



Pharmacologie périnatale

Traitement des troubles gastro-intestinaux pendant la grossesse

Barbara Lardi

Survenant fréquemment au cours de la grossesse, les troubles gastro-intestinaux sont liés d'une part à des changements physiologiques et d'autre part à l'espace de plus en plus limité dans le tractus gastro-intestinal. Leur traitement est-il possible et souhaitable ?

Ces questions ainsi que les dernières recommandations en la matière ont été discutées lors du premier séminaire clinico-pharmaceutique organisé le 5 septembre 2024 par l'Académie suisse de pharmacologie périnatale (ASPP) dans le

cadre d'échanges interprofessionnels. L'ASPP a organisé un deuxième séminaire en 2024, sur le thème de la gestion de l'hémostase pendant la grossesse. Son compte-rendu sera publié dans le prochain numéro du pharmaJournal.

Nausées et vomissements durant la grossesse

Les nausées et les vomissements affectent de nombreuses femmes enceintes (50 à 80 % d'entre elles en début de grossesse; *Nausea and Vomiting in Pregnancy* = NVP); jusqu'à 20 % de ces femmes continuent à en souffrir pendant toute la grossesse.

L'hyperémèse gravidique (HG) fait partie des causes d'hospitalisation les plus fréquentes pendant la grossesse. Alors que la pathogenèse n'est toujours pas élucidée, on suppose que les troubles ont une origine multifactorielle (voir encadré).

Publiée dans la revue *Nature* en 2024, une étude suggère l'implication du facteur de croissance et de différenciation 15 (*growth-differentiation factor 15*, GDF15), qui est exprimé dans le foie, les reins, le cœur ou les poumons en faible quantité dans des conditions normales mais de manière plus importante en cas de stress, et qui provoque entre autres des nausées. Le gène GDF15 est par exemple aussi activé lors d'une chimiothérapie par cis-



Pathogenèse des nausées de la grossesse : hypothèses

- Facteurs hormonaux (hCG, œstrogène, TSH);
- Carence en vitamine B;
- Facteurs psychiques et/ou psychosociaux;
- Infection par *H. pylori*;
- Causes héréditaires (notamment hormone GDF15).

platine. Les auteur·e·s de l'étude Fejzo et al. ont mesuré des taux plasmatiques plus élevés de GDF15 chez les femmes enceintes atteintes de NVP ou d'HG; le GDF15 provenant principalement du compartiment foetal. Parallèlement, ils ont observé le développement d'une tolérance: les femmes dont les taux plasmatiques de GDF15 étaient déjà accrus avant la grossesse ont moins souffert de NVP que les femmes dont les concentrations plasmatiques étaient basses avant la grossesse.

Ces observations pourraient ouvrir la voie à de nouvelles stratégies dans le traitement des NVP et de l'HG:

- L'innocuité d'une désensibilisation avec du GDF15 recombinant avant la grossesse a été testée dans une étude de phase I.
- La metformine augmente l'expression du GDF15 et pourrait donc aussi être utilisée à titre préventif.
- Un blocage spécifique des récepteurs GFRAL du GDF15 serait également envisageable, étant donné que ce récepteur n'est présent que dans le cerveau postérieur.

L'échelle PUQE (*Pregnancy-Unique Quantification of Emesis*) est un instrument simple permettant d'estimer la sévérité des NVP (voir tableau 1). De récentes recherches suggèrent que le score HELP (*HyperEmesis Level Prediction*) présente une sensibilité plus élevée en cas d'HG sévère. Quoi qu'il en soit, la prise en charge de ces patientes relève du médecin. Dans le cadre d'un conseil pharmaceutique, les trois questions d'anamnèse de l'échelle PUQE rendent service et permettent une première estimation à l'officine.

Après avoir exclu d'autres causes, confirmé le diagnostic et proposé des modifications du mode de vie (voir encadré), une approche médicamenteuse par paliers est mise en œuvre. La stratégie en question doit toujours être appliquée de manière individuelle et être ajustée si nécessaire (voir tableau 2 sur la page 6).

