients avec APLV non médiée par IgE.

Il était prévu d'inclure 40 patients par groupe afin de prendre en compte les patients sortis de l'étude en cas d'APLV non confirmée et les perdus de vue. Il était attendu une différence de 50 % entre les proportions des patients ayant acquis une tolérance aux protéines de lait de vache à 12 mois dans les groupes NUTRAMIGEN LGG et NUTRAMIGEN (80 % vs 30 % respectivement) avec un risque α de 0,05 et une puissance de 97 %.

Résultats

Entre octobre 2008 et juin 2010, 80 patients ont été inclus. Parmi eux, 7 étaient perdus de vue avant le 1er TPODA pour confirmation de l'APLV et pour 18, l'APLV n'était pas confirmée.

Au total, 55 patients avaient continué l'étude après confirmation de l'APLV :

- NUTRAMIGEN : 28 patients ;
- NUTRAMIGEN LGG : 27 patients.

¹⁹ TPODA (test de provocation orale en double aveugle contrôlé versus placebo) : 2 tests sont réalisés avec une semaine d'intervalle avec du lait de vache frais et pasteurisé et NUTRAMIGEN. Toutes les 20 minutes, des doses croissantes de lait ou de formule sont administrées par voie orale. L'apparition des réactions générales, cutanées, gastro-intestinales et respiratoires ainsi que leur sévérité sont recueillies par 3 médecins du centre à l'aide de 9 items sur une échelle de 0 à 3 points (0, aucun ; 1, léger ; 2, modéré ; et 3, sévère). Le test est considéré comme positif si 2 des 3 spécialistes ont noté 1 item en niveau 3 ou au moins 2 items en niveau 2. Les patients étaient en observation pendant 2 heures. En l'absence de réaction dans les 24 heures, une dose de lait ou NUTRAMIGEN était administrée au domicile pendant 7 jours.

²⁰ Prick test : test cutané réalisé sur l'avant-bras et à l'aide d'une microlance avec du lait de vache frais. Des contrôles positif et négatif sont utilisés pour comparaison. La lecture du test a lieu après 15 minutes et consiste à mesurer le diamètre de l'induration et de la rougeur. Le test est considéré comme positif si le diamètre de l'induration est supérieur à 3 mm par rapport au témoin négatif dont le diamètre est nul.

²¹ Patch test : une goutte de lait de vache frais sous pansement mis sur le dos pendant 48 heures. Puis une lecture est faite 20 minutes et 24 heures après retrait du pansement. Le test est considéré comme positif si des réactions apparaissent.

Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les 2 groupes en termes d'âge, d'IMC (indice de masse corporelle), de type d'APLV, de période d'allaitement inférieure à 2 mois et de symptômes gastro-intestinaux, cutanés et respiratoires.

L'âge moyen était de 3,2 mois dans le groupe NUTRAMIGEN et de 3,9 mois dans le groupe NUTRAMIGEN LGG. L'APLV était médiée par Ig E chez 12 patients du groupe NUTRAMIGEN (43 %), et chez 9 patients du groupe NUTRAMIGEN LGG (33 %).

Critère de jugement principal

	NUTRAMIGEN n=28	NUTRAMIGEN LGG n=27	p-value
Proportion des patients ayant acquis la tolérance au lait de vache à 12 mois	53,6 % (15/28)	81,5 % (22/27)	Non renseignée

Parmi ces patients, 16 avaient acquis la tolérance dès 6 mois dans le groupe NUTRAMIGEN LGG et 6 dans le groupe NUTRAMIGEN.

Critères de jugement secondaires

À 12 mois de suivi, les proportions des patients ayant un prick test positif chez les patients avec APLV médiée par Ig E (9/12 vs 3/9) et un patch test positif chez les patients avec APLV non médiée Ig E (1/16 vs 0/18) n'étaient pas significativement différentes entre les groupes NUTRAMIGEN et NUTRAMIGEN LGG.

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

Les principales limites de cette étude sont :

- Son caractère monocentrique posant le problème de représentativité ;
- L'absence d'analyse statistique pour le critère de jugement principal. À noter que l'hypothèse principale prévoyait une différence de 50 % et les résultats rapportent une différence de 28 %.

Étude 3 : Berni-Canani et al., 2017

Il s'agit d'une étude monocentrique (1 centre en Italie) contrôlée et randomisée en ouvert.

L'objectif était d'évaluer si l'intervention diététique par l'administration de NUTRAMIGEN LGG peut influencer la survenue des manifestations allergiques par rapport à NUTRAMIGEN, chez des enfants avec une APLV médiée par Ig E.

Les critères d'inclusion étaient des enfants âgés entre 1 et 12 mois avec forte suspicion d'APLV.

Après 2 à 4 semaines sous la formule allouée, l'APLV médiée par IgE est confirmée par un TPODA²² (test de provocation orale en double aveugle contrôlé versus placebo). Si le test est négatif, le patient est exclu de l'étude.

Le critère de jugement principal était la survenue de toute manifestation allergique (eczéma atopique, urticaire allergique, asthme ou rhino-conjonctivite allergique) sur les 36 mois de suivi.

Les critères de jugement secondaires étaient :

²² TPODA (test de provocation orale en double aveugle contrôlé versus placebo) : 2 tests sont réalisés avec une semaine d'intervalle avec du lait de vache frais et pasteurisé et une formule à base d'acides aminés. Toutes les 20 minutes, des doses croissantes de lait ou de formule sont administrées par voie orale. L'apparition des réactions générales, cutanées, gastro-intestinales et respiratoires ainsi que leur sévérité sont recueillies par 3 médecins du centre à l'aide de 9 items sur une échelle de 0 à 3 points (0, aucun ; 1, léger ; 2, modéré ; et 3, sévère). Le test est considéré comme positif si 2 des 3 spécialistes ont noté 1 item en niveau 3 ou au moins 2 items en niveau 2. Les patients étaient en observation pendant 2 heures. En l'absence de réaction dans les 24 heures, une dose de lait ou formule à base d'acides aminés était administrée au domicile pendant 7 jours.

- L'acquisition de la tolérance au lait de vache à 12, 24 et 36 mois évaluée par un TPODA ;
- Les réactions cutanées avec le Prick test²⁰ ;
- La survenue de toute autre allergie alimentaire IgE-médiée seule ou en association avec des manifestations allergiques.

