

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 21 mars 2019

## **AVIS**

### **de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail**

**relatif à une demande d'évaluation des justificatifs relatifs à deux préparations à base de protéines de riz hydrolysées, sans lactose, épaissies avec de la farine de graines de caroube et de l'amidon de maïs, présentées comme denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales (DADFMS) pour répondre aux besoins nutritionnels des nourrissons et des enfants de la naissance jusqu'à l'âge de 3 ans nécessitant la prise en charge nutritionnelle de l'allergie aux protéines de lait de vache (APLV) et des régurgitations**

---

*L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.*

*L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.*

*Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.*

*Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).*

*Ses avis sont publiés sur son site internet.*

---

L'Anses a été saisie le 4 avril 2017 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) pour la réalisation de l'expertise intitulée : « Demande d'évaluation des justificatifs relatifs à deux préparations à base de protéines de riz hydrolysées, sans lactose, épaissies avec de la farine de graines de caroube et de l'amidon de maïs présentées comme denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales (DADFMS) pour répondre aux besoins nutritionnels des nourrissons et des enfants de la naissance jusqu'à l'âge de 3 ans nécessitant la prise en charge nutritionnelle de l'allergie aux protéines de lait de vache (APLV) et des régurgitations. »

#### **1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE**

La demande porte sur deux produits correspondant à une préparation pour les nourrissons de la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois (produit n°1) et à une préparation pour nourrissons et enfants à partir de 6 mois et jusqu'à l'âge de 36 mois (produit n°2) dans le cadre de la prise en charge nutritionnelle des régurgitations survenant dans un contexte d'APLV.

Pour la prise en charge des régurgitations du nourrisson, de nombreuses sociétés savantes recommandent, si les mesures hygiénodététiques n'ont pas eu d'influence, l'ajout d'un épaississant dans les biberons de préparations infantiles avant d'envisager un traitement médicamenteux du reflux gastro-œsophagien (RGO). Les enfants souffrant de RGO pathologique présentent des régurgitations fréquentes, associées à des pleurs et une irritabilité.

Lorsque le RGO n'est pas pathologique, les symptômes du RGO tendent à disparaître spontanément avec l'âge et notamment avec le passage en position verticale (c'est-à-dire assise). La gamme proposée dans le cadre de cette demande se place dans le cadre des régurgitations simples ou d'un RGO pathologique en complément de la prise en charge médicamenteuse.

Les produits sont soumis aux dispositions réglementaires du décret 91-827 du 29 août 1991 relatif aux aliments destinés à une alimentation particulière, de l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales et du règlement (UE) n°609/2013 du 12 juin 2013 concernant notamment les DADFMS.

Le produit n°1, destiné aux nourrissons de la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois, appartient à la catégorie des « aliments complets du point de vue nutritionnel qui, avec une composition adaptée pour répondre aux besoins propres à une pathologie, un trouble ou une maladie, s'ils sont utilisés conformément aux instructions des fabricants, peuvent constituer la seule source d'alimentation des personnes auxquelles ils sont destinés », conformément au paragraphe 3b de l'arrêté du 20 septembre 2000.

Le produit n°2, destiné aux nourrissons à partir de 6 mois et aux enfants jusqu'à l'âge de 36 mois, appartient à la catégorie des « aliments incomplets du point de vue nutritionnel qui, avec une composition normale ou adaptée pour répondre aux besoins propres à une pathologie, un trouble ou une maladie, ne peuvent pas constituer la seule source d'alimentation », conformément au paragraphe 3c de l'arrêté du 20 septembre 2000.

Ces produits peuvent aussi être utilisés pour remplacer une partie du régime alimentaire du patient ou servir de complément, conformément à l'arrêté du 20 septembre 2000.

## **2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE**

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (mai 2003) ».

L'expertise relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisé (CES) « Nutrition humaine ». Son travail a débuté par la présentation et la discussion de rapports initiaux rédigés par deux rapporteurs du CES lors de la séance du 8 novembre 2018. Il s'est achevé par l'adoption des conclusions par le CES, réuni les 6 et 7 février 2019.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'Anses ([www.anses.fr](http://www.anses.fr)).

## **3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES**

### **3.1. Description des produits**

- Forme

Chacun des produits se présente sous la forme d'une poudre à base de protéines de riz partiellement hydrolysées, contenant des épaississants : la farine de caroube et l'amidon de maïs.

