

PANOPLIES DES THÉRAPIES CIBLÉES PAR ANTICORPS MONOCLONAUX EN DERMATOLOGIE

Actualité et perspectives

C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (1), P. QUATRESOOZ (2), P. PAQUET (3), A.F. NIKKELS (4), G.E. PIÉRARD (5)

RÉSUMÉ : Les thérapies ciblées sont spécifiquement dirigées contre une ou des molécules particulièrement impliquées dans la pathologie concernée. Certaines dermatoses inflammatoires et quelques néoplasies cutanées peuvent potentiellement en bénéficier. Neuf anticorps (Ac) monoclonaux ayant un intérêt en dermatologie sont présentés en fonction des pathologies où ils ont démontré leur efficacité. Les biothérapies vont au-delà des Ac monoclonaux. Un effet recherché, tel un antagonisme du TNF- α , peut en effet être atteint par des classes médicamenteuses différentes. Les différences interindividuelles des réponses thérapeutiques sont imprévisibles et il n'existe pas de critères de sélection des patients qui en bénéficieraient le plus.

MOTS-CLÉS : *Dermatite atopique - Psoriasis - Carcinome - Lymphome - Mélanome*

A RANGE OF TARGETED TREATMENTS USING MONOCLONAL ANTIBODIES IN DERMATOLOGY. ACTUALITY AND FUTUROLOGY

SUMMARY : Targeted therapies are focused on one or a few molecules particularly involved in specific diseases. Some inflammatory dermatoses and cutaneous neoplasia potentially benefit from these approaches. Nine monoclonal antibodies of interest in dermatology are presented according to the disorders where they have proven their efficacy. Biotherapies extend beyond monoclonal antibodies. A given effect, such as TNF- α antagonism, is indeed obtained by distinct drug classes. The interindividual differences in the therapeutic responses remain unpredictable, and there is no criteria of selection of patients who could benefit the most from these targeted medications.

KEYWORDS : *Atopic dermatitis - Psoriasis - Carcinoma - Lymphoma - Melanoma*

INTRODUCTION

Depuis de nombreuses années, les anticorps (Ac) monoclonaux font partie de la stratégie thérapeutique en dermatologie. Au tout début, il s'agissait des immunoglobulines extraites du sang et perfusées avec l'espoir qu'elles contiennent des Ac utiles pour contrôler quelques pathologies cutanées (1, 2). Plus récemment, des Ac monoclonaux, ciblant des mécanismes biologiques précis, ont été expérimentés. Certains sont au stade d'études cliniques. D'autres sont dès à présent disponibles, et leurs indications dermatologiques sont soit reconnues par l'INAMI, soit en attente d'une éventuelle reconnaissance. L'évolution en ce domaine sera probablement rapide dans les années à venir. La panoplie de médicaments ciblés en dermatologie est présentée dans le Tableau I. Nous en rapportons une brève synthèse en les regroupant par pathologies cutanées principales.

Les Ac monoclonaux font partie des thérapies dites ciblées qui sont coûteuses et potentiellement toxiques. Ils ne sont efficaces que chez une proportion limitée de patients. Aussi, faudrait-il identifier des facteurs permettant de sélectionner au mieux les patients qui pourraient en bénéficier. En règle générale, les Ac monoclonaux ne peuvent être proposés qu'après échec d'une série précise de traitements conventionnels.

CARCINOME SPINOCELLULAIRE

Des thérapies ciblées, y compris certains Ac monoclonaux dirigés contre le récepteur pour «l'Epidermal Growth Factor» (EGFR), sont utilisées dans le traitement du stade récurrent ou métastatique de quelques cancers internes (poumon, côlon, ...). Parmi ces agents, le cétuximab apparaît être également efficace contre des carcinomes spino cellulaires de la tête et du cou (3, 4). Près de 90% de ces néoplasmes expriment, en effet, l'EGFR en grandes quantités. Cependant, la place de ce traitement dans la phase invasive loco-régionale de ces cancers est en attente d'études contrôlées. A ce jour, l'indication du cétuximab dans les carcinomes spino cellulaires de la peau n'est pas reconnue par l'INAMI sauf pour les tumeurs tête et cou en association avec la radiothérapie.

