

# Rôle du médecin généraliste dans la préparation d'un traitement immunosuppresseur

*The role of the family doctor in the preparation of patients for immunosuppressive therapy*

**Hites M.**

Clinique des Maladies infectieuses, Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles (ULB)

## RESUME

*Les patients traités par immunosuppresseurs ont un risque accru de développer des infections et celles-ci tendent à être plus sévères comparativement aux sujets non-immunodéprimés. Il est dès lors important d'anticiper certaines complications infectieuses dans ce cadre à travers des mesures préventives. Ce manuscrit passe en revue les différents vaccins recommandés avant d'initier un traitement immunosuppresseur. Trois groupes de vaccins sont discutés : les vaccins standards de routine que tout sujet devrait avoir reçu dans l'enfance ou en tant qu'adulte, les vaccins supplémentaires recommandés spécifiquement dans le cadre d'une future immunodépression médicamenteuse et les vaccins pour les voyages. Le médecin généraliste est particulièrement bien positionné pour réduire le futur risque infectieux chez ces patients en s'assurant que le programme de vaccination est bien implémenté.*

*Rev Med Brux 2019 ; 40 : 253-7*

## ABSTRACT

*Patients that take immunosuppressive treatments are at greater risk of developing infections, and these infections tend to be more severe when compared to individuals not on immunosuppressive treatment. It is therefore important to anticipate some infectious complications with preventive measures. Herein, we review the different vaccines that are recommended before beginning immunosuppressive treatment. Three groups of vaccines are discussed: standard routine vaccines that all patients should have received during their childhood and then as an adult, supplementary vaccines recommended for patients receiving immunosuppressive treatment, and vaccines for travel. The primary physician can play an important role in helping diminish the risk of infectious diseases by ensuring that vaccination is implemented.*

*Rev Med Brux 2019 ; 40 : 253-7*

*Key words : immunosuppressive treatments, vaccines*

## INTRODUCTION

Un traitement immunosuppresseur est un médicament qui altère l'immunité cellulaire et/ou humorale et qui réduit les défenses immunes contre les agents pathogènes. C'est le cas des glucocorticoïdes, des agents biologiques (e.a. anti-TNF, tocilizumab), des anti-métabolites (e.a. le méthotrexate, l'azathioprine) et des inhibiteurs de la calcineurine (e.a. cyclosporine, tacrolimus).

Les patients qui prennent des médicaments immunosuppresseurs sont plus sensibles aux infections, peuvent avoir des présentations plus graves des infections et sont à risque de réactiver des infections latentes. Le dépistage et traitement des infections

latentes ainsi que la vaccination sont des stratégies efficaces pour prévenir ces risques. Idéalement, la vaccination et le traitement préventif doivent se faire avant le début de l'immunosuppression, parce que d'une part la réponse immunologique aux vaccins est meilleure comparée à celle observée lorsque le traitement immunosuppresseur est déjà en cours et d'autre part les vaccins à virus vivants atténués sont contre-indiqués pendant l'immunosuppression en raison des risques des effets secondaires<sup>1,2</sup>. Par ailleurs, en dehors des vaccins vivants atténués, il ne faut pas hésiter à vacciner un patient atteint d'une maladie auto-immune sur base d'une crainte de réactiver celle-ci en "stimulant" le système immunitaire. Ce concept, longtemps controversé, est clairement devenu désuet en l'absence de preuves et ce en dépit de nombreuses

études bien conduites sur le sujet<sup>3</sup>. Le principal " risque " encouru en vaccinant un patient traité par immunosuppresseur est une réponse vaccinale moindre qu'un sujet non traité.

Nous allons aborder les différents vaccins qui peuvent être proposés aux patients qui vont bientôt débuter un traitement immunosuppresseur. Le dépistage et le traitement des infections latentes (e.a. la tuberculose latente, la strongyloïdose...) ne seront pas abordés ici, même si cette stratégie est aussi importante que la vaccination pour la prévention des infections ultérieures.

## MATERIEL ET METHODES

Nous présentons ici une revue narrative sur les vaccins à administrer avant de débuter un traitement immunosuppresseur en accord avec les recommandations belges émises par le Conseil supérieur de la Santé (CSS).

