

Diabète MODY : il faut y penser

Maturity onset diabetes of the young : just think about it

A. Messaoui, S. Tenoutasse et H. Dorchy

Clinique de Diabétologie, H.U.D.E.R.F., ULB

RESUME

Les diabètes MODY ou " Maturity Onset Diabetes of the Young " sont des diabètes monogéniques apparaissant avant l'âge de 25 ans. Il s'agit d'un ensemble de pathologies hétérogènes dues à des mutations hétérozygotes à transmission autosomique dominante. Ils représenteraient 2 à 5 % des diabètes mais sont souvent sous-diagnostiqués. Nous rapportons trois cas cliniques de diabète MODY : deux sans anomalie extra-pancréatique, le troisième présentant une pathologie rénale associée. Les mutations responsables des diabètes MODY concernent des gènes directement impliqués dans la fonction de la cellule bêta des îlots de Langerhans du pancréas. En cas de diabète non syndromique, plus de 99 % des diabètes MODY sont dus à des mutations dans les gènes de " l'hepatocyte nuclear factor-1-alpha " (HNF-1-alpha ; anciennement MODY 3), de la glucokinase (MODY 2) ou de l'HNF-4-alpha (MODY 1). Les symptômes se manifestent progressivement en l'absence d'obésité et de cétose dans la plupart des cas. Les diabètes MODY se traitent habituellement par un régime alimentaire adapté, des antidiabétiques oraux ou de l'insuline. Le traitement et le pronostic varient en fonction de la mutation génétique. Les cliniciens doivent garder à l'esprit la possibilité d'un diabète MODY, surtout chez un jeune patient diabétique, sans autoanticorps bêta-insulaires et en présence d'antécédents familiaux de diabète. Poser le diagnostic de diabète MODY peut avoir d'importantes implications en termes de traitement, de pronostic et de conseil génétique.

Rev Med Brux 2016 ; 37 : 95-100

ABSTRACT

Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) is a monogenic form of diabetes with onset in patients aged less than 25 years. It is a heterogeneous disorder due to heterozygous monogenic mutations with an autosomal dominant transmission. It could represent 2 to 5 % of diabetes but is often under-diagnosed. We report three different cases of MODY, two without associated abnormalities and one with renal disorder. Mutations concern genes that are directly involved in the beta-cell function. In patients with non-syndromic diabetes, more than 99 % of MODY result from mutations in hepatocyte nuclear factor-1-alpha (HNF-1-alpha ; formerly MODY 3), glucokinase (MODY 2), or HNF-4-alpha (MODY 1). The symptoms manifest slowly with the absence of obesity and ketosis in most cases. MODY is usually treated by diet, oral diabetes medications or insulin. Treatment and prognosis vary depending on the genetic mutation. Clinicians should keep in mind the possibility of MODY, especially in antibody-negative youth with familial diabetes. Making a diagnosis of MODY may have important implications for the guidance of appropriate treatment, prognosis and genetic counselling.

Rev Med Brux 2016 ; 37 : 95-100

Key words : diabetes, monogenic diabetes, MODY, pancreatic beta-cell

INTRODUCTION

" Maturity Onset Diabetes of the Young " (MODY) est une forme de diabète monogénique d'apparition précoce, avant l'âge de 25 ans¹. Il s'agit d'un ensemble de maladies hétérogènes dues à une mutation

monogénique hétérozygote à transmission autosomique dominante. Les diabètes MODY représenteraient 2 à 5 % des diabètes mais sont souvent sous-diagnostiqués². Dans cet article, nous rapportons les histoires cliniques de patients présentant trois types de diabète MODY.