Il faut remarquer que tous les agents anti-EGFR administrés pour des métastases de cancers internes peuvent avoir des effets ancillaires sur des lésions (pré-) carcinomateuses de la peau. Une réaction inflammatoire peut en effet survenir au niveau de ces néoplasies cutanées (5, 6), sans pour autant aboutir à la régression néoplasique complète (7).

DERMATITE ATOPIQUE

La plupart des dermatites atopiques sont accompagnées d'une élévation des taux sériques d'IgE. Dans les cas les plus sévères et récalcitrants, l'omalizumab, qui est un Ac monoclonal

(1) Chargé de Cours adjoint, Chef de Laboratoire, (2) Maître de Conférence, Chef de Laboratoire, (3) Chercheur qualifié, (5) Chargé de Cours, Chef de Service, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège. (4) Chargé de Cours, Chef de Service, Service de Dermatologie, CHU de Liège.

TABLEAU I. ANTICORPS MONOCLONAUX À USAGE DERMATOLOGIQUE

Classe	Nom générique	Nom déposé	Indications principales
Ac chimérique	Cétuximab	Erbitux®	Carcinome spino-cellulaire Psoriasis, Nécrolyse épidermique toxique Lymphome B CD20+ Pemphigus, GVHR
	Infliximab	Remicade®	
	Rituximab	MabThera®	
Ac humanisé	Alemtuzumab		Syndrome de Sézary Dermatite atopique
	Omalizumab	Xolair®	
Ac humain	Adalimumab	Humira®	Psoriasis, stomatite aphteuse Mélanome Mélanome Psoriasis
	Ipilimumab	Medarex®	
	Tremelimumab	-	
	Ustékinumab	Stelara®	

anti-IgE, a récemment démontré son efficacité clinique (8-10). Il ne s'agit cependant pas d'une indication reconnue actuellement par l'INAMI. En outre, ce traitement n'est pas toujours efficace dans les cas sévères de dermatite atopique (11).

Les développements futurs de cette thérapeutique devront définir des critères d'inclusion par rapport aux taux d'IgE circulants, ainsi que les doses d'omalizumab en tenant compte du coût, de l'efficacité thérapeutique et du risque d'effets indésirables. Des progrès sont également attendus dans la compréhension de la relation entre les taux circulants d'IgE et la sévérité clinique de la dermatite atopique.

HIDRADÉNITE SUPPURÉE

Quelques observations ont rapporté l'efficacité de l'infliximab et de l'adalimumab dans des cas sévères d'hidradénite suppurée (12-14). L'amélioration était déjà perçue après la première administration de la biothérapie.

LYMPHOMES À EXPRESSION CUTANÉE

La nature des lymphomes affectant la peau est très diversifiée (15, 16). Parmi ceux-ci, la leucémie lymphocytaire à expression cutanée, le mycosis fongoïde à un stade avancé et le syndrome de Sézary apparaissent être des indications potentiel-

les pour l'alemtuzumab qui est un Ac monoclonal dirigé contre le CD52 (17, 18).

Les lymphomes B cutanés exprimant le CD20, en particulier le lymphome B à grandes cellules à tropisme endovasculaire (19), sont une indication reconnue pour le rituximab (20, 21), celui-ci étant un Ac monoclonal dirigé contre le CD20.

Ces traitements de certains lymphomes à expression cutanée ont une efficacité indubitable, mais ils ne s'adressent qu'à une très petite proportion des patients. Les effets indésirables peuvent être sévères, pouvant même conduire au décès (17).

MÉLANOME

Le mélanome est le cancer cutané au pronostic le plus grave lié au risque de développement précoce de métastases ganglionnaires et viscérales (22-24). Son traitement à un stade métastatique avancé par des Ac monoclonaux est en cours d'évaluation. Le trémelimumab qui est un Ac ciblant l'antigène 4 bloquant les lymphocytes T cytotoxiques (CTLA4), semble prometteur (25-28). L'ipilimumab aurait également un intérêt dans cette indication (29).