L'instauration précoce d'un traitement est importante afin de prévenir une aggravation. Il faut en outre s'assurer que les femmes enceintes ne souffrent pas d'une carence en acide folique suite aux vomissements répétés; c'est pour cette raison que la prescription de médicaments dans cette indication est plutôt généreuse. Les substances actives peuvent également être combinées entre elles, mais il faut alors utiliser des molécules de classes différentes. La plupart des principes actifs exercent un effet antagoniste sur les récepteurs centraux du centre du vomissement; le mécanisme d'action de certains d'entre eux n'est pas totalement élucidé (comme par exemple vitamine B₆ ou corticostéroïdes).

De nombreuses études ont démontré l'innocuité des antihistaminiques et du métoprolamide, un antagoniste dopaminer-

gique. Toutefois, une récente étude de cohorte (2019) a mis en évidence un risque légèrement accru de malformations générales et spécifiques pour la doxylamine (n = 45 598 personnes exposées) et le métoclopramide (n = 939 personnes exposées); s'agissant de la validité de cette étude, il faut tenir compte des limites habituelles des études d'observation. Il faut aussi prendre en compte le fait que les femmes atteintes de NVP et d'HG sont exposées, en raison de carences potentielles, à des risques plus élevés de certaines malformations qui ne sont donc pas (obligatoirement) associées au traitement. Dans une méta-analyse réalisée ultérieurement (Sun et al., 2021), la tératogénicité du métoclopramide n'a pas été confirmée. En raison de la longue expérience positive disponible pour ces deux groupes de substances, les recommandations des sociétés de disciplines médicales n'ont jusqu'ici pas été modifiées. Davantage de données, et surtout des données plus robustes, sont nécessaires pour mieux évaluer ce risque.

L'évaluation de la sécurité de l'ondansétron est également contradictoire. Le principe actif doit en principe être évité pendant le 1^{er} trimestre, mais peut, dans les cas graves, être utilisé après une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque. Les exemples mentionnés montrent d'une part l'importance d'une évaluation continue des médicaments et de la prise en compte des (nouveaux) résultats d'études pour le choix

Alimentation et mode de vie : ce qui est utile contre les NVP*

- Manger régulièrement de petites portions (toutes les une à deux heures; éviter l'estomac vide);
- Manger des aliments secs, des en-cas riches en protéines et du pain croustillant le matin avant de se lever;
- Privilégier un régime riche en protéines et en glucides;
- Ne pas manger d'aliments épicés;
- Boire des liquides contenant des électrolytes entre les repas;
- Continuer à prendre des préparations multivitaminées; en cas d'intolérance, prendre de l'acide folique seul; renoncer aux préparations à base de fer;
- Recourir à l'acupression ou acupuncture, stimulation nerveuse du point d'acupuncture P6.

* selon l'avis d'experts de Gynécologie Suisse (SSGO) 2024

Tableau 1. Echelle de PUQE pour l'évaluation de la sévérité des NVP ou de l'HG. L'addition des points donne le score PUQE.

Quelle a été la durée de vos nausées au cours des dernières 24 heures?	Avez-vous vomi au cours des dernières 24 heures?	Combien de fois avez-vous eu des haut-le-cœur pendant les dernières 24 heures?
<input type="checkbox"/> Aucune	1 <input type="checkbox"/> Non	1 <input type="checkbox"/> Jamais
<input type="checkbox"/> 1 heure ou moins	2 <input type="checkbox"/> 1-2x	2 <input type="checkbox"/> 1-2x
<input type="checkbox"/> 2-3 heures	3 <input type="checkbox"/> 3-4x	3 <input type="checkbox"/> 3-4x
<input type="checkbox"/> 4-6 heures	4 <input type="checkbox"/> 4-6x	4 <input type="checkbox"/> 4-6x
<input type="checkbox"/> >6 heures	5 <input type="checkbox"/> 7x ou plus	5 <input type="checkbox"/> 7x ou plus

Intensité légère: < 6 points; modérée: 7-12 points; sévère (HG): 13-15 points

Traitement ambulatoire: score PUQE de 3-12
 Traitement stationnaire recommandé: score PUQE ≥ 13



d'un traitement. D'autre part, les connaissances empiriques et l'évaluation du risque individuel revêtent elles aussi une grande importance. Les complications possibles d'une HG peuvent également entraîner des événements indésirables graves, par exemple une encéphalopathie de Wernicke, des idées suicidaires dues à l'épuisement, une perte de poids prononcée, une déshydratation, des événements thromboemboliques, des troubles du rythme cardiaque, etc.

