

ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS

AVANCÉE THÉRAPEUTIQUE DE LA DÉCENNIE

SPRYNGER M (1), LANCELOTTI P (2)

RÉSUMÉ : Ces 10 dernières années, l'arrivée des anticoagulants oraux directs (AODs) a révolutionné la prise en charge de la fibrillation auriculaire et de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV). Par rapport aux antivitamines K, les AODs comptent plusieurs avantages : des posologies standardisées ne nécessitant pas de monitoring, une action rapide, une courte durée d'action, l'absence d'interaction alimentaire et un moindre risque d'hémorragie intracrânienne. Outre la MTEV et la fibrillation auriculaire, les AODs ont comme indication la prévention de la MTEV post-chirurgie orthopédique et, depuis peu, celle d'événements cardiovasculaires chez les coronariens stables et les patients souffrant d'artériopathie périphérique. Les AODs doivent, toutefois, être manipulés avec prudence : respect strict des schémas posologiques et des contre-indications, connaissance des interactions médicamenteuses. Dans un avenir proche, d'autres anticoagulants vont probablement élargir l'arsenal thérapeutique. Quelles seront leurs indications ? L'avenir nous le dira.

MOTS-CLÉS : Anticoagulants oraux directs - Fibrillation auriculaire - Maladie thromboembolique veineuse - Antivitamine K - Héparine

DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS : THERAPEUTIC BREAKTHROUGHS OVER THE PAST DECADE

SUMMARY : In the past decade atrial fibrillation (AF) and venous thromboembolic disease (VTE) treatment have been revolutionized by direct oral anticoagulants (DOACs). Compared to vitamin K antagonists, DOACs have interesting advantages : standardized dosages (no need for monitoring), fast action, short half-life, (no food interaction and lower risk of intracranial bleeding). In addition to VTE and AF, DOACs have specific indications : prevention of post-orthopedic surgery VTE and more recently, prevention of cardiovascular events in patients with stable coronary artery and/or peripheral artery disease. Nevertheless, DOACs must be handled with care according to dosage regimens, contra-indications, drug-drug interactions. Other anticoagulants are in the pipeline. What will their indications be ? Future will tell us.

KEYWORDS : Direct oral anticoagulants - Atrial fibrillation - Venous thromboembolic disease - Vitamin K antagonists - Heparin

INTRODUCTION

Les anticoagulants sont utilisés en médecine depuis plus de 70 ans. Jusqu'il y a une dizaine d'années, l'arsenal thérapeutique se limitait principalement à l'héparine non fractionnée (HNF), aux héparines de bas poids moléculaire (HBPMs) et aux antagonistes de la vitamine K (AVKs). D'autres molécules étaient disponibles dans certaines indications plus limitées (lépirudine, bivalirudine, danaparoiide, fondaparinux,...). Ces traitements ont une efficacité indéniable, mais ne sont pas dénués d'effets secondaires, de contraintes et de risques.

Depuis une dizaine d'années, de nouvelles molécules, les anticoagulants oraux directs (AODs), sont apparues, remplaçant progressivement les « anciens anticoagulants » et ouvrant aussi la voie à de nouvelles indications. Certaines indications restent, toutefois, réservées aux HBPMs et aux AVKs.

ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS (AODs)

Les AODs se répartissent en deux classes thérapeutiques en fonction de leur site d'action au sein du processus de coagulation : les agents anti-Xa (apixaban ou Eliquis®, edoxaban ou Lixiana®, rivaroxaban ou Xarelto®) et un agent antithrombinique (anti-IIa), dabigatran (Pradaxa®) (Figure 1). Plusieurs ont fait l'objet d'une présentation spécifique dans la rubrique « Le médicament du mois » de la Revue au moment de leur mise sur le marché en Belgique (1-3). Leurs propriétés et celles des autres anticoagulants sont résumées dans le Tableau I.