Il était prévu d'inclure 150 patients par groupe afin de prendre en compte les patients sortis de l'étude en cas d'APLV médiée par IgE non confirmée et les perdus de vue. Il était attendu une différence de 20 % de l'incidence de manifestation allergique à 36 mois entre les groupes NUTRAMIGEN LGG et NUTRAMIGEN avec un risque α de 0,05 et une puissance de 90 %.

Résultats

Entre octobre 2008 et juin 2014, 268 patients ont été inclus. Parmi eux, l'APLV n'était pas confirmée pour 48 patients.

Au total, 220 patients avaient continué l'étude après confirmation de l'APLV.

Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les 2 groupes en termes d'âge, de poids au moment du diagnostic, d'antécédent familial d'allergie, de période d'allaitement au moins de 2 mois, d'exposition au tabac et aux animaux de compagnie ainsi que de symptômes gastro-intestinaux, cutanés et respiratoires.

L'âge médian au moment du diagnostic d'APLV était de 5,0 mois (écart interquartile : 3,0 ; 8,0) dans les 2 groupes.

À 36 mois de suivi, 27 patients étaient perdus de vue : 15 dans le groupe NUTRAMIGEN et 12 dans le groupe NUTRAMIGEN LGG. Les analyses portent donc sur 193 patients :

- NUTRAMIGEN : 95 patients ;
- NUTRAMIGEN LGG : 98 patients.

Tous les patients avaient consommé au moins 80 % de la formule prescrite.

Critère de jugement principal

À 36 mois	NUTRAMIGEN LGG N= 98	NUTRAMIGEN N=95
Au moins 1 épisode allergique pendant l'étude, n (%)	23 (23,5)	44 (46,3)
– Total épisodes eczéma	15 (15,3)	26 (27,4)
– Total épisodes urticaire	8 (8,2)	20 (21,1)
– Total épisodes asthme	9 (9,2)	18 (18,9)
– Total épisodes rhino-conjonctivite	8 (8,2)	24 (25,3)

La différence de risque absolu (DRA) entre les 2 groupes était de - 0,23 (IC à 95% [-0,36 ; -0,10], $p < 0,01$) à 36 mois.

Des analyses de sensibilité en fonction de l'imputation des données manquantes avaient été réalisées dans 3 scénarii. L'imputation la plus défavorable était définie comme la survenue d'un épisode allergique. L'imputation la plus favorable était l'absence de la survenue d'épisode allergique. La DRA en fonction des scénarii était :

- 1^{er} scénario (scénario le plus défavorable pour les 2 groupes) : -0,22 (IC à 95% [-0,35 ; -0,09], $p < 0,001$)
- 2^{ème} scénario (scénario le plus défavorable pour NUTRAMIGEN et le plus favorable pour NUTRAMIGEN LGG) : -0,33 (IC à 95% [-0,45 ; -0,21], $p < 0,001$)
- 3^{ème} scénario (scénario le plus défavorable pour NUTRAMIGEN LGG et le plus favorable pour NUTRAMIGEN) : -0,08 (IC à 95% [-0,21 ; 0,04], $p = 0,5$)

Seul le 1^{er} scénario était prévu au protocole.

Critères de jugement secondaires

À 36 mois, la DRA d'acquisition de la tolérance entre les 2 groupes était de 0,27 (IC à 95% [0,11 ; 0,43], $p < 0,001$). Les analyses de sensibilité en fonction de l'imputation des données manquantes rapportent des résultats similaires pour le 1^{er} et le 2^{ème} scénario. Dans le 3^{ème} scénario, la DRA entre les 2 groupes n'est plus significative.

À 36 mois, la DRA de négativation du prick test entre les 2 groupes était de -0,27 (IC à 95% [-0,43 ; -0,11], $p < 0,001$).

La survenue d'autre allergie alimentaire concernait 33 % des patients dans le groupe NUTRAMIGEN LGG et de 39 % dans le groupe NUTRAMIGEN.

La survenue d'allergie alimentaire et de manifestation allergique pendant l'étude concernait 49 % des patients dans le groupe NUTRAMIGEN LGG et de 64 % dans le groupe NUTRAMIGEN.

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

Les principales limites de cette étude sont :

- *Son caractère monocentrique posant le problème de représentativité ;*
- *La méthode de randomisation n'est pas renseignée ;*
- *Le critère de jugement principal est peu pertinent en raison d'autres facteurs que la supplémentation en hydrolysats qui peuvent influencer ce critère ;*
- *La différence attendue de 20 % de l'incidence de manifestation allergique à 36 mois entre les groupes NUTRAMIGEN LGG et NUTRAMIGEN n'était pas justifiée.*

Étude 4 : Nocerino et al., 2019

Il s'agit d'une étude transversale (un jour donné) monocentrique (1 centre en Italie) comparative non randomisée et de recueil prospectif.

L'objectif était d'évaluer si l'intervention diététique avec l'hydrolysate poussé de caséine supplémenté en LGG (NUTRAMIGEN LGG) pouvait influencer l'incidence des troubles fonctionnels gastro-intestinaux par rapport à NUTRAMIGEN chez des enfants ayant eu de l'APLV au cours de leur enfance.

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- Enfants âgés de 4 à 6 ans avec un antécédent de diagnostic d'APLV confirmée avant l'âge d'un an par une épreuve orale en double aveugle (TPODA),
- Traités par NUTRAMIGEN LGG ou NUTRAMIGEN,
- Ayant eu des symptômes gastro-intestinaux lors du diagnostic de l'APLV,
- Ayant eu une tolérance orale acquise au lait de vache prouvée par une épreuve orale au moins 12 mois avant l'inclusion,
- Condition clinique stable, sans symptômes liés à l'APLV au moment de l'inclusion.

De plus, des enfants en bonne santé, appariés sur le sexe et l'âge sans antécédent de maladie allergique, ni de risque de maladie atopique venus au centre pour chirurgies minimales et vaccination avaient été inclus.

Le critère de jugement était l'incidence de troubles fonctionnels gastro-intestinaux (TFGI) évaluée par le questionnaire QPGS-RIII (Questionnaire on Pediatric Gastrointestinal Symptoms : Rome III version)²³ qui était rempli par les parents.