### LES VACCINS A PROPOSER AVANT UN TRAITEMENT IMMUNOSUPPESSEUR

La première chose à faire avant de débuter un traitement immunosuppresseur est de vérifier le statut vaccinal et sérologique du patient. Il faut vérifier que le patient a eu tous les vaccins de routine de l'enfance et les autres vaccins supplémentaires depuis son enfance. Il faut en particulier vérifier la date de la dernière dose du vaccin antitétanique ainsi que des sérologies diverses du patient : l'hépatite A, l'hépatite B, l'hépatite C, le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), la syphilis, la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle. Si le patient est séropositif pour le VIH, l'hépatite C ou la syphilis, il faut référer le patient à un centre de référence ou un centre spécialisé pour prise en charge.

Après avoir fait le bilan des vaccins reçus dans le passé, des résultats sérologiques et des projets futurs du patient notamment en matière de voyages, vous pouvez décider avec lui quels vaccins il faut administrer. On peut diviser les vaccins en plusieurs groupes : les vaccins de base, les vaccins supplémentaires très recommandés en cas d'immunosuppression et les vaccins pour les voyages.

#### Les vaccins de base

##### *Rougeole-Oreillons-Rubéole*

Les individus nés avant 1970 sont protégés car ils ont connu une exposition naturelle à ces virus. Pour les personnes nées après 1970, la protection résulte surtout de la vaccination de la population (2 doses pendant l'enfance par le Priorix®). La vaccination systématique par ce vaccin trivalent a été introduite en Belgique en 1985 (première dose) et 1995 (deuxième dose). Pour vérifier la protection immunitaire, des sérologies doivent être effectuées. En l'absence d'anticorps protecteurs pour ces 3 maladies, une

vaccination par le Priorix® doit être effectuée : 1 dose à jour 0 (J0), ensuite 1 rappel à J28. En effet, actuellement en Europe, le risque d'épidémie de rougeole est réel et les conséquences chez un patient immunodéprimé sont beaucoup plus graves que chez un patient immunocompétent<sup>2</sup>.

Le Priorix® est un vaccin vivant atténué et il est donc contre-indiqué de l'administrer si l'individu prend déjà un traitement immunosuppresseur. Il faut attendre 4 semaines après la dernière dose de Priorix® avant de débuter tout traitement immunosuppresseur<sup>2,4</sup>.

##### *Tétanos-Diphtérie*

Un rappel pour le tétanos et la diphtérie devrait être administré une fois tous les 10 ans. Si le dernier vaccin date de plus de 20 ans, un rappel doit être administré après 6 mois et par la suite 1 fois chaque 10 ans. Actuellement, nous avons 2 vaccins disponibles en Belgique : le Revaxis® (Polio, Tétanos et Diphtérie) ou le Boostrix® (Coqueluche, Tétanos et Diphtérie)<sup>2,4</sup>.

##### *Poliomyélite*

Depuis 1967, tous les Belges sont obligatoirement vaccinés contre la poliomyélite. La maladie a été éradiquée dans tous les pays sauf au Pakistan, Afghanistan, République Démocratique du Congo, Kenya, Mozambique, Niger, Nigéria, Papouasie-Nouvelle-Guinée et Somalie<sup>5</sup>. En cas de vaccination antérieure, un seul rappel à l'âge adulte (> 16 ans) prolonge la protection à vie. En l'absence de vaccination antérieure, un schéma complet de vaccination consiste en 2 injections à 1-2 mois d'intervalle, suivies par la 3<sup>e</sup> injection 1 an plus tard. S'il faut procéder également à un rappel pour le tétanos et la diphtérie, on peut administrer une injection de Revaxis® (tétanos-polio-diphtérie pour les plus de 6 ans)<sup>5</sup>.

En cas d'un traitement immunosuppresseur prévu, il est utile de vérifier que le patient est bien en ordre de vaccination contre la polio. Si le patient a des intentions de voyager par la suite, un rappel de vaccination est à effectuer avant le traitement immunosuppresseur. Le vaccin contre la polio disponible en Belgique, l'Imovax® n'est pas un vaccin vivant atténué. Il peut être administré à un patient sous traitement immunosuppresseur, mais la réponse immunitaire sera moindre que lorsqu'il est administré avant de débuter le traitement immunosuppresseur.

