

ACTUALITÉS SUR LES AGENTS IMMUNOSUPPRESSEURS UTILISÉS EN TRANSPLANTATION RÉNALE

M. MILICEVIC (1), J.M. KRZESINSKI (2), J.P. SQUIFFLET (3)

RÉSUMÉ : Le but de l'immunosuppression en transplantation d'organe est de prévenir le rejet aigu. Plus récemment, cet objectif s'est étendu à la prévention du rejet chronique favorisé par certains effets secondaires des agents immunosuppresseurs (hypertension, diabète et hyperlipidémie, entre autres facteurs). L'avènement de nouveaux agents immunosuppresseurs dans le cadre de la transplantation rénale a considérablement amélioré la survie du greffon, tout en préservant la qualité de vie du patient. La compréhension des effets secondaires de ces agents immunosuppresseurs et l'intérêt des associations médicamenteuses ont conduit à proposer, dans certains cas, des modifications du schéma thérapeutique, surtout à la fin du premier trimestre. Cet article met en évidence les diverses molécules, dont les plus récentes, utilisées en transplantation rénale ainsi que leurs avantages, en insistant sur le danger que présentent certains médicaments vis-à-vis de plusieurs pathologies aiguës. **Mots-clés** : *Rejet immunologique - Agents immunosuppresseurs - Transplantation rénale*

INTRODUCTION

La greffe rénale est le traitement par excellence de l'insuffisance rénale terminale au stade des traitements de suppléance, tant en termes de survie, de qualité de vie que de coût pour la société. Elle nécessite cependant l'usage de médicaments. La pierre angulaire de ce traitement est l'immunosuppression afin d'éviter le rejet de l'allogreffe. Durant la dernière décennie, de nouveaux agents immunosuppresseurs (IS) ont permis d'améliorer les résultats de la transplantation rénale (1). Ainsi, en 1970, la survie du greffon atteignait seulement 75% à un an. A la fin des années 90, cette survie avait nettement progressé pour atteindre plus de 90% à trois, voire cinq ans. Récemment, l'attention s'est particulièrement portée sur les complications engendrées par les agents IS (néphrotoxicité, risques cardio-vasculaires, infections, intolérance au glucose, ...) (2). Ceci a parfois conduit à modifier, au cours du suivi du patient, le choix du traitement IS afin de diminuer la fréquence et les conséquences des effets secondaires spécifiques à certains agents.

Le but de cet article est de revoir les nouveaux agents IS, leurs places respectives, leurs mécanismes d'action distincts ainsi que leurs manifestations indésirables. Sera décrit l'intérêt de différentes combinaisons et stratégies thérapeu-

WHAT'S NEW IN IMMUNOSUPPRESSION FOR RENAL TRANSPLANTATION ?

SUMMARY : The goal of immunosuppression in transplantation is to prevent acute rejection and, more recently, chronic renal graft rejection related in part to side-effects of immunosuppressive therapy (hypertension, diabetes, dyslipidaemia,...). The development of new drugs in renal transplantation has improved graft survival, but also the patient's quality of life. A better understanding of the side-effects of immunosuppressive therapy and the observation of optimal drug associations to reduce these side-effects have often led to propose modifications of the immunosuppressive regimen, mainly at the end of the first trimester after renal transplantation.

The aim of this overview is to describe the available oral immunosuppressive agents, especially the new ones, their advantages, but also the danger when different drugs are added in acute illness.

Keywords : *Renal transplantation - Graft rejection - Immunosuppressive agents*

tiques possibles. Celles-ci ont pour but d'exposer le patient à moins d'effets secondaires, tout en diminuant le risque de rejet aigu, mais aussi chronique. L'objectif est de prolonger la survie du greffon, tout en préservant la qualité de vie du patient.

Actuellement, les inhibiteurs des calcineurines (CNI), comprenant le tacrolimus (Prograf®) et la ciclosporine (Néoral®), restent la base d'un traitement immunosuppresseur standard (1). Ces molécules sont administrées avec un agent anti-prolifératif, tels que le mycophénolate mofétil (MMF), l'azathioprine ou le sirolimus, avec ou sans corticostéroïdes. On peut également ajouter l'injection d'anticorps anti IL-2 à la phase initiale de la greffe.

Il nous a semblé judicieux de rappeler tout d'abord le mécanisme du rejet de la greffe rénale en situant les possibles cibles thérapeutiques.

