

BIOPSIE OSSEUSE DU RACHIS PAR VOIE PERCUTANÉE SOUS CONTRÔLE RADIOLOGIQUE

J. STULKO (1), V. ALVAREZ MIEZENTSEVA (2), L. GERARD (3), M. DELACOLETTE (4), J. JOSKIN (5), P. SIMONI (6)

RÉSUMÉ : Le but de cet article est de discuter des indications et des limites de la biopsie osseuse percutanée du rachis sous guidage radiologique. Les indications et contre-indications de ce geste, les différentes techniques, y compris les voies d'abord, et le matériel utilisé sont exposés à la lumière de la littérature récente. La biopsie osseuse percutanée du rachis sous guidage radiologique doit être programmée lors d'une concertation multidisciplinaire. C'est une technique qui, si elle est réalisée par des mains expertes, comporte peu de risque. Elle est également peu coûteuse et réalisable en ambulatoire. La rentabilité de la biopsie osseuse percutanée au niveau du rachis pour toutes lésions confondues est de l'ordre de 70%.

MOTS-CLÉS : Rachis - Biopsie - Voie percutanée - Radio-guidée

INTRODUCTION

Les pathologies du rachis peuvent se manifester par différents signes cliniques tels que des douleurs, une déformation du rachis (par exemple cyphose ou scoliose) ou des troubles neurologiques dus à une compression de la moelle ou des racines nerveuses. Le rôle de l'imagerie est de détecter la présence d'anomalies au niveau du rachis, de caractériser la lésion et de déterminer son caractère unique ou multiple. La radiographie et l'IRM sont les techniques d'imagerie les plus utilisées pour investiguer les pathologies rachidiennes. Malgré les progrès diagnostiques de l'imagerie, il est parfois nécessaire de confirmer la nature d'une lésion par un prélèvement tissulaire. La biopsie percutanée permet d'obtenir un diagnostic de certitude après étude histologique ou culture microbiologique. Habituellement, l'utilité de la biopsie est discutée en concertation multidisciplinaire.

Les biopsies percutanées, alternative valable aux biopsies chirurgicales, sont réalisées sous contrôle radiologique par tomodensitométrie (CT), fluoroscopie, échographie ou par imagerie par résonance magnétique (IRM) (1-3). Parmi les nombreux avantages de la biopsie par voie percutanée, on retrouve une diminution de

IMAGING-GUIDED PERCUTANEOUS SPINAL BIOPSY

SUMMARY : The aim of this article is to present the value and limitations of image-guided percutaneous biopsy in spinal disorders. The indications and contraindications of percutaneous spinal biopsy and the different techniques and materials used are discussed. The decision for this type of biopsy and the choice of technique should be made by a multidisciplinary team. Percutaneous spinal biopsy is a safe, inexpensive and possible as an outpatient. The effectiveness of percutaneous spinal biopsy is around 70%.

KEYWORDS : Spine - Biopsy - Percutaneous - Image guided

la morbidité, une possibilité de biopsier certains sites inaccessibles par voie chirurgicale, un coût moindre (4, 5), une procédure moins longue et une durée d'hospitalisation plus courte, (5-7). De plus, elle est réalisable en ambulatoire.

Le but de cet article est de discuter des indications et des limites de la biopsie osseuse par voie percutanée chez les patients présentant une pathologie rachidienne ainsi que d'illustrer les différentes techniques et voies d'abord utilisées.

INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS DE LA BIOPSIE

INDICATIONS

Les principales indications sont les tumeurs osseuses primitives ou secondaires et les spondylodiscites (8).

En pratique, la biopsie est requise devant une lésion qui ne peut être complètement caractérisée par la clinique et l'imagerie. On réalisera une biopsie lorsque l'on suspecte une lésion maligne ou infectieuse afin d'obtenir un diagnostic de certitude ou lorsqu'une analyse histologique ou immuno-histochimique est nécessaire afin d'optimiser la stratégie thérapeutique (par exemple, recherche de récepteurs en cas de pathologie métastatique d'un cancer du sein ou de la prostate).

CONTRE-INDICATIONS

La biopsie par voie percutanée est contre-indiquée si le taux de plaquettes est $< 50.000/\text{mm}^3$, l'INR (International Normalized Ratio) $> 1,5$ ou le TP (Temps de Pro-

(1) Etudiante, Université de Liège.

(2) Chef de Clinique Adjoint, (3) Assistant, (4) Radiologue Consultante, (6) Chef de Service, Service d'Imagerie de l'Appareil Locomoteur, CHU de Liège.

(5) Chef de Clinique Adjoint, Service d'Imagerie Interventionnelle, CHU de Liège.

thrombine) < 50%. Elle est également contre-indiquée s'il existe une infection cutanée au niveau du site de ponction. On notera, en outre, des contre-indications relatives imposées par certaines localisations à risque comme, par exemple, une lésion se trouvant au niveau de C1-C2. La biopsie ne sera pas non plus indiquée lorsqu'un geste chirurgical est programmé en urgence (compression médullaire) (9).

PLANIFICATION DE LA BIOPSIE

Avant la procédure, il est indispensable d'obtenir le consentement écrit et éclairé du patient.

Le choix de l'anesthésie dépend de l'âge du patient et de la localisation de la lésion. Chez l'enfant ou lors d'une biopsie du rachis cervical, on optera pour une anesthésie générale tandis que, pour les biopsies au niveau thoracique ou lombaire chez l'adulte, on privilégiera une anesthésie locale tout en tenant compte de la tolérance du patient (douleurs, problèmes respiratoires,...).

L'anesthésique local (pour notre part, la lidocaïne 2%) sera déposé sur l'entièreté de la voie d'abord en insistant tout particulièrement au niveau du tissu cutané, des plans musculaires et du périoste, ces derniers étant très sensibles.

Le choix de la technique dépend du niveau de la lésion, de la présence ou non d'un tassement vertébral ainsi que du site et de la taille d'une lésion associée des tissus mous (9).

CHOIX DU MATÉRIEL DE PRÉLÈVEMENT

Il existe de nombreux dispositifs de prélèvements différents. Le choix du matériel dépend de la taille, de la localisation de la lésion (intra-osseuse ou extra-osseuse), du caractère lésionnel lytique, condensant ou tissulaire, de l'existence de calcifications, du coût et des préférences de l'opérateur.

L'utilisation d'un système co-axial permettant la réalisation de plusieurs prélèvements osseux sans changer de voie d'abord, est essentielle afin de limiter la dissémination métastatique ou infectieuse.

Dans notre expérience, pour une lésion intra-osseuse, le dispositif co-axial de type Laredo® est le système le plus sécurisant et le plus performant. Il est doté d'une canule dentée à pointe tréphine le rendant capable de franchir des corticales particulièrement épaisses. Son seul inconvénient est son prix en général très élevé.

Une alternative nettement moins onéreuse, que nous utilisons par ailleurs en routine, est fournie par le set de type Ostycut-Bard®. Il permet, dans la plupart des cas, l'obtention de prélèvements de qualités. Il comprend une aiguille à pointe diamantée ainsi qu'une gaine filetée qui permet le franchissement de corticale peu épaisse ou partiellement lysée.

Pour les lésions des tissus mous ou les lésions osseuses de composantes molles difficiles à prélever à l'aide des dispositifs dédiés aux structures dures, on utilisera un matériel adapté aux prélèvements des tissus mous comme les aiguilles à guillotine tranchantes automatiques de type Tru-Cut®. Le Spirotome® peut également constituer une alternative pour les lésions molles lorsque la quantité de matériel à obtenir via un unique prélèvement doit être importante (analyses immunohistochimiques...). Son prix est beaucoup plus élevé.

CHOIX DE LA TECHNIQUE DE GUIDAGE

Le choix de la technique de guidage dépend de la localisation de la lésion et de sa visibilité avec les différentes techniques d'imagerie, mais est aussi fonction de l'expérience de l'opérateur (10).