##### *Hépatite B*

L'hépatite B (HBV) est une maladie virale qui est responsable de +/- 1,5 million de décès par an dans le monde. En Belgique, la vaccination contre le HBV fait partie du programme de vaccination de base depuis 1999. Une sérologie HBV est à effectuer chez tous les patients : recherche d'anticorps anti-HBs et anti-HBc. Si le patient a été vacciné dans le passé et présente un titre d'Ac-anti-HBs  $\geq 10$  UI/L, le patient est bien immunisé pour la vie et aucun autre examen

sérologique n'est nécessaire pour la plupart des patients. Dans certaines circonstances, ces titres doivent être recontrôlés (e.a. immunosuppression profonde de longue durée tels que les transplantés d'organes solides). Le vaccin contre l'hépatite B peut être associé au vaccin contre l'hépatite A si le patient a l'intention de voyager (voir plus loin). Si une infection méconnue par l'hépatite B est découverte sur base de la présence d'un Ag-Hbs, ou d'un anti-HBc, un bilan hépatique devra être effectué et une prise en charge appropriée est requise (risque de réplication virale augmentée dans le cadre d'une hépatite chronique active en cas d'immunosuppression)<sup>2,4</sup>.

### *Papillomavirus Humain (HPV)*

Les infections à papillomavirus humain (HPV) sont les infections sexuellement transmissibles les plus fréquentes dans le monde, qui s'acquièrent dès les premières relations sexuelles. Les infections à HPV peuvent être asymptomatiques, mais elles peuvent aussi être responsables des condylomes (qui peuvent récidiver dans 30-70 % des cas au cours de la vie d'un individu) ainsi que des cancers invasifs du col et des cancers anaux. Ces cancers sont responsables de +/- 300 décès par an en Belgique. Les vaccins bivalents et quadrivalents contre le HPV ont une efficacité de plus de 90 % pour les HPV 16 et 18 chez les jeunes filles n'ayant pas encore eu de rapports sexuels et le vaccin nonavalent a une efficacité de 96 % sur 5 types supplémentaires de HPV (31, 33, 45, 52, 58). Depuis 2007, le CSS recommande de vacciner les jeunes filles et femmes contre le HPV et depuis 2017, le CSS recommande aussi de vacciner les jeunes garçons et hommes.

Pour une efficacité maximale, on conseille de vacciner toute adolescente de 9 à 14 ans avec 2 doses de Gardasil9® (J0 et M6) et tout individu de 15 à 26 ans avec 3 doses de Gardasil9® (J0, M1 et M6). L'immunosuppression augmente le risque des formes symptomatiques d'infections à HPV. Si les patients qui vont débiter un traitement immunosuppresseur n'ont pas encore été vaccinés contre l'HPV, particulièrement s'ils sont jeunes, une vaccination pré-immunosuppression est à proposer<sup>6</sup>.

## **Vaccins supplémentaires**

### *Pneumocoque*

La pneumonie est l'infection respiratoire la plus fréquente dans le monde, touchant 450 millions de personnes par an. Le *Streptococcus pneumoniae* est le premier pathogène responsable des pneumonies bactériennes. Lorsqu'un individu présente une infection invasive à *Streptococcus pneumoniae*, le taux de mortalité est de plus de 10 % pour les patients non-immunodéprimés et > 40 % pour les patients immunodéprimés. La vaccination contre le pneumocoque offre la meilleure protection contre l'infection invasive.