- Conditionnement

Chaque produit est conditionné en boîte de 800 g, accompagnée d'une cuillère doseuse.

- Mode de consommation

Le pétitionnaire propose pour chaque produit les doses et les conseils de préparation du biberon en fonction de l'âge et du poids de l'enfant, ainsi que le nombre de biberons par jour. Le pétitionnaire précise également qu'un avis médical peut s'avérer nécessaire pour adapter les apports nutritionnels aux besoins spécifiques du nourrisson et des enfants de moins de 36 mois.

- Indication revendiquée

Le pétitionnaire présente son produit en substitution des préparations pour nourrissons et enfants de moins de 36 mois, présentant une APLV combinée à des régurgitations.

**Le CES note que la présentation des produits et le mode de consommation proposés par le pétitionnaire sont similaires aux autres préparations en poudre destinés aux nourrissons et aux enfants de moins de 36 mois.**

**Le CES rappelle que les régurgitations peuvent être un symptôme d'APLV, qui peut disparaître après la mise en place d'un régime d'éviction des protéines de lait de vache (PLV). En conséquence, le CES estime que l'indication revendiquée pour ces produits n'est pas pertinente en première intention, et qu'elle ne le serait que dans les cas de persistance des régurgitations après éviction des PLV.**

### 3.2. Population cible

La population cible de chaque produit est bien décrite par le pétitionnaire. Le produit n°1 est destiné aux nourrissons de la naissance jusqu'à 6 mois présentant une APLV et le produit n°2 est destiné aux nourrissons de plus de 6 mois et aux enfants jusqu'à 36 mois présentant une APLV. Ces deux produits sont destinés à la prise en charge nutritionnelle de patients présentant une APLV associée à des régurgitations.

**Le CES note que les informations présentes dans le dossier du pétitionnaire décrivent de manière séparée la prise en charge d'une APLV et celle des régurgitations. Les données concernant la prise en charge nutritionnelle de patients présentant une APLV combinée à des régurgitations, correspondant à la population cible, sont absentes du dossier.**

Concernant la prise en charge des enfants APLV de moins de 36 mois, le pétitionnaire fait référence aux recommandations actuelles nationales et internationales, correspondant à l'utilisation en première intention de préparations infantiles à base d'hydrolysat poussé de protéines de lait de vache (PLV), mais avec la possibilité d'utiliser à la place des hydrolysats de protéines de riz. La Société française de pédiatrie et le DRACMA (Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy) recommandent l'utilisation des hydrolysats de protéines de riz uniquement en cas de refus des hydrolysats poussés de PLV (Fiocchi *et al.* 2010, Dupont *et al.* 2012). Les hydrolysats de protéines de riz n'étant pas disponibles dans tous les pays, ils ne sont pas mentionnés dans les recommandations des sociétés savantes britanniques ou européennes (Koletzko *et al.* 2012, Luyt *et al.* 2014).

**Le CES considère que l'utilisation de préparations à base d'hydrolysat de protéines de riz n'est indiquée que dans le cas où elles seraient préférées à des préparations à base d'hydrolysats poussés de PLV. Néanmoins, le CES relève le manque de données concernant la comparaison des hydrolysats de PLV et de protéines de riz selon leur degré d'hydrolyse.**

Concernant la prise en charge des régurgitations, le pétitionnaire décrit les recommandations de nombreuses sociétés savantes indiquant d'ajouter un épaississant dans les biberons de préparations pour nourrissons avant d'envisager un traitement médicamenteux du RGO.

**Le CES rappelle que les régurgitations sont physiologiques chez le nourrisson durant la première année de vie mais qu'elles peuvent être le signe d'une APLV en cas de RGO pathologique. Dans ce contexte, l'éviction des PLV peut induire une diminution voire une disparition des régurgitations. Le CES estime donc que les produits devraient plutôt s'adresser à des enfants en cas de « régurgitations persistantes » malgré l'éviction des PLV.**

### 3.3. Composition et analyse nutritionnelle

Les compositions nutritionnelles des produits et leurs teneurs en macronutriments présentées dans le tableau 1 sont conformes aux critères de composition de la directive 2006/CE/141<sup>1</sup>, à l'exception de l'absence de lactose dans les deux produits.

