

# EFFETS D'UN ENTRAÎNEMENT VESTIBULAIRE SUR LES CINÉTOSES ET LE NYSTAGMUS CHEZ LE SUJET SAIN

## INTRODUCTION

Le phénomène de l'habituation vestibulaire provoque une diminution de la perception du mouvement et du nystagmus avec la répétition de stimulations vestibulaires ou caloriques (Collins, 1973). L'habituation vestibulaire est caractérisée par l'*acquisition*, c'est-à-dire la réduction progressive des réponses causées par la répétition de la stimulation, la *rétenion* des effets pendant la période séparant deux sessions d'entraînement, et le *transfert* des effets à un autre type de stimulation générant les mêmes réponses. Un modèle des mécanismes de l'habituation du réflexe vestibulo-oculaire a été proposé à partir des résultats d'expériences effectuées chez le chat (Clément *et al.*, 1981 ; Courjon *et al.*, 1985 ; Torte *et al.*, 1997).

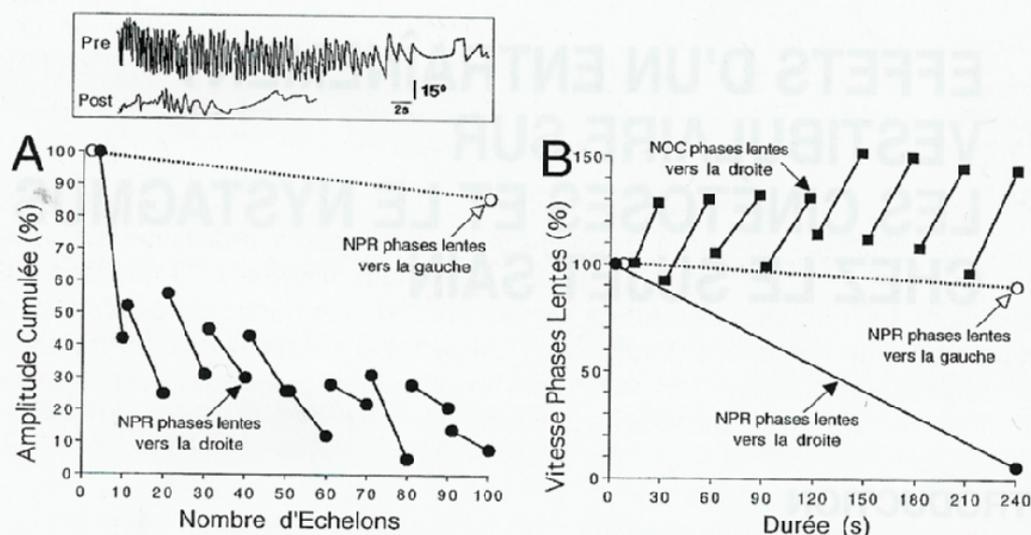
La figure 1A montre l'acquisition de l'habituation vestibulaire du nystagmus post-rotatoire (NPR) chez le chat lors de la répétition d'échelons de vitesse angulaire ( $400^\circ/s^2$ ) dans l'obscurité. Dans cette expérience, les animaux étaient exposés à 10 échelons de vitesse par séance, à raison de 2 séances par jour pendant 5 jours consécutifs (Clément *et al.*, 1981). Les échelons de vitesse angulaire étaient tous dirigés vers la gauche, ce qui provoquait une diminution progressive du NPR avec les phases lentes dirigées vers la droite, jusqu'à une diminution presque complète du nystagmus (voir insert de la figure 1).

1. Centre de recherche cerveau et cognition, UMR 5549 CNRS/UPS, 133, route de Narbonne, 31062 Toulouse Cedex.

2. Laboratoire d'otologie et d'otoneurologie, hôpital Purpan, Toulouse.

3. MEDES, hôpital Rangueil, Toulouse.

A la fin de l'entraînement, lorsque les animaux étaient soumis à un échelon de vitesse angulaire vers la droite, le NPR n'avait diminué que de 12 % environ, ce qui montre que l'habituatation vestibulaire n'a pas été transférée à l'autre direction de stimulation. Cependant, l'exposition soutenue à une stimulation optocinétique dirigée vers la droite entraînait une augmentation du gain du nystagmus optocinétique et une diminution du NPR avec les phases lentes dirigées vers la droite (Figure 1B). Ces résultats suggèrent que, dans certains cas, l'habituatation "transfère" à d'autres types de stimulation générant les mêmes réponses.