Il importe de suivre étroitement les femmes atteintes d'HG. Par peur d'effets

médicamenteux négatifs sur le fœtus, il n'est pas rare que les femmes enceintes arrêtent de prendre leurs médicaments dès qu'elles constatent une amélioration et qu'elles rechutent ensuite très rapidement.

Reflux gastro-œsophagien

De nombreuses femmes enceintes (30 à 80 % selon la littérature) souffrent de reflux gastro-œsophagien, en particulier au cours du 3^e trimestre, en raison de la baisse du tonus du sphincter œsophagien et du rétrécissement de l'espace à disposition dans le tractus gastro-intestinal. Lorsque les changements d'hygiène de vie (voir encadré) n'entraînent pas d'amélioration des symptômes, une approche médicamenteuse par paliers est ici aussi applicable. Comme ils ne sont pratiquement pas absorbés, les antiacides et les alginates sont considérés comme sûrs. La ranitidine, un

antagoniste H₂ qui n'est malheureusement plus disponible, était également jugée sûre. S'agissant des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), aucun risque accru pour le fœtus n'a jamais été constaté par le passé, mais des données récentes indiquent un lien possible entre l'exposition du fœtus aux IPP et l'asthme bronchique dans l'enfance. Considérant les limites des études en question, ces données sont elles aussi controversées. C'est l'oméprazole qui dispose des meilleures données concernant ce type d'utilisation.

Constipation

De 11 à 40 % des femmes enceintes souffrent de constipation dès le début de la grossesse, les causes étant ici aussi multifactorielles. Il peut notamment s'agir d'une rétention accrue d'eau et de sodium (surtout entre la 12^e et la 20^e semaine de

Mesures non médicamenteuses en cas de reflux gastro-œsophagien

- Prendre de petits repas répartis tout au long de la journée;
- Éviter les repas copieux, surtout le soir;
- Éviter le café, les agrumes, etc.;
- Éviter une prise de poids trop importante;
- Relever la partie supérieure du lit.

Tableau 2. Approche par paliers du traitement médicamenteux des NVP et de l'HG*.

Paliers	Principes actifs	Posologie*	Remarques
Palier 1	Vitamine B ₆	10–25 mg toutes les 8 h per os (p.o.) 200 mg/jour i.v.	Bonne efficacité contre les nausées mais pas contre les vomissements.
	Gingembre (en décoction ou sous forme de capsules Zintona®, en dehors de leur indication officielle)	1 g/jour	Bonne efficacité contre les nausées mais pas contre les vomissements. Attention aux patientes sous anticoagulants.
Palier 2 Antihistaminiques de 1 ^{ère} génération	Méclozine (en Suisse, elle est combinée à de la caféine et à la pyridoxine dans Itinerol® B ₆)	Max. 4 capsules/jour Max. 2 suppositoires/jour	Lorsque Itinerol® B ₆ est utilisé à la posologie maximale, ne pas consommer d'autres boissons contenant de la caféine.
	Doxylamine (combinée à la pyridoxine)	Max. 40 mg/jour Prise à jeun	Sédation plus marquée que sous méclozine; attention à l'aptitude à la conduite en cas de posologie maximale! Bonjesta®: libération à la fois rapide et prolongée (principe dual). Cariban®: libération prolongée continue. Veiller aux effets indésirables (EI) anticholinergiques.
Palier 3 Antagonistes de la dopamine	Métoclopramide	Max. 10 mg 3×/jour p.o. ou i.v.	Ne pas utiliser chez les femmes enceintes atteintes de dépression et d'épilepsie. Ajustement de la dose en cas d'insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min). Veiller aux EI (par ex. symptômes extrapyramidaux) et aux interactions (IA).
	Chlorpromazine	Max. 13 mg 2×/jour p.o. ou i.v.	Hors commerce en Suisse (Largactil® à importer de France). Ne pas utiliser pendant le 3 ^e trimestre. Tenir compte des EI anticholinergiques et des IA. Attention: hypotension orthostatique.
Palier 4 (plus réhydratation et hospitalisation si nécessaire)	Dompéridone	Max. 10 mg 3×/jour p.o.	Peu de données disponibles relatives à l'usage pendant la grossesse, à utiliser par conséquent avec réserve. Ne passe pas la barrière hémato-encéphalique → pas de sclérose en plaques, ni d'effet abaissant le seuil épiléptogène.
	Ondansétron	4–8 mg 2×/jour p.o. ou i.v.	Ne pas utiliser (depuis 2019) pendant le 1 ^{er} trimestre en raison d'un risque accru de malformations orofaciales et d'anomalies cardiaques.
Palier 5 (en milieu hospitalier; plus év. alimentation par sonde ou parentérale)	Corticostéroïdes: hydrocortisone et méthylprednisolone i.v. Prednisolone p.o.	Méthylprednisolone: 125–250 mg 2×/jour i.v., év. poursuite du traitement p.o.	Sécurité à long terme controversée.