Tableau 1 : composition nutritionnelle des produits

	Produit n°1	Produit n°2
Apport énergétique	68 kcal / 100 mL	67 kcal / 100 mL
Apport protéique	2,3 g / 100 kcal	2,9 g / 100 kcal
Apport glucidique	11,2 g / 100 kcal	11,8 g / 100 kcal
Apport lipidique	5 g / 100 kcal	4,5 g / 100 kcal

- Les protéines

Les protéines sont apportées par un hydrolysate partiel de protéines de riz pour sa richesse naturelle en acides aminés indispensables. La fiche technique montre que l'ingrédient utilisé est un hydrolysate partiel de protéines de riz sans préciser le poids moléculaire maximal des protéines résiduelles. Une supplémentation en L-lysine et en L-tryptophane permet d'obtenir pour chaque formulation un profil en acides aminés très proche de celui du lait maternel. Les quantités de chacun des acides aminés protéinogènes sont supérieures à celles retrouvées dans le lait maternel. Le pétitionnaire ajoute que la protéine de riz présente une meilleure digestibilité que les protéines d'autres végétaux (blé, maïs, millet et avoine). Le produit contient également de la carnitine (1,9 mg et 2 mg pour 100 kcal, respectivement pour les produits n°1 et n°2).

**Le CES souligne que les informations concernant la distribution des poids moléculaires de l'hydrolysate partiel de protéines de riz sont parcellaires alors que ce sont des informations importantes pour le prescripteur pour choisir la préparation d'un enfant ayant une APLV et étant de ce fait à risque de développer d'autres allergies.**

- Les glucides

Les glucides sont majoritairement apportés par des maltodextrines et de l'amidon de maïs. Le pétitionnaire précise que la présence d'amidon de maïs permet de compenser la diminution de l'effet satiétogène et l'accélération du transit qui seraient induites par l'hydrolysate de protéines de riz. Selon le pétitionnaire, la présence d'amidon de maïs permet également de limiter les « rejets »<sup>2</sup> fréquents chez les nourrissons APLV.

**Le CES n'a pas de remarques concernant la présence de maltodextrines et d'amidon de maïs.**

<sup>1</sup> Directive 2006/141/CE de la Commission du 22 décembre 2006 concernant les préparations pour nourrissons et les préparations de suite et modifiant la directive 1999/21/CE.

<sup>2</sup> Terme employé par le pétitionnaire

Contrairement aux exigences réglementaires, le produit est dépourvu de lactose. Le pétitionnaire justifie cette absence en considérant le risque de présence de PLV dans le lactose, pour des produits destinés à des patients présentant une APLV.

**Le CES estime que le risque lié à la présence de PLV dans le lactose n'est pas suffisamment documenté mais accepte la justification proposée.**

- Les lipides

Les lipides sont apportés par des huiles végétales de palme, de palmiste, de colza, de tournesol et de tournesol oléique, dont 20 % sous forme de triglycérides à chaînes moyennes.

**Le CES souligne que les produits n°1 et n°2 ne contiennent pas d'EPA et de DHA alors que leur adjonction a été recommandée par l'Afssa (Afssa 2010).**

- Farine de graines de caroube

La farine de graine de caroube est utilisée comme épaississant dans le cadre de la prise en charge des régurgitations. Le pétitionnaire indique que la farine de graines de caroube est un galactomannane utilisé pour ses propriétés épaississantes. La teneur de farine de graines de caroube dans chaque produit est conforme à la réglementation.

**Le CES précise que la farine de graines de caroube a été réévaluée comme additif (E410) par l'Efsa (Efsa 2016). Dans son avis, l'Efsa n'a pas pu conclure, par manque de données, sur le risque de troubles gastro-intestinaux liés à l'utilisation de farine de graines de caroube (E410) dans les préparations infantiles.**

**Le CES ajoute que la farine de graines de caroube peut entraîner des problèmes d'allergie dans des zones où elle est consommée en grande quantité, ce qui ne semble pas être le cas en Europe où elle est principalement utilisée comme additif.**

- Autres ingrédients

Chacun des deux produits contient de l'inositol et de la choline à des teneurs conformes aux critères de la directive 2006/CE/141. La taurine est aussi présente dans chaque produit à une teneur conforme à la réglementation. Le pétitionnaire indique d'autres ingrédients utilisés pour stabiliser la formulation et sa texture. Les ingrédients et leur teneur dans chaque formulation sont conformes à la réglementation.

