

# LE DIABÈTE DE TYPE 1 ET LA MALADIE COELIAQUE

S. MATHIEU (1), A. STASSEN (1), N. PAQUOT (2), A.J. SCHEEN (3)

**RÉSUMÉ :** La prévalence de la maladie cœliaque est plus importante chez le patient diabétique insulino-dépendant (type 1) que dans la population générale. La raison exacte de cette association n'est pas encore connue. Les deux hypothèses les plus probables sont soit la présence d'un bagage génétique en commun, soit une réaction immunitaire contre les îlots de Langerhans déclenchée par la maladie cœliaque. L'objectif de cet article est de présenter les données récentes concernant l'association entre le diabète de type 1 et la maladie cœliaque et d'en dégager les conséquences pratiques en termes de dépistage et de prise en charge.

**MOTS-CLÉS :** *Auto-immunité - Diabète de type 1 - Maladie cœliaque*

## TYPE 1 DIABETES AND CELIAC DISEASE

**SUMMARY :** Celiac disease is more prevalent in type 1 diabetic patients than in the general population. The exact reason for this association remains unknown. Two hypotheses are taken into consideration : either a common genetic background or an immune response against Langerhans islets triggered by celiac disease. This review presents recent data about this association and its consequences in clinical practice.

**KEYWORDS :** *Autoimmunity - Celiac disease - Type 1 diabetes*

## INTRODUCTION

La maladie cœliaque est un trouble caractérisé par une intolérance permanente au gluten contenu dans l'orge, le blé et le froment. Elle se manifeste par une inflammation de l'intestin chez les individus génétiquement prédisposés. Elle peut être présente dès l'enfance, mais est le plus souvent diagnostiquée à l'âge adulte. Les symptômes typiques sont de la diarrhée ou de la constipation, une perte de poids, des douleurs abdominales, un ballonnement. Cependant, de nombreux patients, essentiellement des adultes, ont seulement des symptômes légers ou atypiques. Parmi ces derniers, on note de l'anémie ferriprive, de l'aphtose buccale récidivante, des troubles menstruels, de l'épilepsie ou de l'ataxie, des douleurs osseuses ou des arthrites périphériques inexplicables, de l'ostéoporose, ou encore une augmentation inexplicée des transaminases.

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune caractérisée par la destruction des cellules B des îlots pancréatiques responsables de la sécrétion d'insuline. L'étiologie reste imparfaitement connue, mais il est communément admis qu'il existe un terrain de prédisposition génétique et qu'interviennent également des facteurs environnementaux, mal précisés (viraux ou alimentaires). L'hyperglycémie s'installe assez rapidement et entraîne polyurie, polydypsie, amaigrissement. Le traitement du diabète de type 1 exige l'insulinothérapie.

Plusieurs études démontrent maintenant, de manière assez claire, une association fréquente de ces deux maladies. Des observations cliniques (1-4) indiquent la présence d'une atteinte de la muqueuse intestinale chez les patients atteints de diabète de type 1. Environ 10 à 30% (3) des patients diabétiques de type 1 présentent des auto-anticorps circulant contre la transglutaminase tissulaire, une situation actuellement considérée comme pathognomonique de la maladie cœliaque. D'autres encore ont un taux élevé d'Ac anti-réticuline (ARA) ou d'Ac anti-gluten (AGA) dans leur sang, sans lésions démontrées de leur muqueuse intestinale.

L'objectif de cet article est de présenter les données récentes, épidémiologiques, cliniques et biologiques concernant l'association entre le diabète de type 1 et la maladie cœliaque. Après un bref rappel des hypothèses pathogéniques, nous aborderons les conséquences pratiques en termes de dépistage et de prise en charge.

## ÉPIDÉMIOLOGIE

Des études épidémiologiques indiquent qu'actuellement, le diabète touche près de 200 millions de personnes dans le monde. Le diabète de type 1 représente environ 5 à 10% de cette population. La maladie frappe surtout les enfants et les adolescents, mais peut survenir à tout âge (5). Le pic d'incidence se situe dans la tranche d'âge de 10 à 14 ans (6). En Belgique, la prévalence du diabète de type 1 est estimée à environ 0,5 % de la population et l'incidence est de 8-10 nouveaux cas par 100.000 habitants et par an.