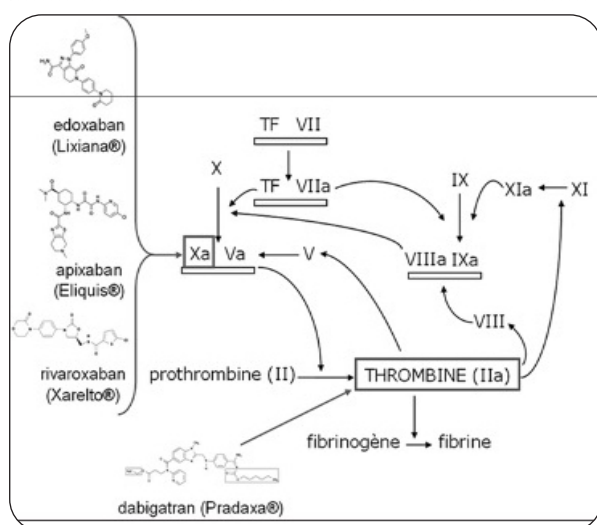
AVANTAGES DES AODs PAR RAPPORT AUX AVKs

Dans leur ensemble, les études cliniques ont montré une efficacité non inférieure des AODs par rapport aux AVKs. Un avantage important des AODs par rapport aux AVKs est leur posologie standardisée ne requérant pas de monitoring sanguin. Néanmoins, la prudence reste de mise en cas de poids extrêmes et d'insuffisance rénale ou hépatique. Leur action rapide et leur absence d'interaction alimentaire sont aussi des atouts importants. Il existe, toutefois, des interactions médicamenteuses à prendre en compte

(1) Service de Cardiologie, CHU Liège, Belgique.

(2) Service de Cardiologie, GIGA Cardiovasculaire, CHU Liège, Belgique.

Figure 1. Modèle *in vivo* de la coagulation et cibles enzymatiques des AODs (4).



(Tableau I). Lors de l'arrivée des AODs sur le marché, la crainte principale était l'absence d'antidote spécifique en cas d'hémorragie grave ou de nécessité de chirurgie urgente. A ce sujet, il est intéressant de souligner que la mortalité toute cause est inférieure sous AODs, principalement en raison d'une diminution du risque de saignement intracrânien par rapport aux AVKs (5).

La plus courte durée d'action des AODs est aussi un avantage, d'autant que la neutralisation des AVKs par la vitamine K n'est pas immé-

diante et expose à des effets rebonds. A l'heure actuelle, nous disposons d'un agent neutralisant pour le dabigatran (idarucizumab ou Praxbind®). L'andexanet alfa (antidote de rivaroxaban et apixaban) est homologué aux Etats-Unis. En raison d'une possible augmentation de risque thromboembolique, spécialement après 75 ans, ce médicament bénéficie d'une autorisation conditionnelle de l'agence européenne du médicament (EMA). D'autres agents, notamment le ciraparantag, montrent des résultats encourageants, mais sont encore à l'étude (6).

L'action de la vitamine K ne se limite pas à la coagulation. Elle est aussi le cofacteur de protéines intervenant au niveau osseux et vasculaire (bone Gla protein, matrix Gla protein, Gla-rich protein, periostin,...). Contrairement aux AODs, les AVKs sont suspectés de favoriser les fractures osseuses et les calcifications vasculaires (7, 8).

Si les AODs offrent plusieurs avantages par rapport aux AVKs, le coût plus élevé de ces agents reste un sujet de préoccupation.

L'anticoagulation en cas d'insuffisance rénale moyenne à sévère est un problème difficile. Chez ces patients, le traitement par AVKs peut être difficile à équilibrer. La warfarine, et probablement les AVKs en général, comportent aussi un risque de néphropathie, ce qui ne semble pas être le cas pour les AODs. Bien que les patients présentant une insuffisance rénale évoluée aient généralement été exclus des grandes études cliniques, la prescription de rivaroxaban,

Tableau I. Propriétés des héparines, AVKs et AODs (4).