LA RÉPONSE IMMUNITAIRE : LES SIGNAUX (2, 3)

Le déclenchement de la réponse immunitaire face à un antigène étranger est dû à l'intégration de 3 signaux différents (Fig. 1). Le signal 1 est représenté par l'antigène lui-même et par sa reconnaissance; le signal 2 est une co-stimulation à partir de la cellule présentant l'antigène au lymphocyte; le signal 3 est la libération de cytokines (par le lymphocyte) comme l'interleukine IL-2. Celle-ci, au contact de son récepteur, active les lymphocytes T et entraîne leur prolifération. Le signal 1, s'il est seul activé, aboutit à l'apoptose

(1) Etudiante en Médecine, ULg.

(2) Chargé de cours ULg, Chef du Service de Néphrologie, CHU Sart Tilman, Liège.

(3) Professeur de Clinique, Service de Chirurgie de la Transplantation, CHU Sart Tilman, Liège.

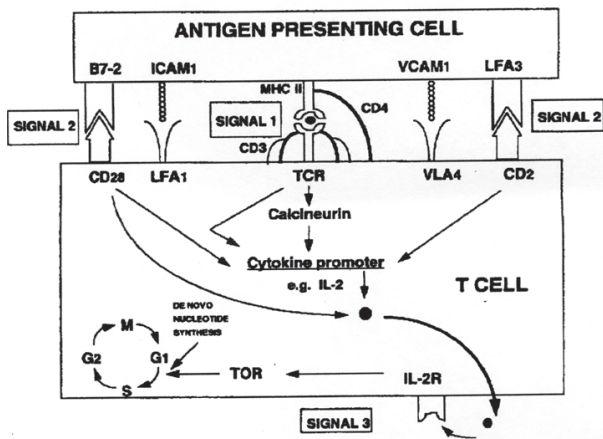


Figure 1 : Mécanisme de la réponse immunitaire
 La réponse immunitaire peut être décrite sous forme de 3 signaux. Le signal 1 est représenté par l'antigène lui-même, le signal 2 est une co-stimulation à partir de la cellule présentant l'antigène; le signal 3 est la libération de cytokines comme l'IL-2.
 TCR=récepteur de la cellule T
 IL-2R=récepteur de l'IL-2
 TOR=Target of Rapamycine=cible de la rapamycine

ou mort cellulaire programmée, mécanisme susceptible d'induire l'anergie. Par contre, le signal 1 en présence du signal 2 entraîne l'activation de 3 voies : la voie des canaux calciques (voie Ca^{++} calcineurine), la voie des protéines kinases (mitogen-activated protein = MAP kinases) et la voie du facteur nucléaire (NF-kappa B). Ces voies aboutissent à la transcription du gène des cytokines et à la production de celles-ci. Ces cytokines libérées rejoignent leurs récepteurs pour promouvoir le signal 3 qui est nécessaire à la prolifération cellulaire lymphocytaire. En résumé, la réponse immunitaire entraîne donc la formation d'agents responsables du rejet de la greffe, à savoir, les cellules lymphocytaires T effectrices et les alloanticorps.

Les agents IS utilisés en clinique agissent au niveau des 3 signaux cités ci-dessus, et cette immunosuppression aboutit soit à la destruction des lymphocytes et du tissu lymphoïde, soit à la suspension de leur fonction. Il faut d'entrée de jeu rappeler que cette prévention du rejet expose, à court terme, à un grand risque infectieux, et à long terme, à un risque de cancer. De quels IS s'agit-il ?

CLASSIFICATION DES IMMUNOSUPPRESSEURS ET MÉCANISMES D'ACTION (2, 3) (TABLEAU I)

Les différents agents immunosupresseurs sont répartis en 3 groupes : les glucocorticoïdes, les agents chimiques dont les inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine et tacrolimus) et les agents antiprolifératifs (azathioprine,

mycophénolate mofétil, rapamycine) et, enfin, les anticorps polyclonaux et monoclonaux. Ces derniers, de même que de nouveaux agents antiprolifératifs tel le léflunomide, ne feront pas l'objet de cet article, étant donné que leur usage est limité actuellement en milieu hospitalier.

LES GLUCOCORTICOÏDES

Ils ont été synthétisés à partir du cortisol sécrété par les surrénales : ils ont une durée d'action plus longue, une activité anti-inflammatoire plus importante et des propriétés minéralocorticoïdes moindres que la molécule mère.

