

LES AGENTS CHÉLATEURS : ALERTE À L'ABUS !

V. MISTRETTA (1), C. CHARLIER (2)

RÉSUMÉ : L'exposition aux métaux lourds est un phénomène courant en raison de leur prévalence dans l'alimentation et dans l'environnement; leur toxicité demeure une préoccupation importante pour la santé publique. Les agents chélateurs sont des substances chimiques utilisées pour augmenter l'élimination de certains métaux présents à des concentrations anormalement élevées dans l'organisme. Leurs indications cliniques approuvées sont limitées, particulièrement en raison des effets indésirables qu'ils peuvent induire. Malheureusement, trop souvent, les agents chélateurs sont utilisés avec pour objectif de vérifier le niveau d'impregnation de l'organisme par les métaux lourds. Il s'agit d'un usage inapproprié et abusif. Afin d'attirer l'attention des praticiens sur cette problématique, les bons et les mauvais usages des chélateurs de métaux sont passés en revue.

MOTS-CLÉS : Agent chélateur – Métaux – Intoxication

CHELATING AGENTS : ALERT TO MISUSES!

SUMMARY : Exposure to heavy metals is a common phenomenon due to their prevalence in food and environment; their toxicity remains a major concern for public health. Chelating agents are drugs used to increase the elimination of metals present at abnormally high levels in the body. Their approved clinical indications are limited, particularly because of their potential adverse effects. Unfortunately, too often, chelating agents are used to test the body impregnation level by heavy metals. It is an inappropriate and abusive use. In order to attract attention to this problematic, the good and bad uses of metal chelators are reviewed.

KEYWORDS : Chelating agent – Metals – Intoxication

LE BON USAGE DES AGENTS CHÉLATEURS

Les agents chélateurs sont des substances chimiques utilisées pour augmenter l'élimination et, ainsi, réduire la toxicité de certains métaux présents à des concentrations anormalement élevées dans l'organisme. Leur mode d'action consiste à lier les métaux pour les mobiliser dans les différents compartiments de l'organisme et, ensuite, les éliminer par voie urinaire. Certains chélateurs sont utilisés depuis de nombreuses années. C'est le cas notamment du dimercaprol ou B.A.L.[®] (British Anti-Lewisite) et de l'éthylènediamine tétraacétate ou EDTA. Le premier a été développé durant la seconde guerre mondiale comme antidote en cas d'exposition à un gaz arsenical vésicant appelé Lewisite. Le second était déjà utilisé dans les années 1950 comme antidote en cas d'intoxication au plomb (1). En raison de leur administration parentérale et de leur toxicité, ces deux agents ont dorénavant un usage clinique limité. A l'heure actuelle, d'autres chélateurs sont plus utilisés, tels que l'acide dimercaptosuccinique (DMSA ou succimer) et l'acide dimercapto-

propane sulfonique (DMPS ou unithiol) qui sont des dérivés hydrosolubles du dimercaprol, moins toxiques et disponibles par voie orale. La voie d'administration du chélateur va donc dépendre de sa nature, mais aussi de la situation médicale du patient à traiter (2, 3). Tous les chélateurs n'ont pas la même affinité vis-à-vis de tous les métaux. Par exemple, les chélateurs qui ont un groupement thiol dans leur structure chimique sont inefficaces pour fixer le fer; c'est le cas de la pénicillamine, du dimercaprol et de ses dérivés (Figure 1). Par contre, le fer a une meilleure affinité pour les ligands constitués d'atomes d'azote et d'oxygène, tels que l'EDTA, la déféroxamine (antidote de choix en cas d'intoxication aiguë à ce métal) et ses homologues récents, le défériprone et le déférasirox (Figure 2) (1). L'ensemble des chélateurs disponibles et leurs indications sont présentés dans le tableau I (3-8). En Belgique, seuls les chélateurs du fer sont enregistrés comme médicaments (déféroxamine = Desferal[®], déférasirox = Exjade[®], défériprone = Ferriprox[®]). Les autres chélateurs de métaux sont enregistrés en France ou en Allemagne et doivent être importés. Afin qu'ils soient disponibles en urgence en cas d'intoxication aiguë, un petit stock est maintenu au sein du Centre Antipoisons belge (4).