Même si la réponse thérapeutique apparaît inégale chez ces patients, ces nouvelles avancées thérapeutiques sont ouvertes à un avenir prometteur.

NÉCROLYSE ÉPIDERMIQUE TOXIQUE

La pathogénie de la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) implique l'intervention du TNF- α (30). L'infliximab a ainsi été testé avec succès chez quelques patients atteints de cette pathologie (31-34). Aucune étude comparative n'a été conduite chez des patients randomisés. Il est possible que le blocage du TNF- α en monothérapie ne soit cependant pas suffisant pour réduire la mortalité inhérente à la nécrolyse épidermique toxique (29). Une stratégie de combinaisons thérapeutiques serait souhaitable (30).

PEMPHIGUS

Le pemphigus est une affection bulleuse auto-immune résultant du dépôt d'Ac spécifiques au niveau des desmosomes dans l'épiderme et les muqueuses. Le rituximab agissant sur les lymphocytes B, CD20+, exercerait un effet bénéfique contrôlant en partie cette dermatose (35, 36).

PSORIASIS

Le psoriasis est la pathologie cutanée inflammatoire qui, à ce jour, bénéficie le plus des

avancées liées à l'emploi thérapeutique d'Ac monoclonaux (37, 38). Le TNF- α est la cible de l'adalimumab (39, 40) et de l'infliximab (41-43). Très peu d'études comparant ces agents ont été tentées (44, 45). Des stratégies de permutation de ces médicaments sont actuellement envisagées (44, 46).

Un consensus international avait conclu à l'efficacité des biothérapies. Elle était considérée être comparable à ce qui était obtenu par des traitements intensifs plus traditionnels (méthotrexate, photothérapie) (47). Cependant, plus récemment, une étude a souligné la supériorité d'efficacité de l'adalimumab par rapport au méthotrexate après 4 mois de traitement (40).

L'ustékinumab est un Ac monoclonal dirigé contre la sous-unité p40 des cytokines IL-12 et IL-23. Le psoriasis est amélioré significativement par une seule injection d'ustékinumab tous les 3 mois (50, 51).

L'éta nercept fait partie d'une autre classe de médicaments antagonistes du TNF- α (52, 53). Cette protéine de fusion a des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques distinctes des Ac monoclonaux (48, 49). Les risques iatrogènes sont également différents et le patient développerait moins d'Ac contre l'éta nercept en comparaison aux autres biothérapies (53).

L'alefacept trouve aussi une indication dans le traitement du psoriasis (54-56). Un traitement combiné avec le méthotrexate a été préconisé dans les cas les plus sévères et résistants (57).

Le risque d'effets indésirables associés à la prise de ces biothérapies dans le psoriasis et des pathologies rhumatismales doit être pris en considération. Parmi ceux-ci, il faut signaler des poussées paradoxales de psoriasis et de dermatites dysidrosiforme chez des patients recevant les thérapeutiques par Ac monoclonaux. Le risque d'infections granulomateuses est également accru.

RÉACTION DU GREFFON CONTRE L'HÔTE

Le rituximab, Ac monoclonal dirigé contre le CD20 des lymphocytes B, a été employé pour traiter la forme sévère de la réaction du greffon contre l'hôte (20, 58).

STOMATITE APHTEUSE

L'adalimumab a été rapporté être actif contre les poussées de stomatite aphteuse (59).

CONCLUSION

Une nouvelle ère thérapeutique s'ouvre en dermatologie avec la mise au point d'Ac monoclonaux atteignant des cibles moléculaires particulières. Les attentes des cliniciens sont grandes pour tenter de résoudre certains cas sévères de quelques pathologies inflammatoires ou néoplasiques. Des résultats très encourageants sont rapportés. Certains sont validés et d'autres devraient l'être par des études cliniques contrôlées et comparatives. L'hétérogénéité de la réponse thérapeutique dans des groupes de patients ne doit pas être sous-estimée. La survenue d'effets indésirables, parfois graves, parfois paradoxaux est un constat qui n'est pas exceptionnel.