**Le CES n'a pas de remarques concernant ces autres ingrédients.**

### **3.4. Comparaison de la composition en vitamines et minéraux avec les valeurs réglementaires**

La composition en vitamines et minéraux de chaque produit est conforme à la directive 2006/141/CE.

**Le CES n'a pas de remarques concernant les teneurs en vitamines et minéraux.**

### **3.5. Comparaison avec les produits sur le marché**

Aucune étude de comparaison avec des produits similaires n'a été présentée.

**Le CES souligne l'absence d'étude de comparaison entre les formulations avec et sans épaississant, justifiant l'intérêt de la formule épaissie.**

### 3.6. Justification des doses utilisées et des éventuels dépassements des limites supérieures réglementaires et de sécurité

Les doses recommandées par le pétitionnaire sont conformes à la réglementation.

**Le CES n'a pas de remarques concernant les doses recommandées.**

### 3.7. Etudes réalisées

Le pétitionnaire présente des études portant sur la palatabilité de formulations contenant différents hydrolysats de protéines de riz, chez l'adulte et chez l'enfant sans APLV. La plupart de ces études ne sont pas réalisées avec les produits faisant l'objet du présent avis. Sur les douze études présentées, seules trois ont été réalisées avec une préparation contenant un hydrolysats partiel de protéines de riz. Le pétitionnaire indique que les hydrolysats partiels de protéines de riz ont un meilleur goût que d'autres hydrolysats de protéines.

Le pétitionnaire présente une étude relative à la tolérance des enfants présentant une APLV et consommant une préparation contenant un hydrolysats partiel de protéines de riz (Reche *et al.* 2010).

**Le CES estime que la palatabilité et la tolérance des produits doivent être démontrées avec des formulations identiques ou considérées comme équivalentes aux produits faisant l'objet du présent avis.**

Une étude (Fiocchi *et al.* 2010) décrit le développement d'IgE anti-protéines de riz, avec, pour certains, des symptômes d'allergie chez des enfants recevant un hydrolysats poussé de protéines de riz.

**Le CES relève que les études réalisées sur les hydrolysats de protéines de riz ne sont pas distinguées selon le degré d'hydrolyse. Or, certaines études ont été réalisées avec des hydrolysats poussés de protéines de riz tandis que les produits faisant l'objet du présent avis contiennent des protéines qui ne sont que partiellement hydrolysées.**

Une étude sur la croissance des enfants présentant une APLV et recevant des préparations avec des protéines de riz hydrolysées après l'âge de 6 mois a montré une croissance plus faible entre un et deux ans par rapport à des enfants consommant des hydrolysats poussés de caséine et des préparations à base de soja (Luyt *et al.* 2014). Néanmoins, cette différence de croissance n'a pas été retrouvée dans les autres études présentées. Notamment, une de ces études ayant analysé la croissance staturopondérale durant 6 mois de régime par hydrolysats poussé de protéines de riz montre des résultats satisfaisants, qui peuvent néanmoins être nuancés en l'absence de groupe de référence (Vandenplas *et al.* 2014).

**Le CES rappelle que, sur le plan de la croissance staturopondérale, il avait considéré que les données disponibles sur une formulation équivalente, sans épaississant, ne permettaient pas de conclure que la formulation à base d'hydrolysats de protéines de riz complétement en lysine et tryptophane garantissait une croissance normale des nourrissons et des enfants en bas âge (Anses 2013). Les données fournies en complément (Anses 2014), ainsi que les données fournies dans le cadre de ce dossier, ne permettent toujours pas de conclure rigoureusement sur ce point.**

- Prise en charge des régurgitations

Des études cliniques sont présentées par le pétitionnaire pour montrer l'efficacité :

- de la farine de graines de caroube comme seul épaississant dans les préparations infantiles sur la fréquence des régurgitations chez le nourrisson et l'enfant de moins de 12 mois ;



- de l'amidon de maïs, comme seul épaississant dans les préparations infantiles, chez des nourrissons de 3 mois en moyenne, présentant des régurgitations ;
- de la farine de graines de caroube associée à de l'amidon de maïs comme épaississants dans une préparation infantile par rapport à une préparation infantile épaissie uniquement avec de la farine de graines de caroube.