	Warfarine (AVK)	HNF	Enoxaparine (HBPM)	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Facteur cible	II, VII, IX, X	IIa, Xa via AT	Xa (IIa) via AT	IIa	Xa	Xa	Xa
Administration	Orale	IV, SC	SC, IV	Orale	Orale	Orale	Orale
Délai d'action	36-72 h	Immédiat en IV	3-5h	0,5-2h	2-4h	3-4h	0,5-2h
½ vie	20-60 h	Dose-dépendante (30-150')	3-5h	12-14h	7-11h	12h	12h
Interactions	Vitamine K CYP2C9	Non	Non	P-gp (Pglycoprotéine)	P-gp CYP3A4 (18 %)	P-gp CYP3A4 (25 %)	P-gp CYP3A4 (< 4 %)
Élimination rénale	92 % métabolites inactifs	Non	Oui	80 %	33 % intact 33 % métabolites inactifs	27 %	33 %
Monitoring	INR	TCA	Pas en routine	Pas en routine	Pas en routine	Pas en routine	Pas en routine

apixaban et edoxaban est autorisée en Europe en cas de clairance en créatinine selon Cockcroft (CICr) ≥ 15 ml/min. Une prudence particulière est recommandée en cas de CICr comprise entre 15 et 30 ml/min. Les posologies des AODs doivent suivre les schémas posologiques officiels. En raison de son élimination rénale prépondérante, le dabigatran doit être utilisé avec prudence en cas de CICr comprise entre 30 et 50 ml/min. Il est contre-indiqué si la CICr est < 30 ml/min (9). Aux Etats-Unis, l'apixaban est autorisé dans l'insuffisance rénale terminale avec des études observationnelles encourageantes (10). Dans l'attente d'études complémentaires, l'anticoagulation de ces patients avec insuffisance rénale avancée reste sujette à discussion.

SITUATIONS DANS LESQUELLES PRÉFÉRER LES HÉPARINES OU AVKS

En raison d'un risque plus élevé de thrombose, les AODs sont contre-indiqués en cas de prothèse valvulaire mécanique ou de sténose mitrale (9). En cas de grossesse ou d'allaitement, les AODs sont également contre-indiqués. Bien que les AVKs soient tolérés durant le 2^{ème} trimestre et l'allaitement, on donne généralement la préférence aux HBPMs pendant toute la grossesse. Les AODs sont contre-indiqués en cas d'insuffisance hépatique sévère. Chez les patients présentant un syndrome des antiphospholipides, on déconseille les AODs au profit d'une anticoagulation par HBPMs avec relais par AVKs, surtout en cas d'antécédents

de thrombose artérielle ou de triple positivité (anti-cardiolipine, anti-bêta2-GP1 et anticoagulant lupique) (11). En raison de leur demi-vie relativement courte, les AODs doivent être pris de façon régulière. S'il n'est pas possible d'obtenir une compliance satisfaisante au traitement, il faudra envisager un traitement par HBPMs ou AVKs avec surveillance régulière de l'INR («International Normalized Ratio»).

INDICATIONS DES AODs

Ces dernières années, les indications prophylactiques et thérapeutiques des AODs se sont élargies. Nous nous limiterons aux indications médicales, artérielles et veineuses. Il existe toutefois d'autres indications des AODs, telles que la prévention des événements thromboemboliques veineux post-chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou (1, 2).