Patient 1

Il s'agit d'un garçon âgé de 9,5 ans se présentant dans notre centre avec une polyuro-polydipsie, de l'asthénie et une perte de poids estimée à 10 %. Le diagnostic de diabète est posé : la glycémie est élevée à 283 mg/dl (Norme : glycémie non à jeun < 140 mg/dl, pré-diabète entre 140 et 200 mg/dl et diabète > 200 mg/dl³) et l'hémoglobine glyquée atteint 9,7 % (83 mmol/mol ; N 4,0 à 6,2 %). Il n'y a ni cétose (bêta-hydroxybutyrate sanguin : 0,3 mmol/l), ni acidose (pH : 7,37). Le patient est issu d'une famille arménienne non consanguine. Il présente une surcharge pondérale d'apparition progressive. Dans les antécédents familiaux, la mère a un diabète traité par insuline. Chez la sœur, une insulino-résistance et un diabète ont été diagnostiqués dans le cadre d'une obésité. Actuellement, elle est traitée par metformine. A l'examen physique, le patient est en surcharge pondérale : l'indice de masse corporelle est à 24,5 kg/m² soit supérieur au percentile 97 selon les courbes de Marie-France Rolland Cachera⁴. Une insulinothérapie par voie sous-cutanée d'un mélange individualisé d'insulines dans une seringue est instaurée et, rapidement, les glycémies sont stabilisées et l'hémoglobine glyquée normalisée⁵. Le bilan complémentaire au diagnostic du diabète montre l'absence d'autoanticorps bêta-insulaires : IAA 0,4 % (N < 0,6 %), ICA < 12 U JDF, GADA 0,2 % (N < 2,6 %) et IA2A 0,1 % (N < 0,44 %). Le typage HLA-DQ n'est pas à risque de développer un diabète de type 1 : HLA DQA4-DQB2/DQA4-DQB3.1 (risque relatif : 0,29 ; risque absolu, 0,2 %). Suite à ces résultats et vu les antécédents familiaux, une recherche de mutation dans le gène " *hepatocyte nuclear factor-1-alpha* " (HNF-1-alpha) a été réalisée et montre la présence d'une mutation c.392G>A (p.Arg131Gln) dans l'exon 2 du gène HNF-1-alpha du chromosome 12q24 déjà décrite comme responsable d'un diabète MODY 3⁶. Le traitement a été modifié en répaglinide trois fois par jour et l'insuline a pu être stoppée. Malheureusement, suite à la non-adhérence au traitement, l'hémoglobine glyquée est remontée de 4,8 % (29 mmol/mol) à 7,9 % (63 mmol/mol) et l'insulinothérapie a dû être réintroduite. La même mutation a été retrouvée chez la mère et la sœur du patient.

Patiente 2

Il s'agit d'une jeune fille âgée de 13,5 ans adressée dans notre centre pour prise en charge d'un " prédiabète ". Dans le cadre d'antécédents familiaux de diabète et suite à un excès pondéral de la patiente, son médecin traitant a découvert une glycémie à jeun élevée à 115 mg/dl et une hémoglobine glyquée à 6,5 % (48 mmol/mol). La jeune fille est issue d'une famille bolivienne non consanguine. Elle a tendance à la prise de poids progressive et présente une énurésie primaire. Dans les antécédents familiaux, la mère a un diabète de type 2 traité par antidiabétiques oraux. Le frère, âgé de 12 ans, est obèse et hyper-

cholestérolémique. A l'examen physique, la patiente est en surcharge pondérale : l'indice de masse corporelle est à 23,0 kg/m² soit au percentile 97 selon les courbes de Marie-France Rolland Cachera⁴. Une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale est réalisée et témoigne d'une hyperglycémie à jeun (114 mg/dl ; N glycémie à jeun < 100 mg/dl, prédiabète entre 100 et 126 mg/dl et diabète > 126 mg/dl³) et deux heures après l'ingestion du glucose (162 mg/dl) sans insulino-résistance : insulémie à jeun à 6,1 µUI/ml et " *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance* " (HOMA-IR) à 1,71 soit entre les percentiles 75 à 90⁷. Les autoanticorps anti-insulaires GADA sont faiblement positifs (3,1 % ; N < 2,6 %) et les autres sont négatifs : IAA 0,3 %, ICA < 12 U JDF et IA2A 0,1 %. Une recherche de mutation du gène de la glucokinase a été réalisée et montre la présence d'une mutation c.898G > A (p.Glu300Lys) dans l'exon 8 du gène de la glucokinase du chromosome 7p15-p13 associée à un diabète MODY 2⁸. Le traitement consiste en metformine per os et suivi diététique. L'hémoglobine glyquée reste inférieure à 6,8 % (51 mmol/mol). La mutation n'a pas été retrouvée chez la mère de la patiente.

