

COMMENT J'EXPLORE ...

LE DOSAGE HORMONAL ÉTAGÉ A-T-IL UNE PLACE DANS LA MISE AU POINT DES HYPERANDROGÉNIES ?

HANOCQ F (1), KRIDELKA F (1), MAWET M (1), THILLE A (2), VALKENBORGH C (2),
NECHIFOR-POTORAC I (3), PINTIAUX A (1)

RÉSUMÉ : L'hyperandrogénie clinique est un motif de consultation fréquent. Le diagnostic différentiel permet d'établir l'étiologie parmi les causes ovariennes ou surrénaliennes. Outre le repérage de signes pathognomoniques cliniques, des examens complémentaires biologiques et iconographiques sont nécessaires pour la mise au point. Les difficultés diagnostiques sont illustrées à partir d'un cas clinique traité dans notre institution. L'intérêt du bilan hormonal étagé par cathétérisation des veines ovariennes et surrénaliennes afin de localiser l'origine de la sécrétion hormonale pathologique est discuté.

MOTS-CLÉS : *Hyperandrogénie - Cathétérisme veineux étagé*

IS THERE A PLACE FOR STEPPED HORMONE ASSAY IN THE DEVELOPMENT OF HYPERANDROGENISM?

SUMMARY : Clinical hyperandrogenism is common in women. Nevertheless, it is important to identify the cause. As the hyperandrogenism may be ovarian or adrenal in origin, making the difference requires hormonal testing and ovarian and/or adrenal imaging. We present the case report of a patient explored in our clinic, that illustrates the difficulties to determine the origin of the endocrine disorder. The interest of employing selective ovarian and adrenal venous catheterization to aid in the diagnosis and the localization of the androgen-secreting tumor is discussed.

KEYWORDS : *Selective venous catheterization - Hyperandrogenism*

INTRODUCTION

L'hyperandrogénie clinique est un motif de consultation fréquent en médecine générale, en gynécologie et en endocrinologie. Les signes les plus fréquents sont le hirsutisme, l'acné, la perte capillaire, voire l'alopecie, et, plus rarement, la raucité de la voix, la clitoridomégalie et l'augmentation de la masse musculaire. L'apparition de ces signes peut être rapide évoquant un processus tumoral, ou progressive, comme souvent dans le syndrome des ovaires micropolykystiques ou lors d'une hyperandrogénie survenant dans un cadre dysmétabolique. Néanmoins, dans le cadre d'une pathologie bénigne telle que l'hyperthécose (définie comme une hypertrophie de cellules thécales lutéinisantes dans le stroma ovarien), l'apparition des symptômes peut s'avérer lente et progressive. La présence de signes évocateurs d'un hypercorticisme peut orienter le diagnostic ainsi que l'âge de l'apparition des signes cliniques. Les sources des androgènes sont les ovaires et les surrénales chez la femme.

Après l'évaluation clinique, l'étape diagnostique suivante consiste à réaliser un bilan androgénique complet. La mise au point des hyperandrogénies et leur diagnostic différentiel a été traité dans un article précédent (1).

Afin de réaliser le bilan d'une hyperandrogénie clinique, en plus des dosages hormonaux de base et des tests endocriniens fonctionnels éventuels, des explorations par imagerie sont réalisées. Si, dans le syndrome des ovaires micropolykystiques, la définition morphologique est établie et le plus souvent facilement évaluable par échographie ovarienne (2), d'autres causes d'hyperandrogénie sont moins aisées à identifier en imagerie. Certaines tumeurs hormono-sécrétantes sont de petite taille et difficilement mises en évidence par les techniques d'imagerie habituelles (échographie et résonance magnétique nucléaire). La cathétérisation des veines ovariennes et surrénaliennes pour un dosage hormonal sélectif (dit «dosage hormonal étagé») s'avère, dans ces cas, utile et a pour objectif de déterminer l'origine tumorale, la latéralisation éventuelle du processus sécrétant et d'orienter l'étiologie en fonction des taux de stéroïdes mesurés. Néanmoins, sa réalisation n'est pas aisée, inconfortable pour la patiente et son utilité peu rapportée (3).