Il était prévu d'inclure 110 patients par groupe pour mettre en évidence une différence de 0,18 en termes d'incidence de TFGI entre les groupes NUTRAMIGEN LGG et NUTRAMIGEN, avec une incidence attendue de 0,26 et de 0,44 respectivement, un risque α de 0,05 et une puissance de 80 %.

Résultats

Entre février 2013 et juin 2018, 330 patients ont été inclus : 220 avec un antécédent d'APLV et 110 en bonne santé.

Les groupes étaient comparables en termes de sexe, d'âge, de voie d'accouchement, de risque familial d'allergie, d'exposition au tabac, d'exposition aux animaux, de type d'APLV et de symptômes d'APLV.

L'âge médian d'acquisition de la tolérance était significativement plus élevé dans le groupe NUTRAMIGEN par rapport au groupe NUTRAMIGEN LGG : 32 mois (IQ : 18 ; 38) vs 24 mois (IQ : 15 ; 34).

Au moment du remplissage du questionnaire, l'âge médian des enfants était de 59 mois (IQ : 54 ; 67) dans le groupe NUTRAMIGEN, 61 mois (IQ : 56 ; 66) dans le groupe NUTRAMIGEN LGG et 60 mois (IQ : 56 ; 64) dans le groupe de patients en bonne santé.

	Enfants avec antécédent d'APLV		Enfants sans antécédent d'APLV n=110
	NUTRAMIGEN n=110	NUTRAMIGEN LGG n=110	
Au moins un TFGI, n (%) [IC 95 %]	44 (40,0) [0,31 ; 0,50]	18 (16,4) [0,09 ; 0,23]	23 (20,9) [0,12 ; 0,29]
– Vomissements cycliques, n (%)	2 (1,8)	1 (0,9)	2 (1,8)
– Dyspepsie fonctionnelle, n (%)	14 (12,7)	4 (3,6)	4 (3,6)
– Syndrome du côlon irritable, n (%)	6 (5,5)	5 (4,5)	3 (2,7)
– Constipation, n (%)	18 (16,4)	7 (6,4)	11 (10,0)
– Douleur abdominale, n (%)	18 (16,4)	8 (7,3)	6 (5,5)
– Aérophagie, n (%)	8 (7,3)	7 (6,4)	6 (5,5)
– Incontinence fécale non rétentive, n (%)	2 (1,8)	1 (0,9)	2 (1,8)

La réduction du risque relatif entre NUTRAMIGEN et NUTRAMIGEN LGG était de -60% avec un intervalle de confiance à 95 % entre -79 % et -40 % ($p < 0,001$).

Des rapports des taux d'incidence des TFGI avaient été calculés pour évaluer leurs associations avec des facteurs prédictifs : l'âge au moment du diagnostic de l'APLV, le sexe, l'allaitement au moins de 2 mois, l'âge au moment de la diversification alimentaire et des antécédents familiaux de TFGI.

Les principales limites de cette étude sont :

- Son caractère monocentrique posant le problème de représentativité ;

²³ QPGS-RIII (Questionnaire on Pediatric Gastrointestinal Symptoms: Rome III version) : ce questionnaire permet de recueillir les troubles fonctionnels gastro-intestinaux suivants : vomissements cycliques, diarrhée fonctionnelle, dyspepsie fonctionnelle, syndrome de rumination, syndrome du côlon irritable, constipation, douleur abdominale, migraine abdominale, aérophagie et incontinence fécale non rétentive.

- L'absence de randomisation des patients, un biais de sélection ne peut donc être exclu ;
- La durée de traitement n'est pas précisée ;
- Le critère de jugement principal est peu pertinent en raison d'autres facteurs que la supplémentation en hydrolysats qui peuvent influencer ce critère ;
- La différence attendue de 18 % de l'incidence de TFGI entre les groupes NUTRAMIGEN LGG et NUTRAMIGEN n'était pas justifiée.

4.1.1.3 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Étude 1 : Muraro et al., 2012	Aucun événement indésirable grave n'avait été rapporté.
Étude 2 : Berni-Canani et al., 2012	Aucun événement indésirable n'avait été rapporté.
Étude 3 : Berni-Canani et al., 2017	Aucun événement indésirable lié à la consommation des formules n'avait été rapportée
Étude 4 : Nocerino et al., 2019	Il s'agit d'une étude transversale, réalisée un jour donné sans suivi sur une période. Les événements indésirables n'ont pas été recherchés.

Nutrivigilance

Sur la période entre 2018 et 2022, les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur rapportent :

- 4 événements en France soit un taux d'incidence de moins de 1 % ;
- 18 événements en Europe (nombre d'unités vendues non disponible).

Les principaux événements rapportés sont les diarrhées, les vomissements, les changements dans les selles, la sécheresse cutanée et l'inconfort.

4.1.1.4 Bilan des données

Au total, 4 études spécifiques aux produits de la gamme NUTRAMIGEN LGG sont disponibles.

L'étude de Muraro et al., (2012) rapporte que NUTRAMIGEN LGG est bien toléré pendant 7 jours chez 31 patients ayant de l'APLV. Cette étude répond donc à une des spécifications techniques nécessaires pour l'inscription sous descriptions génériques sur la LPPR des hydrolysats poussés de protéines.

L'étude de Berni-Canani et al., (2012) rapporte une proportion de patients ayant acquis la tolérance au lait de vache à 12 mois plus élevée dans le groupe NUTRAMIGEN LGG par rapport au groupe NUTRAMIGEN (81,5 % vs 53,6 % soit une différence de 28 % entre les 2 groupes). Néanmoins l'analyse statistique permettant de conclure sur une différence significative n'est pas rapportée. À noter que selon les hypothèses définies a priori une différence de 50 % était attendue entre les groupes.