Les glucocorticoïdes se fixent sur des récepteurs intracellulaires et leurs effets au niveau cellulaire sont les suivants :

- Inhibition du chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles et des monocytes;
- Inhibition de la prolifération des lymphocytes T; peu d'effets sur les lymphocytes B;
- Inhibition de la cytotoxicité à médiation cellulaire;
- Inhibition de la présentation des peptides via le Complexe Majeur d'Histocompatibilité de classe II (CMH II).

Leur métabolisation est, en grande partie, indépendante du cytochrome P450 (CYP3A4). Toutefois, il existe une participation mineure de ce dernier (surtout pour la méthylprednisolone) et des interactions médicamenteuses peuvent donc apparaître si l'on ajoute des inducteurs et des inhibiteurs de ce cytochrome.

Les principaux effets secondaires des glucocorticoïdes sont résumés dans le tableau II. Ils dépendent de la durée d'exposition et de la dose quotidienne. Ceci explique que les nouveaux schémas d'immunosuppression visent à éviter, si possible, ce type d'IS.

LES AGENTS CHIMIQUES

Inhibiteurs de la calcineurine : Ciclosporine (Néoral®) et Tacrolimus (Prograf®)

A. La ciclosporine

La ciclosporine a, en quelque sorte, révolutionné la greffe d'organe, offrant depuis le début des années 1980, un outil très efficace pour lutter contre le rejet. Il s'agit, en fait, d'une drogue qui se lie à la cyclophiline, une protéine intracellulaire de la famille des immunophilines, formant avec celle-ci un complexe qui va lier la calcineurine et l'inhiber. Ceci va empêcher l'activation des cellules T.

TABLEAU I : CLASSIFICATION ET MÉCANISMES D'ACTION DES AGENTS IMMUNOSUPPESSEURS

| | Mécanisme d'action | Effets secondaires | Commentaires |
|---|---|--|---|
| Ciclosporine (Néoral®) | Se lie à la cyclophiline; le complexe formé inhibe la calcineurine phosphatase et l'activation des cellules T. | Néphrotoxicité, hypertension artérielle, hyperlipidémie, hyperplasie gingivale, hirsutisme, neurotoxicité, syndrome hémolytique urémique, diabète post-transplantation. | Les effets secondaires étant dose-dépendants, un suivi thérapeutique est nécessaire. |
| Tacrolimus (Prograf®) | Se lie à la FKBP12; le complexe formé inhibe la calcineurine phosphatase et l'activation des cellules T. | Similaires à ceux de la ciclosporine mais, moins d'hypertension, d'hyperlipidémie et de problèmes cutanés et, davantage de diabète post-transplantation et de tendance à l'alopécie. | Les effets secondaires étant dose-dépendants, un suivi thérapeutique est toujours nécessaire. |
| Azathioprine (Imuran®) | Prodrogue qui libère la 6-mercaptopurine; inhibe la production du RNA et du DNA. | Suppression médullaire, atteinte hépatique, prévalence accrue de lésions cutanées cancérogènes. | L'allopurinol inhibe la xanthine oxydase qui intervient dans la métabolisation de l'azathioprine; il s'ensuit une augmentation des taux circulants de l'azathioprine et, donc, une toxicité accrue. |
| Sirolimus (Rapamune®) | Se lie à la FKBP12; le complexe formé inhibe la cible de la rapamycine et la prolifération des cellules T qui dépend de l'IL-2. | Hyperlipidémie, thrombocytopenie, altération de la cicatrisation des plaies, lymphocèle. | Le sirolimus et l'everolimus ont des propriétés antinéoplasiques et des effets protecteurs sur les artères. |
| Everolimus (Certican®) | Dérivé du Sirolimus. | cfr. sirolimus | |
| Mycophénolate Mofetil (Cellcept®) et Acide mycophénolique (Myfortic®) | Inhibent l'inosine monophosphate déshydrogénase et, donc, la synthèse des purines, bloquant ainsi la prolifération des cellules T et B. | Gastro-intestinaux (moindres avec le Myfortic®) et hématologiques (neutropénie, anémie). | Pas de suivi thérapeutique nécessaire; l'absorption est réduite par la ciclosporine. |

Le métabolisme de la ciclosporine est essentiellement hépatique et se fait par l'intermédiaire du cytochrome P450. Tout médicament utilisant la même voie métabolique risque donc d'entraîner des interactions médicamenteuses (surodosage ou sous-dosage de la ciclosporine). Les effets secondaires de la ciclosporine, notamment les effets néphrotoxiques, sont dose-dépendants;

un suivi thérapeutique s'avère donc nécessaire (Tableaux I et III).