Il y a 2 vaccins disponibles contre le *Streptococcus pneumoniae* : le vaccin conjugué (Prevenar-13®) et le vaccin polysaccharidique (Pneumovax 23®). Le vaccin polysaccharidique a l'avantage de protéger contre plus de sérotypes pneumococques par rapport au vaccin conjugué. Quand le vaccin polysaccharidique est administré après le vaccin conjugué, on observe un effet de rappel pour les sérotypes présents dans les deux vaccins. Ceci n'est pas le cas lorsque le vaccin polysaccharidique est administré avant le vaccin conjugué. Par conséquent, il est recommandé de commencer avec une dose du vaccin conjugué (Prevenar-13), suivi du vaccin polysaccharidique (Pneumovax 23) 8 semaines plus tard. Un rappel avec le vaccin polysaccharidique est à effectuer 1 fois chaque 5 ans<sup>2,7</sup>, si immunosuppression profonde de longue durée tels que les transplantés d'organes solides.

### *La grippe (Influenza)*

La grippe est une maladie virale hautement contagieuse qui peut entraîner une morbidité et une mortalité importantes chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur. La vaccination annuelle contre la grippe est recommandée par le CSS pour ces patients. Le CSS recommande aussi de vacciner une fois par an contre la grippe, tout individu vivant sous le même toit que le patient immunodéprimé ainsi que tout le personnel soignant. Depuis l'automne 2018, il n'y a que des vaccins quadrivalents disponibles sur le marché belge. L'efficacité de tous les vaccins quadrivalents est considérée comme équivalente<sup>2,8</sup>.

### *Varicelle*

La primo-infection par la varicelle (virus HZV) chez les individus immunocompétents engendre peu de complications graves. Cependant, chez les patients immunodéprimés, une primo-infection peut être très grave, avec une mortalité de 10 %. En Belgique, la grande majorité de la population adulte a déjà fait la varicelle. Cependant, 2-5 % des adultes de 20-40 ans n'ont pas d'immunité contre le HZV. Il faut mesurer le taux d'anticorps contre la varicelle chez tout individu qui va débiter un traitement immunosuppresseur. Pour les patients séronégatifs, la vaccination contre la varicelle est nécessaire (2 doses à 1 mois d'intervalle).

Il y a 2 vaccins disponibles en Belgique : le Varilrix® et le Provarivax®. Vu que les vaccins contre la varicelle sont des vaccins vivants atténués, la dose de rappel doit être administrée au minimum 4 semaines avant le début du traitement immunosuppresseur<sup>9</sup>.

### *Herpès zoster*

L'herpès zoster (le " zona ") est une réactivation d'une infection à HZV ayant précédemment causé une varicelle. Chez l'individu immunocompétent âgé de plus de 60 ans, la vaccination réduit le risque de zona de plus de 50 %. Toute forme d'immunosuppression augmente le risque d'herpès zoster ainsi que la sévérité de la présentation. Une dose de vaccin contre l'herpès

zoster (Zostavax®) est donc à considérer chez les patients qui vont prendre un traitement immunosuppresseur. Ce vaccin peut être administré uniquement aux patients déjà immunisés contre la varicelle car le vaccin est un vaccin vivant atténué qui contient beaucoup plus de virus que le vaccin contre la varicelle lui-même. Il peut provoquer d'importants effets secondaires chez les personnes séro-négatives<sup>10</sup>.

### Les vaccins pour les futurs voyages

Des vaccins pour de futurs voyages éventuels doivent aussi être proposés au patient qui va bientôt prendre un traitement immunosuppresseur. Les vaccins pour les voyages sont les vaccins contre la fièvre jaune, l'hépatite A, la méningite A, C, W et Y, la fièvre typhoïde, la rage, l'encéphalite à tiques et l'encéphalite japonaise. Nous allons aborder les vaccins les plus importants à proposer en pré-immunosuppression pour les voyages : la fièvre jaune et l'hépatite A. Pour les autres vaccins, vous pouvez consulter le site internet de l'Institut de Médecine tropicale (voir [www.itg.be](http://www.itg.be)).

#### Fièvre jaune

La fièvre jaune est une maladie virale transmise par les moustiques qui est présente dans une grande partie de l'Afrique et l'Amérique du Sud (voir [www.itg.be](http://www.itg.be)). Le vaccin contre la fièvre jaune est recommandé et même requis par la loi pour voyager dans la plupart de ces pays.