TRAITEMENT DE LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE (MTEV)

En raison de leur efficacité, de leur sécurité et de leur facilité d'emploi, les AODs prennent, de plus en plus, la place des AVKs (Figure 2) (12). Le traitement de la thrombose veineuse profonde à la phase aiguë (13) et au long cours (14) a fait l'objet de deux mises au point récemment. Les schémas thérapeutiques à appliquer pendant les 3 à 6 premiers mois sont variables d'un AOD à l'autre et d'une indication à l'autre (Figure 3). Contrairement aux schémas de rivaroxaban et d'apixaban (respectivement, 2 x 15 mg/j pendant 3 semaines et 2 x 10 mg/j pendant 7 jours), la prise de dabigatran ou d'édoxaban doit être précédée d'un traitement anticoagulant par

Figure 2. Méta-analyse des études comparant le taux de récurrence de MTEV et d'hémorragie majeure sous AOD/AVK (12).

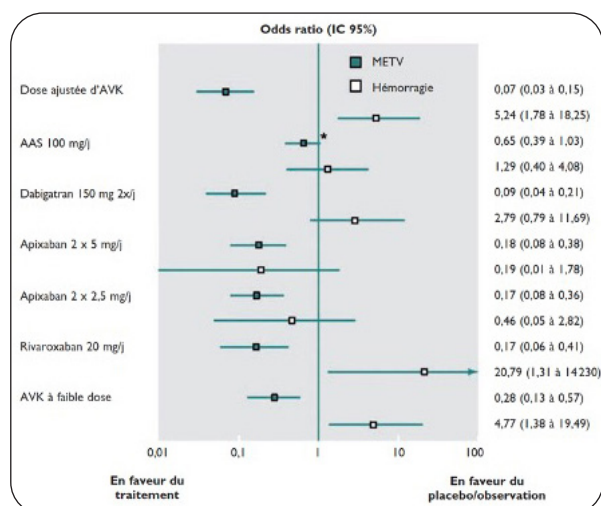
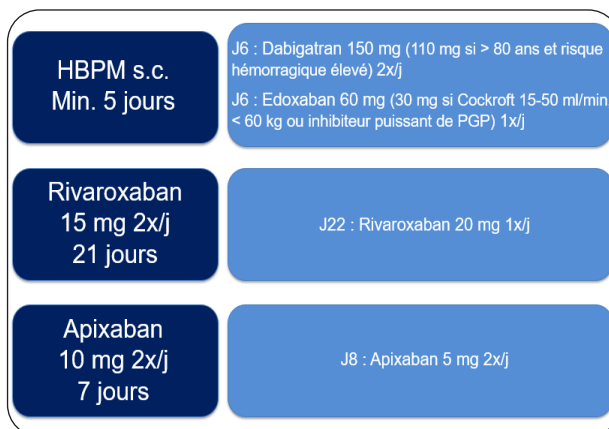


Figure 3. Schémas thérapeutiques des AODs dans la MTEV (12).



HBPMs d'au moins 5 jours. Il est important de rappeler que, contrairement aux AVKs en début de traitement, les AODs ne doivent jamais être prescrits en même temps que les HBPMs. Dans le traitement de la MTEV, l'édoxaban est le seul AOD proposant une réduction de dose (30 mg/j au lieu de 60) en cas de CICr < 50 ml/min, poids < 60 kg ou traitement par inhibiteur puissant de la P-glycoprotéine. Cette particularité peut être prise en considération en cas d'insuffisance rénale ou de petit poids (3).