Patiente 3

Il s'agit d'une fille âgée de 9 ans référée par les néphrologues pour polyuro-polydipsie, asthénie et glycosurie. Elle a une hypoplasie rénale congénitale sans reflux vésico-urétéral. Suite à l'installation d'une insuffisance rénale terminale, elle a bénéficié d'une greffe de rein à l'âge de 8 ans. Elle présente aussi un retard de croissance substitué par hormone de croissance. Au décours de la greffe, elle a développé de multiples toxicités médicamenteuses dont une encéphalopathie convulsive sur neuro-toxicité de la ciclosporine et une aplasie médullaire suite au traitement par acide mycophénolique. Dans ses antécédents familiaux, le père a une intolérance glucidique. Une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale est réalisée et montre une glycémie à jeun normale (84 mg/dl) mais des hyperglycémies ensuite (275 mg/dl deux heures après l'ingestion du glucose). Il n'y a pas d'insulino-résistance : insulémie à jeun à 6,2 µUI/ml et HOMA-IR à 1,28 soit entre les percentiles 50 à 75⁷. Au diagnostic de la néphropathie, une recherche de mutation dans le gène " *hepatocyte nuclear factor-1-bêta* " a été réalisée et montre une mutation homozygote c.1235C>G (p.Pro412Arg) dans l'exon 7 du gène TCF2/HNF-1-beta, mutation décrite dans le diabète MODY 5⁹. Une insulinothérapie par voie sous-cutanée d'un mélange individualisé d'insulines dans une seringue est instaurée et rapidement les glycémies sont stabilisées⁵. La mutation a été retrouvée à l'état hétérozygote chez le père de la patiente.

DISCUSSION

Les cas cliniques présentés soulignent les caractéristiques de trois types de diabètes MODY, deux sans anomalie extra-pancréatique et le dernier avec malformation rénale associée.

Historique

Dès 1973, Henri Lestradet fait l'observation, sur 1.061 sujets ayant commencé leur diabète avant l'âge de 15 ans, de 20 sujets présentant une hyperglycémie chronique non insulino-prive¹⁰. Dans le même temps, Robert Tattersall (1974) et Stefan Fajans (1975) ont publié des observations comparables¹¹. C'est en 1975 qu'apparaît pour la première fois l'acronyme " M.O.D.Y. ", défini alors comme une hyperglycémie à jeun diagnostiquée avant l'âge de 25 ans et pouvant être traitée sans insuline pendant au moins deux ans¹².

Sous-estimation des diabètes MODY

Les diabètes MODY représentent un ensemble de pathologies cliniquement hétérogènes caractérisées par un diabète non insulino-dépendant diagnostiqué avant l'âge de 25 ans, une hérédité autosomique dominante et une absence d'autoanticorps bêta-insulaires. Du fait de la clinique et de l'évolution hétérogènes, le nombre de diabètes MODY est probablement sous-estimé. A titre d'exemple, on a montré que 10 % des cas de MODY étaient précédemment étiquetés comme diabétiques de type 1¹³. A l'Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola, sur les 527 enfants de moins de 18 ans suivis à la clinique de diabétologie, une mutation responsable d'un diabète MODY a pu être mise en évidence chez 12 patients (2,3 %).

Facteurs de transcription

Le développement du pancréas dépend de nombreux facteurs de transcription. Les mutations génétiques peuvent entraîner différentes anomalies plus ou moins sévères : de l'apparition d'un diabète à l'adolescence, à l'agénésie du pancréas associée à un

diabète néonatal et à une insuffisance exocrine. L'insuline étant un important facteur de croissance pour le fœtus, l'agénésie du pancréas engendre un retard de croissance intra-utérin. En général, les mutations homozygotes entraînent des formes sévères de diabète, tandis que les mutations hétérozygotes sont associées à un diabète de diagnostic plus tardif. Certains de ces facteurs de transcription ont des rôles pléiotropes et une mutation du gène associe des altérations de la fonction du pancréas à d'autres malformations (digestives, génito-urinaires...) ¹⁴.

Mutations et types de MODY

Les types de diabète MODY (tableau) sont définis par l'anomalie génétique et les gènes impliqués contrôlant la cellule bêta dans son développement, sa fonction et sa régulation. Les mutations retrouvées dans les diabètes MODY entraînent des anomalies de la sensibilité au glucose, des altérations de la sécrétion d'insuline mais pas (ou peu) d'anomalie de l'action de l'insuline¹⁵.

Pourquoi faut-il poser le diagnostic de diabète MODY ?

Chez les patients présentant un diabète non syndromique, plus de 99 % des diabètes MODY résultent de mutation dans le gène de l'HNF-1-alpha (anciennement appelé MODY 3), de la glucokinase (MODY 2) ou de l'HNF-4-alpha (MODY 1)¹⁶. La symptomatologie apparaît lentement en l'absence d'obésité et de cétose dans la plupart des cas. Les diabètes MODY sont généralement traités par régime adapté, antidiabétiques oraux (ADO) ou insuline. Le traitement et le pronostic dépendent du type de MODY et donc de la mutation génétique (tableau). Le risque d'apparition de complications micro et macrovasculaires est directement lié au mauvais contrôle des glycémies.

Type de MODY	1	2	3	4	5	6
Gène	HNF-4- α	Glucokinase	HNF-1- α	IPF1	HNF-1- β	NEUROD1
Locus	20q13.12	7p13	12q24.31	13q12.2	17q12	2q31.3
Fréquence	< 10 %	15-30 %	52-65 %	Rare	Rare	Rare
Âge de présentation	Adolescent, jeune adulte	Dès la naissance	Adolescent, jeune adulte	Jeune adulte	Adolescent	Jeune adulte
Sévérité de l'hyperglycémie	Sévère	Légère	Sévère	Légère à sévère	Légère à sévère	Légère à sévère
Clinique	Diabète	Diabète	Glycosurie et diabète	Diabète	Atrophie pancréatique, dysplasie rénale, insuffisance rénale, hypomagnésémie	Diabète
Traitement optimal	ADO puis insuline	Régime adapté	ADO puis insuline	Régime adapté, insuline si échec	Insuline	Insuline
Risque de complications	Oui	Rare	Oui	Oui	Oui	Oui

Il sera plus important dans les diabètes MODY s'accompagnant d'une hyperglycémie sévère (MODY 1 et 3) que lorsque l'hyperglycémie est légère à modérée (MODY 2)¹⁷.

Caractéristiques des MODY les plus fréquents

Les caractéristiques des diabètes MODY les plus fréquents sont résumées dans le tableau. A l'heure actuelle, seule la recherche des diabètes MODY 1, 2, 3 et 5 est faisable en routine en Belgique.

MODY 1

Un des rôles du gène HNF-4-alpha, situé sur le chromosome 12q et exprimé dans le foie et les cellules bêta, est la régulation positive de l'activité de l'HNF-1-alpha¹⁸. Une mutation de ce gène (MODY 1), diminue la sécrétion d'insuline en réponse au glucose. L'effet est progressif. Cliniquement, on note une hyperglycémie apparaissant dans l'enfance ou à l'adolescence. Il n'y a pas d'atteinte extra-pancréatique. Le diabète MODY 1 répond assez bien aux antidiabétiques oraux mais l'insuline est souvent nécessaire à long terme.

MODY 2

Le gène de la glucokinase est situé sur le chromosome 7p. Actuellement plus de 120 mutations sont décrites⁸. Une mutation de ce gène (MODY 2), exprimée dans la cellule bêta et le foie, entraîne au niveau du pancréas une diminution de la phosphorylation du glucose en glucose-6-phosphate et une augmentation du seuil de glucose stimulant la sécrétion d'insuline¹⁸. Au niveau du foie, l'effet est une diminution de la sensibilité hépatique au glucose, une diminution de la synthèse du glycogène et une augmentation de la néoglucogenèse hépatique, aggravant l'hyperglycémie. Le traitement consiste en un régime adapté et il n'y a pas de complications à long terme. Chez notre patiente, afin d'améliorer l'adhésion au régime, la metformine a été prescrite dans un premier temps.