Le vaccin contre la fièvre jaune est un vaccin à virus vivant atténué. Le vaccin est très immunogène ; une dose unique offre une protection à vie chez des personnes immunocompétentes. L'immunosuppression est une contre-indication formelle pour administrer ce vaccin. Il est donc conseillé de vacciner tout patient qui va débiter un traitement immunosuppresseur, sauf si le patient est 100 % certain qu'il ou elle ne voyagera jamais dans un pays endémique au cours de sa vie. Si un patient immunodéprimé souhaite se rendre dans une zone endémique, au-delà de 10 ans après vaccination, il est recommandé de déterminer le taux des anticorps pour vérifier qu'ils soient toujours adéquats. Même si on ne pourra pas proposer d'administrer un booster au patient immunodéprimé, ceci permettra de mesurer le risque encouru en voyageant dans un pays endémique et d'en informer le patient<sup>2</sup>.

#### L'hépatite A

L'hépatite A est une infection virale du foie transmise par la nourriture, les boissons ou des objets qui ont été contaminés par les selles. L'hépatite A est dans la plupart des cas une infection bénigne mais elle peut parfois entraîner une longue période d'incapacité et des formes plus sévères chez l'adulte (2 % d'hépatites fulminantes chez les adultes de plus de 40 ans, dont la mortalité est de 30 %). Les personnes ayant déjà eu cette maladie dans le passé sont

protégées à vie et n'ont pas besoin d'être vaccinées (en cas de doute, ceci peut être confirmé par la recherche d'anticorps IgG dans le sang). Quelle que soit la durée du séjour, l'OMS conseille à tous ceux qui voyagent en Asie/Océanie, Afrique (y compris l'Afrique du Nord), Amérique latine mais aussi en Europe de l'Est et au Proche et Moyen Orient, d'être protégés contre l'hépatite A. Le risque reste présent même en cas de voyage luxueux. Le vaccin assure, à vie, une protection proche de 100 %.

La vaccination (virus inactivé) consiste en 2 injections du vaccin Havrix®, Epaxal® ou Vaqta® (J0 et M6 ou M12). La première injection suffit pour une protection proche de 100 % pendant quelques années, mais la deuxième injection confère une protection à vie. Il est recommandé de vacciner tout patient qui va débiter un traitement immunosuppresseur<sup>2,11</sup>.

### Les peurs de la vaccination, particulièrement en cas d'auto ou dysimmunité

Une proportion croissante de personnes a peur de la vaccination par crainte des effets secondaires. Il convient de rappeler aux patients que même si certains vaccins entraînent très rarement des complications graves (e.a. 1 cas/1.000.000 d'allergie sévère ou encéphalite en ce qui concerne le vaccin contre la rougeole), les risques de complications graves de la maladie elle-même sont bien plus importants (e.a. pneumonie dans 4-6 cas/1.000, une encéphalite dans 1 cas/1.000 et le décès dans 1 cas/1.000 pour la rougeole)<sup>4</sup>. Grâce à la vaccination, la variole a pu être éradiquée du monde en 1980 et nous sommes en phase de pré-éradication de la poliomyélite. D'autres patients ont peur qu'en stimulant le système immunitaire pour générer une réponse immunitaire, on peut favoriser le développement de certaines maladies telles que le diabète de type I ou la sclérose en plaques. Mais malgré de nombreuses études épidémiologiques, aucune association n'a pu être démontrée entre les vaccins et des maladies considérées comme auto-immunes<sup>3</sup>.

### CONCLUSION

Avant de débiter un traitement immunosuppresseur, une prise de sang pour effectuer des tests sérologiques ainsi qu'une vérification du statut vaccinal du patient sont nécessaires. L'administration de vaccinations supplémentaires est souvent nécessaire pour prévenir les infections qui peuvent avoir des présentations particulièrement graves pendant le traitement immunosuppresseur.

Conflits d'intérêt : néant

### BIBLIOGRAPHIE

1. Future Medecine. (Consulté le 20/04/19). Eibl MM, Wolf HM. Vaccination in patients with primary immune deficiency, secondary immune deficiency and autoimmunity with immune regulatory abnormalities. Immunotherapy. 2015;7(12):1-20. [Internet] <https://doi.org/10.2217/IMT.15.74>.