Après 3 à 6 mois d'anticoagulation, si le risque de récurrence thromboembolique est faible, le traitement anticoagulant sera interrompu. Dans le cas contraire et en l'absence de risque hémorragique excessif, il sera poursuivi et réévalué au moins annuellement. Après 6 mois, en cas de risque thromboembolique intermédiaire, on peut aussi proposer de réduire la dose d'apixaban (Eliquis®) à 2 x 2,5 mg/j ou de rivaroxaban (Xarelto®) à 1 x 10 mg/j (14). La présence d'un cancer augmente le risque de survenue et de récurrence de MTEV. A l'heure actuelle, les HBPMs sont encore considérées comme le traitement de première intention pendant les 6 premiers mois en cas de thrombose veineuse profonde paranéoplasique. Sauf contre-indication, le traitement anticoagulant (HBPMs ou anticoagulants per os) doit être poursuivi tant que le cancer est «actif». Récemment, les études SELECT-D (rivaroxaban, Xarelto®) et HOKUSAI VTE cancer (edoxaban, Lixiana®) ont confirmé l'efficacité des AODs par rapport aux HBPMs chez ces patients, mais au prix d'une augmentation du risque hémorragique en cas de tumeur gastro-intestinale (14). Très récemment (mars 2020), l'étude CARAVAGGIO a montré une non-infériorité d'apixaban (Eliquis®) par rapport à la daltéparine, sans augmentation du risque d'hémorragie majeure (15). L'utilisation des AODs en cas de MTEV paranéoplasique est donc licite à condition de tenir compte des contre-indications (insuffisance rénale sévère, thrombopénie sévère,...), des risques d'interaction médicamenteuse, avec la chimiothérapie notamment, et du contexte (vomissements, diarrhée, saignements,...). Rappelons que les AODs sont contre-indiqués en cas de grossesse et d'allaitement.

FIBRILLATION AURICULAIRE (FA) NON VALVULAIRE

La «FA non valvulaire» exclut les sténoses mitrales et les prothèses valvulaires mécaniques. Il s'agit de l'indication d'anticoagulation la plus fréquente. Elle concerne souvent une population plus âgée, par conséquent plus à

risque, que la MTEV. Les études randomisées contrôlées ont démontré la non-infériorité des AODs par rapport à la warfarine. Malheureusement, nous manquons de comparaison directe entre les différents AODs, même si certaines tendances se dégagent des méta-analyses, des registres et des études «dans la vraie vie» (16). Comme signalé ci-dessus, les schémas posologiques de la FA sont différents de ceux de la MTEV. En particulier, il n'y a pas de prescription obligatoire d'HBPMs en début de traitement par apixaban (Eliquis®) ou edoxaban (Lixiana®) ni d'augmentation de dose en début de traitement pour rivaroxaban (Xarelto®) ou dabigatran (Pradaxa®). La posologie des AODs dans la prévention des AVC en cas de FA est décrite dans le **Tableau II**.

En cas de FA de plus de 48 heures, une cardioversion électrique externe (CEE) peut être envisagée au moins 4 h après la prise d'une première dose d'AODs (ou au moins 2 heures après une dose de charge d'apixaban) à condition qu'un échocardiogramme transoesophagien (ETO) n'ait pas décelé de thrombus dans l'oreillette gauche. En l'absence d'ETO, la CEE peut être proposée après 3 semaines minimum d'anticoagulation stricte (17). Après la CEE, l'anticoagulation sera poursuivie selon les recommandations habituelles. L'avantage des AODs dans cette indication est leur rapidité d'action et leur fiabilité. Par contre, en l'absence de monitoring, l'adhésion du patient au traitement est fondamentale.

CORONAROPATHIE

Une étude originale, l'étude COMPASS, a comparé antiplaquettaires et AODs selon 3 schémas thérapeutiques : rivaroxaban 2 x 2,5 mg/j + aspirine 100 mg/j *versus* rivaroxaban 2 x 5 mg/j ou aspirine 100 mg/j chez 27.395 patients coronariens stables. Il s'agissait de patients avec antécédents d'infarctus, de coronaropathie pluritonculaire, d'angor stable ou instable, d'angioplastie percutanée ou de revascularisation chirurgicale pluritonculaire. L'association aspirine 100 mg/j-rivaroxaban 2 x 2,5 mg/j a réduit le nombre d'événements vasculaires majeurs. Dans ce groupe, le taux de décès était réduit de 23 %. Le prix à payer était une augmentation du taux de saignements majeurs, surtout gastro-intestinaux (2 % contre 1% sous rivaroxaban ou aspirine pris isolément). Il n'y avait toutefois pas d'augmentation significative du taux de saignements intracrâniens ou d'organes critiques (18). Depuis le 1^{er} avril 2020, le remboursement du rivaroxaban est autorisé dans ce groupe de patients.