L'histoire clinique présentée ci-dessous illustre parfaitement l'utilité du dosage sanguin étagé dans la mise au point d'un cas complexe d'hyperandrogénie.

CAS CLINIQUE

Nous rapportons l'histoire d'une patiente de 62 ans adressée en consultation de gynécologie pour un hirsutisme évoluant de façon significative depuis 3 mois et associé à une perte de cheveux. On ne note pas de signe d'hyper-

(1) Service de Gynécologie, CHU Liège, Belgique.
(2) Service de Radiologie, CHU Liège, Belgique.
(3) Service d'Endocrinologie, CHU Liège, Belgique.

corticisme. Dans ses antécédents, on retient un diabète de type 2 non insulino-requérant et une hypertension artérielle. Le bilan hormonal de base montre un taux de testostérone augmenté à 7,1 nmol/L (normes entre 0,2 et 0,9 nmol/L en ménopause). Le reste du bilan est normal, permettant d'exclure un bloc surrénalien ou un hypercorticisme. L'échographie gynécologique ne visualise pas de masse ovarienne suspecte, mais démontre un volume ovarien bilatéral légèrement augmenté (2,5 cm³ à droite et 2,1 cm³ à gauche) compte tenu de l'âge et du statut ménopausique. En première intention, un scanner abdominal met en évidence une masse surrénalienne gauche d'un centimètre et n'identifie pas de lésion ovarienne. Un complément d'imagerie surrénalienne et ovarienne est demandé par la réalisation d'une imagerie par résonance magnétique (IRM): le nodule surrénalien n'a pas les caractéristiques d'un adénome typique, mais sa nature exacte ne peut être précisée. Une fois encore, aucune masse ovarienne n'est mise en évidence.

Il est alors décidé de compléter la mise au point par la réalisation d'un PET-FDG. Celui-ci démontre, de manière fortuite, une lésion mammaire gauche suspecte accompagnée d'adénopathies mammaires internes et axillaires homolatérales ainsi qu'un nodule intensément hypermétabolique surrénalien gauche suspect dans ce contexte. La biopsie mammaire montre un carcinome lobulaire infiltrant de grade 2 hormonodépendant (ER 90 %, PR 5 %, HER2+, KI67 25 %); il est décidé de réaliser une chimiothérapie néoadjuvante. Vu l'origine non élucidée de la sécrétion androgénique tumorale,

des dosages hormonaux étagés sont organisés via un cathétérisme de la veine fémorale commune droite. Le **Tableau I** décrit les résultats: un taux de testostérone nettement augmenté est observé au niveau de la veine gonadique droite comparé aux dosages obtenus dans la veine gonadique gauche, au niveau des vaisseaux surrénaliens et des vaisseaux périphériques, affirmant le caractère ovarien droit de la lésion. Le diagnostic retenu est donc soit une hyperthécose, soit une tumeur hormono-sécrétante droite. La néoplasie mammaire étant prioritaire dans la prise en charge, la chirurgie (annexectomie bilatérale) n'a pas encore eu lieu.

DISCUSSION

L'hyperandrogénie clinique se développe généralement chez les femmes en présence de taux d'androgènes systémiques augmentés. Les conséquences telles que l'hirsutisme, l'acné, l'alopécie peuvent créer une détresse psychique, diminuer la qualité de vie de ces patientes, augmenter le risque de cancer hormonodépendant suite à l'aromatisation des androgènes en estrogènes et altérer le profil lipidique, augmentant ainsi les risques de pathologies cardiovasculaires (4). Des causes ovariennes et surrénaliennes peuvent être retrouvées, ce qui amène à un diagnostic différentiel incluant le syndrome des ovaires micropolykystiques, l'hyperplasie surrénalienne congénitale, le syndrome de Cushing, l'hyperthécose ovarienne et, enfin, les tumeurs androgénosécrétantes (5). Les étiologies iatrogènes, la prise d'androgènes