La radioscopie fut le premier moyen de guidage. Elle a pour avantage d'être facilement disponible et permet un contrôle en temps réel. Cependant, elle ne permet pas de visualiser les structures à risques (tissus mous et paquets vasculo-nerveux) et elle est irradiante pour le patient et l'opérateur.

La tomодensitométrie est la technique de guidage de choix pour les biopsies par voie percutanée (9-12). Elle permet une visualisation directe des structures à risque et apporte plus de précision sur la lésion que la radioscopie et l'échographie. Cependant, elle ne permet pas de visualiser la procédure en temps réel en l'absence de fluoroscopie-CT.

L'utilisation de l'échographie est limitée aux cas où la lésion est très superficielle avec une corticale absente ou amincie ou lorsqu'il existe une masse de tissus mous extra-osseuse visible à l'échographie.

L'IRM reste très peu utilisée en raison de problèmes techniques (matériel de biopsie non ferromagnétique, IRM à champ ouvert,...), de la faible disponibilité et du coût élevé des machines. Cependant, elle pourrait être très utile afin de mieux repérer les plages suspectes à biopsier.

PRINCIPES GÉNÉRAUX DE LA BIOPSIE

Le but de la biopsie est d'obtenir du tissu viable, représentatif de la lésion, en quantité suffisante, tout en étant le moins traumatique possible pour le patient (9).

Afin d'obtenir du tissu viable, il faut éviter de biopsier les zones nécrotiques ou hémorragiques présentes au sein de la lésion. A l'IRM, ces zones nécrotiques ont un hyper-signal en T2 et ne se rehaussent pas après injection de gadolinium. S'il existe un rehaussement au sein de la lésion, il faudra donc cibler cette zone pour la biopsie.

On réalisera toujours une IRM du rachis entier à la recherche d'une pathologie multifocale, afin de choisir la lésion la plus facile d'accès et la moins risquée. On prendra habituellement la lésion de plus grande dimension et la plus superficielle. Compte tenu des risques importants, les biopsies du rachis cervical et des vertèbres présentant un tassement se font habituellement par voie chirurgicale.

Lorsque l'on suspecte une spondylodiscite, la biopsie devrait être réalisée avant de commencer toute antibiothérapie. D'après notre expérience, si une antibiothérapie empirique a déjà été instaurée, il faut l'arrêter au minimum une semaine avant de réaliser la biopsie afin de minimiser le risque de faux négatif. Il n'existe pas, dans la littérature, d'étude ayant évalué la durée optimale de la période sans antibiotique à respecter afin de réduire le risque de cultures faussement négatives (13). D'après notre expérience, si une antibiothérapie empirique a déjà été instaurée, il faut arrêter l'antibiothérapie au minimum une semaine avant de réaliser la biopsie afin de minimiser le risque de faux négatif.

A ce jour, aucune recommandation n'a été publiée sur l'antibiothérapie prophylactique des biopsies osseuses percutanées. Certains auteurs préconisent de couvrir la procédure par une dose unique intraveineuse d'antibiotique si aucune infection n'a été soupçonnée au préalable (9).

En règle générale, on recommande au minimum trois à cinq biopsies dans des endroits distincts de la lésion (9). Ceci afin d'obtenir suffisamment de matériel pour caractériser la lésion et minimiser le risque de faux négatifs par prélèvements de tissu réactionnel (œdème, sclérose) sans pour autant augmenter le risque de complications. En pathologie tumorale, il faut multiplier les prélèvements afin que ceux-ci soient représentatifs de l'ensemble de la

lésion, notamment en cas de polymorphisme de celle-ci.

Dans certains cas, il est possible de marquer la voie d'abord (via, par exemple, le dépôt de particules de carbone sur le trajet de ponction) afin de permettre au chirurgien un repérage aisé en vue d'une exérèse simultanée de la lésion et du trajet de ponction. Dans cette optique, le choix de la voie d'abord doit être discuté impérativement et préalablement avec le chirurgien concerné. Dans tous les cas, le respect des compartiments anatomiques est la règle.