Tableau II. Posologie des AODs dans la FA (9).

	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Dabigatran
Nom commercial	Xarelto® ^a	Eliquis®	Lixiana® ^b	Pradaxa®
Posologie standard	20 mg/j	2 x 5 mg/j	60 mg/j	2 x 150 mg/j
ClCr 30-49 ml/min	15 mg/j	2 x 2,5 mg/j si 2 éléments présents : > 80 ans; < 60 kg; Créat ≥ 1,5 mg/dl	30 mg/j	Avec prudence : 2 x 110 mg/j 2 x 150 mg/j
ClCr 15-30 ml/min	15 mg/j ^c	2 x 2,5 mg/j ^c	30 mg/j ^c	Contre-indiqué
ClCr < 15 ml/min	Contre-indiqué	Contre-indiqué	Contre-indiqué	Contre-indiqué
Autre			30 mg/j aussi si ≤ 60 kg ou traitement par puissant inhibiteur de P-glycoprotéine	2 x 110 mg/j prise de verapamil, insuffisance rénale modérée, risque hémorragique élevé (CBiP) si > 80 ans

^a A prendre avec de la nourriture; ^b Risque de sous-dosage si ClCr > 95 ml/min; ^c Avec prudence.

ARTÉRIOPATHIE PÉRIPHÉRIQUE

Cette même étude COMPASS a étudié 7.470 patients ayant des antécédents d'artériopathie des membres inférieurs ou carotidienne, ou coronariens avec un index systolique cheville-bras pathologique < 0,9. Le groupe traité par l'association aspirine-rivaroxaban a présenté moins d'événements cardiovasculaires et d'amputations majeures, au prix d'une augmentation du taux de saignements majeurs. Par contre, le taux de saignement fatal ou d'organe critique restait comparable (19).

L'étude VOYAGER PAD s'est intéressée à une population artériopathe à haut risque d'événements cardiovasculaires, les patients ayant un antécédent de revascularisation des artères des membres inférieurs. Ici encore, l'association aspirine (100 mg) - rivaroxaban (2 x 2,5 mg/j) a réduit le critère composite associant ischémie aiguë du membre inférieur, amputation majeure pour cause vasculaire, infarctus du myocarde, accident ischémique cérébral et décès cardiovasculaire. Le taux de saignement majeur selon les critères de l'ISTH («International Society on Thrombosis and Haemostasis») était accru, mais pas selon les critères TIMI («Thrombolysis in Myocardial Infarction») (20). A l'heure actuelle, en Belgique, le rivaroxaban 2,5 mg n'est pas remboursé dans cette indication.

ANTICOAGULANTS DU FUTUR

D'autres cibles thérapeutiques sont étudiées, notamment l'inhibition du facteur XI/XIa qui

pourrait, peut-être, avoir un effet anticoagulant sans augmenter le risque hémorragique. Citons, aussi, les inhibiteurs du TFPI («Tissue Factor Pathway Inhibitors»), l'inhibiteur du facteur VIII (IgG, longue durée d'action), la thrombomoduline (longue ½ vie), l'inhibiteur du facteur IXa, l'inhibiteur du facteur XIIa, etc.