MODY 3

Le gène HNF-1-alpha, situé sur le chromosome 12q, est exprimé dans le foie, les reins, le pancréas et les intestins. Une mutation du gène (MODY 3) donne des anomalies de la sécrétion d'insuline et une diminution du seuil rénal pour le glucose. Il s'agit de la forme la plus fréquente de diabète MODY chez les caucasiens¹⁸. Cliniquement, on note d'abord une glycosurie suivie de l'apparition d'une hyperglycémie dans l'enfance ou à l'adolescence. Le traitement consiste en antidiabétiques oraux avec une réussite de 70 %. Dans les autres cas, l'insuline est nécessaire⁶.

MODY 4

Le gène de l'" *insulin promoter factor 1* " (IPF1), situé sur le chromosome 13q, intervient dans le développement précoce du pancréas, la différenciation

et la maturation de la cellule bêta¹⁸. Il régule aussi la transcription des gènes de l'insuline, du transporteur de glucose GLUT2, de la glucokinase et du glucagon. La clinique d'une mutation de ce gène (MODY 4) est celle du diabète de type 2 et le traitement consiste en un régime alimentaire équilibré.

MODY 5

Le gène HNF-1-bêta, situé sur le chromosome 17q, joue un rôle dans le développement du pancréas, des reins et du tractus uro-génital⁹. Une mutation de ce gène (MODY 5) diminue la sécrétion d'insuline en réponse au glucose. Cinquante pourcent des patients présentent une mutation de novo. Le phénotype est variable et les atteintes organiques diverses. Au niveau du pancréas, il peut y avoir apparition d'un diabète dans l'enfance ou une hypoplasie pancréatique¹⁸. Les atteintes extra-pancréatiques comprennent des anomalies du développement rénal (dysplasie, kystes...), une insuffisance rénale progressive, une hypomagnésémie, des anomalies hépatiques, des anomalies de l'appareil uro-génital (aplasie utérine, utérus bicorne, kyste de l'épididyme...).

MODY 6

Le gène " *neurogenic differentiation factor-1* " (NEUROD1), situé sur le chromosome 2q, a un rôle dans la différenciation de la cellule bêta et la régulation du développement du pancréas endocrine. Il est aussi exprimé dans les entérocytes et les neurones. Une mutation du gène (MODY 6) diminue la sécrétion d'insuline et entraîne une hyperglycémie progressive dont le traitement est un régime alimentaire adapté, des antidiabétiques oraux puis l'insuline¹⁸.

Chez qui faut-il réaliser l'analyse génétique ?

Le diagnostic repose sur le séquençage génétique. Il est réalisé après information et consentement du patient et de sa famille. Il est important de préciser le diagnostic car le traitement et le risque de complications varient en fonction de l'origine du diabète. Par ailleurs, poser le diagnostic permet d'identifier précocement les apparentés à risque. Le test génétique est indiqué en cas d'histoire familiale positive : présence d'un diabète familial à transmission autosomique dominante sur plus de 2 générations¹⁹. Sur le plan clinique, les indications du test génétique sont un diabète ayant débuté avant l'âge de 25 ans, chez un patient non obèse, avec un génotype HLA-DQ non à risque de diabète de type 1, en l'absence d'autoanticorps bêta-insulaires et d'insulinorésistance (figure).

CONCLUSION

Les diabètes se caractérisent par l'hyperglycémie. Il s'agit d'un ensemble de maladies hétérogènes. Le plus fréquent chez l'enfant est le diabète de type 1 auto-immun ; il s'agit rarement d'un diabète de type 2 ou un diabète monogénique. La découverte de la