**Le CES note que ces études montrent l'intérêt de chaque épaississant ou de leur association dans le cadre de la prise en charge des régurgitations. Il s'agit cependant d'études réalisées à court terme (de un jour à deux semaines), avec des doses d'épaississant variables, et portant sur des enfants sans APLV.**

**Le CES considère donc que ces études ne couvrent pas la population cible des enfants présentant une APLV, ainsi que la tranche d'âge considérée, notamment pour le produit destiné aux enfants de 6 à 36 mois.**

**Le CES souligne que ces études n'ont pris en compte que les effets sur les régurgitations, alors que l'utilisation d'épaississants peut également modifier le transit intestinal. Dans ce contexte, le CES estime que, dans l'attente des conclusions de l'évaluation de l'Efsa relatives au risque de troubles gastro-intestinaux liés à l'utilisation de farine de graines de caroube dans les préparations infantiles, il convient de porter une attention particulière à la survenue éventuelle de troubles gastro-intestinaux.**

- Études cliniques

Le pétitionnaire présente deux études cliniques réalisées uniquement sur le produit n°1 destiné aux nourrissons jusqu'à 6 mois. Les objectifs de l'étude, réalisée par des pédiatres et médecins généralistes, étaient de décrire les régurgitations des nourrissons et le niveau de satisfaction de leur mère après l'utilisation du produit. L'étude rapporte que le nombre quotidien de régurgitations et la durée des pleurs étaient plus faibles deux mois après le début du suivi et que la qualité du sommeil était meilleure. Les mères se déclaraient satisfaites. La deuxième étude a permis de confirmer ces résultats sur les deux objectifs.

**Le CES estime qu'en l'absence de groupe témoin, l'efficacité du produit sur les régurgitations ne peut être correctement évaluée à partir de ces données. Le CES considère que des symptômes peuvent être améliorés avec l'augmentation de l'âge des nourrissons et la perception maternelle pourrait être modifiée par l'effet placebo.**

**Le CES rappelle que les régurgitations peuvent être un symptôme d'APLV et qu'elles peuvent disparaître avec l'éviction des PLV ou la consommation d'une préparation à base d'hydrolysats poussés de PLV. Cependant, les régurgitations peuvent persister chez certains enfants présentant une APLV et une formulation avec des épaississants peut alors être indiquée. Aucune étude n'a été présentée dans ce contexte.**

### 3.8. Données technologiques

Les fiches techniques des ingrédients sont présentées par le pétitionnaire.

Le pétitionnaire indique que les produits doivent être conservés à l'abri d'une source de chaleur pour une durée maximale de 24 mois. Après ouverture, la boîte doit être conservée fermée dans un endroit frais et sec, et le produit consommé dans un délai de quatre semaines.

Aucune donnée concernant la stabilité des propriétés nutritionnelles n'est présentée.

**Le CES n'a pas de remarques concernant ces points.**

### 3.9. Projet d'étiquetage

Le projet d'étiquetage de chaque produit est présenté dans le dossier. Il précise les doses recommandées en fonction de l'âge et fournit des conseils de préparation des biberons.

**Le CES souligne que le conseil de stériliser le biberon, le bouchon et la tétine ne correspond pas aux recommandations d'hygiène établies par l'Afssa (Afssa 2005).**

### 3.10. Conclusion du CES « Nutrition humaine »

**Le CES estime que les données disponibles ne permettent pas de conclure rigoureusement sur l'efficacité des produits n°1 et n°2 sur le plan de la croissance staturopondérale des enfants présentant une APLV.**

**Le CES « Nutrition humaine » estime que les produits n°1 et n°2 conviennent à la prise en charge nutritionnelle des patients présentant une APLV, à la place des préparations à base d'hydrolysats poussés de PLV et en cas de persistance des régurgitations.**

**Par ailleurs, le CES estime que l'utilisation de préparations pour nourrissons contenant de la farine de graines de caroube doit faire l'objet de vigilance vis-à-vis d'une éventuelle survenue de troubles gastro-intestinaux, dans l'attente de données nouvelles pour mieux caractériser ce risque.**

## 4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail adopte les conclusions du CES « Nutrition humaine » et considère que le dossier, tel que soumis, permet de considérer que les préparations conviennent à la prise en charge nutritionnelle des patients présentant une APLV, à la place des préparations à base d'hydrolysats poussés de PLV et en cas de persistance des régurgitations. De plus, elle souligne la vigilance à porter sur l'éventuelle survenue de troubles gastro-intestinaux.