L'étude de Berni-Canani et al., (2017) rapporte une proportion de patients ayant au moins un épisode allergique à 36 mois plus faible dans le groupe NUTRAMIGEN LGG par rapport au groupe NUTRAMIGEN (23,5 % vs 46,3 % soit une différence de risque absolu de - 0,23 (IC à 95% [-0,36 ; -0,10], p<0,01). Toutefois, ce critère est peu pertinent en raison d'autres facteurs qui peuvent influencer la survenue d'un épisode allergique. De plus, les analyses de sensibilité dans le scénario le plus défavorable pour NUTRAMIGEN LGG et le plus favorable pour NUTRAMIGEN (survenue d'un épisode allergique pour toutes les données manquantes du

groupe NUTRAMIGEN LGG) rapportent une diminution de la différence de risque absolu entre les 2 groupes à -0,08 (IC à 95% [-0,21 ; 0,04], $p = 0,5$) avec une perte de la significativité. Par ailleurs la période d'inclusion des patients de cette étude chevauche avec celle de l'étude de Berni-Canani et al., (2012). Étant donné que les 2 études ont été réalisées dans le même centre, les patients ayant une APLV médiée par Ig E inclus dans l'étude de 2012 peuvent également être inclus dans cette étude.

L'étude de Nocerino et al., (2019) rapporte une proportion de patients ayant au moins un trouble fonctionnel gastro-intestinal plus faible dans le groupe NUTRAMIGEN LGG par rapport au groupe NUTRAMIGEN (16,4 % vs 40,4 %). Néanmoins, ce critère est peu pertinent en raison d'autres facteurs qui peuvent influencer la survenue de trouble fonctionnel gastro-intestinal. Par ailleurs, l'absence de randomisation des patients n'exclut pas un biais de sélection.

Les 3 dernières études ont été réalisées dans un même centre italien, ce qui pose le problème de représentativité, un effet lié au centre ne peut pas être exclu.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement de l'allergie aux protéines de lait de vache (APLV) 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 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 hydrolysat 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, notamment²⁴.

Les hydrolysats poussés de protéines de riz constituent une alternative aux hydrolysats poussés de protéines d'origine animale. Les formules à base de soja peuvent également être utilisées à partir de 6 mois après vérification de leur bonne tolérance clinique notamment de l'allergie croisée avec les hydrolysats de protéines. Le lait maternel constitue également une alternative aux hydrolysats poussés de protéines chez l'enfant en bas âge.

Chez les enfants jusqu'à 10 ans, les hydrolysats poussés de protéines puis les formules à base d'acides aminés ou les régimes d'éviction 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 sévères, manifestées par des vomissements incoercibles et des diarrhées persistantes sous formules d'acides aminés.

²⁴ 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

Concernant la place des probiotiques, selon les recommandations récentes de l'ESPGHAN relatives au diagnostic, à la prise en charge et à la prévention de l'APLV²⁵, il n'existe pas suffisamment de preuves démontrant que l'ajout de pro, pré ou synbiotiques étudiés jusqu'à présent dans les formules à base d'hydrolysats poussés de protéine améliore leur efficacité thérapeutique.

Les preuves sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de pro, pré ou symbiotiques étudiés jusqu'à présent pour la prévention de l'APLV.

NUTRAMIGEN 3 LGG est indiqué en première intention dans le traitement des allergies aux protéines de lait de vache à partir d'un an.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Les recommandations positionnent les hydrolysats poussés de protéines tels que les produits de la gamme NUTRAMIGEN LGG en 1^{ère} ligne de traitement dans la prise en charge de l'APLV. Les données spécifiques à la gamme NUTRAMIGEN LGG disponibles rapportent une bonne tolérance des produits de la gamme NUTRAMIGEN LGG chez les patients atteints d'APLV permettant l'acquisition de la tolérance au lait de vache. Au vu de ces éléments, la Commission estime que NUTRAMIGEN 3 LGG a un intérêt thérapeutique dans la prise en charge de l'APLV.

4.2 Intérêt de sante publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

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 est susceptible d'entraîner un handicap et une dégradation de la qualité de vie. Elle peut dans certains cas engager le pronostic vital.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

La prévalence de l'allergie aux protéines de lait de vache est moins de 1 % chez les nourrissons et les enfants²⁵. 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 ans²⁶.

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 %^{26,27}.

4.2.3 Impact

NUTRAMIGEN 3 LGG répond à un besoin déjà couvert par les hydrolysats poussés de protéines inscrits sous descriptions génériques sur la LPPR.

²⁵ Vandenplas Y, Broekaert I, Domellöf M, Indrio F, Lapillonne A, Pienar C et al. An ESPGHAN position paper on the diagnosis, management and prevention of cow's milk allergy. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2023 Jul 26.

²⁶ 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):221-229.

²⁷ De Boissieu D, Ammar F, Dupont C. L'allergie aux hydrolysats de protéines. Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique. 2000;40(1):98-104.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu du caractère de gravité de l'allergie aux protéines de lait de vache et de la contribution des hydrolysats poussés de protéine comme NUTRAMIGEN 3 LGG au maintien ou à la restauration du bon état nutritionnel des patients, la commission considère que NUTRAMIGEN 3 LGG a un intérêt pour la santé publique.

4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service attendu (SA) est suffisant pour l'inscription de NUTRAMIGEN 3 LGG 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 la ligne générique intitulée « Mélange pour nutrition orale dont l'apport protéique est à base d'hydrolysate de protéine, à l'exclusion des produits exclusivement constitués d'acides aminés destinée aux enfants quel que soit l'âge, poudre à reconstituer en boîte de 400 g à 500 g, 15 rations de 200 ml reconstitués. » et retient les indications suivantes : la prise en charge nutritionnelle en cas d'allergie avérée aux protéines de lait de vache, chez les enfants à partir de 1 an dans le cadre d'une alimentation diversifiée.

5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

5.1 Spécifications techniques minimales

Celles définies sur la LPPR pour les hydrolysats poussés de protéines.

5.2 Modalités d'utilisation et de prescription

Celles définies sur la LPPR pour les hydrolysats poussés de protéines, à savoir :

La prise en charge est assurée en cas d'allergie avérée aux protéines du lait de vache, dont le diagnostic est posé dans un établissement de santé comportant une activité spécialisée dans le suivi de cette affection.

Ces produits ne sont pas spécifiques d'une classe d'âge, mais sont principalement destinés aux enfants de moins de dix-huit mois, pour une substitution nutritionnelle orale.