En pathologie infectieuse, la biopsie discovertébrale est réalisée en seconde intention dans les spondylodiscites primitives si les hémocultures sont stériles et, le plus souvent, en première intention dans les spondylodiscites faisant suite à un geste intra-discal. Idéalement, on réalisera quatre prélèvements osseux (deux du plateau vertébral supérieur et deux du plateau vertébral inférieur), deux prélèvements discaux et une aspiration du liquide après rinçage de l'espace discal à l'aide de liquide physiologique. On adressera trois prélèvements ainsi que l'aspiration du liquide de rinçage pour une analyse microbiologique, deux prélèvements pour une analyse anatomo-pathologique et enfin, on congèlera le dernier prélèvement à -20° pour une éventuelle PCR (Polymerase Chain Reaction) ultérieure. Des hémocultures devront systématiquement être réalisées dans les 4 heures suivant la biopsie (13).

TECHNIQUES ET VOIES D'ABORD

RACHIS CERVICAL

Les biopsies intéressant l'apophyse odontoïde ou le corps de C2 sont très risquées étant donné la petite taille des pédicules et la proximité des structures neuro-vasculaires. L'approche la plus sûre se fait par voie transbuccale sous contrôle tomodensitométrique. Elle donne un accès direct au corps de C2. Le risque de lésions de l'espace carotidien est moindre par voie transbuccale par rapport aux voies antéro-latérale et transpédiculaire (14).

Au niveau cervical moyen et bas, on peut utiliser une approche antérolatérale ou transpédiculaire. Habituellement, la voie antérolatérale est préférée, car il y a moins de tissus mous et d'os à traverser. On évitera de léser le paquet vasculo-nerveux (carotide, veine jugulaire et nerf vague) en le latéralisant du bout des doigts, le temps d'introduire l'aiguille.

Pour les lésions de l'arc postérieur, on utilise une approche postérieure directe.

RACHIS DORSAL

Il existe 3 voies d'abord principales pour les lésions intra-osseuses au niveau thoracique : postéro-latérale oblique pénétrant directement dans le corps vertébral, transpédiculaire ou costo-vertébrale.

La voie transpédiculaire est idéale pour les lésions situées dans la partie latérale du corps vertébral ou au niveau des pédicules alors que la voie costo-vertébrale est utilisée lorsque la lésion est plus centrale ou plus postérieure (fig. 1, 2). La voie postéro-latérale directe est associée à un plus haut risque de pneumothorax.

A noter que, quel que soit le niveau rachidien, les lésions du tiers postérieur du corps vertébral sont plus difficiles à biopsier.

Pour les lésions extra-osseuses, on utilise une approche postéro-latérale para-vertébrale, qui est associée à un risque de pneumothorax et de lésion de l'aorte thoracique descendante en cas de biopsie du côté gauche.

RACHIS LOMBAIRE

On utilise une approche transpédiculaire (fig. 3) ou postéro-latérale pour les lésions intra-osseuses et une approche postéro-latérale para-vertébrale pour les lésions extra-osseuses.

En présence de tassements vertébraux diffus, Rajeswaran et al. ont observé que les prélèvements réalisés au niveau des corps vertébraux étaient peu contributifs, car composés de tissus nécrotiques. Il est préférable dans ce cas de faire le prélèvement au niveau du pédicule par une voie transpédiculaire (9).

SACRUM

Au niveau du sacrum, on utilise une approche postérieure directe tout en veillant à rester à distance des foramens sacrés et des racines nerveuses correspondantes (fig. 4).

COMPLICATIONS DES BIOPSIES PERCUTANÉES DU RACHIS

Le taux global de complications, toutes confondues (hématomes, pneumothorax, complications neurologiques et vasculaires, infections...) est de 0,2 à 1,6% pour les biopsies percutanées (9, 11, 15) contre 6 à 16% pour les biopsies chirurgicales à ciel ouvert (16).

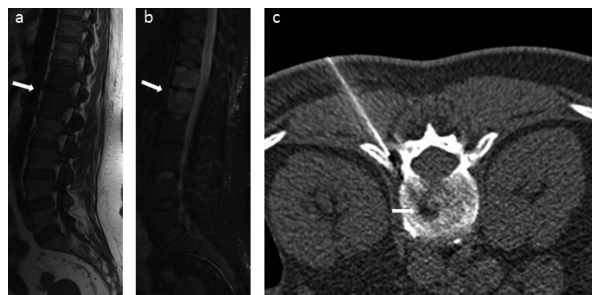


Figure 1. Femme de 47 ans souffrant de lombalgies hautes d'apparition spontanée avec très haute suspicion de spondylodiscite. L'IRM montre une infiltration diffuse des corps vertébraux de D12 et L1, s'étendant vers les pédicules correspondants, présentant un signal a) hypo-intense en pondération T1 et b) hyperintense en pondération T2. c) Biopsie osseuse percutanée sous contrôle tomodensitométrique par voie costo-vertébrale avec prélèvement au niveau du corps vertébral de D12 et au niveau du disque intervertébral D12-L1. Diagnostic d'une brucellose.



Figure 2. Femme de 74 ans souffrant de douleurs dorsales hautes avec des antécédents de néoplasie oesophagienne. Suspicion de spondylodiscite versus lésion secondaire. L'IRM montre une infiltration de la moelle osseuse des vertèbres D3 et D4, entreprenant les corps vertébraux mais également les pédicules, présentant un signal a) hyper-intense en pondération STIR, b) hypo-intense en T1. c) Rehaussement centré sur l'espace discal après injection de gadolinium. d) Coupe transversale passant au niveau D3-D4 montrant un hypo-signal en pondération T2. e) Biopsie osseuse par voie costo-vertébrale gauche sous contrôle tomodensitométrique au niveau de l'espace discal D3-D4. Diagnostic d'une spondylodiscite à E. Coli.

Le risque théorique de dissémination sur le trajet de la biopsie est très faible.

RENTABILITÉ DES BIOPSIES PERCUTANÉES DU RACHIS

Pour toute lésion confondue, le pourcentage de biopsies positives se situe entre 68 et 100% (9, 11, 12, 17-19).

La rentabilité des biopsies percutanées varie en fonction de la localisation de la lésion, de

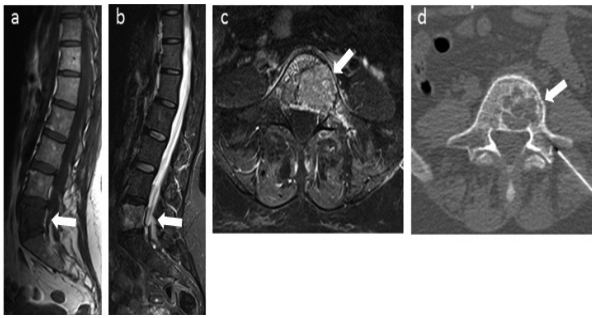


Figure 3. Femme de 50 ans avec des antécédents de néoplasie mammaire se plaignant de douleurs lombaires basses. Présence au niveau du corps vertébral de L5, d'une lésion avec un signal a) hypo-intense en pondération T1, b) hyper-intense en pondération STIR et se rehaussant fortement après injection de gadolinium. c) Biopsie osseuse du corps vertébral de L5 par voie transpédiculaire sous contrôle tomodensitométrique. Diagnostic d'un adénocarcinome moyennement à peu différencié compatible avec l'origine mammaire connue.

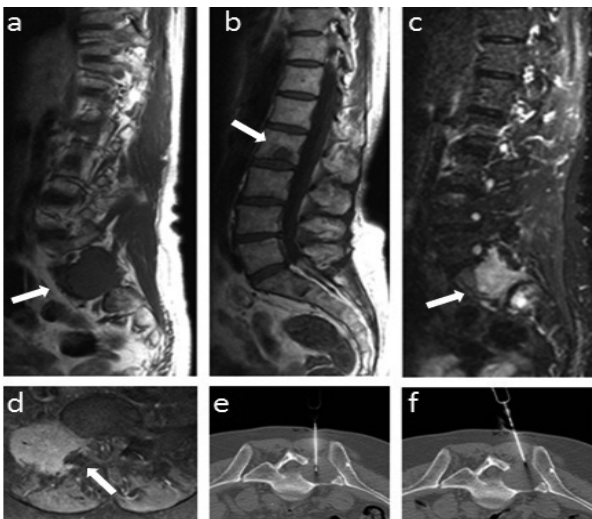


Figure 4. Femme de 61 ans souffrant de lombosciatalgie droite. Découverte à la tomodensitométrie d'une large lésion ostéolytique au niveau de l'aileon sacré droit. A l'IRM, cette lésion se présente avec un signal a) hypo-intense en pondération T1 et c) hyper-intense en pondération STIR. d) Elle se rehausse de façon importante et hétérogène après injection de gadolinium. b) Découverte d'une lésion juxta-centimétrique au niveau du tiers inférieur du corps vertébral de L2 se présentant aussi par un signal hypo-intense en pondération T1. e) et d) Biopsie percutanée sous contrôle tomodensitométrique de la partie supérieure de l'aileon sacré droit. Diagnostic de métastases d'un carcinome rénal à cellules claires.

la nature de la lésion et de son aspect radiologique.

D'autre part, Vieillard et al. ont rapporté qu'en cas de lésion lytique, la rentabilité de la biopsie percutanée est de 87,7% contre 50% pour une lésion mixte et 66% pour une lésion sclérotique (17).

Brugières et al. ont précédemment rapporté qu'il existait une différence de rentabilité de la biopsie percutanée suivant le niveau de la lésion; elle serait respectivement de 67% et

63% au niveau thoracique et lombaire contre 90% et 100% au niveau cervical et sacré (18, 19).

Dans une autre série, Vieillard et al. ont indiqué qu'en cas de lésion lytique, la rentabilité de la biopsie percutanée est de 87,7% contre 50% pour une lésion mixte et 66% pour une lésion sclérotique (17).

Dans 98% des cas, les lésions métastatiques sont diagnostiquées par ce geste alors que seulement 50% des hémopathies et 75% des tumeurs osseuses primitives le sont (17).

En cas d'échec d'une première biopsie percutanée, la rentabilité de la deuxième biopsie percutanée est de l'ordre de 21%. Il est inutile de réaliser plus de deux biopsies étant donné que la rentabilité de la troisième biopsie (ou davantage) est nulle; la biopsie percutanée devra alors être remplacée par une procédure chirurgicale (17).

En ce qui concerne la pathologie infectieuse, la rentabilité de la biopsie osseuse percutanée est moindre que pour la pathologie tumorale. D'après Rankine et al., le germe n'est isolé que dans 40% des cas (3). Les causes de ce manque de rentabilité sont multiples : patient sous antibiotique, prélèvement d'un volume insuffisant de tissu, délai trop long entre le recueil et la mise en culture, culture sur des milieux trop pauvres, absence de milieux d'enrichissement, micro-organisme inhabituel, etc.

CONCLUSION

La biopsie osseuse percutanée guidée par l'imagerie est une procédure sûre, peu coûteuse et réalisable la plupart du temps sous anesthésie locale et en ambulatoire. Elle possède une bonne rentabilité, de l'ordre de 70%. Cette rentabilité varie en fonction de la nature et de la localisation de la lésion. Une IRM du rachis entier est indiquée avant de réaliser la biopsie afin de choisir au mieux le niveau lésionnel à biopsier, et il est essentiel que ce choix ainsi que celui de la voie d'abord se fassent lors d'une concertation multidisciplinaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. Murphy WA, Destouet JM, Gilula LA.— Percutaneous skeletal biopsy 1981 : a procedure for radiologists--results, review, and recommendations. *Radiology*, 1981, **139**, 545-549.
2. Yaffe D, Greenberg G, Leitner J, et al.— CT-Guided percutaneous biopsy of thoracic and lumbar spine : a new coaxial technique. *Am J Neuroradiol*, 2003, **24**, 2111-2113