Concernant la maladie cœliaque, la prévalence dans les pays européens varie de 0,2 à 1% selon les études (7).

La prévalence de la maladie cœliaque parmi les patients diabétiques de type 1 est plus élevée que celle attendue dans la population générale avec un pourcentage de 1 à 7,8 %. Une étude

(1) Etudiant en Médecine, ULG  
(2) Agrégé, Professeur de Clinique, Chef de Service Associé, (3) Professeur ordinaire, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Sart Tilman, Liège

belge a montré que 2,5% des patients diabétiques de type 1 sont également atteints de la maladie cœliaque (8). La médiane calculée sur l'ensemble de 40 études européennes est de 4,1% (9). Par ailleurs, 5 à 10 % des patients atteints de maladie cœliaque sont également diabétiques de type 1 (4, 10). Il est à noter que cette association est valable uniquement pour le diabète de type 1 et ne se retrouve pas dans le diabète de type 2. De plus, la maladie cœliaque se rencontre le plus souvent sous une forme subclinique chez le sujet diabétique. Cependant, chez ces patients, la présence d'hypoglycémies récurrentes sans cause apparente doit faire évoquer une maladie cœliaque associée (11). Il est à noter que les enfants chez qui le diagnostic de diabète de type 1 a été posé avant l'âge de 4 ans sont plus susceptibles de développer une maladie cœliaque (9, 12).

#### HYPOTHÈSES PHYSIOPATHOLOGIQUES

Plusieurs hypothèses existent concernant la relation entre le diabète de type 1 et la maladie cœliaque (Figures 1 et 2).

Le diabète de type 1 et la maladie cœliaque sont toutes deux des maladies auto-immunes. Elles se développent sur un terrain génétique

prédisposant, mais impliquent des interactions complexes entre des facteurs immunitaires et environnementaux.

L'association entre le diabète de type 1 et la maladie cœliaque pourrait être expliquée par le partage d'un bagage génétique commun. Le balayage («screening») du génome humain a permis d'identifier au moins 18 loci génétiques (IDDM1 à IDDM18) en association avec le diabète de type 1 (6). IDDM1 est le locus le plus fortement associé et correspond au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) HLA-DQB. La fonction essentielle des protéines HLA de classe I et II est de présenter les épitopes antigéniques aux cellules T CD8+ et CD4+ (restriction antigénique par le CMH). Plusieurs études (9, 13, 14) montrent que, dans le diabète de type 1 et la maladie cœliaque, les allèles de susceptibilité majeure de cette région sont les allèles de classe II HLA DQ2 (DQA1\*0501, DQB1\*0201) et occasionnellement HLA DQ8 (DQA1\*0301, DQB1\*0302). Cette association avec DQ2 se vérifie chez 90% des patients atteints de maladie cœliaque et chez 43% des diabétiques de type 1. Par contre, la présence de cet allèle n'est que de 24% dans la population générale (14, 15).

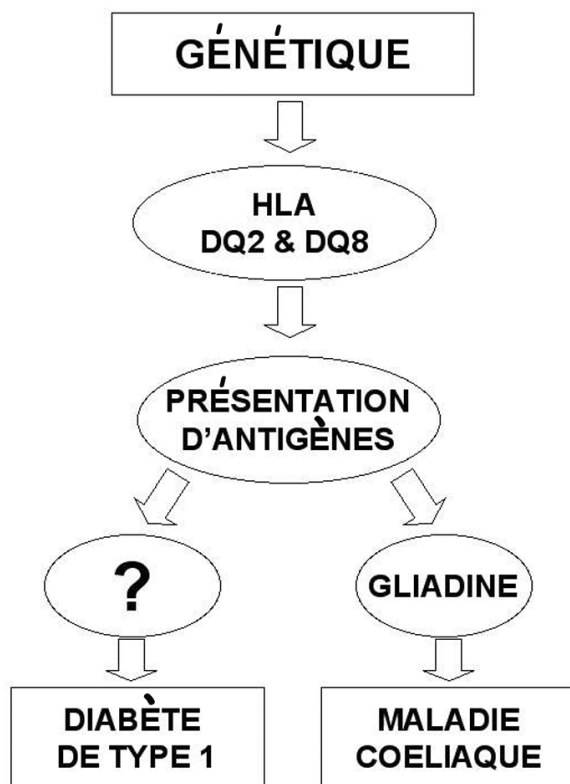


Figure 1 : Schéma illustrant le rôle de la génétique dans la survenue du diabète de type 1 et de la maladie cœliaque.

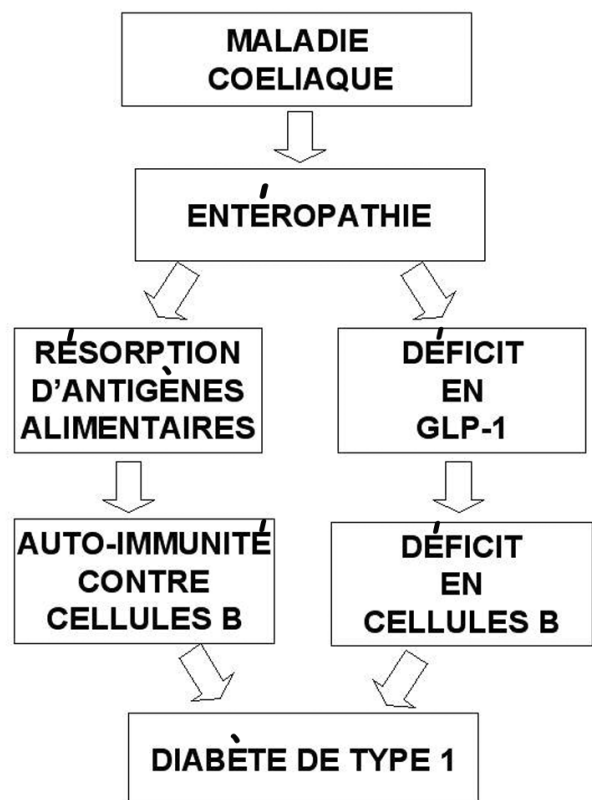


Figure 2 : Schéma illustrant la séquence physiopathologique conduisant de la maladie cœliaque au diabète de type 1.

Les protéines HLA DQ2 et DQ8 présentent les peptides dérivés de la gliadine (peptide obtenu par la désamination du gluten par la transglutaminase) aux cellules T CD4+ dirigées contre la gliadine situées dans l'intestin. De cette manière, ces cellules CD4+ provoquent une inflammation et une altération de la morphologie du tissu conjonctif de la lamina propria au sein de la paroi intestinale (14) (Figure 1).

L'association entre le diabète de type 1 et la maladie cœliaque, mais aussi avec d'autres maladies auto-immunes, pourrait s'expliquer comme nous l'avons dit, par le partage d'un matériel génétique commun, mais aussi par un déficit au niveau de l'immunorégulation ou une faible capacité à développer une tolérance aux autoantigènes (13). En effet, un travail récent montre que le diabète de type 1 serait associé à une dysfonction du mécanisme de tolérance orale contre la gliadine (1).

Le diabète de type 1 pourrait être un élément immunologique déclencheur pour la maladie cœliaque chez les individus prédisposés génétiquement. Si cette hypothèse de cause à effet est exacte, la séquence des deux diagnostics devrait toujours être la même, c'est-à-dire que le diabète de type 1 devrait être diagnostiqué avant la maladie cœliaque. Des données récentes confirment qu'en effet, dans 88 % des cas, la maladie cœliaque est bien diagnostiquée après le diabète de type 1 (9). Mais d'autres travaux, de plus en plus nombreux, suggèrent que c'est la maladie cœliaque non traitée (latente ou silencieuse) qui pourrait induire le diabète de type 1. Deux anomalies à point de départ intestinal pourraient ainsi expliquer l'association causale entre la maladie cœliaque et le diabète de type 1. Il s'agit de l'altération de la perméabilité intestinale ainsi que d'un déficit en Glucagon-like Peptide 1 (GLP1) (Figure 2).

L'altération de la perméabilité intestinale, conséquence d'une entéropathie telle que celle observée dans la maladie cœliaque, pourrait favoriser une atteinte insulaire via un accès facilité des antigènes alimentaires au torrent circulatoire. Dans un second temps, le gluten favoriserait la formation d'anticorps dirigés contre les cellules B des îlots de Langerhans (3). En faveur de cette hypothèse, on observe que la maladie cœliaque non traitée est souvent associée à la présence d'auto-anticorps divers et à d'autres maladies auto-immunes. C'est pourquoi, les anticorps de la maladie cœliaque (IgATG) sont souvent positifs lors du diagnostic de diabète de type 1 (16). De plus, la mise en évidence récente d'un peptide (WP 5212) présentant une grande homologie avec la globuline

du blé renforce encore ces données. En effet, ce peptide constitue un déterminant antigénique étroitement lié à l'apparition d'une insulite auto-immunitaire dans un modèle animal de diabète de type 1 (1, 3, 16). De façon intéressante, un travail a montré la présence d'anticorps dirigés contre la globuline de blé dans le sérum d'enfants nouvellement diagnostiqués comme atteints de diabète de type 1 (3).

Finalement, une étude réalisée sur des rats prédisposés au diabète de type 1 montre que ces animaux développent une entéropathie caractérisée par des lésions morphologiques, biochimiques et fonctionnelles précédant l'atteinte auto-immunitaire des îlots pancréatiques lorsqu'ils sont soumis à une alimentation contenant du gluten. On remarque que le contenu en GLP-1 et que la quantité d'ARNm du GLP-1/B-actin du tractus intestinal de ces rats sont moindres que chez les rats normaux. De plus, l'abondance des récepteurs au GLP-1 sur les cellules insulaires est réduite chez ces rats; ceci coïncide, *in vivo*, avec une riposte insulino-sécrétoire au GLP-1 moins soutenue. Les modifications de la perméabilité intestinale et du transfert d'information entre GLP-1 intestinal et ses récepteurs insulaires pourraient lier la souffrance intestinale à l'atteinte du pancréas endocrine (3).

En conclusion, en plus d'un bagage génétique commun, la maladie cœliaque et le diabète de type 1 semblent partager d'autres mécanismes immuno-pathologiques. Le gluten, tout comme d'autres protéines de l'alimentation, pourrait être un déclencheur de diabète chez les individus génétiquement prédisposés, à la faveur d'un dommage intestinal et dans un contexte d'anomalies du processus de tolérance immunitaire.

## DIAGNOSTIC DE LA MALADIE COELIAQUE

### INVENTAIRE DES TESTS DIAGNOSTIQUES

Le diagnostic de la maladie cœliaque repose sur le dosage d'autoanticorps, le typage HLA et la biopsie intestinale.

Les différents autoanticorps disponibles sont :

- IgA et IgG anti-gliadine (AGA) : ils peuvent être utilisés, mais leur spécificité et leur sensibilité dépendent du type et de la méthode de purification.
- IgA anti-transglutaminase (IgATG) : ils ont une bonne sensibilité et spécificité. Leur niveau d'élévation correspond au degré d'atteinte de la muqueuse. Par ailleurs, les résultats sont obtenus plus rapidement et à moindre coût (4, 16, 17).