6. Amélioration du Service attendu (ASA)

6.1 Comparateur(s) retenu(s)

Les comparateurs retenus sont les autres hydrolysats poussés de protéines du lait de vache inscrits sous descriptions génériques sur la LPPR.

6.2 Niveau(x) d'ASA

Les recommandations de la société savante européenne relatives à la prise en charge de l'APLV considèrent que les preuves démontrant que l'ajout de probiotique dans les formules à base d'hydrolysats de protéines améliore leur efficacité thérapeutique sont insuffisantes.

Les études comparatives spécifiques fournies comportent des limites méthodologiques, notamment en raison de leur caractère monocentrique. L'acquisition plus rapide de la tolérance au lait de vache dans le groupe NUTRAMIGEN LGG n'est pas démontrée en l'absence d'analyse statistique sur ce critère. La survenue d'au moins un épisode allergique ainsi que l'incidence d'au moins un trouble gastro-intestinal ne sont pas des critères pertinents dans la mesure où d'autres facteurs peuvent influencer ces critères.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service attendu (ASA V) de NUTRAMIGEN 3 LGG par rapport aux autres hydrolysats poussés de protéines du lait de vache inscrits sous descriptions génériques sur la LPPR

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

Sans objet.

8. Durée d'inscription proposée

Jusqu'à la fin de prise en charge de la description générique correspondante.

9. Population cible

La population cible de NUTRAMIGEN 3 LGG représente le nombre de patients âgés à partir d'un an ayant une APLV susceptibles de bénéficier de NUTRAMIGEN 3 LGG.

L'estimation de la population cible, est habituellement réalisée en prenant en compte d'une part, les données épidémiologiques relatives aux pathologies visées par l'emploi de formules à base d'hydrolysats poussés de protéines de lait de vache et d'autre part, sa place dans la stratégie thérapeutique.

La prévalence de l'allergie aux protéines de lait de vache (APLV) est moins de 1 % chez les nourrissons et les enfants²⁵. Pour l'estimation de la population cible, la prévalence utilisée pour les enfants de 0 à 1 an est de 1 %. 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 %.

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 ans²⁶. Les prévalences de l'ALPV par tranche d'âge sont donc estimables de la manière suivante : 0,5 % dans la tranche d'âge]1 à 3 ans], 0,25 % dans la tranche d'âge]3 à 6 ans], 0,1 % dans la tranche d'âge]6 ans et plus].

Tableau explicatif des estimations effectuées :

Année de naissance	Age (ans)	Nombre naissance ²⁸	Prévalence APLV (%)	Nombre de patients atteints APLV	Allergie aux hydrolysats
2014	[9 ; 10[	818 565	0,1	819	82
2015	[8 ; 9[	798 948	0,1	799	80
2016	[7 ; 8[	783 640	0,1	784	78
2017	[6 ; 7[	769 553	0,1	770	77
2018	[5 ; 6[	758 590	0,25	1896	190
2019	[4 ; 5[	753 383	0,25	1883	188
2020	[3 ; 4[	735 196	0,25	1838	184
2021	[2 ; 3[	742 052	0,5	3710	371
2022	[1 ; 2[	725 997	0,5	3630	363
Totale		6 885 924		16129	1613

Selon l'hypothèse qu'à partir de 10 ans, la majorité des patients aurait acquis la tolérance au lait de vache et en retirant 1 613 patients également allergiques aux hydrolysats, la population cible allergique aux protéines de lait de vache et susceptible de bénéficier de NUTRAMIGEN 3 LGG est estimée à 14 516 patients.

La population cible pouvant bénéficier de NUTRAMIGEN 3 LGG dans les indications retenues serait de 14 500 enfants par an.

²⁸ Insee, statistiques de l'état civil réalisées fin 2023. [Consulté le 14/03/2024] : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/6024136>

Annexes

Annexe 1. Données cliniques

Référence	Étude 2 Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G, Coruzzo A, Cosenza L, Leone L et al. Effect of Lactobacillus GG on tolerance acquisition in infants with cow's milk allergy: a randomized trial. J Allergy Clin Immunol. 2012 Feb;129(2):580-2, 582.e1-5.
Type de l'étude	Étude contrôlée randomisée en ouvert
Date et durée de l'étude	Entre octobre 2008 et juin 2010
Objectif de l'étude	Évaluer si NUTRAMIGEN LGG (hydrolysât poussé de caséine supplémenté en LGG) peut influencer l'acquisition de la tolérance aux protéines de lait de vache par rapport à NUTRAMIGEN chez les patients avec APLV.
Méthode	
Critères de sélection	Critères d'inclusion : – Enfants âgés entre 1 et 12 mois – APLV fortement suspectée par au moins 2 des 3 spécialistes Après 3 à 4 semaines sous la formule allouée, l'APLV est confirmée par un TPODA²⁹ (test de provocation orale en double aveugle contrôlé versus placebo). Si le test est négatif, le patient sort de l'étude.
Cadre et lieu de l'étude	1 centre en Italie : centre de gastroentérologie et d'allergologie pédiatrique de l'université de Naples « Frederico II »
Produits étudiés	– NUTRAMIGEN (hydrolysât poussé de caséine) – NUTRAMIGEN LGG (hydrolysât poussé de caséine supplémenté en LGG)
Critère de jugement principal	Taux d'acquisition de la tolérance aux protéines de lait de vache à 12 mois évalué par le TPODA
Critère(s) de jugement secondaire(s)	– Prick test³⁰ chez les patients avec APLV médiée par IgE – Patch test³¹ chez les patients avec APLV non médiée par IgE
Taille de l'échantillon	Hypothèses : – $\alpha = 0,05$ – Puissance = 97 % – Proportion des patients ayant acquis une tolérance aux protéines de lait de vache à 12 mois avec NUTRAMIGEN LGG = 80 % – Proportion des patients ayant acquis une tolérance aux protéines de lait de vache à 12 mois avec NUTRAMIGEN = 30 % Nombre calculé de sujets nécessaires pour chaque groupe : 25 par groupe, augmenté à 40 pour prendre en compte les patients sortis de l'étude en cas d'APLV non confirmée et les perdus de vue. Nombre de patients inclus : 80 patients soit 40 par groupe
Méthode de randomisation	Randomisation par ordinateur Les investigateurs en charge des tests de provocation orale étaient masqués vis-à-vis de la formule utilisée.