Dr Roger GENET



## MOTS-CLES

Nutrition, DADFMS, APLV, régurgitations, épaississant, farine de graine de caroube.

## KEY WORDS

Nutrition, food for special medical purposes (FSMP), cow's milk protein allergy (CMPA), regurgitations, thickener, locust bean gum.

## BIBLIOGRAPHIE

- Afssa. 2005. "Recommandations d'hygiène pour la préparation et conservation des biberons." *Avis de l'Afssa Saisine 2004-SA-0384*.
- Afssa. 2010. "Avis du 1er mars relatif à l'actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras." *Avis de l'Afssa Saisine 2006-SA-0359*.
- Anses. 2013. "Avis de l'Anses relatif à une demande des justificatifs d'emploi de préparations à base de riz adaptées pour l'alimentation de nourrissons (0 à 6 mois) ou d'enfants en bas âge (6 mois à 3 ans) allergiques aux protéines de lait de vache." *Avis de l'Anses Saisine n°2012-SA-0247*.
- Anses. 2014. "Avis de l'Anses relatif à des compléments d'information relatifs à une demande d'évaluation des justificatifs d'emploi de préparations à base de riz adaptées pour l'alimentation de nourrissons (0 à 6 mois) ou d'enfants en bas âge (6 mois à 3 ans) allergiques aux protéines de lait de vache." *Avis de l'Anses Saisine 2013-SA-140* (lié à la saisine 2012-SA-0247).
- Dupont, C., J. P. Chouraqui, D. de Boissieu, A. Bocquet, J. L. Bresson, A. Briend, D. Darmaun, M. L. Frelut, J. Ghisolfi, J. P. Girardet, O. Goulet, R. Hankard, D. Rieu, M. Vidailhet, D. Turck, et Paediatrics French Society of. 2012. "Dietary treatment of cows' milk protein allergy in childhood: a commentary by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics." *Br J Nutr* 107 (3):325-38. doi: 10.1017/S0007114511004831.
- Efsa. 2016. "Re-evaluation of locust bean gum (E 410) as a food additive." *Efsa Journal* 2017;15(1):4646. doi: 10.2903/j.efsa.2017.4646.
- Fiocchi, A., H. J. Schunemann, J. Brozek, P. Restani, K. Beyer, R. Tronccone, A. Martelli, L. Terracciano, S. L. Bahna, F. Rance, M. Ebisawa, R. G. Heine, A. Assa'ad, H. Sampson, E. Verduci, G. R. Bouygue, C. Baena-Cagnani, W. Canonica, et R. F. Lockey. 2010. "Diagnosis and Rationale for Action Against Cow's Milk Allergy (DRACMA): a summary report." *J Allergy Clin Immunol* 126 (6):1119-28 e12. doi: 10.1016/j.jaci.2010.10.011.
- Koletzko, S., B. Niggemann, A. Arato, J. A. Dias, R. Heuschkel, S. Husby, M. L. Mearin, A. Papadopoulou, F. M. Ruemmele, A. Staiano, M. G. Schappi, Y. Vandenplas, Hepatology European Society of Pediatric Gastroenterology, et Nutrition. 2012.

"Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines." *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 55 (2):221-9. doi: 10.1097/MPG.0b013e31825c9482.

Luyt, D., H. Ball, N. Makwana, M. R. Green, K. Bravin, S. M. Nasser, A. T. Clark, Allergy Standards of Care Committee of the British Society for, et Immunology Clinical. 2014. "BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy." *Clin Exp Allergy* 44 (5):642-72. doi: 10.1111/cea.12302.

Reche, M., C. Pascual, A. Fiandor, I. Polanco, M. Rivero-Urgell, R. Chifre, S. Johnston, et M. Martin-Esteban. 2010. "The effect of a partially hydrolysed formula based on rice protein in the treatment of infants with cow's milk protein allergy." *Pediatr Allergy Immunol* 21 (4 Pt 1):577-85. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.00991.x.

Vandenplas, Y., E. De Greef, B. Hauser, et Group Paradise Study. 2014. "Safety and tolerance of a new extensively hydrolyzed rice protein-based formula in the management of infants with cow's milk protein allergy." *Eur J Pediatr* 173 (9):1209-16. doi: 10.1007/s00431-014-2308-4.