

Le Directeur général

Maisons-Alfort, le 16 novembre 2018

AVIS

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

relatif à une demande d'évaluation de justificatifs relatifs à une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales pour les besoins nutritionnels des nourrissons de la naissance à 1 an dans le cadre du traitement nutritionnel de coliques provoquées par une immaturité fonctionnelle du tractus gastro-intestinal

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 31 janvier 2017 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) pour la réalisation de l'expertise suivante : « Évaluation des justificatifs relatifs à un aliment destiné à des fins médicales spéciales pour les besoins nutritionnels des nourrissons de la naissance à 1 an dans le cadre du traitement nutritionnel des coliques provoquées par une immaturité fonctionnelle du tractus gastro-intestinal ».

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

La saisine porte sur l'évaluation des justificatifs relatifs à une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales (DADFMS) pour les besoins nutritionnels des nourrissons de la naissance à 1 an dans le cadre du traitement nutritionnel des coliques provoquées par une immaturité fonctionnelle du tractus gastro-intestinal.

Cette DADFMS 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'article 1^{er} de l'arrêté du 20 septembre 2000, pour les nourrissons âgés de 0 à 6 mois et 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 ce même arrêté, dans la mesure où, au-

delà de 6 mois, cette préparation doit être utilisée dans le cadre d'un régime alimentaire diversifié.

Elle est soumise aux dispositions réglementaires de la directive 2006/141/CE du 22 décembre 2006 relative aux préparations pour nourrissons et aux préparations de suite, du décret 91-827 du 29 août 1991 relatif aux aliments destinés à une alimentation particulière et de l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales, modifié par l'arrêté du 11 avril 2008 et par l'arrêté du 9 mai 2014 relatifs aux préparations pour nourrissons et aux préparations de suite.

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 externes lors de la séance du 13 avril 2018. Il s'est achevé par l'adoption des conclusions par le CES réuni le 4 octobre 2018.

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 rendues publiques par l'intermédiaire du site internet de l'Anses (www.anses.fr).

L'expertise est fondée sur les textes réglementaires relatifs aux denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales, sur les documents fournis par le pétitionnaire, sur les recommandations françaises et européennes en la matière, notamment celles des sociétés savantes comme la Société française de pédiatrie et la Haute Autorité de santé (HAS) et sur des articles scientifiques pertinents sur ce sujet.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES « NUTRITION HUMAINE »

3.1. Présentation du produit

3.1.1. Description du produit

Le produit est une préparation infantile destinée aux nourrissons présentant des troubles digestifs mineurs, tels que des coliques, provoqués par une immaturité fonctionnelle du tractus gastro-intestinal. Il se présente sous la forme d'une poudre à reconstituer conditionnée en boîte de 800 g.

Le CES ne fait pas de remarque particulière sur ce point.

3.1.2. Population cible

Le pétitionnaire indique que le produit est adapté pour les enfants atteints de coliques de la naissance jusqu'à douze mois. Les mentions « AC », « action colique » et « aide à réduire les coliques du nourrisson » sont présentes en gros caractères sur l'étiquette.

Les critères de Rome, définissant les coliques du nourrisson, ont été révisés en 2016 (Benninga *et al.* 2016). Les symptômes débutent généralement chez des enfants de moins de cinq mois, en bonne santé sans trouble de la croissance ni fièvre. Il s'agit de pleurs, d'inconforts récurrents ou prolongés survenant sans cause précise, ne pouvant être ni prévenus ni calmés et disparaissant spontanément avant l'âge de cinq mois. L'étiologie des coliques du nourrisson reste à ce jour indéterminée. Le diagnostic repose essentiellement sur les déclarations des parents et non sur des paramètres mesurables (Benninga *et al.* 2016). La prévalence des coliques a été évaluée à 20 % chez les nourrissons (Vandenplas *et al.* 2015).

S'agissant d'un produit destiné aux enfants souffrant de coliques du nourrisson, qui ne touchent les nourrissons que de moins de cinq mois, le CES estime que son utilisation ne peut pas concerner les enfants de plus de cinq mois, contrairement à ce qui est mentionné sur l'étiquette du produit.

3.2. Composition et analyse nutritionnelle du produit

3.2.1. La fraction glucidique

La fraction glucidique de la formule est une combinaison de maltodextrine et de lactose. La teneur en lactose (4 g pour 100 kcal) est inférieure à la teneur minimale fixée par la directive 2006/141/CE (4,5 g pour 100 kcal). Cette valeur permet, selon le pétitionnaire, de répondre aux besoins nutritionnels spécifiques du consommateur cible (nourrissons souffrant de coliques). Le pétitionnaire considère en effet que « chez certains jeunes nourrissons, l'inconfort gastro-intestinal et notamment les coliques peuvent être le symptôme d'une intolérance secondaire au lactose ».

Cette démarche s'inscrit dans une mise en application de l'avis de l'Efsa préconisant de réduire les apports en lactose pour les personnes intolérantes (EFSA 2011). Le pétitionnaire transpose ce principe aux nourrissons en s'appuyant sur des études (Barr, Watkins et Perman 1981, Lifschitz, Smith et Garza 1983, Alliet, Kretchmer et Lebenthal 1989)¹ mesurant la concentration d'hydrogène dans l'air expiré des nourrissons, utilisée comme marqueur de l'intolérance au lactose (Kanabar, Randhawa et Clayton 2001). Ces études (Barr, Watkins et Perman 1981, Lifschitz, Smith et Garza 1983) conduisent le pétitionnaire à estimer que 25 à 29 % des nourrissons de moins de cinq mois présenteraient un possible retard de développement de l'activité lactasique. Il s'appuie également sur des études cliniques montrant une réduction de la durée moyenne des pleurs (Kearney *et al.* 1999, Kanabar, Randhawa et Clayton 2001, Infante, Segarra et Luyer 2011), de l'irritabilité et la production intestinale de gaz (Flittner *et al.* 2007, Infante, Segarra et Luyer 2011)² des nourrissons lorsqu'ils sont nourris par une préparation infantile à teneur réduite en lactose ou enrichie en lactase.

¹ Seule l'étude de Lifschitz *et al.* 1983 figure dans le dossier du pétitionnaire.

² Seul le résumé de l'étude de Flittner *et al.* 2007 a été transmis par le pétitionnaire.

Le pétitionnaire cite également deux études ne démontrant pas d'effet de la réduction de la teneur en lactose dans le lait sur les pleurs (Miller *et al.* 1990, Stahlberg et Savilahti 1986).

A une moindre teneur en lactose dans la formulation correspond une plus forte teneur en maltodextrine, portant la teneur en glucides totaux à 11,7 g/100 kcal soit dans la gamme réglementaire comprise entre 9 et 14 g / 100 kcal.

Bien qu'il reconnaisse l'existence d'un lien entre la baisse de lactose et la diminution de la fermentation colique et donc des gaz et ballonnements, le CES émet des réserves sur le lien entre la diminution du lactose et les manifestations des coliques du nourrisson. Le CES émet également des réserves sur la fiabilité des tests respiratoires chez des tout petits (âgés parfois seulement de 4 à 5 semaines) notamment pour des raisons techniques (comme une taille de masque très souvent non-adaptée). Il estime que les données présentées sont insuffisantes (notamment en termes d'effectifs ou en raison d'absence de témoins) pour affirmer qu'une diminution des apports en lactose permet d'améliorer l'état digestif et l'irritabilité des nourrissons.

3.2.2. La fraction protéique

La fraction protéique est un isolat de protéines de lactosérum partiellement hydrolysées. Elle est conforme à la directive 2006/141/CE.

Au-delà de l'hypoallergénicité des hydrolysats partiels de protéines du lactosérum, démontrée dans deux méta-analyses (Alexander *et al.* 2010, Szajewska et Horvath 2010), le pétitionnaire présente un ensemble d'études (Berseth *et al.* 2009, Exl *et al.* 2000, Marini *et al.* 1996, Vandenplas *et al.* 1992) s'intéressant aux effets de formules hypoallergéniques à base de protéines de lactosérum partiellement hydrolysées sur divers troubles digestifs (vomissements, constipation, ballonnements, irritabilité, diarrhées et régurgitations, consistance des selles), suggérant ainsi que l'allergie aux protéines de lait de vache constitue une cause, parmi d'autres, de coliques du nourrisson.