B. Le tacrolimus

Cet agent, développé dans les années 1990, se lie à une autre immunophiline, la «FK506-binding protein 12 (FKBP12)». Le complexe formé va inhiber l'expression des mêmes gènes que la ciclosporine, c'est-à-dire ceux dont dépend

TABLEAU II : PRINCIPAUX EFFETS SECONDAIRES DES GLUCOCORTICOÏDES

| Systèmes | Effets secondaires |
|-------------------------------|---|
| Cœur et vaisseaux | Hypertension artérielle, athérosclérose |
| Système nerveux central | Euphorie, insomnie, psychose, hypertension intracrânienne |
| Effets métaboliques | Obésité, insulino-résistance, intolérance au glucose, diabète secondaire, hyperlipidémie |
| Effets endocriniens | Suppression de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien |
| Effets ophtalmologiques | Cataracte, glaucome |
| Effets ostéo-musculaires | Ostéoporose, ostéonécrose aseptique, retard de croissance, myopathie, atrophie musculaire |
| Effets dermatologiques | Atrophie cutanée, retard de cicatrisation, pétéchies, ecchymoses. |
| Prédisposition aux infections | |
| Effets gastro-intestinaux | Gastrite, ulcus gastrique. |

la production d'interleukine. Le mode d'action étant identique à celui de la ciclosporine, ces deux médicaments ne peuvent, donc, être utilisés simultanément. Des études ont indiqué qu'il y avait moins de rejet avec le tacrolimus qu'avec la ciclosporine, mais de récentes analyses ont montré que les deux médicaments, utilisés à plus faibles doses en association avec de nombreux agents antiprolifératifs, contribuaient à une efficacité presque similaire. En fait, seuls leurs effets secondaires varient réellement. Tout comme la ciclosporine, le tacrolimus peut entraîner une néphrotoxicité et un syndrome hémolytique urémique (SHU), mais il semble causer moins d'hyperlipidémie, d'hypertension et de problèmes cutanés ou muqueux (hirsutisme et hyperplasie gingivale), mais davantage de diabète post-transplantation (PTDM) ainsi qu'une tendance à l'alopécie. Ces effets secondaires étant dose-dépendants, un suivi thérapeutique reste donc indispensable (Tableaux I et III).

Bien que la ciclosporine soit de moins en moins utilisée et qu'il existe une tendance à diminuer, voire supprimer les inhibiteurs de la calcineurine, le choix entre la ciclosporine et le

tacrolimus se fait principalement en fonction des risques individuels de chaque malade : si le patient présente de l'hypertension artérielle (HTA) ou une hyperlipidémie difficiles à contrôler ou encore est à risque plus élevé de rejet, on donnera préférentiellement du tacrolimus. Si le patient est à haut risque de développer un PTDM malgré l'arrêt des glucocorticoïdes et la réduction des doses de tacrolimus, une conversion vers la ciclosporine peut, dans ce cas, être envisagée.

Inhibiteurs de la synthèse des nucléotides

A. Azathioprine (Imuran®)

L'azathioprine a été largement utilisée avant l'ère de la ciclosporine, en association avec de fortes doses de corticostéroïdes. Cet analogue imidazole de la 6-mercaptopurine (6-MP), dont il est le précurseur, agit en inhibant la production du RNA et du DNA. Sa métabolisation se fait par oxydation (par la xanthine oxydase) ou par méthylation (par la méthyltransférase). L'inhibition de la xanthine oxydase par l'allopurinol (Zyloric®) et/ou un déficit congénital en méthyltransférase, qui se rencontre chez certains individus asiatiques, augmente donc la toxicité de l'azathioprine (les effets secondaires de l'azathioprine sont rappelés dans les tableaux I et III).

B. Mycophénolate mofétil (Cellcept®)

Dans les années 1990 est apparu le mycophénolate mofétil (Cellcept®), une prodrogue qui libère l'acide mycophénolique (Myfortic®, récemment commercialisé). Celui-ci inhibe l'inosine monophosphate déshydrogénase, une enzyme-clé dans la synthèse des purines. Ce médicament a largement remplacé l'azathioprine. En effet, il est très efficace en combinaison avec d'autres médicaments. Il est simple à utiliser, sans obligation réelle d'un suivi des taux sanguins; il est dépourvu de risque cardio-vasculaire et de néphrotoxicité.