L'administration d'un chélateur est recommandée lors d'intoxications par certains métaux ou métalloïdes, en particulier le plomb, le mercure et l'arsenic (9). Il n'est absolument pas recommandé d'administrer un chélateur si le diagnostic d'intoxication par un métal n'a pas été établi de manière validée. Ce diagnostic nécessite la présence, d'une part, de signes

(1) Pharmacien Biologiste, Chef de laboratoire adjoint, Service de Toxicologie Clinique, Médico-Légale, de l'Environnement et en Entreprise, CHU de Liège, Site du Sart Tilman, Liège, Belgique.

(2) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef du Service de Toxicologie Clinique, Médico-Légale, de l'Environnement et en Entreprise, CHU de Liège, Site du Sart Tilman, Liège, Belgique.

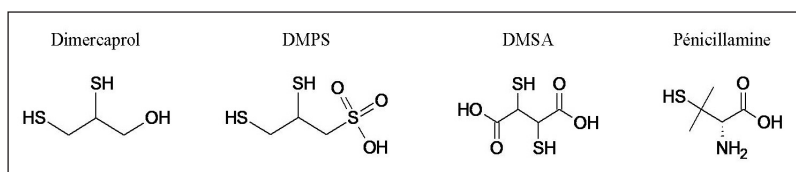


Figure 1. Les chélateurs avec groupements thiols

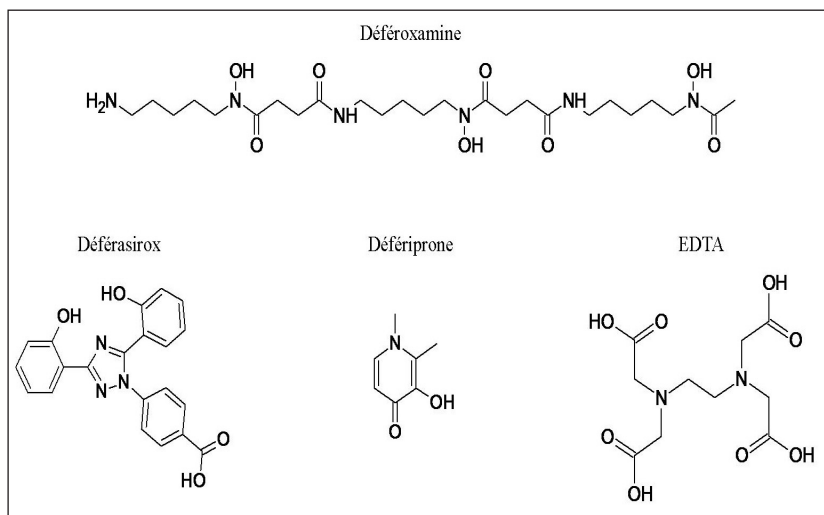


Figure 2. Les chélateurs azotés et oxygénés

cliniques associés aux effets toxiques connus du métal et, d'autre part, de valeurs élevées d'indicateurs biologiques de l'exposition à ce métal (9). Par exemple, l'association de signes neurologiques, néphrologiques, oculaires et dermatologiques et de taux de mercure urinaire supérieurs aux valeurs de référence en population générale, est en faveur d'une intoxication au mercure. Les indicateurs biologiques d'exposition (comme le mercure urinaire) sont des paramètres scientifiquement validés, associés à des valeurs de référence mentionnées dans des bases de données nationales et internationales reconnues (par exemple, la base Bio-tox de l'Institut National de Recherche et de Sécurité au travail (INRS)) (10). Le dépistage d'intoxication à un métal se fait donc par l'analyse de prélèvements de sang ou d'urine, selon la répartition de l'élément métallique et ce que l'on veut mettre en évidence. Par exemple, pour le mercure, le meilleur milieu est l'urine, qui ne peut pas contenir plus de 5 µg de mercure par g de créatinine. Pour le plomb, le prélèvement urinaire n'est pas recommandé, au contraire de la plombémie qui est un bon indicateur de la charge totale de l'organisme. D'autres biomarqueurs permettent de mieux appréhender la toxicité de certains métaux (par exemple, l'acide delta-aminolévulinique urinaire pour le plomb), mais on ne procède pas à ces tests en première intention.