Les hydrolysats partiels de protéines de lait de vache ne doivent en aucun cas être utilisés dans la prise en charge des allergies. Les méta-analyses les plus récentes remettent en cause l'efficacité des hydrolysats partiels de protéines de lait de vache dans la prévention des allergies (Boyle *et al.* 2016, Cabana 2017). Enfin, il n'y a pas de preuve d'une relation causale entre les troubles gastro-intestinaux et les coliques du nourrisson (Benninga *et al.* 2016). Par ailleurs, si un nourrisson est atteint de reflux gastro-œsophagien ou d'allergies aux protéines de lait de vache, il doit faire l'objet d'un traitement ou d'une prise en charge spécifiques.

3.2.3. La fraction lipidique

La fraction lipidique est une composition d'acides gras issus d'huiles végétales, de poisson et de *Mortierella alpina* couramment utilisées depuis plusieurs années dans l'alimentation infantile. Elles apportent notamment de l'acide arachidonique et de l'acide docosaénoïque dans des proportions conformes à la directive 2006/141/CE.

Le CES considère que la fraction lipidique, sans présenter de propriété spécifique pour la population ciblée, est adaptée aux besoins des nourrissons.

3.2.4. Autres ingrédients

Des souches bactériennes de type *Lactobacillus reuteri*, normalement présentes dans le lait maternel et dans le tractus digestif humain, ont été ajoutées à la formule en vue de corriger les troubles digestifs des nourrissons.

Le *Lactobacillus reuteri*, issu de la souche DSM 17938, est bien étudié et semble coloniser efficacement les systèmes digestifs des nourrissons et jeunes enfants exposés. La colonisation de la bactérie après son administration a été documentée dans plusieurs travaux à partir de doses de 10⁶ UFC/jour (Abrahamsson *et al.* 2007, Ruiz-Palacios *et al.* 1996, Shornikova, Casas, Isolauri, *et al.* 1997, Shornikova, Casas, Mykkanen, *et al.* 1997, Karvonen, Casas et Vesikari 2001)³.

Quelques études prospectives randomisées ont montré que l'administration de 10⁸ UFC/jour de *Lactobacillus reuteri* chez des nourrissons diminuait les pleurs (Savino *et al.* 2007, Savino *et al.* 2010, Indrio *et al.* 2008), les régurgitations (Indrio *et al.* 2008, Indrio *et al.* 2011, Indrio *et al.* 2014, Savino et Tarasco 2010), la constipation (Coccorullo *et al.* 2010, Indrio *et al.* 2014), les douleurs abdominales (Romano *et al.* 2014) et augmentait significativement la vidange gastrique (Indrio *et al.* 2009, Indrio *et al.* 2011).

L'utilisation de souches bactériennes telles que *Lactobacillus reuteri* a montré chez certains nourrissons un bénéfice pour le confort de l'enfant dans quelques études randomisées en double aveugle mais réalisées le plus souvent sur un nombre modéré de nourrissons.

En l'absence de mention dans le dossier concernant les concentrations en *L. reuteri* dans le produit (en poudre) et après reconstitution (en biberon), le CES ne peut pas se prononcer sur la pertinence de l'ajout de *L. reuteri* dans le produit.

3.3. Comparaison de la composition en vitamines et minéraux avec les valeurs réglementaires

Les données présentées par le pétitionnaire sont conformes aux valeurs réglementaires.

3.4. Comparaison de la formule avec les produits sur le marché

Aucune information comparant la composition du produit à celle des produits déjà présents sur le marché n'est présentée.

Le CES n'est pas en mesure de se prononcer sur l'intérêt du produit au regard d'autres formulations présentes sur le marché.

³ Seuls les résumés des études de Ruiz-Palacios *et al.* 1996 et Karvonen *et al.* 2001 ont été transmis par le pétitionnaire.

3.5. Études réalisées avec le produit

La seule étude mentionnée par le pétitionnaire a été réalisée avec une formule dite « très proche » de celle du produit faisant l'objet du dossier sans que la composition détaillée du produit n'apparaisse dans l'article⁴ joint par le pétitionnaire. Il s'agit d'une étude avant-après réalisée en 2010 sur 102 nourrissons, nés à terme, d'âge moyen 34 ± 21 jours et suivis par des pédiatres libéraux pendant un mois (Beck et Osika 2010). Les résultats montrent que le recours à la formule testée, exclusivement ou en complément d'un allaitement maternel, réduit significativement la durée des pleurs, ceux-ci passant en un mois de 103 ± 59 minutes à 31 ± 22 minutes. La tolérance du lait est jugée « excellente » par les pédiatres et les parents.

Cette étude ne présente toutefois pas de groupe témoin consommant une autre préparation pour nourrissons ou du lait maternel de façon exclusive. On ignore également dans quelle mesure le produit testé dans l'étude diffère du produit du pétitionnaire. Enfin, la qualité des informations rapportées par cette étude est très faible.

Le CES n'est pas en mesure d'évaluer l'efficacité et la tolérance du produit.

3.6. Projet d'étiquetage

Le dossier du pétitionnaire comporte deux versions du projet d'étiquetage du produit.

La première, incluse dans le dossier initialement soumis, mettait en avant l'allégation de santé « hypoallergénique » du produit, que l'on retrouve régulièrement mentionnée dans le dossier technique.

La seconde, jointe par courrier adressé le 17 novembre 2016 par le pétitionnaire à la DGCCRF, ne mentionne plus cette allégation de santé et ne communique que sur la présence de « protéines solubles partiellement hydrolysées » présentées comme aidant à réduire les coliques.

Par ailleurs, certaines préconisations portées sur l'étiquetage sont inadaptées à la population cible ou scientifiquement caduques.

Au vu des éléments cités précédemment, le CES estime que le projet d'étiquetage ne convient pas.

3.7. Conclusion du CES « Nutrition humaine »

Pour conclure, le CES estime que la formulation du produit du pétitionnaire est conforme aux exigences réglementaires relatives à la composition des préparations pour nourrissons et préparations de suite et convient donc aux besoins nutritionnels des nourrissons.

En revanche, le CES rappelle que, à ce jour, l'origine du syndrome comportemental que constituent les coliques du nourrisson reste mal comprise et qu'aucun traitement spécifique n'a fait la preuve d'une efficacité. Il souligne que, par définition, l'évolution de ces coliques est

⁴ Le pétitionnaire n'a pas transmis l'étude intégrale.

spontanément favorable aux cinq mois de l'enfant rendant non pertinente la destination de ce produit aux enfants de plus de cinq mois.

Par ailleurs, les arguments présentés par le pétitionnaire pour justifier une « action colique » de son produit ont été jugés insuffisants. Le pétitionnaire n'a pas apporté d'élément direct probant. Ainsi, on ne dispose pas de preuve que l'usage d'un produit à faible teneur en lactose ou contenant des protéines partiellement hydrolysées soit efficace dans la prise en charge des coliques du nourrisson.

Le CES estime que le produit tel que présenté n'est pas adapté à la prise en charge des nourrissons dans le cadre du traitement nutritionnel des coliques du nourrisson.

4. CONCLUSION 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 produit ne présente aucun intérêt pour les enfants de plus de cinq mois et ne présente pas, au vu du dossier présenté, d'éléments suffisants pour démontrer son efficacité dans le cadre de la prise en charge nutritionnelle des coliques du nourrisson de moins de cinq mois.

Dr Roger GENET

MOTS-CLES

Nutrition, colique du nourrisson, préparation pour nourrissons, denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales (DADFMS).

KEY WORDS

Nutrition, infant colic, infant formula, food for special medical purposes.

BIBLIOGRAPHIE

- Abrahamsson, T. R., T. Jakobsson, M. F. Bottcher, M. Fredrikson, M. C. Jenmalm, B. Bjorksten et G. Oldaeus. 2007. "Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial." *J Allergy Clin Immunol* 119 (5):1174-80. doi: 10.1016/j.jaci.2007.01.007.
- Alexander, D. D. , D. F. Schmitt, N. L. Tran, L. M. Barraj et C. A. Cushing. 2010. "Partially hydrolyzed 100% whey protein infant formula and atopic dermatitis risk reduction: a systematic review of the literature." *Nutr Rev* 68 (4):232-45. doi: 10.1111/j.1753-4887.2010.00281.x.
- Alliet, P. , N. Kretchmer et E. Lebenthal. 1989. *Lactase deficiency, lactose malabsorption and lactose intolerance*. Edité par E. Lebenthal Editions. Second ed, *Textbook of gastroenterology and nutrition in infancy*. New York.
- Barr, R. G. , J. B. Watkins et J. A. Perman. 1981. "Mucosal function and breath hydrogen excretion: comparative studies in the clinical evaluation of children with nonspecific abdominal complaints." *Pediatrics* 68 (4):526-33.
- Beck, L. et E. Osika. 2010. "Bonne tolérance d'une préparation pour nourrissons contenant du Lactobacillus reuteri." *Abstract pédiatrie*, Novembre, 2.
- Benninga, M. A., C. Faure, P. E. Hyman, I. St James Roberts, N. L. Schechter et S. Nurko. 2016. "Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler." *Gastroenterology*. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.016.
- Berseth, C. L. , W. H. Johnston, S. I. Stolz, C. L. Harris et S. H. Mitmesser. 2009. "Clinical response to 2 commonly used switch formulas occurs within 1 day." *Clin Pediatr (Phila)* 48 (1):58-65. doi: 10.1177/0009922808321897.
- Boyle, R. J., D. Ierodiakonou, T. Khan, J. Chivinge, Z. Robinson, N. Geoghegan, K. Jarrold, T. Afxentiou, T. Reeves, S. Cunha, M. Trivella, V. Garcia-Larsen et J. Leonardi-Bee. 2016. "Hydrolysed formula and risk of allergic or autoimmune disease: systematic review and meta-analysis." *Bmj* 352:i974. doi: 10.1136/bmj.i974.
- Cabana, M. D. 2017. "The Role of Hydrolyzed Formula in Allergy Prevention." *Ann Nutr Metab* 70 Suppl 2:38-45. doi: 10.1159/000460269.
- Coccorullo, P., C. Strisciuglio, M. Martinelli, E. Miele, L. Greco et A. Staiano. 2010. "Lactobacillus reuteri (DSM 17938) in infants with functional chronic constipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study." *J Pediatr* 157 (4):598-602. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.04.066.
- EFSA. 2011. "Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to foods with reduced lactose content and decreasing gastro-intestinal discomfort caused by lactose intake in lactose intolerant individuals (ID 646, 1224, 1238, 1339) pursuant to Article 1." *EFSA Journal* 9 (6). doi: 10.2903/j.efsa.2011.2236.
- Exl, B. M. , U. Deland, M. C. Secretin, U. Preysch, M. Wall et D. H. Shmerling. 2000. "Improved general health status in an unselected infant population following an allergen reduced dietary intervention programme. The ZUFF-study-programme. Part I: Study design and 6-month nutritional behaviour." *Eur J Nutr* 39 (3):89-102.
- Flittner, L. , C. Berseth, C. Harris et J. Vanderhoof. 2007. "Feeding commercial formula or spatial hydrolysate, low-lactose formula resolves symptoms in fussy infants." *Paediatric research* 62 (4):520.

- Indrio, F. , A. Di Mauro, G. Riezzo, E. Civardi, C. Intini, L. Corvaglia, E. Ballardini, M. Bisceglia, M. Cinquetti, E. Brazzoduro, A. Del Vecchio, S. Tafuri et R. Francavilla. 2014. "Prophylactic use of a probiotic in the prevention of colic, regurgitation, and functional constipation: a randomized clinical trial." *JAMA Pediatr* 168 (3):228-33. doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.4367.
- Indrio, F. , G. Riezzo, F. Raimondi, M. Bisceglia, L. Cavallo et R. Francavilla. 2008. "The effects of probiotics on feeding tolerance, bowel habits, and gastrointestinal motility in preterm newborns." *J Pediatr* 152 (6):801-6. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.11.005.
- Indrio, F., G. Riezzo, F. Raimondi, M. Bisceglia, L. Cavallo et R. Francavilla. 2009. "Effects of probiotic and prebiotic on gastrointestinal motility in newborns." *J Physiol Pharmacol* 60 Suppl 6:27-31.
- Indrio, F., G. Riezzo, F. Raimondi, M. Bisceglia, A. Filannino, L. Cavallo et R. Francavilla. 2011. "Lactobacillus reuteri accelerates gastric emptying and improves regurgitation in infants." *Eur J Clin Invest* 41 (4):417-22. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02425.x.
- Infante, D. , O. Segarra et B. L. Luyer. 2011. "Dietary treatment of colic caused by excess gas in infants: biochemical evidence." *World J Gastroenterol* 17 (16):2104-8. doi: 10.3748/wjg.v17.i16.2104.
- Kanabar, D. , M. Randhawa et P. Clayton. 2001. "Improvement of symptoms in infant colic following reduction of lactose load with lactase." *J Hum Nutr Diet* 14 (5):359-63.
- Karvonen, A. , I. Casas et T. Vesikari. 2001. "Safety and possible anti-diarrhoeal effect of the probiotic Lactobacillus reuteri after oral administration to neonates." 23rd ESPEN congress, Munich, Germany.
- Kearney, P. J. , A. J. Malone, T. Hayes, M. Cole et M. Hyland. 1999. "A trial of lactase management of infant colic." *Topics in Clinical Nutrition* 14 (2). doi: 10.1097/00008486-199903000-00015.
- Lifschitz, C. H. , E. O. Smith et C. Garza. 1983. "Delayed complete functional lactase sufficiency in breast-fed infants." *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2 (3):478-82.
- Marini, A. , M. Agosti, G. Motta et F. Mosca. 1996. "Effects of a dietary and environmental prevention programme on the incidence of allergic symptoms in high atopic risk infants: three years' follow-up." *Acta Paediatr Suppl* 414:1-21.
- Miller, John J., Patricia. McVeagh, Graham H. Fleet, Peter. Petocz et Janette C. Brand. 1990. "Effect of yeast lactase enzyme on "colic" in infants fed human milk " *J Pediatr* 117 (2):261-263.
- Romano, C. , V. Ferrau, F. Cavataio, G. Iacono, M. Spina, E. Lionetti, F. Comisi, A. Famiani et D. Comito. 2014. "Lactobacillus reuteri in children with functional abdominal pain (FAP)." *J Paediatr Child Health* 50 (10):E68-71. doi: 10.1111/j.1440-1754.2010.01797.x.
- Ruiz-Palacios, G., F. Tuz, F. Arteaga, ML. Guerrero, M. Dohnalek et M. Hilty. 1996. "Tolerance and fecal colonization with Lactobacillus reuteri in children fed a beverage with a mixture of Lactobacillus spp.1090." *Pediatric Research* 39 (184).
- Savino, F. et V. Tarasco. 2010. "New treatments for infant colic." *Curr Opin Pediatr* 22 (6):791-7. doi: 10.1097/MOP.0b013e328333fac24.

- Savino, F., L. Cordisco, V. Tarasco, E. Palumeri, R. Calabrese, R. Oggero, S. Roos et D. Matteuzzi. 2010. "Lactobacillus reuteri DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial." *Pediatrics* 126 (3):e526-33. doi: 10.1542/peds.2010-0433.
- Savino, F., E. Pelle, E. Palumeri, R. Oggero et R. Miniero. 2007. "Lactobacillus reuteri (American Type Culture Collection Strain 55730) versus simethicone in the treatment of infantile colic: a prospective randomized study." *Pediatrics* 119 (1):e124-30. doi: 10.1542/peds.2006-1222.
- Shornikova, A. V., I. A. Casas, E. Isolauri, H. Mykkanen et T. Vesikari. 1997. "Lactobacillus reuteri as a therapeutic agent in acute diarrhea in young children." *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 24 (4):399-404.
- Shornikova, A. V., I. A. Casas, H. Mykkanen, E. Salo et T. Vesikari. 1997. "Bacteriotherapy with Lactobacillus reuteri in rotavirus gastroenteritis." *Pediatr Infect Dis J* 16 (12):1103-7.
- Stahlberg, M. R. et E. Savilahti. 1986. "Infantile colic and feeding." *Arch Dis Child* 61 (12):1232-3.
- Szajewska, H. et A. Horvath. 2010. "Meta-analysis of the evidence for a partially hydrolyzed 100% whey formula for the prevention of allergic diseases." *Curr Med Res Opin* 26 (2):423-37. doi: 10.1185/03007990903510317.
- Vandenplas, Y., B. Hauser, C. Van den Borre, L. Sacre et I. Dab. 1992. "Effect of a whey hydrolysate prophylaxis of atopic disease." *Ann Allergy* 68 (5):419-24.
- Vandenplas, Y., A. Abkari, M. Bellaiche, M. Benninga, J. P. Chouraqui, F. Cokura, T. Harb, B. Hegar, C. Lifschitz, T. Ludwig, M. Miqdady, M. B. de Morais, S. Osatakul, S. Salvatore, R. Shamir, A. Staiano, H. Szajewska et N. Thapar. 2015. "Prevalence and Health Outcomes of Functional Gastrointestinal Symptoms in Infants From Birth to 12 Months of Age." *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 61 (5):531-7. doi: 10.1097/mpg.0000000000000949.