Les protocoles thérapeutiques utilisant le mycophénolate mofétil (MMF) et un inhibiteur de la calcineurine ont amélioré la survie du patient et du greffon, en réduisant le taux de rejets aigus et chroniques.

Les principaux effets toxiques du MMF sont gastro-intestinaux (diarrhée surtout) et hématologiques (anémie, leucopénie) (Tableaux I et III). Cette symptomatologie gastro-intestinale a souvent nécessité une réduction des doses du MMF, voire même son interruption, ce qui a eu pour conséquence d'accroître le risque de rejet aigu. Le Myfortic®, un dérivé de l'acide myco-

TABLEAU III : PRINCIPAUX EFFETS SECONDAIRES DES AGENTS IMMUNOSUPPESSEURS

| | AZA | P | CSA | TAC | MPA | mTOR |
|------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|------|
| Hypertension | - | ++ | ++ | + | - | - |
| Hyperglycémie | - | +++ | + | ++ | - | - |
| Leucopénie | ++ | - | - | - | ++ | + |
| Insuffisance rénale | - | - | ++ | ++ | - | - |
| Hyperlipidémie | - | ++ | ++ | + | - | +++ |
| Hyperkaliémie | - | - | +++ | +++ | - | - |
| Symptômes gastro-intestinaux | - | - | - | - | ++ | + |
| Tremblements | - | - | - | + | - | - |
| Hirsutisme | - | - | + | - | - | - |
| Hyperplasie gingivale | - | - | + | - | - | - |
| Alopécie | - | - | - | + | - | - |
| Ostéoporose | - | +++ | ± | ± | - | - |
| Néoplasie | + | - | + | + | + | ? |

• AZA: azathioprine • P: prednisolone • CSA: ciclosporine • TAC: tacrolimus • MPA: acide mycophénolique
 • mTOR: inhibiteur de la cible de la rapamycine; - absence d'effet ; + effet présent

phénolique à libération intestinale, a été récemment développé dans le but d'éviter ces effets secondaires digestifs. Des études ont cependant démontré qu'il présentait une efficacité (effet sur le rejet) et une sécurité (autres effets secondaires) équivalentes à celles du MMF : ainsi, la conversion du Cellcept® vers le Myfortic® peut être tentée lors de troubles gastro-intestinaux importants sous Cellcept® (4). Actuellement, on continue encore à chercher les conditions optimales d'utilisation du Myfortic® et du Cellcept®.

Inhibiteurs de la cible de la rapamycine

Plus connus dans la littérature sous le nom de mTOR, le sirolimus (Rapamune®) et, très récemment, l'évérolimus (Certican®) sont utilisés en transplantation. Ils se lient à la FKBP12 pour former des complexes qui vont inhiber la cible de la rapamycine (mais sans inhiber la calcineurine). L'inhibition de la cible de la rapamycine bloque le signal 3, aboutissant à l'inhibition de la prolifération des cellules T.

Les principaux effets toxiques sont l'hyperlipidémie, la thrombocytopénie et une altération de la cicatrisation des plaies (ce qui gêne leur utilisation dans les premières semaines post-greffe) (Tableaux I et III).

Par ailleurs, si l'on combine le sirolimus ou l'évérolimus avec la ciclosporine, on en augmente

la néphrotoxicité ainsi que l'effet sur l'HTA et le risque de SHU. La combinaison avec le tacrolimus entraîne plus de dysfonction rénale (mais dans une moindre mesure que la combinaison avec la ciclosporine) et d'HTA que la combinaison MMF+tacrolimus. Le sirolimus potentialise donc la néphrotoxicité du tacrolimus, réversible cependant en diminuant ou en supprimant un des 2 médicaments par la suite. Ajoutons, enfin, que le sirolimus et l'évérolimus ont des propriétés anti-néoplasiques (cancers cutanés, sarcome de Kaposi,..) ainsi que des effets protecteurs sur les artères (antiprolifération cellulaire).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES IMPORTANTES

À CONNAÎTRE

L'usage des IS est parfois malaisé lorsque surviennent diverses pathologies nécessitant le recours à des médicaments ciblés. Certains de ces agents interfèrent avec le métabolisme des inhibiteurs de la calcineurine (CNI). Lorsqu'ils entraînent une diminution de leurs taux sanguins, il est alors nécessaire d'augmenter la posologie des CNI, sous peine de favoriser le rejet (Tableau IV). A l'inverse, les médicaments qui induisent une augmentation des taux sanguins des CNI nécessitent une réduction de la posologie de ces derniers pour éviter, notamment, la néphrotoxicité (Tableau V).