CONCLUSION

Depuis les années 80, l'arsenal thérapeutique des anticoagulants s'est considérablement développé avec l'arrivée des HBPMs et, plus récemment au cours de la dernière décennie, des AODs. Leurs indications se sont élargies et leur maniabilité nettement améliorée. Grâce à ces nouvelles molécules, il est maintenant possible de traiter la majorité des thromboses veineuses et embolies pulmonaires à domicile, sans monitoring. La prise en charge du risque thromboembolique de la FA s'est simplifiée et sécurisée et, depuis peu, les anticoagulants à faible dose font leur place dans la maladie coronarienne stable et l'artériopathie périphérique. L'utilisation des AODs n'est, toutefois, pas dénuée de risques. Il importe d'en connaître les indications, contre-indications et schémas posologiques spécifiques à chaque pathologie et aux comorbidités éventuelles du patient. Si les AODs actuellement disponibles nous ouvrent de nouveaux horizons thérapeutiques, il y a fort à parier qu'ils devront, prochainement, se comparer à de nouvelles molécules. Dans quelles indications ? L'avenir nous le dira.

BIBLIOGRAPHIE

1. Scheen A. Rivaroxaban (Xarelto®) : nouvel anticoagulant oral, inhibiteur sélectif du facteur Xa. *Rev Med Liege* 2009;**64**:538-43.
2. Lancellotti P, Scheen AJ. Dabigatran étéxilate (Pradaxa®) : anticoagulant oral, inhibiteur direct sélectif de la thrombine. *Rev Med Liege* 2010;**65**:588-92.
3. Scheen AJ, Lancellotti P. Edoxaban (Lixiana®) : nouvel anticoagulant oral pour le traitement et la prévention secondaire des maladies thromboemboliques. *Rev Med Liege* 2016;**71**:517-24.
4. Peters P, Defraigne JO, Gothot A. Oral anticoagulants : new horizons. *Rev Med Liege* 2012;**67**:37-44.
5. Chai-Adisksopha C, Hillis C, Isayama T, et al. Mortality outcomes in patients receiving direct oral anticoagulants : a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost* 2015;**13**:2012-20.
6. Mujer MTP, Rai MP, Atti V, et al. An update on the reversal of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Adv Hematol* 2020;**2020**:7636104.
7. Huang HK, Liu PP, Hsu JY, et al. Fracture risks among patients with atrial fibrillation receiving different oral anticoagulants : a real-world nationwide cohort study. *Eur Heart J* 2020;**41**:1100-8.
8. Han KH, O'Neill WC. Increased peripheral arterial calcification in patients receiving warfarin. *J Am Heart Assoc* 2016;**5**:e002665.
9. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation : executive summary. *Eur Heart J* 2017;**38**:2137-49.
10. Law JP, Pickup L, Townend JN, et al. Anticoagulant strategies for the patient with chronic kidney disease. *Clin Med* 2020;**2**:151-5.
11. Arachchillage DR, Laffan M. What is the appropriate anticoagulation strategy for thrombotic antiphospholipid syndrome ? *Br J Haematol* 2020;**189**:216-27.
12. Castellucci LA, Cameron C, Le Gal G, et al. Efficacy and safety outcomes of oral anticoagulants and antiplatelet drugs in the secondary prevention of venous thromboembolism : systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2013;**347**:f5133.
13. Sprynger M. La thrombose veineuse profonde des membres inférieurs. Prise en charge en aigu. *Rev Med Liege* 2018;**73**:312-8.
14. Girbea A, Sprynger M, Moonen M, et al. Traitement anticoagulant de la thrombose veineuse profonde des membres inférieurs après la phase aiguë. *Rev Med Liege* 2020;**75**:203-9.
15. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med* 2020;**382**:1599-607.
16. Vinogradova Y, Coupland C, Hill T, et al. Risks and benefits of direct oral anticoagulants versus warfarin in a real world setting : cohort study in primary care. *BMJ* 2018;**362**:k2505.
17. Steffel J, Verhamme P, Potpara T, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation : executive summary. *Europace* 2018;**20**:1231-42.
18. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease : an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;**391**:205-18.
19. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;**391**:219-29.
20. Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, et al. Rivaroxaban in peripheral artery disease a after revascularization. *N Engl J Med* 2020;doi:10.1056.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr M. Sprynger, Service de Cardiologie, CHU Liège, Belgique.
Email : msprynger@chuliege.be.