3. Rankine JJ, Barron DA, Robinson P, et al.— Therapeutic impact of percutaneous spinal biopsy in spinal infection. *Postgraduate Medical Journal*, 2004, **80**, 607-609.
4. Fraser-Hill MA, Renfrew DL, Hilsenrath PE.— Percutaneous needle biopsy of musculoskeletal lesions. 2. Cost-effectiveness. *AJR*, 1992, **158**, 813-818.
5. Skrzynski MC, Biermann JS, Montag A, et al.— Diagnostic accuracy and charge-savings of outpatient core needle biopsy compared with open biopsy of musculoskeletal tumors. *J Bone Joint Surg Am Vol*, 1996, **78**, 644-649.
6. Mankin HJ, Mankin CJ, Simon MA.— The hazards of the biopsy, revisited. Members of the Musculoskeletal Tumor Society. *J Bone Joint Surg Am Vol*, 1996, **78**, 656-663.
7. Madhavan VP, Smile SR, Chandra SS, et al.— Value of core needle biopsy in the diagnosis of soft tissue tumours. *Indian J Pathol Microbiol*, 2002, **45**, 165-168.
8. Gangi A, Guth S, Dietemann J-L, et al.— Interventional Musculoskeletal Procedures. *Radiographics*, 2001, **21**, e1
9. Rajeswaran G, Malik Q, Saifuddin A.— Image-guided percutaneous spinal biopsy. *Skeletal Radiology*, 2012, 1-16 .
10. Gangi A.— Interventional musculoskeletal radiology. *Eur Radiol*, 2002, **12**, 1235-1236.
11. Babu NV, Titus VT, Chittaranjan S, et al.— Computed tomographically guided biopsy of the spine. *Spine*, 1994, **19**, 2436-2442.
12. Heyer CM, Al-Hadari A, Mueller K-M, et al.— Effectiveness of CT-guided percutaneous biopsies of the spine : an analysis of 202 examinations. *Acad Radiol*, 2008, **15**, 901-911.
13. Recommandations pour la pratique clinique des spondylodiscites infectieuses primitives, et secondaires à un geste intra-discal, sans mise en place de matériel. Conférence de consensus organisée par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/2007-Spondylodiscites-Court.pdf - Consultation du 10 septembre 2012
14. Reddy AS, Dinobile D, Orgeta JE, et al.— Transoral approach to CT-guided C2 interventions. *Pain physician*, 2009, **12**, 253-258.
15. Kattapuram SV, Khurana JS, Rosenthal DI.— Percutaneous needle biopsy of the spine. *Spine*, 1992, **17**, 561-564.
16. Mankin H, Lange T, Spanier S.— The hazards of biopsy in patients with malignant primary bone and soft-tissue tumors. *J Bone Joint Surg*, 1982, **64**, 1121-1127.
17. Vieillard M-H, Boutry N, Chastanet P, et al.— Contribution of percutaneous biopsy to the definite diagnosis in patients with suspected bone tumor. *Joint bone Spine*, 2005, **72**, 53-60.
18. Brugieres P, Gaston A, Heran F, et al.— Percutaneous biopsies of the thoracic spine under CT guidance: transcostovertebral approach. *J Comput Assist Tomog*, 1990, **14**, 446-448.
19. Brugières P, Gaston A, Voisin MC, et al.— CT-guided percutaneous biopsy of the cervical spine : a series of 12 cases. *Neuroradiology*, 1992, **34**, 358-360.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr P. Simoni, Service de l'Appareil Locomoteur, CHU de Liège, Belgique.
E-mail : Paolo.Simoni@chu.ulg.ac.be