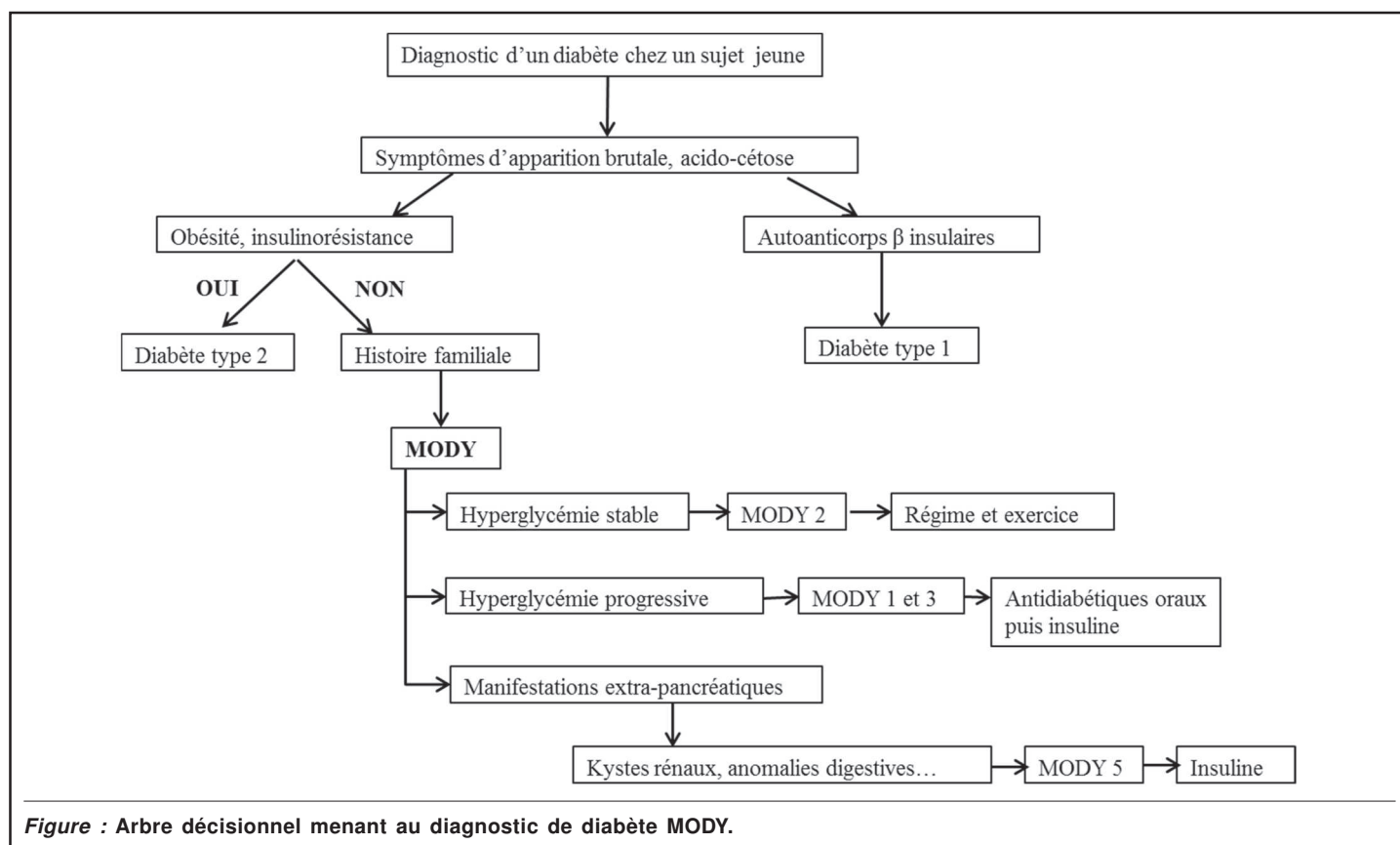


Figure : Arbre décisionnel menant au diagnostic de diabète MODY.

physiopathologie des diabètes monogéniques améliore la compréhension du fonctionnement de la cellule bêta et des autres diabètes. Les diabètes MODY sont parfois considérés comme le paradigme du diabète de type 2²⁰. Ces connaissances ont aussi permis d'identifier de nouvelles cibles potentielles au niveau de la cellule bêta pour le traitement des diabètes.