BIBLIOGRAPHIE

1. Mittmann N, Chan B, Knowles S, et al.— Intravenous immunoglobulin use in patients with toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Am J Clin Dermatol*, 2006, **7**, 359-368.
2. Paquet P, Kavery S, Jacob E, et al.— Skin immunoglobulin deposition following intravenous immunoglobulin therapy in toxic epidermal necrolysis. *Exp Dermatol*, 2006, **15**, 381-386.
3. Suen JK, Bressler L, Shord SS, et al.— Cutaneous squamous cell carcinoma responding serially to single-agent cetuximab. *Anticancer Drugs*, 2007, **18**, 827-829.
4. Specenier P, Vermorken J.— The role of cetuximab in the treatment of head and neck cancer. *Belg J Med Oncol*, 2008, **2**, 161-167.
5. Lacouture ME, Desai A, Soltani K, et al.— Inflammation of actinic keratoses subsequent to therapy with sorafenib, a multitargeted tyrosine-kinase inhibitor. *Clin Exp Dermatol*, 2006, **31**, 783-785.
6. Hermanns JF, Piérard GE, Quatresooz P.— Erlotinib-responsive actinic keratoses. *Oncol Reports*, 2007, **18**, 581-584.
7. Quatresooz P, Piérard-Franchimont C, Paquet P, et al.— Crossroads between actinic keratosis and squamous cell carcinoma, and novel pharmacological issues. *Eur J Dermatol*, 2008, **18**, 6-10.
8. Lane JE, Cheyney JM, Lane TN, et al.— Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with omalizumab. *J Am Acad Dermatol*, 2006, **54**, 68-72.
9. Vigo PG, Girgis KR, Pfuertze BL, et al.— Efficacy of anti-IgE therapy in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 2006, **55**, 168-169.
10. Belloni B, Ziai M, Lima A, et al.— Low-dose anti-IgE therapy in patients with atopic eczema with high serum IgE levels. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, **120**, 1223-1225.
11. Krathen RA, Hsu S.— Failure of omalizumab for treatment of severe adult atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 2005, **53**, 338-340.
12. Moul DK, Korman NJ.— Severe hidradenitis suppurativa treated with adalimumab. *Arch Dermatol*, 2006, **142**, 1110-1112.