²⁹ TPODA (test de provocation orale en double aveugle contrôlé versus placebo) : 2 tests sont réalisés avec une semaine d'intervalle avec du lait de vache frais et pasteurisé et NUTRAMIGEN. Toutes les 20 minutes, des doses croissantes de lait ou de formule sont administrées par voie orale. L'apparition des réactions générales, cutanées, gastro-intestinales et respiratoires ainsi que leur sévérité sont recueillies par 3 médecins du centre à l'aide de 9 items sur une échelle de 0 à 3 points (0, aucun ; 1, léger ; 2, modéré ; et 3, sévère). Le test est considéré comme positif si 2 des 3 spécialistes ont noté 1 item en niveau 3 ou au moins 2 items en niveau 2. Les patients étaient en observation pendant 2 heures. En l'absence de réaction dans les 24 heures, une dose de lait ou NUTRAMIGEN était administrée au domicile pendant 7 jours.

³⁰ Prick test : test cutané réalisé sur l'avant-bras et à l'aide d'une microlance avec du lait de vache frais. Des contrôles positif et négatif sont utilisés pour comparaison. La lecture du test a lieu après 15 minutes et consiste à mesurer le diamètre de l'induration et de la rougeur. Le test est considéré comme positif si le diamètre de l'induration est supérieur à 3 mm par rapport au témoin négatif dont le diamètre est nul.

³¹ Patch test : une goutte de lait de vache frais sous pansement mis sur le dos pendant 48 heures. Puis une lecture est faite 20 minutes et 24 heures après retrait du pansement. Le test est considéré comme positif si des réactions apparaissent.

Méthode d'analyse des résultats	– Analyse des variables catégorielles par test Khi-2 de Pearson et test exact de Fisher – Analyse des variables continues par le test d'équivalence des moyennes – Test bilatéral : p < 0,05 considéré comme significatif – Probabilité d'acquisition de la tolérance à 6 et 12 mois calculée par la courbe de Kaplan-Meier – Régression logistique binaire pour évaluer les variables pouvant influencer l'acquisition de la tolérance : sexe, âge, poids corporel au moment de la randomisation, allaitement, symptômes et mécanisme IgE-médié										
Résultats											
Nombre de sujets analysés	Parmi les 80 patients inclus, 7 sont perdus de vue avant le 1er TPODA pour confirmation de l'APLV et pour 18, l'APLV n'est pas confirmée Nombre de patients ayant continué l'étude après confirmation de l'APLV : 55 patients – NUTRAMIGEN : 28 patients – NUTRAMIGEN LGG : 27 patients										
Durée du suivi	12 mois (visites intermédiaires à 1 mois et 6 mois) 0 perdu de vue après confirmation de l'APLV										
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Les groupes sont comparables à l'inclusion.										
		NUTRAMIGEN n=28	NUTRAMIGEN LGG n=27								
	Sexe masculin – n (%)	21 (75,0)	16 (59,3)								
	Age, mois – [IC à 95%]	3,2 [2,1 ; 4,3]	3,9 [2,5 ; 5,2]								
	Poids corporel (kg) – [IC à 95%]	5,7 [5,1 ; 6,4]	5,8 [4,9 ; 6,7]								
	APLV IgE-médiée – n (%)	12 (42,9)	9 (33,3)								
	Allaitement au sein – n (%)	23 (82,1)	22 (81,5)								
	– Allaitement au sein < 2 mois	20 (71,4)	21 (77,7)								
	Symptômes gastro-intestinaux – n (%)	17 (60,7)	19 (70,4)								
	– Vomissements	12 (42,9)	7 (25,9)								
	– Diarrhées	5 (17,9)	11 (40,7)								
Symptômes cutanés – n (%)	12 (42,9)	12 (44,4)									
	– Dermatite atopique	12 (42,9)	8 (29,6)								
	– Urticaire	1 (3,6)	4 (14,8)								
	Symptômes respiratoires – n (%)	6 (21,4)	4 (14,8)								
Résultats inhérents au critère de jugement principal	<table><tr><td></td><td>NUTRAMIGEN n=28</td><td>NUTRAMIGEN LGG n=27</td><td>p-value</td></tr><tr><td>Proportion des patients ayant acquis la tolérance au lait de vache à 12 mois</td><td>53,6 % (15/28)</td><td>81,5 % (22/27)</td><td>Non renseignée</td></tr></table> Parmi ces patients, 16 avaient acquis la tolérance dès 6 mois dans le groupe NUTRAMIGEN LGG et 6 dans le groupe NUTRAMIGEN.				NUTRAMIGEN n=28	NUTRAMIGEN LGG n=27	p-value	Proportion des patients ayant acquis la tolérance au lait de vache à 12 mois	53,6 % (15/28)	81,5 % (22/27)	Non renseignée
	NUTRAMIGEN n=28	NUTRAMIGEN LGG n=27	p-value								
Proportion des patients ayant acquis la tolérance au lait de vache à 12 mois	53,6 % (15/28)	81,5 % (22/27)	Non renseignée								
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Prick test : APLV médiée par IgE (n=21/55) <table><tr><td>Proportion des patients ayant un Prick test positif</td><td>NUTRAMIGEN n=12</td><td>NUTRAMIGEN LGG n=9</td><td>p-value</td></tr><tr><td>À 1 mois</td><td>100 % (12/12)</td><td>77,8 % (7/9)</td><td>NS</td></tr></table>			Proportion des patients ayant un Prick test positif	NUTRAMIGEN n=12	NUTRAMIGEN LGG n=9	p-value	À 1 mois	100 % (12/12)	77,8 % (7/9)	NS
Proportion des patients ayant un Prick test positif	NUTRAMIGEN n=12	NUTRAMIGEN LGG n=9	p-value								
À 1 mois	100 % (12/12)	77,8 % (7/9)	NS								

À 6 mois	100 % (12/12)	85,7 % (6/7)
À 12 mois	75,0 % (9/12)	50,0 % (3/6)

Patch test : APLV non médiée par IgE (n=34/55)

Proportion des patients ayant un Patch test positif	NUTRAMIGEN n=16	NUTRAMIGEN LGG n=18	p-value
À 1 mois	62,5 % (10/16)	55,6 % (10/18)	NS
À 6 mois	60,0 % (6/10)	20,0 % (2/10)	
À 12 mois	16,7 % (1/6)	0 % (0/1)	

Courbe de Kaplan-Meir selon le mécanisme de l'APLV : à 12 mois, la probabilité de persistance de l'APLV est plus élevée dans le groupe NUTRAMIGEN (valeurs chiffrées non rapportées)

Variables pouvant influencer l'acquisition de la tolérance :

- Positivement : présence de symptômes gastro-intestinaux (OR =28,4 ; IC à 95% [1,39 ; 578,88], p=0,03)
- Négativement : existence d'un mécanisme IgE-médié de l'APLV (OR=0,11 ; IC à 95% [0,01 ; 0,68], p=0,01).