Une concentration anormalement élevée d'un métal par rapport aux valeurs de référence validées n'implique pas automatiquement l'indication d'un traitement par chélation. Les chélateurs peuvent induire des effets indésirables graves, principalement attribuables à la perturbation de l'homéostasie des ions métalliques essentiels (2, 11, 12). En effet, ces agents ne se fixent pas seulement aux métaux toxiques, mais aussi aux oligoéléments essentiels, tels que le cuivre, le zinc, le sélénium, le cobalt et le fer qui sont indispensables à plusieurs fonctions physiologiques (par exemple, la croissance cellulaire, l'utilisation de l'oxygène, les activités enzymatiques et la réponse du système immunitaire). A titre d'exemple, des décès par arrêt cardiaque dus à une hypocalcémie aiguë induite par l'utilisation incorrecte d'édétate disodique ont été rapportés (13). La forme calcique de cet agent chélateur est plus sûre, mais elle augmente aussi l'excrétion urinaire de fer, de cuivre et de zinc (14). D'autres chélateurs, tels que le DMSA et le DMPS, peuvent augmenter l'élimination d'éléments métalliques comme le mercure dans les organes sensibles (14). En raison de leur toxicité potentielle, l'administration des chélateurs doit donc être limitée à des conditions très spécifiques. Elle doit s'appuyer sur une évaluation des risques pour la santé et être surveillée dans

TABLEAU I. NOMS, VOIES D'ADMINISTRATIONS, INDICATIONS CLINIQUES ET EFFETS INDÉSIRABLES PRINCIPAUX DES AGENTS CHÉLATEURS DISPONIBLES.