Tableau I. Valeurs des prélèvements en fonction de leur localisation

Hormones dosées en fonction de la localisation des prélèvements	Testostérone totale (normes : 0,2-0,9 nmol/L)	Testostérone libre (calculée en absolue (normes : 0,003-0,021 nmol/L))	Testostérone biodisponible (calculée en absolue (normes : 0,035-0,486 nmol/L))	Delta-4-Androstènedione (normes post-ménopause 0,13-0,82 µg/L)
Veine cave inférieure infra-gonadique	4,3	0,082	1,619	0,40
Veine gonadique gauche	4,0	0,086	1,602	0,37
Veine gonadique droite	14,3	0,354	6,266	1,7
Oreillette droite	4,5	0,088	1,749	0,39
Veine rénale gauche	4,1	0,078	1,547	0,53
Veine rénale droite	3,9	0,076	1,463	0,50
Veine surrénale gauche	4,0	0,083	1,563	2,48
Veine surrénale droite	3,7	0,076	1,383	1,32

et le hirsutisme idiopathique font partie également du diagnostic différentiel.

Rares sont les hyperandrogénies nécessitant le recours aux dosages étagés. Il s'agit des tumeurs ovariennes virilisantes et des hyperthécoses.

A) HORMONOLOGIE

Environ 5 % des tumeurs ovariennes présentent une activité hormonale, mais seulement 1 % sécrète des androgènes. Parmi celles-ci, les tumeurs de Sertoli-Leydig sont les tumeurs virilisantes les plus fréquentes (0,5 % des tumeurs ovariennes). L'âge moyen de diagnostic est de 25 ans. Tandis que les tumeurs sécrétant le plus souvent en post-ménopause sont les tumeurs de Leydig (0,1 % des tumeurs ovariennes) (5). Les tumeurs de la granulosa sécrètent, le plus souvent, des oestrogènes, mais 10 % sécrètent des androgènes. La classification histologique simplifiée des tumeurs ovariennes virilisantes comprend les tumeurs non germinales (à cellules de Sertoli-Leydig, à cellules lipidiques, à cellules granulothécales), les tumeurs germinales (dysgerminomes et tumeurs embryonnaires) et les tumeurs «non endocrines» avec sécrétions hormonales. Enfin, la sécrétion d'androgènes peut être aussi le résultat de métastases ovariennes provenant de tumeurs neuroendocrines et d'autres tumeurs malignes et de cystadénomes séreux (6).

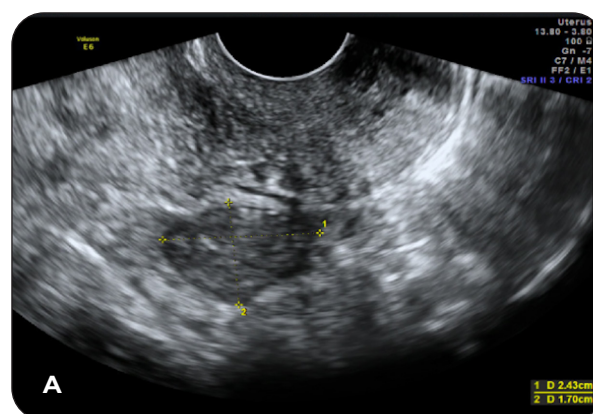
Le dosage de la testostéronémie totale périphérique différencie les causes tumorales des causes non tumorales avec une sensibilité de 39,8 % et une spécificité de 77,8 %. Un taux de testostérone en dessous de 5,2 nmol/l a souvent été cité comme critère pour exclure une forme tumorale.

Dans le cas de notre patiente, la testostéronémie élevée à 7,1 nmol/l a permis d'orienter vers une cause tumorale de l'hyperandrogénie (7). La testostérone et l'œstradiol peuvent être utiles comme marqueurs tumoraux pour les tumeurs hormono-sécrétantes des cordons sexuels. Dans le cas de notre patiente, l'œstradiol était mesuré à 53 ng/L (normes pour les femmes ménopausées < 28 ng/L). Outre la β -gonadotrophine chorionique humaine (β HCG), l'antigène cancéreux 125 (CA125) et la lactate déshydrogénase (LDH) qui peuvent être mesurés devant toute masse annexielle, l'inhibine et l'hormone anti-müllérienne peuvent être utilisées comme marqueurs tumoraux spécifiques des tumeurs ovariennes à cellules de la granulosa et de Sertoli (7), ainsi que l'alpha-fœtoprotéine pour les tumeurs de Sertoli-Leydig (8).

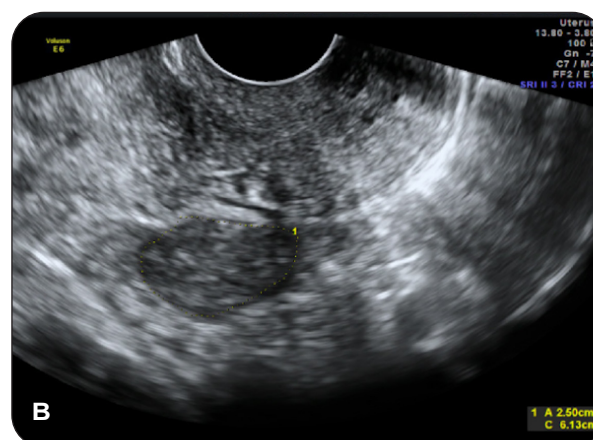
B) IMAGERIE : ÉCHOGRAPHIE

L'échographie pelvienne est la technique de premier choix pour l'évaluation des masses annexielles suspectes (Figure 1). Elle est facilement accessible, peu onéreuse et non invasive. L'échographie peut être trans-abdominale, mais

Figure 1. Échographie pelvienne



A: mesure de la longueur et de la hauteur de l'ovaire.



B: tracé du volume ovarien.



C: doppler ne montrant pas d'augmentation de la vascularisation tumorale.

elle est plus précise par voie endo-vaginale. La combinaison d'un mode bi- ou tri-dimensionnel et l'analyse de la vascularisation tumorale par Doppler couleur permettent d'évaluer le degré de suspicion de malignité (9). Le volume ovarien (déterminé par la formule $\pi/6 \times$ le diamètre longitudinal $\times$ le diamètre antéro-postérieur $\times$ le diamètre transverse) chez une patiente ménopausée se situe habituellement entre 1,25 à 3,7 cm³ alors qu'il mesurera entre 1,2 et 13,2 cm³ chez une patiente non ménopausée. Néanmoins, le fait d'avoir un volume ovarien normal n'exclut pas la présence d'une tumeur hormono-sécrétante. La patiente présentait un volume ovarien droit de 2,5 cm³ et un volume ovarien gauche de 2,1 cm³. Ces mensurations n'étaient pas en faveur d'une pathologie ovarienne.

De même, la patiente ne présentait pas de signes échographiques d'hyperthécose, une pathologie virilisante rare qui s'observe la plupart du temps en post-ménopause (incidence de 1,17/100.000 femmes). Ce terme désigne la présence de nids de cellules lutéinisées de la thèque éparpillés dans le stroma ovarien en raison de la différenciation des cellules interstitielles ovariennes en cellules stromales lutéinisées à activité stéroïdogène (10). À l'échographie, le volume ovarien d'une patiente atteinte d'hyperthécose pourra être supérieur à 10 cm³. De plus, l'échographie montrera des ovaires ronds accompagnés de zones hyper-échogènes, solides et sans hyper-vascularisation. Même si certains cas rapportés dans la littérature ont démontré la présence d'hyperthécose unilatérale, l'augmentation du volume ovarien sera le plus souvent bilatérale (11).

Comme expliqué, l'absence de nodules ou de kystes complexes n'exclut pas la présence de petites tumeurs, et à l'inverse, la présence d'un nodule ovarien ne confirme pas la présence d'une tumeur. En effet, le piège des tumeurs ovariennes hormono-sécrétantes est qu'elles peuvent être de très petit volume et/ou échogènes et donc passer inaperçues lors d'un bilan par ultrasons. De plus, elles sont parfois intégrées dans des ovaires déjà augmentés de volume, comme dans les ovaires micro-polykystiques. Ainsi, dans ces situations, l'échographie ne peut détecter que des différences de volume de l'ovaire, sans qu'il soit possible de détecter une tumeur. Mais une vascularisation caractéristique au doppler couleur peut aider à les circonscrire. Par exemple, les tumeurs à cellules de Leydig sont généralement petites. Elles vont apparaître comme tumeurs solides, sans calcifications ou ascite, rendant leur identification difficile (12). En cas de forte suspicion de tumeur ovarienne sécrétant des androgènes et si la

tumeur n'est pas détectée par l'échographie, on fera appel à l'IRM pelvienne.

C) IMAGERIE : IRM ET TOMODENSITOMÉTRIE (SCANNER)

Les principaux avantages de l'IRM sont une haute résolution avec un excellent contraste spontané des structures gynécologiques, l'amélioration de la caractérisation tissulaire après injection de gadolinium et l'absence d'exposition aux radiations ionisantes (13). Une étude portant sur 22 patientes présentant une hyperandrogénie clinique et biologique et comparant la détection de ces tumeurs ovariennes par ultrasons et par IRM montre une meilleure sensibilité pour ce dernier examen. Les valeurs prédictives positives et les valeurs prédictives négatives étaient de 71 % et 73 % pour l'échographie, respectivement, et de 78 % et 100 % pour l'IRM, respectivement (14). Quant au cas de notre patiente, elle présentait des ovaires légèrement augmentés de volume pour l'âge, néanmoins sans lésion suspecte décelée. Généralement, les lésions d'hyperthécose ovarienne sont hypo-intenses dans une image pondérée en T2 et iso-intenses dans une image pondérée en T1. Il y a un faible rehaussement après injection de gadolinium. On peut observer également une lésion centro-nodulaire ou simplement une augmentation du volume ovarien, sans être pathognomonique. En ce qui concerne les tumeurs hormono-sécrétantes, elles présentent un signal intermédiaire plus ou moins homogène en T1 et T2 et, le plus souvent, il y aura une bonne vascularisation avec accumulation tardive de contraste, image cependant non discriminante.

Le scanner a une valeur limitée dans la détection des tumeurs ovariennes. *A contrario*, il a une bonne sensibilité pour la détection des tumeurs surrenaliennes (15). Par conséquent, une source ovarienne peut être suspectée lorsque les études anatomiques des glandes surrénales sont normales. De même, le scanner peut mettre en évidence un incidentalome surrenalien, comme dans le cas de notre patiente (nodule surrenalien gauche de 1 cm d'épaisseur de 15 UH en densité spontanée et absence de masse annexielle observée). Il existe peu de données sur l'utilisation du PET-CT au 18-FDG pour localiser des tumeurs ovariennes sécrétant des androgènes. Dans le cas de la patiente décrite, le PET-CT était négatif au niveau annexiel.

D) CATHÉTÉRISATION VEINEUSE SÉLECTIVE

Lorsque les bilans biologiques et radiologiques n'ont pas pu identifier la source tumorale, une étape supplémentaire peut être une cathétérisation veineuse afin d'obtenir un bilan hormonal étagé. Afin d'obtenir des résultats de qualité, la procédure nécessite un cathétérisme rapide des deux veines surrénaliennes et des 2 veines ovariennes, en passant par la veine fémorale commune. Dans leur étude, Kaltsas et coll. (16) ont démontré que le taux de réussite du cathétérisme des 4 veines (2 ovariennes et 2 surrénaliennes) n'était que de 27 %. Il augmente à 65 % pour 3 veines/4 et à 87 % pour 2 veines/4. Il s'agit donc d'une technique très exigeante.

La veine la plus difficile à cathétériser est la veine ovarienne droite (42 %) tandis que le cathétérisme des veines surrénales est plus aisé, comparé à celui des veines ovariennes (70 % de succès contre 57,5 %). Dans notre situation, le cathétérisme a été un succès pour toutes les veines sélectionnées.

De façon prévisible, les concentrations de testostérone sont plus élevées du côté ipsilatéral pour les lésions unilatérales, comme ce fut le cas dans l'histoire clinique présentée. L'équipe de Levens (7) a montré qu'un rapport de testostérone effluent ovarien droit-gauche > 1,44 était en faveur d'une lésion unilatérale droite alors qu'un rapport ovarien droit-gauche < 1,44 était en faveur d'une lésion gauche. Ce rapport a très bien fonctionné pour les tumeurs du côté droit (90 % de sensibilité). Par contre, pour plus de la moitié de son échantillon de patientes présentant une tumeur ovarienne gauche, les valeurs de testostérone effluente veineuse ovarienne droite et gauche étaient similaires (comme pour celles présentant des lésions bilatérales). Globalement, 66 % des patientes ont été correctement diagnostiquées.

Dans l'étude de Hiromura et coll. (17), il a été également démontré qu'il pouvait y avoir un reflux veineux gonadique gauche et que cette veine pouvait être drainée en partie dans la veine ovarienne droite. Cela pourrait expliquer le gradient en faveur de la veine droite. L'équipe de Fogle (18) a montré, dans une petite série de patientes post-ménopausées, que la concentration en androgènes dans les veines ovariennes était identique bilatéralement. Il est donc possible que dans certains cas, les différences établies soient dues aux différentes techniques de cathétérisation et que le placement du cathéter influence le résultat. Chez la patiente décrite, la cathétérisation s'est déroulée sans incident et sans difficulté

d'interprétation des résultats au vu de l'importante différence entre la veine gonadique droite et les autres sites.

CONCLUSION

Le bilan hormonal étagé est une technique invasive qui expose les patientes aux radiations et aux effets indésirables du produit de contraste. En outre, cette procédure est difficile d'application et d'interprétation, notamment lorsqu'une tumeur hormono-sécrétante et de l'hyperthécose coexistent. Avec le développement des techniques d'imagerie non invasive, la nécessité d'un cathétérisme veineux ovarien et surrénalien est limitée à un petit nombre de patientes et réservée aux unités hautement spécialisées.

Les tumeurs surrénaliennes sont quasiment toujours visualisées alors que les tumeurs ovariennes sont souvent méconnues radiologiquement. Ainsi, dans un contexte d'imagerie pelvienne et de scanner surrénalien normaux, la cathétérisation des veines ovariennes trouve sa place. Il est donc licite de proposer cet examen soit en pré-ménopause en présence d'un désir de fertilité (afin de sélectionner l'annexe pathologique qui bénéficiera de la sanction chirurgicale), soit en post-ménopause afin de vérifier le caractère bilatéral ou unilatéral de la production d'androgènes.

Face à un nodule surrénalien, l'origine suspectée de l'hyperandrogénie mérite alors d'être confirmée pour une prise en charge adaptée. La cathétérisation des vaisseaux ovariens et surrénaliens permet de déterminer l'origine de la sécrétion anormale et de vérifier s'il s'agit d'un incidentalome surrénalien ou d'une tumeur sécrétante.

BIBLIOGRAPHIE

1. Mawet M, Potorac I, Beckers A, et al. Comment j'explore... une hyperandrogénie dans un contexte d'insulinorésistance. Un exemple basé sur le syndrome HAIR-AN. *Rev Med Liege* 2021;**76**:890-895.
2. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update* 2014;**20**:334-352.
3. Tng EL, Tan JMM. Gonadotropin-Releasing Hormone analogue stimulation test versus venous sampling in postmenopausal hyperandrogenism. *J Endocr Soc* 2020;**5**:bvaa172.
4. Michels KA, Brinton LA, Wentzensen N, et al. Postmenopausal androgen metabolism and endometrial cancer risk in the Women's Health Initiative Observational Study. *JNCI Cancer Spectr* 2019;**3**:pkz029.

5. Rojewska P, Meczekalski B, Bala G, et al. From diagnosis to treatment of androgen-secreting ovarian tumors: a practical approach. *Gynecol Endocrinol* 2022;**38**:537-542.
6. Markopoulos MC, Kassi E, Alexandraki KI, et al. Hyperandrogenism after menopause. *Eur J Endocrinol* 2015;**172**:R79-91.
7. Levens ED, Whitcomb BW, Csokmay JM, Nieman LK. Selective venous sampling for androgen-producing ovarian pathology. *Clin Endocrinol* 2009;**70**:606-14.
8. Brandone N, Borriore C, Rome A, Maues de Paula A. La tumeur de Sertoli-Leydig ovarienne : une tumeur qui peut être piégeuse. *Ann Pathol* 2018;**38**:131-136.
9. Schultz KA, Schneider DT, Pashankar F, et al. Management of ovarian and testicular sex cord-stromal tumors in children and adolescents. *J Pediatr Hematol Oncol* 2012;**34** Suppl 2:S55-63.
10. Outwater EK, Wagner BJ, Mannion C et al. Sex cord-stromal and steroid cell tumors of the ovary. *Radiographics* 1998;**18**:1523-46.
11. Meczekalski B, Szeliga A, Maciejewska-Jeske M, et al. Hyperthecosis: an underestimated nontumorous cause of hyperandrogenism. *Gynecol Endocrinol* 2021;**37**:677-682.
12. Yance VRV, Marcondes JAM, Rocha MP, et al. Discriminating between virilizing ovary tumors and ovary hyperthecosis in postmenopausal women: clinical data, hormonal profiles and image studies. *Eur J Endocrinol* 2017;**177**:93-102.
13. Outwater EK, Marchetto B, Wagner BJ. Virilizing tumors of the ovary: imaging features. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;**15**:365-71.
14. Foti PV, Attina G, Spadola S, et al. MR imaging of ovarian masses: classification and differential diagnosis. *Insights Imaging* 2016;**7**:21-41.
15. Sarfati J, Bachelot A, Coussieu C, et al. Study Group Hyperandrogenism in Postmenopausal Women. Impact of clinical, hormonal, radiological, and immunohistochemical studies on the diagnosis of postmenopausal hyperandrogenism. *Eur J Endocrinol* 2011;**165**:779-88.
16. Kaltsas GA, Mukherjee JJ, Kola B, et al. Is ovarian and adrenal venous catheterization and sampling helpful in the investigation of hyperandrogenic women? *Clin Endocrinol* 2003;**59**:34-43.
17. Hiromura T, Nishioka T, Nishioka S, et al. Reflux in the left ovarian vein: analysis of MDCT findings in asymptomatic women. *Am J Roentgenol* 2004;**183**:1411-15.
18. Fogle RH, Stanczyk FZ, Zhang X et al. Ovarian androgen production in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;**92**:3040-43.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au
Dr Hanocq F, Service de Gynécologie, CHU Liège, Belgique.
Email : F.Hanocq@chuliege.be