Effets indésirables	Aucun événement indésirable n'est rapporté
---------------------	--

Référence	Étude 3 Berni Canani R, Di Costanzo M, Bedogni G, Amoroso A, Cosenza L, Di Scala C et al. Extensively hydrolyzed casein formula containing Lactobacillus rhamnosus GG reduces the occurrence of other allergic manifestations in children with cow's milk allergy: 3-year randomized controlled trial. J Allergy Clin Immunol. 2017 Jun;139(6):1906-1913.e4.
Type de l'étude	Étude contrôlée randomisée en ouvert
Date et durée de l'étude	Entre octobre 2008 et décembre 2014
Objectif de l'étude	Évaluer si l'intervention diététique par l'administration de NUTRAMIGEN LGG peut influencer la survenue des manifestations allergiques par rapport à NUTRAMIGEN, chez des enfants avec une APLV médiée par Ig E
Méthode	
Critères de sélection	Critères d'inclusion : – Enfants âgés entre 1 et 12 mois – APLV médiée par IgE fortement suspectée Après 2 à 4 semaines sous la formule allouée, l'APLV médiée par IgE est confirmée par un TPODA³² (test de provocation orale en double aveugle contrôlé versus placebo). Si le test est négatif, le patient sort de l'étude.
Cadre et lieu de l'étude	1 centre en Italie : centre de gastroentérologie et d'allergologie pédiatrique de l'université de Naples « Federico II »
Produits étudiés	– NUTRAMIGEN (hydrolysate poussé de caséine) – NUTRAMIGEN LGG (hydrolysate poussé de caséine supplémenté en LGG)
Critère de jugement principal	Survenue de toute manifestation allergique (eczéma atopique, urticaire allergique, asthme ou rhino-conjonctivite allergique) sur les 36 mois de suivi sur examen clinique des patients à 12, 24 et 36 mois et toute visite non programmée lorsque le pédiatre de famille notait un symptôme allergique.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	– Acquisition de la tolérance au lait de vache à 12, 24 et 36 mois évaluée par un TPODA – Prick test³⁰ – Survenue de toute autre allergie alimentaire IgE-médiée seule ou en association avec des manifestations allergiques
Taille de l'échantillon	Hypothèses : – $\alpha = 0,05$ – Puissance = 90 % – Différence de l'incidence de manifestation allergique entre les 2 groupes : 20 % – Nombre de perdus de vue estimé : 10 % Nombre calculé de sujets nécessaires pour chaque groupe : 110 par groupe, augmenté à 150 pour prendre en compte les patients sortis de l'étude en cas d'APLV médiée par IgE non confirmée. Nombre de patients inclus : 268 patients soit 131 et 137 par groupe
Méthode de randomisation	Non renseignée Les investigateurs en charge des tests de provocation orale et de l'examen clinique étaient masqués vis-à-vis de la formule utilisée.
Méthode d'analyse des résultats	– Analyse du critère principal à l'aide d'un modèle de régression binomiale : calcul de la différence des risques absolus (DRA) de survenue d'au moins d'une manifestation allergique avec les IC à 95% et calcul du nombre nécessaires de patients à traiter (NNT) pour éviter au moins une manifestation allergique. – Recherche des covariables pouvant influencer la DRA : sexe, naissance à terme, accouchement par césarienne, allaitement pendant au moins 2 mois, risque familial d'allergie, exposition au tabac, mère fumeuse pendant la grossesse et exposition à des animaux de compagnie.

³² TPODA (test de provocation orale en double aveugle contrôlé versus placebo) : 2 tests sont réalisés avec une semaine d'intervalle avec du lait de vache frais et pasteurisé et une formule à base d'acides aminés. Toutes les 20 minutes, des doses croissantes de lait ou de formule sont administrées par voie orale. L'apparition des réactions générales, cutanées, gastro-intestinales et respiratoires ainsi que leur sévérité sont recueillies par 3 médecins du centre à l'aide de 9 items sur une échelle de 0 à 3 points (0, aucun ; 1, léger ; 2, modéré ; et 3, sévère). Le test est considéré comme positif si 2 des 3 spécialistes ont noté 1 item en niveau 3 ou au moins 2 items en niveau 2. Les patients étaient en observation pendant 2 heures. En l'absence de réaction dans les 24 heures, une dose de lait ou formule à base d'acides aminés était administrée au domicile pendant 7 jours.

- Analyse du critère secondaire à l'aide d'un modèle de régression binomiale pour mesures répétées : calcul de la DRA d'acquisition de la tolérance
- Des analyses de sensibilité étaient effectuées selon 3 scénarii d'imputation des données manquantes :
 - 1) scénario le plus défavorable pour les 2 groupes (prévue au protocole) ;
 - 2) scénario le plus favorable pour le groupe NUTRAMIGEN LGG et le plus défavorable pour NUTRAMIGEN (analyse post hoc) ;
 - 3) scénario le plus défavorable pour le groupe NUTRAMIGEN LGG et le plus favorable pour NUTRAMIGEN (analyse post hoc).
- Le scénario le plus défavorable était défini comme « la survenue d'une manifestation allergique » pour le critère principal et « l'absence de tolérance » pour le critère secondaire.