13. Fernandez-Vozmediano JM, Armario-Hita JC.— Influximab for the treatment of hidradenitis suppurativa. *Dermatology*, 2007, **215**, 41-44.
14. Mekkes JR, Bos JD.— Long-term efficacy of a single course of infliximab in hidradenitis suppurativa. *Brit J Dermatol*, 2008, **158**, 370-374.
15. Burg G, Kempf W, Cozzio A, et al.— WHO/EORTC classification of cutaneous lymphomas 2005 : histological and molecular aspects. *J Cutan Pathol*, 2005, **32**, 647-674.
16. Quatresooz P, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Comment j'explore... un lymphome T cutané. Nouveaux horizons. *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 208-212.
17. Ure UB, Ar MC, Salihoglu A, et al.— Alemtuzumab in Sézary syndrome : efficient but not innocent. *Eur J Dermatol*, 2007, **18**, 525-529.
18. Grey M.— Efficacy of alemtuzumab in cutaneous chronic lymphocytic leukaemia involving facial skin. *Br J Haematol*, 2008, **142**, Epub 208, May 8.
19. Piérard GE, Soyeur-Broux M, Fridman V, et al.— Lymphome angiotrope de type angioendothéliomatose proliférative systémique. *Ann Dermatol Vénereol*, 1988, **115**, 427-431.
20. Prajapati V, Mydlarski PR.— Rituximab : a B-cell depletion therapy for dermatologic disease. *Skin Therapy Lett*, 2007, **12**, 6-9.
21. Shimaka K, Kosugi H, Narimatsu H, et al.— Sustained remission after rituximab-containing chemotherapy for intravascular large B-cell lymphoma. *J Clin Exp Hematol*, 2008, **48**, 25-28.
22. Claessens N, Piérard GE, Piérard-Franchimont C, et al.— Immunohisto-chemical detection of incipient melanoma micrometastases; Relationship with sentinel lymph node involvement. *Melanoma Res*, 2005, **15**, 107-110.
23. Quatresooz P, Arrese JE, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Immunohistochemical aid at risk stratification of melanocytic neoplasms. *Int J Oncol*, 2004, **24**, 211-216.
24. Quatresooz P, Arrese JE, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Molecular histology on the diagnostic cutting edge between malignant melanomas and melanocytomas. *Exp Rev Dermatol*, sous presse.
25. Crammer LD, Hersh E.— The role of the CTLA4 blockade in the treatment of malignant melanoma. *Cancer Invest*, 2007, **25**, 613-631.
26. O'Day SJ, Hamid O, Urba WI.— Targeting cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA4) : a novel strategy for the treatment of melanoma and other malignancies. *Cancer*, 2007, **15**, 2614-2627.
27. Camacho LH.— Novel therapies targeting the immune system : CTLA4 blockade with tremelimumab (CP-675,206), a fully human monoclonal antibody. *Expert Opin Invest Drugs*, 2008, **17**, 371-385.
28. Comin-Anduix B, Lee Y, Jalil J, et al.— Detailed analysis of immunologic effects of the cytotoxic T lymphocyte-associate-antigen 4-blocking monoclonal antibody tremelimumab in peripheral blood of patients with melanoma. *J Transl Med*, 2008, **6**, 22.
29. Saenger YM, Wolchok JD.— The heterogeneity of the kinetics of response to ipilimumab in metastatic melanoma : patient cases. *Cancer Immun*, 2008, **17**, 1.
30. Paquet P, Piérard GE.— New insights in toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome)- clinical consideration, pathobiology and targeted treatments revisited. *Am J Clin Dermatol*, sous presse.
31. Fischer M, Fiedler E, Marsch WC, Wohlrab J.— Antitumor necrosis factor- α antibodies (infliximab) in the treatment of a patient with toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol*, 2002, **146**, 707-708.
32. Hunger R, Hunziker T, Buettiker U, et al.— Rapid resolution of toxic epidermal necrolysis with anti-TNF- α treatment. *J Allergy Clin Immunol*, 2005, **116**, 923-924.
33. Al-Shouli S, Abouchala N, Bogusz M, et al.— Toxic epidermal necrolysis associated with high intake of sildenafil and its response to infliximab. *Acta Derm Venereol*, 2005, **85**, 534-535.
34. Meiss F, helmbold P, Meykadeh V, et al.— Overlap of acute generalized exanthematous pustulosis and toxic epidermal necrolysis : response to antitumor necrosis factor- α antibody infliximab : report of three cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2007, **21**, 717-719.
35. Niedermeier A, Wörl P, Barth S, et al.— Delayed response of oral pemphigus vulgaris to rituximab treatment. *Eur J Dermatol*, 2006, **16**, 266-270.
36. Cianchini G, Corona R, Frezzolini A, et al.— Treatment of severe pemphigus with rituximab. *Arch Dermatol*, 2007, **143**, 1033-1038.
37. Sobell JM, Kalb RE, Weinberg JM.— Management of moderate to severe plaque psoriasis (part 1) : clinical update on antitumor necrosis factor agents. *J Drugs Dermatol*, 2009, **8**, 147-154.
38. Sobell JM, Kalb RE, Weinberg JM.— Management of moderate to severe plaque psoriasis (part 2) : clinical update on T-cell modulators and investigational agents. *J Drugs Dermatol*, 2009, **8**, 230-238.
39. Nijsten T, Spuls PL.— Adalimumab may be better or no worse than methotrexate in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol*, 2008, **159**, 257-258.
40. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, et al.— Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol*, 2008, **158**, 558-566.
41. Bedini C, Nasorri F, Girolomoni G, et al.— Anti-TNF- α chimeric antibody (Infliximab) inhibits activation of psoriatic CD4+ and CD8+ T lymphocytes and impairs dendritic cell functions. *Br J Dermatol*, 2007 **157**, 249-258.
42. Reich K, Nestle FO, Wu, Y, et al.— Infliximab treatment improves productivity among patients with moderate-to-severe psoriasis. *Eur J Dermatol*, 2007, **17**, 381-386.
43. Serrao VV, Martins A, Lopes MJ.— Infliximab in recalcitrant generalized pustular arthropatic psoriasis. *Eur J Dermatol*, 2008, **18**, 71-73.
44. Pitarch G, Sanchez-Carazo JL, Mahiques L, Oliver V.— Efficacy of etanercept in psoriatic patients previously treated with infliximab. *Dermatology*, 2008, **216**, 312-316.
45. Reich K, Sinclair R, Roberts G, et al.— Comparative effects of biological therapies on the severity of skin symptoms and health-related quality of life in patients with plaque-type psoriasis : a meta-analysis. *Curr Med Res Opin*, 2008, **24**, 1237-1254.
46. Schmitt-Egenolf M.— Switching biologicals : switching TNF α antagonists in psoriasis treatment. *Dermatology*, 2008, **216**, 281-282.
47. Sterry W, Barker J, Boencke H, et al.— Biological therapies in the systemic management of psoriasis. International Consensus Conference. *Br J Dermatol*, 2004, **151**, 3-17.

48. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al.— Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis : 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet*, 2008, **371**, 1665-1674.
49. Papp K, Langley RG, Lebwohl M, et al.— Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis : 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet*, 2008, **371**, 1675-1684.
50. Kohno T, Tam LTT, Stevens SR, Louie JS.— Binding characteristics of tumor necrosis factor receptor-Fc fusion proteins vs anti-tumor necrosis factor mAbs. *J Invest Dermatol Symp Proc*, 2007, **12**, 5-8.
51. Tan JK, Aphale A, Malavita R, et al.— Mechanisms of action of etanercept in psoriasis. *J Invest Dermatol Symp Proc*, 2007, **12**, 38-45.
52. Haider AS, Cardinale IR, Whynot JA, Krueger JG.— Effects of etanercept are distinct from infliximab in modulating proinflammatory genes in activated human leukocytes. *J Invest Dermatol Symp Proc*, 2007, **12**, 9-15.
53. Altomare G, Ayala F, Berardesca E, et al.— Etanercept provides a more physiological approach in the treatment of psoriasis. *Dermatol Ther*, 2008, **21**, S1-S14.
54. Brimhall AK, King LN, Licciardone JC, et al.— Safety and efficacy of alefacept, efalizumab, etanercept and infliximab in treating moderate to severe plaque psoriasis : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol*, 2008, **159**, 274-285.
55. Krueger GG, Gottlieb AB, Sterry W, et al.— A multicenter, open-label study of repeat courses of intramuscular alefacept in combination with other psoriasis therapies in patients with chronic plaque psoriasis. *J Dermatol Treat*, 2008, **19**, 146-155.
56. Sugiyama H, McCormick TS, Cooper KD, Korman NJ.— Alefacept in the treatment of psoriasis. *Clin Dermatol*, 2008, **26**, 503-508.
57. Bansal C, Leonardi CL, Van Voorhees AS.— Persistent CD4+ T cell depression following combination alefacept and methotrexate therapy. *Int J Dermatol*, 2008, **47**, 1204-1206.
58. Cutler C, Miklos D, Kim HT, et al.— Rituximab for steroid-refractory chronic graft-versus-host disease. *Blood*, 2006, **108**, 756-762.
59. Sanchez-Cano D, Callejas-Rubio J, Ruiz-Villaverde R, Ortego-Centeno N.— Recalcitrant, recurrent aphthous stomatitis successfully treated with adalimumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2009, **23**, 206.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. G.E. Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.
E-mail : gerald.pierard@ulg.ac.be