* selon l'avis d'experts de Gynécologie Suisse (SSGO) 2024



grossesse), de changements hormonaux (conduisant à une réduction de la motilité gastro-intestinale), d'une baisse de l'activité physique ou de la prise de préparations à base de fer. Si les changements de mode de vie n'apportent pas d'améliora-

tion, des fibres alimentaires, combinées à la prise de beaucoup de liquide ou de laxatifs osmotiques (macrogol, lactulose), peuvent apporter un soulagement. Les préparations orales de magnésium sont considérées comme « idéales » pendant la grossesse, car elles sont également efficaces contre les crampes des mollets et le « ventre dur ». Le picosulfate de sodium ou le bisacodyl ne doivent être utilisés qu'à court terme (préférer les gouttes qui permettent d'affiner le dosage). Les suppositoires à la glycérine ou les lavements peuvent être utilisés pour faciliter l'évacuation de selles dures.

La constipation et la pression accrue qui s'exerce sur le plancher pelvien peuvent aussi conduire à la dilatation des coussinets hémorroïdaires, ce qu'on appelle communément des hémorroïdes. En cas de fortes douleurs, il faut également penser à des fissures anales ou à des

Les laxatifs contre-indiqués

Certains laxatifs sont contre-indiqués pendant la grossesse. Il s'agit de :

- Fruits de séné/antraquinones (par ex. aussi dans Zeller® sirop de figue; risque accru de contractions utérines);
- Huile de ricin (risque accru de contractions utérines);
- Huile de paraffine (surtout en raison d'une absorption réduite des vitamines liposolubles);
- Prucalopride (données insuffisantes, observation d'avortements spontanés);
- Linaclotide (données insuffisantes).

Médicaments susceptibles de provoquer une constipation

Médicaments souvent utilisés en obstétrique et pouvant constiper :

- Analgésiques : AINS, opioïdes (durant le post-partum, notamment après une césarienne);
- Médicaments ayant un effet anticholinergique (par exemple antihistaminiques);
- Progestérone ou analogues de la progestérone (induisent une relaxation des muscles lisses);
- Préparations orales à base de fer et de calcium;
- Antagonistes calciques (par exemple nifédipine);
- Antiacides;
- Ondansétron.

Annonce

Générique de Temesta®



NOUVEAU

- ✓ Entièrement livrable
- ✓ Plus économique que l'original
- ✓ Même part relative à la distribution que l'original



Plus d'informations sur
www.axapharm.ch

Matterhorn 4'478 m

Ce médicament est soumis au contrôle prévu par la loi sur les stupéfiants.

Lorazépam axapharm (Lorazépam, 1 mg, 2,5 mg, comprimés). I: Traitement symptomatique des états anxieux, tensionnels et des états d'excitation, anxiété comme facteur aggravant lors d'affections organiques, traitement complémentaire des états anxieux en cas de dépressions et de schizophrénies, traitement de courte durée des troubles du sommeil d'origine anxieuse ou tensionnelle, sédation avant examens et interventions chirurgicales. **D:** Général: 2-3x 1 mg/jour. Psychiatrie: 3-7,5 mg/jour, répartis en 3-4 prises. Sédation préopératoire: 1-2 mg la veille au soir et/ou 1-2 h avant l'intervention. Troubles de sommeil: 1 mg 30 min avant le coucher. Diminution de 50% de la dose de départ pour les patients âgés ou affaiblis. Dosage individuelle en cas d'une limitation de la fonction hépatique ou rénale et d'insuffisance respiratoire chronique. Réduire progressivement la posologie. **CI:** Hypersensibilité aux composants ou aux benzodiazépines, Myasthénie grave, insuffisance respiratoire sévère, apnée du sommeil, insuffisance rénale ou hépatique graves, choc, coma, collapsus, dépendance médicamenteuse/alcoolique ou de toxicomanie, intoxication aiguë à l'alcool, aux sédatifs, aux antalgiques ou à des médicaments psychotropes, enfants <12 ans, grossesse. **P:** Dépressions, suicide, états anxieux ou tensionnels causés par le stress, encéphalopathie, Patients avec une fonction respiratoire réduite, combinaison avec des opioïdes, réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, angioœdème, sclérose cérébrale, maladies dont l'état général est déficient, patients âgés, patients souffrant d'insuffisance respiratoire chronique, insuffisance de la fonction rénale ou hépatique, patients présentant un risque de complications cardiovasculaires ou cérébrovasculaires, évaluer régulièrement de la formule sanguine et surveillance de la fonction hépatique en cas de thérapie de longue durée, alcooliques et toxicomanes/drogés, glaucome aigu à angle étroit, obstruction partielle des voies respiratoires chez les patients sédatisés, dépendance/symptômes de sevrage, allaitement, effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines. **IA:** Alcool, antipsychotique, hypnotiques, barbiturates, anxiolytiques/sédatifs, antidépresseurs, anti-épileptiques, stupéfiants comme opioïdes, anesthésiques et antihistaminiques avec effet sédatif, opiacés, myorelaxants, clozapine, valproate, probénécide, théophylline/aminophylline. **EI:** Sédation, épuisement, somnolence, ataxie, irritabilité, dépression manifeste, torpeur, faiblesse musculaire, asthénie. **Liste B.** Admise par les caisses-maladie. **Tit. de l'AMM: axapharm ag, 6340 Baar.** Etat novembre 2022. Plus d'informations sur www.swissmedinfo.ch



Votre partenaire santé suisse

axapharm ag, 6340 Baar



Il n'y a actuellement aucune objection à la consommation occasionnelle de tisane de fenouil.

thromboses périanales. Les hémorroïdes disparaissent en général quatre à six semaines après l'accouchement, raison pour laquelle les interventions chirurgicales devraient, dans la mesure du possible, être reportées après le post-partum. Les bains de siège avec du thé noir ou l'application de pâte de zinc sont utiles. Les anesthésiques locaux ainsi que les stéroïdes locaux (par exemple Proctoglyvenol® et Scheriproct®) peuvent également être utilisés à court terme pendant la grossesse et l'allaitement.

Quelle place désormais pour la tisane de fenouil?

En mars 2024, une mise en garde a été lancée contre les effets délétères pour la santé des doses élevées d'estragol contenues dans l'huile essentielle de fenouil. Cet avis repose sur une étude portant sur l'estragol seul, dont les résultats ont ensuite été transposés par analogie à l'huile essentielle de fenouil et à la tisane de fenouil. L'évaluation en question n'a pas tenu compte du fait que l'huile essentielle et l'infusion de fenouil sont des mélanges de plusieurs substances et que les données relatives à l'estragol pur et hautement dosé ne peuvent pas être simplement extrapolées au mélange de plusieurs substances. La dose d'estragol dans une tasse de tisane est bien inférieure à celle utilisée de manière expérimentale, et nous disposons en outre de plusieurs décennies d'expérience pour la tisane de fenouil. Il n'y a donc actuellement aucune objection à la consommation occasionnelle de tisane de fenouil. Toutefois, elle ne devrait pas être utilisée pour préparer régulièrement des aliments pour bébés ou comme biberon à titre de désaltérant.