**Figure 1 : Effets de l'habituatation sur le nystagmus post-rotatoire et le nystagmus optocinétique chez le chat**

A : Amplitude cumulée des phases lentes du nystagmus post-rotatoire (NPR) avec les phases lentes dirigées vers la droite chez un chat lors de l'exposition répétée à des échelons de vitesse angulaire ( $400 \text{ }^\circ/\text{s}^2$ ) dans le sens anti-horaire (10 échelons de vitesse par séance, 2 séances par jour pendant 5 jours). Les mesures sont représentées en pourcentage de la réponse "naïve". Les tracés montrent un NPR avec des phases lentes vers la droite avant (Pre) et après (Post) le protocole d'habituatation unilatérale. Avant et après le protocole d'habituatation unilatérale, les animaux sont soumis à un échelon de vitesse dans le sens horaire : le NPR avec les phases lentes dirigées vers la gauche reste inchangé.

B : Vitesse des phases lentes du nystagmus optocinétique (NOC) chez un autre chat lors de l'exposition répétée à une stimulation optocinétique vers la droite (30 minutes d'exposition par séance, 2 séances par jour pendant 4 jours) et vitesse du NPR lors d'échelons de vitesse angulaire ( $400 \text{ }^\circ/\text{s}^2$ ) horaire et anti-horaire. Une diminution de la vitesse du NPR avec les phases lentes dirigées vers la droite (direction de la stimulation optocinétique) est observée après l'entraînement. *D'après Clément et al. (1981).*

Depuis 1962, les cosmonautes russes sont exposés de façon répétée pendant leur entraînement à la Cité des Etoiles à Moscou à des rotations passives du corps sur tabouret tournant. Pendant ces rotations, les cosmonautes doivent effectuer des mouvements volontaires de flexion de la tête et du tronc jusqu'à ce qu'apparaissent des nausées et vomissements. Cet entraînement vestibulaire

---

est effectué pendant 3 à 12 séances, selon la susceptibilité des cosmonautes, au cours des 4 dernières semaines précédant leur vol dans l'espace (Krioutchkov *et al.*, 1993). Une diminution de l'intensité des symptômes du mal des transports (cinétoses) est généralement observée au cours de cet entraînement. L'hypothèse des médecins russes est que l'habituatation des cinétoses observée pendant cet entraînement "transfère" au mal de l'espace généré par la situation d'apesanteur (Matsnev *et al.*, 1983). Selon cette hypothèse, les cosmonautes dont les cinétoses sont diminuées après l'entraînement vestibulaire seraient moins sensibles au mal de l'espace. Malheureusement, cette hypothèse n'a jamais été testée en comparant les réponses de cosmonautes soumis ou non à l'entraînement vestibulaire. Cependant, l'incidence du mal de l'espace chez les cosmonautes est sensiblement identique à celle enregistrée chez les astronautes de la NASA qui ne subissent aucun entraînement vestibulaire (Davis *et al.*, 1988), ce qui met en doute la validité de cette hypothèse.

L'objectif de ce travail était de quantifier l'habituatation vestibulaire générée par cet entraînement chez des sujets sains, en mesurant la sensibilité aux cinétoses et l'intensité du nystagmus rotatoire au fur et à mesure de l'entraînement vestibulaire. La rétention des effets a été testée en enregistrant ces réponses jusqu'après une période de 2 mois suivant la fin de l'entraînement. Le transfert de l'habituatation a été testé en comparant les réponses caloriques avant, pendant et après cet entraînement vestibulaire.

## MATÉRIELS ET MÉTHODES

L'entraînement vestibulaire comprenait une séance de 20 minutes chaque jour pendant 10 jours. Les séances étaient numérotées de S1 à S10. Une séance consistait en 10 sessions de deux minutes chacune. Une session était définie comme suit : a) le fauteuil accélérât jusqu'à une vitesse angulaire de  $180^\circ/\text{s}$  (nystagmus per-rotatoire) ; b) pendant une minute, toutes les 5 secondes, au signal d'un métronome, le sujet devait effectuer des mouvements de flexion du tronc d'environ  $45^\circ$  vers l'avant puis revenir à sa position initiale en 2 secondes ; c) le fauteuil décélérait à  $180^\circ/\text{s}^2$  avec le sujet en position assise (nystagmus post-rotatoire) ; d) le fauteuil restait immobile pendant une minute.

Les sujets étaient placés dans l'obscurité. Les rotations du fauteuil étaient alternées dans le sens horaire et antihoraire. La séance était interrompue lorsque les sujets présentaient des signes sévères de cinétose. Le degré des cinétoses était évalué après chaque séance en observant et en questionnant le sujet, puis en quantifiant les résultats par la méthode des scores de Graybiel (Graybiel *et al.*, 1968). Chaque symptôme (nausée, température, pâleur, transpiration, salivation, maux de tête, et vomissements) se voit attribuer des points en fonction de sa sévérité. Le score final est obtenu en ajoutant les points attribués pour chacun des symptômes relevés. La sévérité des cinétoses allait de 0 point pour aucun symptôme à 51 points pour tous les symptômes ressentis à des niveaux sévères.

Avant la première et la sixième séance d'entraînement, le nystagmus calorique était enregistré lors de l'insufflation des oreilles avec de l'air chaud ( $49^\circ\text{C}$ )

---

ou froid (25°C) (Vario-Air, Atmos, France). Un jour après la fin de l'entraînement (J +1), puis un mois après (J +30) et enfin 2 mois après (J +60) l'entraînement vestibulaire, le nystagmus calorique et le nystagmus per- et post-rotatoire étaient à nouveau testés pendant les mêmes stimulations pour évaluer la rétention des effets de l'entraînement.

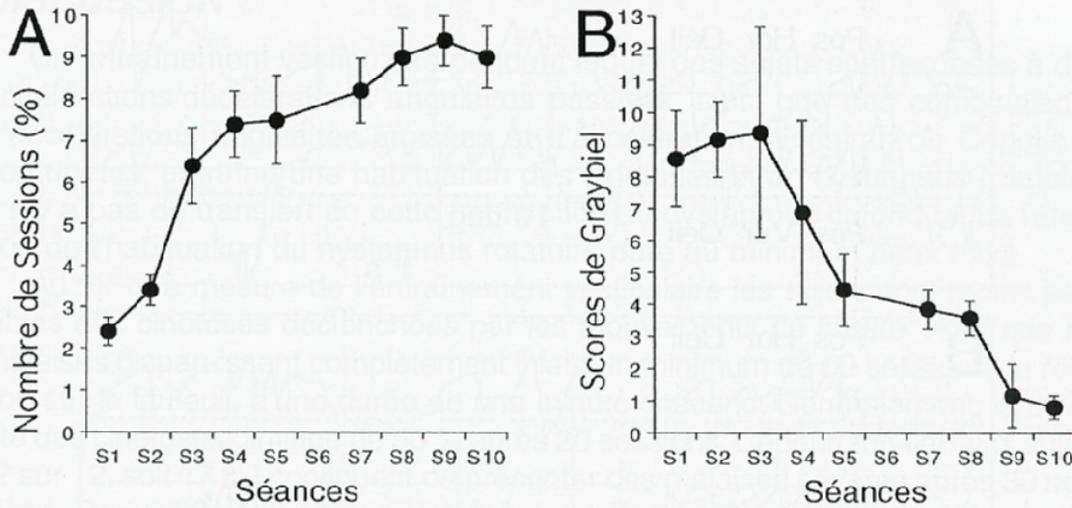
Douze sujets (6 hommes et 6 femmes) âgés de 23 à 32 ans (moyenne 27, 2 ans) ont été testés avec ce protocole. Aucune différence significative entre les hommes et les femmes n'a été observée sur les mesures effectuées. Lors de la sélection des sujets, un examen détaillé de la fonction oculomotrice (présence ou non de nystagmus spontané, test du nystagmus optocinétique, de la poursuite lente, des saccades, du nystagmus pendulaire) a suggéré que tous les sujets avaient une fonction vestibulaire normale.

Les images de l'œil droit des sujets étaient enregistrées par une caméra vidéo (50 Hz) en lumière infrarouge puis numérisées sur un ordinateur (VNG Ulmer/Synapsys, France). Avant chaque séance expérimentale, la calibration des mouvements oculaires était effectuée en demandant au sujet de regarder avec l'œil gauche des cibles placées sur un mur et espacées de 20 degrés. Un logiciel de traitement a permis de calculer la vitesse maximale et la durée de la phase primaire (jusqu'à l'inversion) du nystagmus per- et post-rotatoire lors de la mise en route et de l'arrêt du fauteuil pour chaque session. La vitesse maximale du nystagmus calorique a été calculée pour chaque insufflation. Aucune différence n'a été observée entre le nystagmus induit par les rotations horaire et anti-horaire, ni entre les nystagmus caloriques induits par l'insufflation de l'oreille gauche ou droite. Par conséquent, les valeurs obtenues pour les deux directions du nystagmus rotatoire ou calorique ont été moyennées. Les mesures obtenues pour les nystagmus per- et post-rotatoires ont été également moyennées.

## RÉSULTATS

Les mouvements de la tête dans le plan sagittal lors d'une rotation du corps autour d'un axe vertical sont très nauséogènes. Tout d'abord, le mouvement de la tête stimule les canaux semi-circulaires verticaux. Cependant, comme pendant ce mouvement les canaux semi-circulaires horizontaux "sortent" puis "entrent" à nouveau dans le plan de rotation, ils enregistrent des changements de vitesse angulaire horizontale, d'où l'illusion d'un mouvement en lacet. De plus, lorsque la tête est inclinée à 45°, les canaux semi-circulaires postérieurs viennent s'insérer dans le plan de rotation du fauteuil et détectent une accélération en roulis. Simultanément, les organes otolithiques sont stimulés par les accélérations linéaires radiale (centripète) et tangentielle (Coriolis) générées par l'excentricité de la tête par rapport à l'axe de rotation du fauteuil. De ce fait, les otolithes signalent une réorientation complexe de la tête par rapport à la verticale. Chez un sujet "naïf" (non habitué), le conflit entre les différents messages de l'appareil vestibulaire se manifeste invariablement par des symptômes du mal des transports ou cinétoses.

La sévérité de ces cinétoses diminue au fur et à mesure de l'entraînement vestibulaire. Cependant, deux sujets sur les douze testés n'ont pas présenté de signes d'habituation des cinétoses. Ces deux sujets ont effectué, en moyenne,



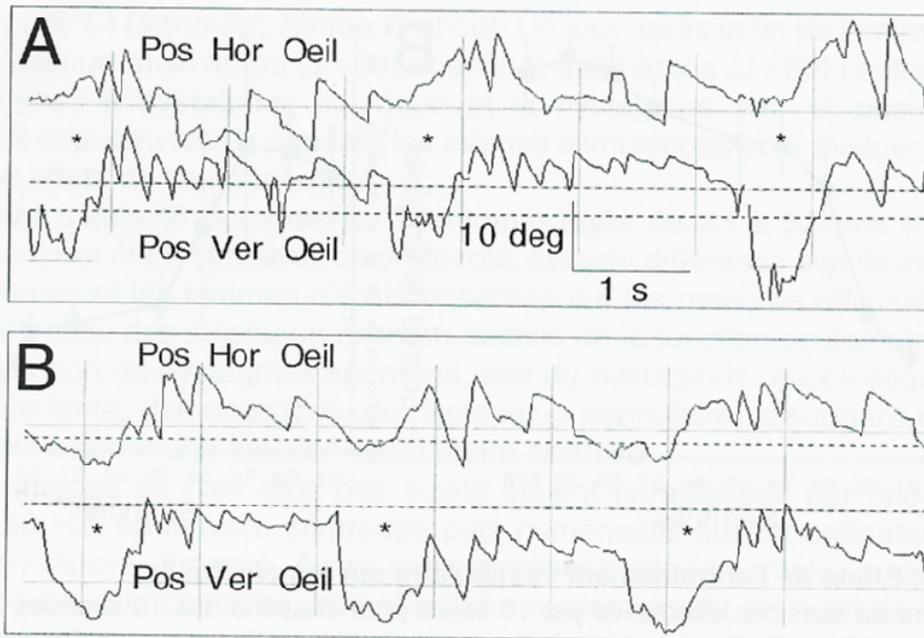
**Figure 2 : Effets de l'entraînement vestibulaire sur les cinétoses**

A : Nombre de sessions effectuées par 10 sujets pour chacune des 10 séances d'entraînement vestibulaire. B : Sévérité des cinétoses mesurées par les scores de Graybiel après chacune des 10 séances d'entraînement vestibulaire (moyennes et erreurs standard).

moins de 3 sessions par séance. Au bout des 10 séances, le nombre total de sessions (19 et 34) pour ces deux sujets était nettement plus faible que pour les autres sujets (45 à 83, moyenne 68,5). Chez les 10 autres sujets, le nombre de sessions a grandi progressivement au fur et à mesure des séances, pour atteindre le nombre maximal (10) après environ 8 séances (Figure 2A). Ceci signifie que les sujets n'étaient plus incommodés par des symptômes du mal des transports après 8 séances d'entraînement. Parallèlement, la sévérité des symptômes diminuait chez ces 10 sujets. Les cinétoses ont diminué d'environ 50 % après 4 séances (19,6 sessions en moyenne) et ont pratiquement disparu après 8 séances (50,1 sessions en moyenne) (Figure 2B).

Au cours des mouvements de la tête effectués pendant la rotation, la stimulation combinée des canaux semi-circulaires et des otolithes génère des mouvements oculaires horizontaux, verticaux et de torsion. Les tracés de la figure 3 montrent clairement que la fréquence des mouvements oculaires verticaux diminue au cours de l'entraînement vestibulaire. Cependant, comme notre système d'enregistrement des mouvements oculaires ne nous permettait pas d'étudier la composante de torsion du mouvement de l'œil, nous avons limité notre analyse au nystagmus rotatoire induit par les accélérations et décélérations du fauteuil au début et à la fin de chaque session, qui génèrent, elles, des mouvements oculaires purement horizontaux facilement mesurables.

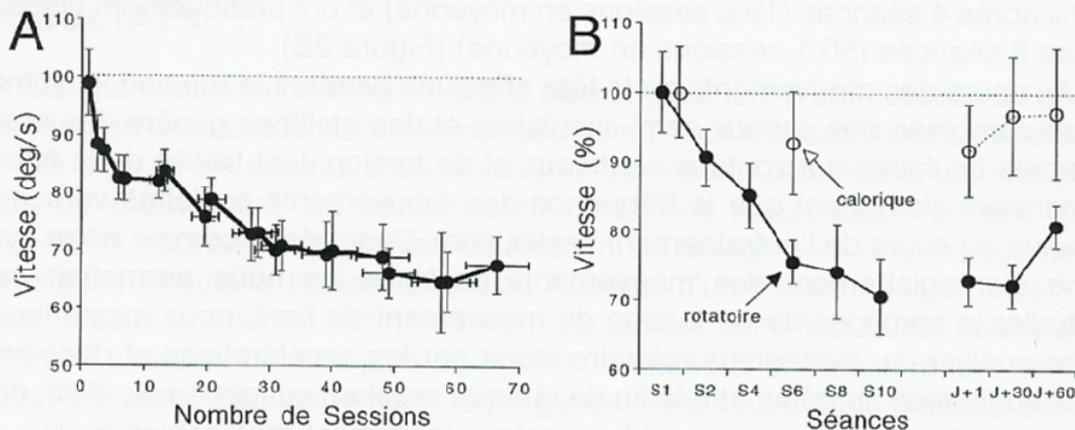
La vitesse maximum du nystagmus rotatoire a diminué au cours de l'entraînement vestibulaire, selon une courbe classique d'habituation vestibulaire. Une rétention des effets est observée d'une session à l'autre (Figure 4A). A la fin de l'entraînement, la vitesse maximum du nystagmus rotatoire a diminué de près de 30 % par rapport à sa valeur avant l'entraînement. La durée du nystagmus rotatoire a suivi la même évolution, avec une baisse importante au cours des 5 premières sessions, puis moins importante pendant les séances d'entraînement suivantes. Par contre, la vitesse du nystagmus calorique ne semblait pas affectée



**Figure 3 : Mouvements oculaires pendant l'entraînement vestibulaire**

Tracés de la position horizontale (Pos Hor Oeil) et verticale (Pos Ver Oeil) de l'œil droit chez un sujet pendant qu'il effectue trois mouvements de flexion du tronc (indiqués par un astérisque) lors de la première (A) et de la cinquième (B) séance d'entraînement vestibulaire. Noter la diminution du nombre de secousses dans le plan vertical.

par l'entraînement vestibulaire (Figure 4B). En effet, la vitesse du nystagmus calorique mesurée à S6 et J +1 n'était pas significativement différente de celle mesurée avant l'entraînement. Deux mois après la fin de l'entraînement, la vitesse du nystagmus rotatoire était encore inférieure de 20 % par rapport aux mesures initiales.



**Figure 4 : Effets de l'entraînement vestibulaire sur la vitesse des phases lentes**

A : Habituation de la vitesse des phases lentes du nystagmus rotatoire pendant l'entraînement vestibulaire, caractérisée par une diminution au cours de chaque séance et une rétention des effets d'une séance à l'autre. Cette courbe tient compte des différences entre le nombre de sessions par séance pour les 10 sujets (erreur standard horizontale). B : Comparaison entre les effets de l'entraînement vestibulaire sur la vitesse des phases lentes du nystagmus rotatoire (symboles pleins) et du nystagmus calorique (symboles vides). Les résultats sont ici exprimés en fonction des séances d'entraînement. Moyennes et erreurs standard de 10 sujets.

---

## DISCUSSION

Un entraînement vestibulaire pendant lequel des sujets sont exposés à des accélérations/décélérations angulaires passives, ainsi que des combinaisons d'accélérations angulaires croisées et d'accélérations linéaires de Coriolis et centripètes, entraîne une habitude des cinétoses et du nystagmus rotatoire. Il n'y a pas de transfert de cette habitude au nystagmus calorique. La réten-tion de l'habitude du nystagmus rotatoire dure au minimum deux mois.

Au fur et à mesure de l'entraînement vestibulaire les sujets sont moins sen-sibles aux cinétoses déclenchées par les mouvements de la tête. Pour que les malaises disparaissent complètement il faut un minimum de 50 sessions de rota-tion sur le fauteuil, d'une durée de une minute chacune. Généralement, la sévé-rité des cinétoses diminue de 50 % après 20 sessions. Cependant, certains sujets (2 sur 12, soit 17 %) continuent de présenter des malaises sévères après 30 ses-sions. Ces sujets n'étaient pas plus sensibles que les autres au mal des trans-ports selon les informations recueillies par questionnaire avant l'expérience.

L'entraînement vestibulaire utilisé dans cette étude induit également une diminution de l'intensité des mouvements oculaires compensateurs pendant les mouvements volontaires de la tête, ainsi qu'une diminution de la vitesse maxi-male et de la durée du nystagmus rotatoire à la mise en route et à l'arrêt du fau-teuil. Il est probable que ce sont les accélérations et décélérations répétées du fauteuil à chaque session qui sont responsables de cette diminution. En effet, Guedry *et al.* (1965) ont testé le nystagmus rotatoire chez des sujets ayant effectué des mouvements de flexion du tronc au cours de la rotation continue d'une pièce dans laquelle ils se trouvaient. Le nombre total de flexions du tronc chez leurs sujets était sensiblement identique à celui effectué par les 10 sujets de notre expérience (environ 1000). Cependant, ils n'ont pas observé de modi-fication significative du nystagmus post-rotatoire, probablement parce que leur entraînement vestibulaire ne générait pas de mises en route et d'arrêts répétés de la rotation passive, comme c'est le cas dans notre étude.

L'absence de transfert de l'habitude du nystagmus rotatoire au nystagmus calorique avait déjà été observée lors d'études précédentes (Guedry *et al.*, 1964). L'habitude du nystagmus calorique serait spécifique au mouvement de la cupule de l'oreille qui est irriguée ou insufflée de façon répétée (Collins, 1973). Ce résultat suggère que l'épreuve calorique ne peut être utilisée pour l'évaluation d'une habitude vestibulaire des réponses obtenues par des épreuves rotatoires.

Il est intéressant de noter que la diminution du nystagmus rotatoire n'est pas synchrone de la diminution des cinétoses. Elle est plus rapide au cours des pre-mières sessions, pendant la première ou la deuxième séance d'entraînement, et plus lente par la suite. Les deux sujets dont les cinétoses étaient toujours sévères après 30 sessions présentaient néanmoins une diminution des para-mètres du nystagmus rotatoire après l'entraînement.

Il est probable que d'autres réponses du système vestibulaire, tels le contrôle postural, la perception du mouvement ou des aspects plus cognitifs de l'orientation spatiale, soient également affectées par cet entraînement vestibulaire. Par conséquent, les modifications des réponses vestibulaires des cosmo-nautes observées au début des vols spatiaux (Clément, 1998) peuvent être

---

dues à l'adaptation à la situation d'apesanteur, mais aussi à la rétention de l'habitation vestibulaire induite par l'entraînement vestibulaire auquel ils ont été exposés avant leur vol (Wetzig *et al.*, 1993).

Malgré l'absence de résultats comparatifs entre des cosmonautes qui ont été exposés ou non à cet entraînement vestibulaire, les médecins russes soutiennent que cet entraînement prophylactique présente l'avantage de diminuer la sévérité des symptômes du mal de l'espace au début du vol spatial. Si l'habitation des cinétoses générées par cet entraînement transfère au mal de l'espace, on peut penser qu'un transfert à d'autres formes de mal des transports est également possible. Si tel est le cas, cet entraînement pourrait être envisagé comme prophylaxie du mal des transports (mal de mer, de voiture, etc.). Enfin, l'habitation vestibulaire du nystagmus rotatoire par exposition répétée à des accélérations angulaires pourrait aussi être envisagée pour diminuer des réponses (cinétoses et nystagmus) dont l'intensité est trop élevée suite à des lésions du système vestibulaire (labyrinthectomie unilatérale, par exemple).

## RÉSUMÉ

Les cosmonautes russes sont exposés, avant le vol spatial, à un entraînement vestibulaire par rotation sur un fauteuil tournant accompagnée de mouvements volontaires de la tête et du tronc. Cet entraînement, effectué quotidiennement pendant plusieurs jours avant le vol, aurait pour conséquence de diminuer l'intensité des symptômes du mal de l'espace. Nous avons exposé 12 sujets volontaires sains à ce type d'entraînement afin d'évaluer son impact sur le degré des cinétoses et le nystagmus généré par des épreuves rotatoires et caloriques. Deux sujets n'ont pas présenté de signes d'habitation des cinétoses après 10 séances d'entraînement. Cependant, chez les 10 autres sujets l'intensité des cinétoses a diminué d'environ 50 % après 4 séances. Les cinétoses avaient pratiquement disparu après 8 séances. La vitesse maximale et la durée du nystagmus rotatoire ont également diminué de façon progressive chez ces 10 sujets et une rétention des effets a été observée d'une session à l'autre. Le nystagmus calorique est resté inchangé. Deux mois après la fin de l'entraînement, la vitesse du nystagmus rotatoire était encore inférieure de 20 % par rapport aux mesures initiales. Cet entraînement vestibulaire pourrait être envisagé comme traitement de rééducation ou comme prophylaxie du mal des transports.

## RÉFÉRENCES

- Clément, G., Courjon, J.H., Jeannerod, M. & Schmid, R. (1981). Unidirectional habituation of vestibulo-ocular responses by repeated rotational or optokinetic stimulations in the cat. *Exp Brain Res*, 42, 34-42.
- Clément, G. (1998). Alteration of eye movements and motion perception in microgravity. *Brain Res Rev*, 28, 161-172.
- Collins, W.E. (1973). Habituation of vestibular responses : An overview. In : *Fifth Symposium on the Role of the Vestibular Organs in Space Exploration*. NASA SP-314, Washington DC, pp 157-193.

- 
- Courjon, J.H., Clément, G. & Schmidt, R. (1985). The influence of interstimulus interval on the development of vestibular habituation to repeated velocity steps. *Exp Brain Res*, 59, 10-15.
- Davis, J.R., Vanderploeg, J.M., Santy, P.A., Jennigs, R.T. & Stewart, D.F. (1988). Space motion sickness during 24 flights of the Space Shuttle. *Aviat Space Environment Med*, 59, 1185-1189.
- Graybiel, A., Wood, C.D., Miller, E.F. & Cramer, D.B. (1968). Diagnostic criteria for grading the severity of acute motion sickness. *Aerosp Med*, 39, 453-455.
- Guedry, F.E., Collins, W.E. & Graybiel, A. (1964). Vestibular habituation during repetitive complex stimulation : A study of transfer effects. *J Appl Physiol*, 19, 1005-1015.
- Guedry, F.E. (1965). Habituation to complex vestibular stimulation in man : Transfer and retention of effects from twelve days of rotation at 10 RPM. *Percept Motor Skills*, 21, 459-481.
- Kriutchkov, B., Morgoun, V., Voronine, L., Potchuev, V., Rudayev, I. & Bourlakova, A. (1993). *Physiological Adaptation during Space Flights*. CNES TM-90/0677/BC44, Toulouse, pp. 11-47.
- Matsnev, E.I., Yakovleva, I.Y., Tarasov, I.K., Alekseev, V.N., Kornilova, L.N., Mateev, A.D. & Gorgiladze, G.I. (1983). Space motion sickness : phenomenology, countermeasures, and mechanisms. *Aviat Space Environment Med*, 54, 312-317.
- Torte, M.P., Clément, G., Courjon, J.H. & Magenes, G. (1997). Absence of habituation of the vertical vestibulo-ocular reflex in the cat. *Exp Brain Res*, 116, 73-82.
- Wetzig, J., Hoffstetter-Degen, K. & Von Baumgarten, R.J. (1993). Responses to eccentric rotation in two space-bound subjects. *Clinical Investig*, 71, 757-760.

...the vestibulo-ocular reflex (VOR). This is a complex reflex by the combination of the ...  
...as a means of reproducing in a stable and controlled the ...  
...Although the frequency of testing should be between 0.5 and 5 Hz to ...  
...during the test day the movements in the view axis must ...  
...test between 0.05 Hz and 0.5 Hz, due to mechanical constraints. Being very ...  
...useful to test the level of compensation and overall responsiveness of the ...  
...patient's VOR, this test does not provide clearly any side information in case of ...  
...a lesion, unless in the acute stage. Therefore, caloric testing is almost always ...  
...performed since this provides in a elegant way information of the responsiveness ...  
...of each semi-circular canal separately. In case of absent caloric response, ...  
...conclusions regarding hypofunction or areflexia however may not automatically ...  
...be projected for the entire vestibular system. According to ... and coworkers ...  
... (2000), the entire semicircular canal system may be involved in many of the ...  
...cases, there is little evidence that this holds also for the otolith system. ...  
...Therefore, a new test paradigm is needed for the investigation of the otolith system. ...  
...Vestibular evoked myogenic potentials appear to be a valuable test for the ...  
...investigation of each semicircular system separately, provided that there is no ...  
...conductive hearing loss.

The utricular system has been investigated for several years by means of ...  
...photographic techniques, the semi-invasive external coil systems, and more ...  
...recently by the newly developed video-oculography (VOG) systems, which ensure ...  
...three dimensional eye movement recordings by means of fast image analysis.

---

1. Vestibular Function Lab, Dept of ENT, University Hospital Antwerp, Wilrijkstraat 10, B-2050 Edegem, Belgium.