Résultats

Nombre de sujets analysés	Parmi les 268 patients inclus, l'APLV n'est pas confirmée pour 48 patients. Nombre de patients ayant continué l'étude après confirmation de l'APLV : 220 patients (110 par groupe) Nombre de patients ayant terminé l'étude : 193 patients – NUTRAMIGEN : 95 patients – NUTRAMIGEN LGG : 98 patients		
Durée du suivi	36 mois (visites intermédiaires à 12 mois et 24 mois) 27 perdus de vue : – NUTRAMIGEN : 15 patients – NUTRAMIGEN LGG : 12 patients		
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Les groupes sont comparables à l'inclusion.		
		NUTRAMIGEN LGG N= 110	NUTRAMIGEN N=110
	Garçons, n (%)	72 (65,5)	75 (68,2)
	Accouchement par césarienne, n (%)	66 (60,0)	69 (62,7)
	Né à terme, n (%)	98 (89,1)	101 (91,8)
	Poids à la naissance (kg), Médiane (IQ)	3,2 (2,9 ; 3,5)	3,4 (3,0 ; 3,7)
	Allaitement ≥ 2 mois, n (%)	77 (70,0)	84 (76,4)
	Risque familial d'allergie, n (%)	75 (68,2)	79 (71,8)
	Exposition passive au tabac, n (%)	38 (34,5)	39 (35,5)
	Mère fumeuse pendant la grossesse, n (%)	35 (31,8)	41 (37,3)
	Exposition aux animaux, n (%)	18 (16,4)	13 (11,8)
	Age au diagnostic APLV (mois) – Médiane (IQ)	5 (3,0 ; 8,0)	5,0 (3,0 ; 8,0)
	Poids au diagnostic APLV (kg), Médiane (IQ)	7,4 (6,1 ; 8,7)	7,5 (6,1 ; 8,6)
	Prick Test positif lait de vache frais, n (%)	110 (100)	110 (100)
	Prick Test positif α-lactalbumine, n (%)	94 (85,5)	96 (87,3)
	Prick Test positif β-lactoglobuline, n (%)	70 (63,6)	60 (54,5)
	Prick Test positif caséine, n (%)	51 (46,4)	49 (44,5)
	Symptômes APLV gastro-intestinaux, n (%)	65 (59,1)	61 (55,5)
	Symptômes APLV cutanés, n (%)	73 (66,4)	75 (68,2)
	Symptômes APLV respiratoires, n (%)	14 (12,7)	17 (15,5)

Résultats inhérents au critère de jugement principal

Différence de risque absolu (DRA) entre les 2 groupes = - 0,23 (IC à 95% [-0,36 ; -0,10], p<0,01)

	NUTRAMIGEN LGG N= 98	NUTRAMIGEN N=95
Au moins 1 épisode allergique pendant l'étude, n (%)	23 (23,5)	44 (46,3)
– Total épisodes eczéma	15 (15,3)	26 (27,4)
– Total épisodes urticaire	8 (8,2)	20 (21,1)
– Total épisodes asthme	9 (9,2)	18 (18,9)
– Total épisodes rhino-conjonctivite	8 (8,2)	24 (25,3)

Par rapport à NUTRAMIGEN, il est nécessaire de traiter 4 patients (IC à 95% [3,00 ; 10]) avec NUTRAMIGEN LGG pour éviter au moins une manifestation allergique à 36 mois.

Analyses de sensibilité en fonction de l'imputation des données manquantes :

- Scénario 1) DRA à 36 mois (pire pour les 2) : -0,22 (IC à 95% [-0,35 ; -0,09], p < 0,001)
- Scénario 2) DRA à 36 mois (pire pour NUTRAMIGEN) : -0,33 (IC à 95% [-0,45 ; -0,21], p < 0,001)
- Scénario 3) DRA à 36 mois (pire pour NUTRAMIGEN LGG) : -0,08 (IC à 95% [-0,21 ; 0,04], p = 0,5)

L'effet des covariables sur l'incidence de manifestation allergique est de moins de 2 % en valeur absolue et de moins de 10 % en valeur absolue.

Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)

Acquisition de la tolérance

- DRA à 12 mois : 0,20 (IC à 95% [0,05 ; 0,35], p < 0,01)
- DRA à 24 mois : 0,24 (IC à 95% [0,08 ; 0,41], p < 0,01)
- DRA à 36 mois : 0,27 (IC à 95% [0,11 ; 0,43], p < 0,001)

Analyses de sensibilité en fonction de l'imputation des données manquantes :

- Résultats du scénario 1) = pire pour les deux
- DRA à 12 mois : 0,15 (IC à 95% [0,00 ; 0,31], p = NS)
- DRA à 24 mois : 0,20 (IC à 95% [0,05 ; 0,35], p < 0,01)
- DRA à 36 mois : 0,23 (IC à 95% [0,09 ; 0,37], p < 0,001)
- Résultats du scénario 2) = pire pour NUTRAMIGEN
- DRA à 12 mois : 0,29 (IC à 95% [0,015 ; 0,43], p < 0,001)
- DRA à 24 mois : 0,34 (IC à 95% [0,18 ; 0,49], p < 0,001)
- DRA à 36 mois : 0,36 (IC à 95% [0,22 ; 0,51], p < 0,001)
- Résultats pour le scénario 3) = pire pour NUTRAMIGEN LGG
- DRA à 12 mois : 0,05 (IC à 95% [-0,11 ; 0,20], p = NS)
- DRA à 24 mois : 0,09 (IC à 95% [-0,07 ; 0,25], p = NS)
- DRA à 36 mois : 0,12 (IC à 95% [-0,03 ; 0,27], p = NS)

Négativisation des Prick Test

- DRA à 12 mois : -0,22 (IC à 95% [-0,37 ; -0,07], p < 0,001)
- DRA à 24 mois : -0,25 (IC à 95% [-0,42 ; -0,09], p < 0,001)
- DRA à 36 mois : -0,27 (IC à 95% [-0,43 ; -0,11], p < 0,001)

	NUTRAMIGEN LGG N= 98	NUTRAMIGEN N=95
Survenue d'autre allergie alimentaire, n (%)	32 (32,7)	37 (38,9)
Survenue d'allergie alimentaire et manifestation allergique pendant l'étude, n (%)	48 (49,0)	61 (64,2)

Effets indésirables

Aucun événement indésirable lié à la consommation des formules n'a été rapportée

NUTRAMIGEN 3 LGG, 23 avril 2024

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