*VA = VOIE D'ADMINISTRATION

AGENT CHÉLATEUR	VA*	INDICATIONS CLINIQUES	EFFETS INDÉSIRABLES
Bleu de Prusse = Ferriferricyanure de potassium = Antidotum Thallii Heyl®	- <i>per os</i>	Utilisé <i>per os</i> en cas d'intoxications aiguës au thallium. A la capacité de lier le thallium non absorbé et de prévenir son absorption tout en favorisant l'accélération de l'élimination par effet de dialyse intestinale en renversant le gradient de concentration. Utilisé aussi en cas d'intoxications aiguës au césium.	Constipation, coloration bleue des selles.
CaNa2 EDTA = EthylèneDiamineTétraAcétate de calcium disodique = Calcitétracémate disodique = Edétate calcique disodique = Calcium Edetate de Sodium®	- IV	Principalement utilisé en cas d'intoxication au plomb. Chélateur préféré au DMSA en cas de plombémie très élevée. Peut être utilisé pour les intoxications sévères au cobalt, au chrome et au zinc. Se lie au métal et le complexe est éliminé inchangé dans les urines.	Troubles gastro-intestinaux, hypotension artérielle, arythmies cardiaques, congestion nasale, toxicité rénale, troubles hématologiques, déplétion en magnésium en cas de traitement prolongé, thrombophlébite en cas d'administration de solutions trop concentrées.
Déféroxamine = desferrioxamine = Desferal®	- IM - IV	Utilisé en cas d'intoxications aiguës par le fer. Il se lie au fer libre pour former un complexe très stable, la ferrioxamine, qui est éliminé par voie rénale. Indiqué aussi pour le traitement et le diagnostic des surcharges chroniques en fer (hémochromatose transfusionnelle, thalassémie majeure, anémies diverses, hémochromatose idiopathique, porphyrie cutanée tardive) et en aluminium (chez certains patients ayant une insuffisance rénale terminale).	Eruptions cutanées, urticaire, crises d'asthme, choc anaphylactique, troubles gastro-intestinaux, troubles visuels et auditifs, crampes musculaires, tachycardie, hypotension, atteinte rénale, fièvre, troubles neurologiques, irritation et induration au point d'injection.
Déférasirox = Exjade®	- <i>per os</i>	Indiqué dans le traitement de la surcharge chronique en fer secondaire à des transfusions sanguines ou à un syndrome thalassémique non dépendant des transfusions et pour lequel le traitement par déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté.	Troubles hématologiques, neurologiques, gastro-intestinaux, hépatiques, rénaux, cutanés, oculaires et auditifs. Anaphylaxie, angioedème et syndrome de Stevens-Johnson.
Défériprone = Ferriprox®	- <i>per os</i>	Indiqué dans le traitement de la surcharge chronique en fer chez les patients qui présentent une thalassémie majeure et pour lesquels un traitement par la déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté.	Troubles gastro-intestinaux, chromaturie, neutropénie, agranulocytose, arthralgie, troubles neurologiques, augmentation des enzymes hépatiques, déplétion en zinc.
Dimercaprol = 2,3-Dimercaptopropanol = B.A.L.® (British Anti-Lewisite)	- IM	Usage restreint. Utilisé en association avec le CaNa2 EDTA en cas d'intoxication au plomb avec encéphalopathie et plombémies très élevées. Se lie aux métaux pour former des complexes solubles capables d'être éliminés par les reins. Strictement contre-indiqué chez les personnes allergiques aux arachides, car contient de l'huile d'arachide.	Troubles gastro-intestinaux, céphalées, hypertension, tachycardie, brûlures transitoires des muqueuses, conjonctivite, rhinorrhée, salivation, douleurs musculaires et rétrosternales, inhibition de la fonction thyroïdienne en cas d'usage prolongé. Injection douloureuse. Chez l'enfant : fièvre, leucopénie et convulsions.
DMSA = acide dimercapto-succinique = Succimer = Succinaptal®	- <i>per os</i>	Recommandé pour les intoxications au plomb, au mercure, à l'arsenic et à l'or. Peut être utilisé pour les intoxications par l'antimoine et le bismuth.	Troubles gastro-intestinaux, éruptions cutanées, rhinite, toux.
DMPS = acide dimercapto-propane sulfonique = Unithiol = Dimaval®	- <i>per os</i> - IV - IM	Surtout utilisé en Allemagne pour les intoxications par le mercure, l'arsenic, le bismuth et le cadmium. Au moins aussi efficace que le DMSA.	Réactions cutanées, syndrome de Stevens-Johnson, neutropénie, élévation des enzymes hépatiques.
Pénicillamine = d-Pénicillamine = Trolovol® = Metalcaptase®	- <i>per os</i>	Utilisé comme chélateur du cuivre en cas de maladie de Wilson. Chélate d'autres métaux, tels que le mercure, le cadmium et l'arsenic.	Réactions cutanées (prurit, rash), atteintes rénales et hématologiques, agueusie, anosmie, névrite optique, polyneuropathie, myopathie douloureuse, ictère cholestatique, troubles immunologiques, réactivation d'un ulcère duodénal, pneumopathie et bronchiolite.

un contexte clinique approprié (11). La plupart des effets indésirables possibles sont indiqués dans le Tableau I (3-8).

LE MÉSUSAGE DES AGENTS CHÉLATEURS

Malgré les indications approuvées limitées, certains praticiens prescrivent des chélateurs hors consensus et en abusent, notamment parce qu'ils attribuent, à tort, diverses maladies aux effets des métaux lourds. Il s'agit de pathologies telles que l'autisme, la sclérose en plaques, la maladie de Parkinson, la goutte, les maladies cardiovasculaires, la dégénérescence maculaire, ainsi que des problèmes médicaux sans étiologie claire comme la fatigue chronique ou la fibromyalgie. Contrairement à ce qu'affirment ces praticiens et certaines publications parascientifiques, il n'y a pas de preuves suffisantes d'une association causale univoque entre une contamination par un métal ou un métalloïde et ces affections. Il n'est absolument pas démontré que l'administration d'un chélateur soit bénéfique pour les patients atteints de ces maladies (2, 3, 9, 12). D'autres praticiens administrent aussi à tort des chélateurs en traitement ou en prévention de divers cancers. Il est vrai que l'exposition à certains métaux ou métalloïdes est associée à un risque élevé de cancers (par exemple, l'exposition à l'arsenic est associée à une augmentation des risques de cancers cutanés, broncho-pulmonaire, hépatique et des voies urinaires), mais les tumeurs surviennent longtemps après le début de l'exposition et souvent longtemps après qu'elle ait cessé. L'administration de chélateurs ne peut pas traiter des cancers et il n'y a pas de preuve qu'elle les prévienne (9). Chez ces malades, comme chez n'importe quel individu, l'administration de chélateurs ne peut se justifier que si le diagnostic d'intoxication est établi par la constatation d'effets toxiques caractéristiques de la substance et d'une élévation de la concentration d'un ou plusieurs indicateurs biologiques validés.

L'usage abusif et non validé de chélateurs est une pratique inacceptable, mais malheureusement rapidement croissante en Europe et en Amérique du nord (9). Selon un rapport statistique de santé nationale publié en 2007 aux Etats-Unis, l'utilisation d'agents chélateurs a augmenté de 68 % depuis 2002, passant de 66.000 à 111.000 adultes concernés et pour la plupart desquels l'usage n'était pas cliniquement validé (15). Dans l'ensemble, il paraît

exister une prévalence de l'usage inapproprié et abusif de chélateurs dans les maladies cardiovasculaires et les troubles du spectre autistique. Dans le premier cas, il s'agit, en particulier, de l'administration d'EDTA dans le traitement d'artériopathies coronaires et périphériques. Cet usage est basé sur des allégations selon lesquelles l'EDTA fixerait le calcium présent dans les plaques d'athérosclérose, induisant leur régression et le dégagement des artères atteintes. Cette pratique est désapprouvée et condamnée par plusieurs organismes officiels américains, tels que l'American Medical Association (AMA), les National Institutes of Health (NIH), l'American College of Cardiology (ACC) et l'American Heart Association (AHA) (11). Concernant les troubles du spectre autistique, il semblerait que près de 7 à 8 % des enfants américains qui en sont atteints, soit près d'un demi-million d'enfants, ont reçu un traitement non conventionnel par chélateur (16).

A côté du mésusage des chélateurs «officiels», il existe aussi beaucoup de remèdes dits «naturels» et disponibles en vente libre qui prétendent guérir ou améliorer l'état de santé de l'individu en agissant comme des chélateurs, c'est-à-dire en augmentant l'élimination de diverses substances toxiques. Il s'agit notamment des substances suivantes : ail, bentonite, chlorelle et autres algues, cilantro (coriandre), chlorophylle, cystéine, spiruline, vitamine C... Ces allégations ne sont pas scientifiquement prouvées et ces produits peuvent s'avérer dangereux pour la santé s'ils sont pris en grande quantité (12).

TESTS DE PROVOCATION (MOBILISATION DES MÉTAUX)

Certains praticiens effectuent des tests de provocation pour démontrer une intoxication à un métal, puis se basent sur les résultats obtenus pour justifier un traitement par chélateur. Ces tests consistent à réaliser un dosage urinaire de métaux après l'administration au patient d'un agent tel que le DMPS, le DMSA ou l'EDTA. Ils sont souvent effectués chez des personnes qui n'ont pas d'antécédents d'exposition à un métal particulier et, généralement, avec peu ou pas de symptômes caractéristiques de la toxicité à un métal. Ces tests de provocation ne sont pas scientifiquement validés, ils n'apportent aucun bénéfice au patient et ils peuvent être nocifs. Ils ne sont pas standardisés, ils sont très variables au niveau de la pro-

cédure de collecte des urines (urine ponctuelle ou de 24h, délai après chélation), de la voie d'administration (orale, intramusculaire, parentérale, voire même rectale ou transdermique) et de la dose du chélateur. Il n'existe donc pas de valeurs de référence validées après chélation. Etant donné que la plupart des métaux et métalloïdes sont présents et mesurables chez la plupart des individus, l'administration d'un chélateur en augmente l'excrétion urinaire chez tous. Les concentrations mesurées dans ces circonstances ne peuvent donc être comparées aux valeurs de référence en population générale, rendant ainsi les résultats ininterprétables (17). Des tests de provocation validés existent néanmoins pour des situations médicales spécifiques (5, 9) :

- administration d'édétate calcique disodique en cas de surcharge chronique en plomb pour décider du traitement de l'intoxication saturnine, à certains niveaux de plombémie;
- administration de pénicillamine pour le diagnostic de la maladie de Wilson, toxicose héréditaire responsable d'une surcharge chronique en cuivre;
- administration de déféroxamine pour le diagnostic des surcharges chroniques en fer dues aux pathologies suivantes : hémosidérose transfusionnelle, thalassémie majeure, anémies diverses, hémochromatose idiopathique, porphyrie cutanée tardive;
- administration de déféroxamine pour le diagnostic des surcharges chroniques en aluminium chez certains patients en insuffisance rénale terminale.

En dehors de ces contextes particuliers, les tests de provocation utilisés pour démontrer une intoxication à un métal sont déconseillés par les organismes professionnels et gouvernementaux, tels que l'American College of Medical Toxicology (ACMT), l'Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), le Centers for Disease Control and prevention (CDC), la Société de Toxicologie Clinique (STC), les Pediatric Environmental Health Specialty Units (PEHSU) et l'American Academy of Clinical Toxicology (AACT) (12, 14, 17, 18).

Il existe aussi d'autres exemples de tests non validés improprement employés pour démontrer une contamination à un métal ou un métalloïde tels que le dosage simultané d'un grand nombre d'éléments dans divers milieux comme les selles et les cheveux, et la mesure de concentrations salivaires (2, 9).

L'utilisation non approuvée de chélateurs a déjà donné lieu à des dommages cliniques très graves et il est primordial de bannir ces mésusages (11).

CONCLUSION

Les agents chélateurs sont recommandés lors d'intoxications graves par certains métaux ou métalloïdes, intoxications qui doivent, au préalable, avoir été diagnostiquées de manière validée. Certains agents chélateurs sont aussi indiqués dans des situations cliniques particulières et spécifiques. Par exemple, la déféroxamine (Desferal®) est administrée pour le diagnostic des surcharges chroniques en fer. L'administration de chélateurs en dehors de ces situations déterminées est désapprouvée, mais malheureusement fréquente et représente un risque pour la santé des patients. En tant que toxicologues, il est de notre devoir de lutter contre ce genre de pratiques et de rappeler les messages suivants :

- il n'est absolument pas recommandé d'administrer un chélateur si le diagnostic d'intoxication par un métal n'a pas été établi de manière validée;
- une concentration anormalement élevée d'un métal par rapport aux valeurs de référence validées n'implique pas automatiquement l'indication d'un traitement par chélation;
- il n'est absolument pas démontré que l'administration d'un chélateur soit bénéfique pour les patients atteints d'affections telles que l'autisme, la sclérose en plaques, la maladie de Parkinson, la goutte, les maladies cardiovasculaires, la dégénérescence maculaire, la fatigue chronique et la fibromyalgie;
- l'administration de chélateurs ne peut pas traiter des cancers et il n'y a pas de preuve qu'elle les prévienne;
- les tests de provocation visant à démontrer une intoxication à un métal ne sont pas scientifiquement validés, ils n'apportent aucun bénéfice au patient et ils peuvent être nocifs. Les seuls tests validés sont ceux qui visent à diagnostiquer un saturnisme, une maladie de Wilson et des pathologies comme l'hémochromatose, respectivement responsables de surcharges chroniques en plomb, cuivre et fer.

Pour conclure, l'utilisation non approuvée de chélateurs implique un risque inacceptable en l'absence d'un avantage prouvé.

BIBLIOGRAPHIE

1. Aaseth J, Skaug MA, Cao Y et al.— Chelation in metal intoxication – Principles and paradigms. *J Trace Elem Med Biol*, 2015, **31**, 260-266.
2. Felton DJ, Kales SN, Goldman RH.— An update and review of unconventional metals testing and treatment. *Toxics*, 2014, **2**, 403-416.
3. Wax PM.— Current use of chelation in american health care. *J Med Toxicol*, 2013, **9**, 303-307.
4. Centre Antipoisons.— <http://www.centreantipoisons.be> - Consultation du 3 mai 2016.
5. Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé.— <http://www.fagg-afmps.be> - Consultation du 3 mai 2016.
6. Andersen O.— Principles and recent developments in chelation treatment of metal intoxication. *Chem Rev*, 1999, **99**, 2683-2710.
7. Institut National de Santé Publique du Québec.— <https://www.inspq.qc.ca> - Consultation du 3 mai 2016.
8. Fattorusso V, Ritter O.— *Vademecum clinique*. Dix-huitième édition. Masson, Paris, 2006, 183-295.
9. Consensus de la Société de Toxicologie Clinique et de la Société Française de Toxicologie Analytique.— Diagnostic des intoxications par des métaux ou des métaalloïdes et mésusage des chélateurs. *Tox Anal Clin*, 2015, **27**, 133-212.
10. Institut National de Recherche et de Sécurité au travail.— <http://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox.html> - Consultation du 3 mai 2016.
11. Crisponi G, Nurchia VM, Lachowicz JI et al.— Kill or cure: misuse of chelation therapy for human diseases. *Coord Chem Rev*, 2015, **284**, 278-285.
12. Goldman RH, Woolf A.— Chelation Therapy – Guidance for the general public from the Pediatric Environmental Health Specialty Units (PEHSU) and the American Academy of Clinical Toxicology (AACT).— <https://www.clintox.org> - Consultation du 3 mai 2016.
13. Brown MJ, Willis T, Omalu B et al.— Deaths resulting from hypocalcemia after administration of edetate disodium: 2003-2005. *Pediatrics*, 2006, **118**, 534-536.
14. American College of Medical Toxicology.— American College of Medical Toxicology position statement on post-chelator challenge urinary testing. *J Med Toxicol*, 2010, **6**, 74-75.
15. Barnes PM, Bloom B, Nahin RL.— Complementary and alternative medicine use among adults and children: United States, 2007. *Natl Health Stat Report*, 2008, **12**, 1-23.
16. Brent J.— Commentary on the abuse of metal chelation therapy in patients with autism spectrum disorders. *J Med Toxicol*, 2013, **9**, 370-372.
17. Ruha AM.— Recommendations for provoked challenge urine testing. *J Med Toxicol*, 2013, **9**, 318-325.
18. Seidel S, Kreutzer R, Smith D et al.— Assessment of commercial laboratories performing hair mineral analysis. *JAMA*, 2001, **385**, 67-72.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées à V. Mistretta, Service de Toxicologie Clinique, Médico-Légale, de l'Environnement et en Entreprise, CHU Liège, Site du Sart-Tilman, 4000 Liège, Belgique.
Email: Vi.mistretta@chu.ulg.ac.be