Cet exemple illustre une fois de plus l'importance de la mise en perspective de tels résultats d'études par une équipe interprofessionnelle d'expert-e-s, afin de pouvoir donner aux médecins prescripteurs et aux équipes officinales des instruments de validation fiables. ■

Intervenantes : D^r méd. Martina Kreft et Larissa Schenkel, pharmacienne diplômée, FPH en pharmacie hospitalière et en pharmacie clinique

Littérature sur demande auprès des intervenantes

Adresses de correspondance

D^r sc. nat. Barbara Lardi-Studler
Seeblickstrasse 11
8610 Uster
Courriel : barbara.lardi@gmail.com

ASPP
P^r D^r pharm. Ursula von Mandach, présidente
Hôpital universitaire de Zurich
Case postale 125
8091 Zurich
Courriel : info@sappinfo.ch

Les prochains rendez-vous de l'ASPP

- **20 mars 2025**
Atelier à l'hôpital municipal Triemli, Zurich.
Thème : Les corticostéroïdes pendant la grossesse et l'allaitement.
- **30 octobre 2025**
Conférence annuelle à l'Hôpital universitaire de Zurich.
Thème : Maladies neurologiques pendant la grossesse et l'allaitement.

Infos et inscription sur
<https://sappinfo.ch>



Magnésium pendant la grossesse : conseils en officine

- Les sels de magnésium inorganiques à avaler (par exemple oxyde de magnésium) ne sont que peu absorbés et n'ont donc qu'un effet laxatif.
- Le sulfate de magnésium i.v. est utilisé en cas de pré-éclampsie ou pour la neuroprotection fœtale en cas de menace d'accouchement prématuré.
- Les composés organiques du magnésium sont mieux absorbés et sont utilisés lorsqu'un effet systémique du magnésium est souhaité (ce qui est généralement le cas pendant la grossesse).
- Ne pas combiner avec du fer. Idéalement, respecter un intervalle de six heures.
- En cas de diabète gestationnel, surveiller la teneur en sucre des préparations à base de magnésium ; en cas de ballonnements, penser aussi à la teneur en succédanés de sucre.
- En cas de constipation pendant la grossesse, 5 mmol de magnésium dans des composés organiques sont souvent suffisants ; pour l'effet relaxant en cas de « ventre dur », il faut généralement prendre jusqu'à 20 mmol par jour.

Prise en charge idéale. Semaine après semaine.

Couvre le besoin accru en magnésium pendant la grossesse et l'allaitement.^{1,2}

NOUVEAU³



Magnesiocard®

Magnesiocard® (formes orales)

C: Magnesii aspartatis hydrochloridum trihydricum. **I:** Carence en magnésium, troubles du rythme cardiaque, besoins accrus liés à la pratique sportive de haut niveau et pendant la grossesse, éclampsie et pré-éclampsie, tétanie, crampes dans les mollets, myoclonies, jambes sans repos (Restless Legs). **P:** De 4.5 mg (= 0.185 mmol) à 9 mg (= 0.37 mmol) de magnésium par kg de poids corporel / 10-20 mmol de magnésium par jour, en 1-3 prises orales selon la forme d'administration (granulés, comprimés effervescents, comprimés pelliculés). **CI:** Hypersensibilité à l'un des composants du médicament; Troubles graves de la fonction rénale; Exsiccose. **P:** Insuffisance rénale. Il est indispensable de surveiller la concentration sérique de magnésium chez les insuffisants rénaux. Magnesiocard 7.5 mmol: ne pas utiliser en cas de phénylcétonurie. **IA:** Les tétracyclines et Magnesiocard devraient être pris à 2-3 heures d'intervalle (inhibition mutuelle au niveau de l'absorption). Élimination accélérée ou absorption inhibée du magnésium lors de la prise de certains médicaments. **G/A:** Peut être administré. **EI:** Occasionnellement: troubles gastro-intestinaux. **E:** Comprimés pelliculés (2.5 mmol) 100*; granulés (5 mmol) citron et granulés (5 mmol) orange 20*, 50*; comprimés effervescents (7.5 mmol) 20*, 60*; granulés (10 mmol) grapefruit et granulés (10 mmol) orange 20*, 50*; granulés (10 mmol) berry 20, 50. **Cat. B.** Pour des informations détaillées, voir www.swissmedicinfo.ch. *admis par les caisses-maladie; V06.1224

Références: 1: Magnesiocard® (formes orales). www.swissmedicinfo.ch, consulté le 09.01.2025. 2: Spaetling L et al. Magnesium supplementation during lactation? Results of a clinical and experimental study. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 1998; 58(10): 561-565. 3: *Swissmedic Journal* 12/2024. www.swissmedic.ch, consulté le 09.01.2025. Les références sont disponibles sur demande.