2. Conseil supérieur de la Santé. (Consulté le 20/04/19). Vaccination d'enfants et d'adultes immunodéficients et malades chroniques. Bruxelles, 2012- n° 8561. [Internet]. <https://www.health.belgium.be/fr/brochure-vaccination-denfants-et-dadultes-immunodeficients-et-malades-chroniques-juillet-2012-css>
3. Toussiroit E, Bereau M. Vaccination and Induction of Autoimmune Diseases. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2015;14(2):94-8.
4. Conseil supérieur de la Santé. (Consulté le 20/04/19). Guide de vaccination. Bruxelles, 2009-n°8586. [Internet]. [https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth\\_theme\\_file/10758445/Guide%20de%20vaccination%20%28mai%202009%29%20%28CSS%208586%29.pdf](https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/10758445/Guide%20de%20vaccination%20%28mai%202009%29%20%28CSS%208586%29.pdf)
5. Institute of Tropical Medicine. (Consulté le 20/04/19). Certificate of additional Polio Vaccination. 2019. [Internet]. <https://www.itg.be/E/travel-health/diseases-and-vaccinations>
6. Conseil supérieur de la Santé. (Consulté le 20/04/19). Vaccination contre le papillomavirus humain (HPV). Bruxelles, 2017 n°9181. [Internet]. [https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth\\_theme\\_file/fiche\\_9181\\_vaccination\\_hpv\\_fr.pdf](https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/fiche_9181_vaccination_hpv_fr.pdf)
7. Conseil supérieur de la Santé. (Consulté le 20/04/19). Vaccination antipneumococcique- adulte. Bruxelles, 2014 n°9210. [Internet]. [https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth\\_theme\\_file/19100960Vaccination%20antipneumococcique%20-%20adultes%20%282014%29%20%28CSS%209210%29.pdf](https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/19100960Vaccination%20antipneumococcique%20-%20adultes%20%282014%29%20%28CSS%209210%29.pdf)
8. Conseil supérieur de la Santé. (Consulté le 20/04/19). Vaccination contre la Grippe Saisonnière ; saison hivernale 2019-2020. Bruxelles, 2019 n°9531. [Internet]. [https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth\\_theme\\_file/avis\\_9531\\_vaccination\\_grippe\\_2019-2020\\_1.pdf](https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/avis_9531_vaccination_grippe_2019-2020_1.pdf)
9. Conseil supérieur de la Santé. (Consulté le 20/04/19). Vaccination des enfants, des adolescents et des personnes à risque contre la varicelle. Bruxelles, 2017 n°9212. [Internet]. [https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth\\_theme\\_file/css\\_avis\\_9212\\_varicelle\\_veerle\\_a5.pdf](https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/css_avis_9212_varicelle_veerle_a5.pdf)
10. Conseil supérieur de la Santé. (Consulté le 20/04/19). Vaccination contre l'Herpes Zoster Virus (Zona). Bruxelles, 2017 n°9209. [Internet]. [https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth\\_theme\\_file/9209\\_css\\_avis\\_zonaa5\\_pdt.pdf](https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/9209_css_avis_zonaa5_pdt.pdf)
11. Conseil supérieur de la Santé. (Consulté le 20/04/19). Vaccination de l'adulte contre l'Hépatite A. Bruxelles, 2013 n°8815. [Internet]. [https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth\\_theme\\_file/4930387/Vaccination%20de%20l'adulte%20contre%20l'Hépatite%20A%20%28mars%202013%29%20%28CSS%208541%29.pdf](https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/4930387/Vaccination%20de%20l'adulte%20contre%20l'Hépatite%20A%20%28mars%202013%29%20%28CSS%208541%29.pdf)

#### Correspondance :

M. HITES  
 Hôpital Erasme  
 Clinique des Maladies infectieuses  
 Route de Lennik, 808  
 1070 Bruxelles  
 E-mail : [Maya.Hites@erasme.ulb.ac.be](mailto:Maya.Hites@erasme.ulb.ac.be)

Travail reçu le 31 mai 23019 ; accepté dans sa version définitive le 25 juin 2019.