Les cliniciens doivent garder à l'esprit la possibilité d'un diabète MODY surtout en présence d'un diabète familial chez un jeune patient diabétique et en l'absence d'autoanticorps bêta-insulaires. Poser le diagnostic de diabète MODY est important à faire car il influence le choix du traitement, le pronostic et le conseil génétique.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

- Gat-Yablonski G, Shalitin S, Phillip M : Maturity onset diabetes of the young-review. *Pediatr Endocrinol Rev* 2006 ; 3 : 514-20
- Thanabalasingham G, Owen K : Diagnosis and management of maturity onset diabetes of the young (MODY). *BMJ* 2011 ; 343 : d6044
- American Diabetes Association : Standards of medical care in diabetes - 2015. *Diabetes Care* 2015 ; 38 : S8-16
- Rolland Cachera MF, Cole T, Sempé M *et al.*: Body Mass Index variations : Centiles from birth to 87 years. *Eur J Clin Nutr* 1991 ; 45 : 13-21
- Dorchy H : Stratégie thérapeutique dans le diabète de type 1 (insuline alimentation, sport) : " Dorchy's recipes ". *Rev Med Brux* 2010 ; 31 : S37-53
- Bellanné-Chantelot C, Carette C, Riveline JP *et al.* : The type and the position of HNF1A mutation modulate age at diagnosis of diabetes in patients with maturity-onset diabetes of the young (MODY)-3. *Diabetes* 2008 ; 57 : 503-8
- Mouraux T, Dorchy H : Le poids de l'obésité dans le (pré)diabète de type 2 chez les enfants et les adolescents : Quand et comment le rechercher ? *Arch Pediatr* 2005 ; 12 : 1779-84
- Burke C, Buettger C, Davis E *et al.* : Cell-biological assessment of human glucokinase mutants causing maturity-onset diabetes of the young type 2 (MODY-2) or glucokinase-linked hyperinsulinaemia (GK-HI). *Biochem J* 1999 ; 342 : 345-52
- Bingham C, Bulman M, Ellard S *et al.* : Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1-beta gene are associated with familial hypoplastic glomerulocystic kidney disease. *Am J Hum Genet* 2001 ; 68 : 219-24
- Lestrade H, Tanret A, Tichet J : Les formes frustes du diabète de l'enfant. *Journées annuelles de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu, 1973*. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1973 : 133-48
- Fajans SS : Heterogeneity of insulin responses in maturity-onset type diabetes (MOD) and in maturity-onset type diabetes in the young (MODY). *Adv Exp Med Biol* 1979 ; 119 : 171-5
- Tattersall R, Fajans S : A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people. *Diabetes* 1975 ; 24 : 44-53
- Shields BM, Hicks S, Shepherd MH *et al.* : Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing ? *Diabetologia* 2010 ; 53 : 2504-8
- Schwitzgebel V : Many faces of monogenic diabetes. *J Diabetes Invest* 2014 ; 5 : 121-33
- Fajans S, Bell G, Polonsky K : Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 971-80

16. Pihoker C, Gilliam L, Dabelea D et al. : Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A and glucokinase: results from the SEARCH for diabetes in Youth.
J Clin Endocrinol Metab 2013 ; 98 : 4055-62
17. Kavvoura F, Owen K : Maturity onset diabetes of the young: clinical characteristics, diagnosis and management.
Pediatr Endocrinol Rev 2012 ; 10 : 234-42
18. McCulloch D : Classification of diabetes mellitus and genetic diabetic syndromes. www.uptodate.com, 2014
19. Ellard S, Bellanné-Chantelot C, Hattersley AT : European Molecular Genetics Quality Network (EMQN) MODY group : Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young.
Diabetologia 2008 ; 51 : 546-53
20. Vaxillaire M, Bonnefond A, Froguel P : The lessons of early-onset monogenic diabetes for the understanding of diabetes pathogenesis.
Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2012 ; 26 : 171-87

Correspondance et tirés à part :

A. MESSAAOUI
Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola, ULB
Clinique de Diabétologie
Avenue Jean Joseph Crocq 15
1020 Bruxelles
E-mail : anissa.messaaoui@huderf.be

Travail reçu le 30 janvier 2015 ; accepté dans sa version définitive le 7 avril 2015.