TABLEAU IV : DIMINUTION DES TAUX DE CICLOSPORINE ET DE TACROLIMUS

- Anticonvulsivants : - Phénobarbital
 - Carbamazépine
 - Phénytoïne
- Nafcilline
- Octréotide
- Isoniazide, Rifampicine
- Ticlopidine
- Orlistat
- Millepertuis

TABLEAU V : AUGMENTATION DES TAUX DE CICLOSPORINE ET DE TACROLIMUS

- Antagonistes calciques : - Diltiazem
 - Nicardipine
 - Vérapamil
- Antibiotiques macrolides : - Erythromycine
 - Clarithromycine
- Antimycotiques : - Kétoconazole
 - Itraconazole
 - Fluconazole
- Lansoprazole
- Cimetidine
- Methylprednisolone
- Allopurinol
- Colchicine
- Metoclopramide
- Amiodarone
- Stéroïdes androgènes (Danazol, Noréthistérone)
- Acyclovir, Ganciclovir
- Jus de pamplemousse

PROTOCOLES EN DÉVELOPPEMENT - COMBINAISONS THÉRAPEUTIQUES POSSIBLES (2)

Dans la pratique de tous les jours, sont utilisés en transplantation rénale, des traitements combinés (utilisant de faibles doses de chaque agent IS) afin d'obtenir un effet immunosuppresseur synergique et le moins d'effets secondaires possibles dus aux médicaments.

L'immunosuppression est réalisée en 3 temps :

1. Induction initiale par des anticorps (si nécessaire).
2. Thérapie de prévention aiguë et chronique du rejet par 2 ou 3 agents immunosuppresseurs : un CNI, un agent antiprolifératif (azathioprine, MMF) et des glucocorticoïdes à faibles doses.
3. Thérapie adaptée par la suite en fonction de l'évolution du patient avec tentative de

réduire le schéma à 2 molécules, ou bien, garder le même schéma à 3 molécules, mais à doses plus faibles. Un arrêt à 3 mois des inhibiteurs des calcineurines (pour en limiter les effets néphrotoxiques au long cours), est proposé par certains avec utilisation des inhibiteurs de la cible de la rapamycine. Mais, de nombreux essais thérapeutiques de longue haleine sont encore nécessaires pour tenter de mieux connaître les meilleures stratégies.

CONCLUSION

Si le rejet aigu a pu être réduit en nombre et dans ses formes graves, le rejet subaigu, et surtout chronique, reste une préoccupation pour la survie du greffon au long cours. C'est pourquoi de nouvelles associations thérapeutiques immunosuppresseuses sont proposées, chacune avec des avantages mais aussi des risques. Des études de longue durée sont donc nécessaires pour tester les meilleurs choix.

Actuellement, le traitement est souvent « taillé sur mesure », au fur et à mesure que le patient s'éloigne de la période des 3 premiers mois où le risque de rejet aigu est le plus important.

Une surveillance étroite du patient reste nécessaire, avec remise en question régulière de la stratégie thérapeutique, en n'oubliant pas les interférences potentielles dans la métabolisation entre molécules prescrites. Il faut garder à l'esprit l'adage «*Primum non nocere*».

BIBLIOGRAPHIE

1. Gaston R.— Current and evolving immunosuppressive regimens in kidney transplantation. *Am J Kidney Dis*, 2006, **47**, S3-S21.
2. Halloran P.— Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med*, 2004, **351**, 2715-2729.
3. Squifflet JP, Glineur D, Dewinter V, et al.— Les agents immunosuppresseurs en transplantation rénale. *Louvain Médical*, 1999, **118**, 437-445.
4. Kaplan B.— Enteric-coated mycophenolate sodium (Myfortic®): an overview of current and future use in transplantation. *Drugs*, 2006, **66**, suppl 2, 1-2.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. J.M. Krzesinski, Chef du Service de Néphrologie, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique.