

DE L'«EVIDENCE-BASED MEDICINE» À LA MÉDECINE PERSONNALISÉE DANS LA MALADIE DE CROHN

E. LOUIS (1), C. REENAERS (1), C. VAN KEMSEKE (1), P. LATOUR (1), J. BELAICHE (1),
P. MEUNIER (2), C. COÏMBRA (3)

RÉSUMÉ : L'arsenal thérapeutique de la maladie de Crohn comprend la mésalazine, les corticoïdes (y compris topiques), les anti-métabolites (purines, méthotrexate), les anticorps anti-TNF α et, plus récemment, les inhibiteurs sélectifs de recirculation lymphocytaire (védolizumab). L'efficacité de ces médicaments a été démontrée dans des essais pivots de phase 3 contrôlés contre placebo et par des méta-analyses. Néanmoins l'utilisation concrète de ces médicaments dans la pratique clinique de routine reste parfois mal définie. Ce sont plutôt les études de cohorte, d'histoire naturelle de la maladie et de stratégie thérapeutique qui aident le clinicien à déterminer, pour chaque patient, le traitement aboutissant au profil bénéfice/risque optimal, tentant ainsi de passer de la médecine factuelle à une médecine personnalisée.

MOTS-CLÉS : *Maladie de Crohn - Pronostic - Histoire naturelle - Rechute - Anti-TNF α - Purine - Méthotrexate*

FROM EVIDENCE-BASED MEDICINE TO PERSONALIZED MEDICINE IN CROHN'S DISEASE

SUMMARY : The therapeutic armamentarium in Crohn's disease includes mesalazine, steroids (including topical drugs), anti-metabolites (purines, methotrexate), anti-TNF α antibodies and, more recently, selective inhibitors of lymphocytes homing (vedolizumab). The efficacy of these drugs has been shown in pivotal phase 3 placebo-controlled trials and meta-analyses. However, the use of these drugs in routine practice still remains ill-defined. Those are rather the cohort studies, natural history data and therapeutic strategy trials that help the clinician to determine, for each individual patient, the treatment leading to an optimal benefit/risk profile, aiming at moving from evidence-based medicine towards personalized medicine.

KEYWORDS : *Crohn's disease - Prognosis - Natural history - Relapse - Anti-TNF α - Purine - Methotrexate*

INTRODUCTION

La maladie de Crohn est une maladie chronique inflammatoire de l'intestin. Elle peut toucher toutes les parties du tube digestif, de la bouche à l'anus, mais les localisations les plus fréquentes sont l'iléon terminal et le colon. L'inflammation chronique ou récurrente génère des symptômes invalidants comprenant, notamment, de la diarrhée et des douleurs abdominales. Cette inflammation aboutit aussi à la création d'un dommage tissulaire, caractérisé, principalement, par des lésions pénétrantes, fistulisantes, des lésions fibrosantes, sténosantes et, plus rarement, des lésions épithéliales dysplasiques, précancéreuses (1). Ces lésions nécessiteront souvent un traitement de résections chirurgicales (2). Les chirurgies et les dommages tissulaires cumulés s'ajoutent à l'inflammation pour perturber le fonctionnement normal du tube digestif, notamment sa motricité et sa capacité absorbative, amplifiant ainsi la symptomatologie et les conséquences physiologiques, notamment nutritionnelles.

La maladie est causée par la conjonction d'un terrain de prédisposition génétique (3) et de facteurs environnementaux encore mal définis. Cette conjonction aboutit à une activation anormale du système immunitaire et inflammatoire. Au cours des dernières années, la dissection des mécanismes inflammatoires et de leur base génétique a amené à de nouvelles pistes thérapeutiques qui commencent à arriver à maturité. De nombreux essais contrôlés et randomisés ainsi que des méta-analyses ont été réalisés. Ils ont permis d'établir l'efficacité des corticoïdes, y compris topiques (budésonide), des anti-métabolites tels que les purines (azathioprine, mercaptopurine) et le méthotrexate, des anti-TNF α (influximab, adalimumab, certolizumab) (4, 5) et, plus récemment, des inhibiteurs de recirculation lymphocytaire, d'abord générale (natalizumab), puis spécifiquement intestinale (védolizumab) (6). Plusieurs essais de phases 2 et 3 sont également positifs pour d'autres inhibiteurs de la recirculation lymphocytaire, pour un anti-IL12/IL23 (anti-p40; ustékinumab) (7), pour des anti-IL23 spécifiques (anti-p19) et pour un anti-Smad7 (mongersen) (8). Un important essai de stratégie a également démontré la supériorité d'un traitement combiné par anti-TNF α (influximab) et un anti-métabolite (azathioprine) sur l'anti-TNF α seul ou l'anti-métabolite seul pour obtenir une

Centre de Diagnostic et de Traitement des Maladies inflammatoires intestinales du CHU de Liège.

(1) Service d'Hépatogastroentérologie et d'Oncologie digestive.

(2) Service d'Imagerie médicale.

(3) Service de Chirurgie abdominale.

rémission sans stéroïde et pour aboutir à une cicatrisation intestinale (9).

Si ces essais cliniques importants identifient les différentes molécules pouvant être utilisées dans la maladie de Crohn, ils ne disent pas toujours quand et comment les utiliser ni quel est le traitement optimal pour chaque patient, dans chaque situation particulière. C'est là que l'«evidence-based medicine» (médecine factuelle) montre ses limites. On a besoin, pour répondre à ces questions, de la recherche académique dévolue aux questions de stratégie de traitement, d'une «connaissance de terrain» de la maladie, des études sur l'histoire naturelle de la maladie et de la recherche fondamentale qui aide à mieux définir le cadre nosologique de cette entité pathologique complexe. C'est avec ces outils qu'on peut passer de la médecine factuelle, base essentielle des choix thérapeutiques, à une tentative de médecine personnalisée collant, au mieux, à la réalité biologique, mais aussi clinique et parfois sociologique de chaque patient. Trois situations illustrent bien cette tentative de médecine personnalisée dans la maladie de Crohn : le choix du traitement initial de la maladie, le traitement de maintenance au long cours avec la possibilité de «décroissance» thérapeutique et, enfin, la prévention de la rechute post-opératoire.

CHOIX DU TRAITEMENT INITIAL

Les options thérapeutiques face à une première poussée de maladie de Crohn ou, par extension, au cours de la première année de cette maladie, sont les suivantes : utilisation de la mésalazine, utilisation d'un corticoïde topique ou systémique, éventuellement couplé à un anti-métabolite, utilisation d'un anti-TNF α , éventuellement couplé à un anti-métabolite. Il y a donc plusieurs degrés possibles dans l'intensité du traitement. A ces différents degrés d'intensité correspondent également des coûts différents et des niveaux de risque différents. Ces coûts et niveaux de risque devront être mis en balance avec les aléas liés à l'évolution de la maladie elle-même (risque de dommage tissulaire, de chirurgie, de séquelle fonctionnelle intestinale, de handicap physique ou social etc.). Le traitement idéal devra donc être choisi, pour chaque patient, en tentant de prendre en compte ces différents paramètres, tout en les confrontant aux attentes et aux priorités du malade. A cette démarche déjà complexe pourrait venir se greffer, dans un avenir proche, une couche supplémentaire d'analyse basée sur la biologie

de l'inflammation propre au patient. Ce dernier aspect est toutefois encore trop peu développé à ce stade et son influence sur les choix thérapeutiques reste marginale, excepté dans des formes particulières monogéniques de maladie inflammatoire intestinale touchant principalement les jeunes enfants (10).

L'élément central dans le choix de la stratégie thérapeutique initiale va, en fait, être le risque de progression du dommage tissulaire. En pratique, celui-ci peut être apprécié par les conséquences potentielles de la progression du dommage tissulaire à partir des lésions présentes au diagnostic ou durant la première année de la maladie. Certaines lésions ont un potentiel de dommage important, soit par leur interférence possible avec les fonctions intestinales essentielles d'absorption (formes étendues du grêle), soit par le risque chirurgical encouru (lésions rectales creusantes, exposant à un risque de proctectomie et, donc, de stomie définitive), soit par le caractère invalidant des symptômes (formes péri-anales fistulisantes complexes). Les patients porteurs de ces lésions sont des candidats à un traitement intensif précoce visant à une cicatrisation tissulaire rapide. Ceci est d'autant plus vrai que ces patients sont jeunes, et présentent donc un risque d'impact majoré sur leur vie sociale et professionnelle, ou encore qu'ils présentent d'autres facteurs de risque tel le tabagisme (11). Ces paramètres définissent donc le profil phénotypique du patient qui devra recevoir, assez rapidement, un traitement combiné associant un anti-TNF α et un anti-métabolite. Dans ce cas de figure, effectivement, les risques liés à l'évolution de la maladie dépassent ceux liés au traitement. A l'inverse, il existe des formes bénignes de la maladie de Crohn et ces formes représentent, selon les études de population, jusqu'à 50 % des malades (12). Il s'agit des formes plus localisées de la maladie (iléite terminale sur 10-15 cm), de formes de lésions plus superficielles (ulcérations aphtoïdes et superficielles) se développant plus souvent chez des personnes plus âgées. Ces formes peuvent faire l'objet d'un traitement court par corticoïdes topiques et d'une absence de maintenance ou d'une maintenance minimaliste par mésalazine.

MAINTENANCE AU LONG COURS ET POSSIBILITÉ DE DÉCROISSANCE THÉRAPEUTIQUE

L'objectif thérapeutique actuel dans la maladie de Crohn est la rémission clinique sans corticoïde et associée à une cicatrisation endos-

copique des lésions ou, tout au moins, une cicatrisation partielle pouvant garantir l'absence de progression des lésions et du développement de complications. Une fois cet objectif atteint, se pose la question du traitement de maintenance optimal pour maintenir ce bénéfice. Même si cela n'est pas parfaitement démontré, il est probable que le traitement immunosuppresseur ou anti-inflammatoire nécessaire à maintenir une rémission soit inférieur à celui nécessaire à l'obtention de cette rémission. La stratégie de décroissance thérapeutique correspond donc à une tentative d'optimisation des rapports risque/bénéfice et coût/bénéfice. Effectivement, les anti-métabolites, et plus particulièrement les purines, ont été associés à un risque accru de lymphome, ce risque devenant quantitativement particulièrement important après l'âge de 60 ans (13), ainsi qu'à un risque de cancer, notamment cutané et des voies urinaires; il existe aussi une possible hépato-toxicité sévère, sous forme d'hyperplasie nodulaire régénérative produisant une hypertension portale (14). Les anti-TNF α semblent avoir un profil au long cours meilleur que les purines (le risque, à terme, semble se limiter aux mélanomes), mais sont grevés de coûts importants, particulièrement en cas de traitement prolongé (15). L'écueil serait, toutefois, qu'en voulant optimiser les risques et les coûts par une décroissance thérapeutique, une reprise d'activité de la maladie soit favorisée, faisant ainsi potentiellement perdre les bénéfices du contrôle complet de la maladie précédemment obtenu. Les données nécessaires à l'établissement de ces stratégies de décroissance sont donc celles qui concernent l'histoire naturelle de la maladie de Crohn chez les malades où une décroissance thérapeutique est tentée et les éventuels facteurs prédictifs de cette évolution. La situation la plus pertinente est celle des patients traités par anti-métabolites (dérivés de purines ou méthotrexate) et/ou par anti-TNF α . Une étude contrôlée, randomisée, a évalué le décours de la maladie de Crohn en rémission sous purine lorsque ce traitement était arrêté (16). Dix-huit mois après l'arrêt du traitement, les taux de rechute étaient de 10 % en cas de poursuite du traitement et de 20 % en cas d'arrêt, cette situation étant statistiquement moins bonne que celle de la poursuite du traitement. Cinq ans plus tard, le taux de rechute atteignait 50-60 % dans le groupe de malades chez qui le traitement avait été stoppé. Néanmoins, le taux de rechute était particulièrement bas chez les patients qui, à l'arrêt du traitement, présentaient une C-réactive protéine (CRP) normale, une leu-

cocytose basse et un taux d'hémoglobine élevé. De plus, une rémission pouvait être ré-induite chez la quasi-totalité des patients qui présentent une rechute par la reprise de la purine. Chez un patient en rémission soutenue sous purine, une approche personnalisée pourrait donc être proposée. Les patients porteurs d'une rémission non seulement clinique, mais aussi biologique (normalisation de la CRP, leucocytose basse et hémoglobine élevée), particulièrement s'ils sont âgés (> 60 ans), pourraient se voir proposer une tentative d'arrêt du traitement.

Une autre situation justifiant une réflexion sur une possible décroissance thérapeutique est celle des patients en rémission soutenue, sans corticoïde, sous traitement combiné par anti-TNF α et anti-métabolite. Il s'agit souvent de formes plus sévères de la maladie dans lesquelles la décroissance thérapeutique doit être considérée de façon particulièrement prudente. L'arrêt de l'anti-métabolite (le plus souvent azathioprine ou mercaptopurine) a été évalué dans différentes études prospectives contrôlées et dans différentes études prospectives ou rétrospectives de cohortes (17-19). Ces études montrent un risque accru de rechute. Néanmoins, cet accroissement du risque est faible et la rémission pouvait, le plus souvent, être récupérée par l'augmentation de la dose de l'anti-TNF α . Une étude rétrospective récente a permis de suggérer un facteur prédictif-clé dans cette stratégie thérapeutique : la «concentration réserve» («trough level») de l'anti-TNF α au moment de l'arrêt de l'anti-métabolite (20). L'administration intraveineuse (infliximab) ou sous-cutanée (adalimumab) d'un anti-TNF α génère une pharmacocinétique très variable d'un patient à l'autre, la demi-vie du médicament pouvant aller de quelques jours à plusieurs mois. Un des facteurs influençant cette pharmacocinétique est l'immunisation du patient contre l'anticorps monoclonal thérapeutique avec la production d'anticorps anti-médicament. Ces anticorps peuvent, non seulement neutraliser l'effet du médicament, mais aussi en accélérer considérablement l'élimination via la formation de complexes. Le co-traitement par un anti-métabolite (méthotrexate, purines) ralentit la dégradation des anticorps monoclonaux thérapeutiques et prévient fortement la formation de ces anticorps anti-médicament. Lorsque la «concentration réserve» de l'anti-TNF α est élevée (témoignant, entre autres, d'une absence d'immunisation contre le médicament et d'une dégradation lente de l'anticorps monoclonal), le risque de rechute,

ou même de nécessité d'augmentation de la dose de l'anti-TNF α , est très faible. Lorsque la «concentration réserve» de l'anti-TNF α est indétectable (témoignant d'une immunisation contre le médicament et/ou d'une dégradation très rapide de celui-ci), le risque de rechute et de perte de réponse définitive à l'anti-TNF α est quasi systématique. Lorsque la «concentration réserve» est intermédiaire, à savoir détectable mais basse, (témoignant d'un éventuel taux d'anticorps anti-médicament bas et/ou d'une vitesse de dégradation intermédiaire), le risque de rechute est élevé, mais la rémission est souvent récupérée par une majoration de la dose de l'anti-TNF α .

Dans cette situation, l'arrêt de l'anti-TNF α a aussi été évalué. Le taux de rechute à un an était de l'ordre de 40 à 50 % (21). Ici aussi, toutefois, comme pour l'arrêt de l'antimétabolite utilisé en monothérapie, la reprise du traitement était capable de ré-induire rapidement la rémission chez la quasi-totalité des patients. De plus, des facteurs de risque ont pu être identifiés, permettant d'établir le profil des patients à faible risque de rechute chez lesquels ce type d'arrêt pourrait être envisagé. Il s'agit des malades qui, au-delà de la rémission clinique, présentaient également une cicatrisation des lésions intestinales à l'endoscopie, une normalisation de la CRP et une calprotectine fécale basse.

Un élément important à mentionner dans ces tentatives de décroissance thérapeutique est la nécessité d'une surveillance rapprochée après l'arrêt du traitement. Elle vise à détecter les signes biologiques avant-coureurs d'une rechute clinique (élévation de la CRP sanguine et de la calprotectine fécale, par exemple), ce qui permet de traiter à nouveau efficacement le patient, avant que la rechute clinique ne se manifeste.

PRÉVENTION DE LA RÉCIDIVE POST-OPÉRATOIRE

Près de 50 % des maladies de Crohn doivent subir une résection chirurgicale d'un segment intestinal au cours de leur existence (2). Cette chirurgie aboutit, dans un grand nombre de cas, à un «blanchissement chirurgical», caractérisé par la disparition de tout signe d'activité de la maladie. Malheureusement, la récurrence endoscopique touche 80-90 % des patients un an après la chirurgie et une récurrence clinique est observée chez 60-70 % des patients à dix ans (22). Ces chiffres de récurrence témoignent de la

forte propension de la maladie à récidiver, mais aussi du fait que près d'un tiers des malades peuvent rester en rémission clinique sans traitement près de 10 ans après une chirurgie de résection. Compte tenu de cette dichotomisation, la stratégie de traitement post-opératoire n'est pas facile à déterminer. Néanmoins, différentes études rétrospectives ou prospectives de cohorte nous apportent des facteurs prédictifs importants. Ont été, de façon consistante, associés à un risque accru de récurrence post-opératoire : le tabagisme, une forme perforante de la maladie, un antécédent de précédente résection chirurgicale, une longueur importante du segment intestinal réséqué et un délai court entre le diagnostic et la première chirurgie de résection. Un traitement préventif par purine peut, dès lors, d'emblée être proposé en présence de ces facteurs de risque. Un autre élément possède, toutefois, une valeur prédictive individuelle plus élevée : l'importance de la récurrence endoscopique post-opératoire. La nature et l'intensité des lésions endoscopiques, classiquement au niveau de l'anastomose et sur le segment intestinal d'amont, sont très bien corrélées au risque de récurrence clinique ultérieure (évalué sur 8-10 ans) (22). Ce risque est très faible en cas d'absence de lésion ou en présence de seulement quelques lésions aphtoïdes; il est quasi systématique en cas de lésions d'iléite diffuse, d'ulcères creusants ou de sténose; enfin, il est intermédiaire en cas de lésions confinées à l'anastomose, de lésions aphtoïdes nombreuses ou d'ulcères pré-anastomotiques plus larges mais non creusants et entrecoupés de muqueuse saine. Ces facteurs de risque et ces prédicteurs endoscopiques permettent donc de personnaliser le traitement post-opératoire : ce traitement pourra aller de l'abstention thérapeutique avec simple suivi chez des malades non fumeurs subissant une première résection iléale limitée, et dont l'endoscopie à 6 mois post-opératoire ne montre pas de récurrence endoscopique, à un traitement anti-TNF α (éventuellement combiné à un anti-métabolite) chez un malade fumeur, ayant subi une résection intestinale étendue et présentant à l'endoscopie précoce post-opératoire des lésions ulcérées creusantes ou diffuses de l'intestin pré-anastomotique.

CONCLUSION

Au cours des dernières années, d'importants essais cliniques de phase 3 ont démontré l'efficacité de différents traitements biologiques dans la maladie de Crohn. Ceux-ci viennent

compléter l'arsenal thérapeutique, comprenant notamment des anti-métabolites, et leur efficacité a été confirmée par des méta-analyses. Néanmoins, ce sont aussi des études de cohortes portant sur les stratégies de traitement et l'histoire naturelle de cette maladie qui aident aujourd'hui à savoir comment utiliser, au mieux, ces molécules efficaces, et à introduire un premier niveau, principalement clinique, de personnalisation du traitement (approche phénotypique), en attendant une éventuelle personnalisation plus moléculaire corrélée à l'avènement de nouvelles thérapies biologiques plus ciblées.

BIBLIOGRAPHIE

- Louis E, Collard A, Oger AF, et al.— Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut*, 2001, **49**, 777-782.
- Solberg IC, Vatn MH, Høie O, et al; IBSEN Study Group.— Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007, **5**, 1430-1438.
- Jostins L, Ripke S, Weersma RK, et al.— Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*, 2012, **491**, 119-124.
- Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al; ACCENT I Study Group.— Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*, 2002, **359**, 1541-1549.
- Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al.— Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*, 2007, **132**, 52-65.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al; GEMINI 2 Study Group.— Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*, 2013, **369**, 711-721.
- Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, et al; CERTIFI Study Group.— Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med*, 2012, **367**, 1519-1528.
- Monteleone G, Neurath MF, Ardizzone S, et al.— Mongsersen, an oral SMAD7 antisense oligonucleotide, and Crohn's disease. *N Engl J Med*, 2015, **372**, 1104-1113.
- Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al; SONIC Study Group.— Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*, 2010, **362**, 1383-1395.
- Uhlig HH, Schwerdt T, Koletzko S, et al; COLORS in IBD Study Group and NEOPICS.— The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 2014, **147**, 990-1007.
- Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP.— Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. *Gastroenterology* 2001, **120**, 1093-1099.
- Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V.— Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol*, 1995, **30**, 699-706.
- Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, et al; CESAME Study Group.— Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet*, 2009, **374**, 1617-1625.
- Louis E, Irving P, Beaugerie L.— Use of azathioprine in IBD: modern aspects of an old drug. *Gut*, 2014, **63**, 1695-1699.
- van der Valk ME, Mangen MJ, Leenders M, et al; COIN study group and the Dutch Initiative on Crohn and Colitis.— Healthcare costs of inflammatory bowel disease have shifted from hospitalisation and surgery towards anti-TNF α therapy: results from the COIN study. *Gut*, 2014, **63**, 72-79.
- Lémann M, Mary JY, Colombel JF, et al; Groupe D'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif.— A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology*, 2005, **128**, 1812-1818.
- Van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, D'Haens G, et al.— Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology*, 2008, **134**, 1861-1868.
- Sokol H, Seksik P, Carrat F, et al.— Usefulness of co-treatment with immunomodulators in patients with inflammatory bowel disease treated with scheduled infliximab maintenance therapy. *Gut*, 2010, **59**, 1363-1368.
- Reenaers C, Louis E, Belaiche J, et al.— Does co-treatment with immunosuppressors improve outcome in patients with Crohn's disease treated with adalimumab? *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, **36**, 1040-1048.
- Drobne D, Bossuyt P, Breynaert C, et al.— Withdrawal of immunomodulators after co-treatment does not reduce trough level of infliximab in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, **13**, 514-521.
- Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G, et al; Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives.— Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology*, 2012, **142**, 63-70.
- Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, et al.— Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1990, **99**, 956-963.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr Edouard Louis, Service d'Hépatogastroentérologie et d'Oncologie digestive, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.
EMail : Edouard.louis@ulg.ac.be