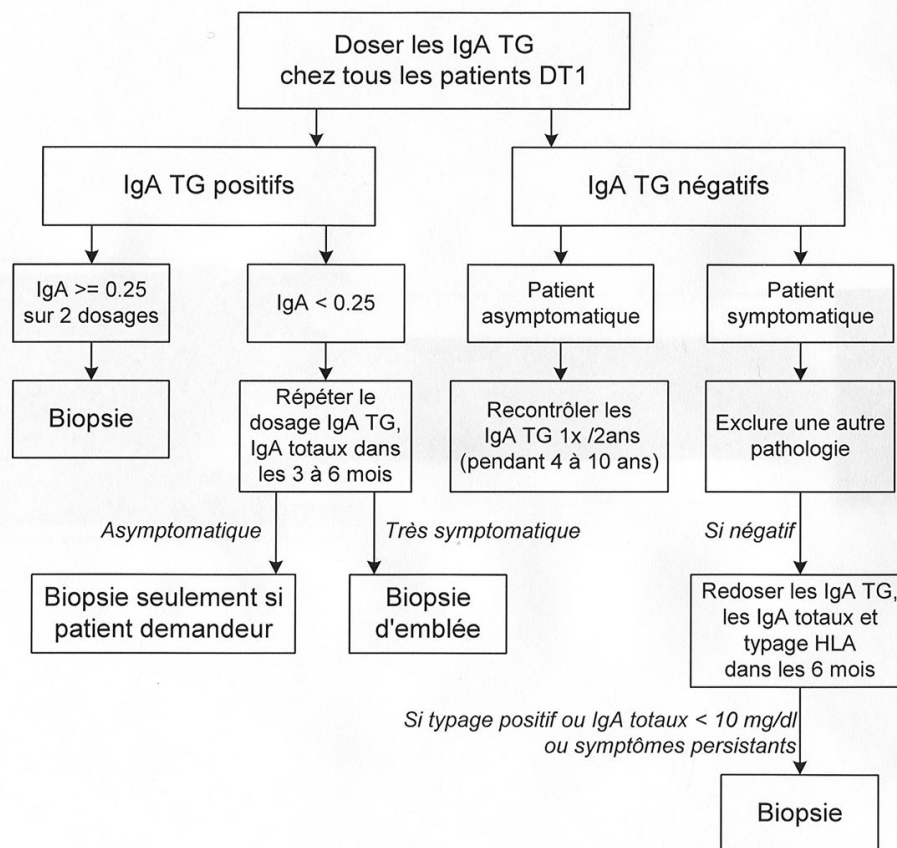


Figure 3 : Démarche diagnostique dans la recherche de la maladie cœliaque chez les sujets diabétiques de type 1 (DT1). (IgA TG : Immunoglobuline A anti-transglutaminase)

- IgA anti-endomysium (EMA) : ils constituent le «gold standard» dans le dépistage biologique de la maladie cœliaque, mais deviennent positifs après les IgATG (13, 16).

Un dosage des taux d'IgA est nécessaire avant de réaliser la recherche des autoanticorps pour éviter des faux négatifs liés à un déficit en IgA. De plus en plus fréquemment, le typage HLA à la recherche de DQ2 et DQ8 est utilisé comme complément dans la recherche de la maladie cœliaque.

La confirmation du diagnostic est souvent apportée par une biopsie jéjunale en deux temps. La première trouve une atrophie des villosités, une hyperplasie des cryptes et une infiltration lymphocytaire de la lamina propria. La seconde, réalisée après plusieurs mois de régime sans gluten, doit typiquement montrer une normalisation de l'architecture villositaire, évolution pathognomonique de la maladie cœliaque (4).

A l'heure actuelle, il est bien établi que des individus sans signe d'entéropathie peuvent être considérés comme porteurs d'une maladie cœliaque latente suite à la mise en évidence d'auto-anticorps spécifiques dans leur sérum (anti-réticuline (ARA), anti-endomysium...) (2).

Cependant, la positivité de ces auto-anticorps n'est pas prédictive de l'évolutivité de la maladie (17).

Il est recommandé de rechercher une maladie cœliaque chez tous les patients diabétiques de type 1 (4, 9, 12, 16, 17, 18). En effet, la haute prévalence de la maladie cœliaque silencieuse, le faible coût et la bonne spécificité de son dépistage justifient une recherche systématique, d'autant plus que les conséquences à long terme d'une maladie cœliaque non traitée peuvent être sévères (cancers gastro-intestinaux, lymphome, infertilité, ostéoporose, dermatite herpétiforme, anémie, neuropathie, épilepsie,...) et proportionnelles à la durée d'exposition au gluten (1, 10, 16). Force est cependant de reconnaître que le dépistage de la maladie cœliaque chez le patient diabétique de type 1 est rarement réalisée en pratique.

La figure 3 décrit la démarche à suivre idéalement chez les patients diabétiques de type 1. Lors du diagnostic du diabète, il est conseillé de doser les IgA TG chez tous les patients. Si le dosage de ces anticorps est négatif chez un patient asymptomatique, il est recommandé de répéter le test tous les deux ans pendant au

moins quatre années. L'idéal est de le pratiquer pendant une période de dix ans. En effet, différentes études montrent que la maladie cœliaque est diagnostiquée le plus souvent dans les quatre ans suivant le diagnostic du diabète (9, 12). Après 10 années d'évolution du diabète, les nouveaux cas de maladie cœliaque deviennent exceptionnels.

Par contre, si la personne est porteuse de symptômes digestifs avec un taux d'anticorps négatif, d'autres diagnostics doivent être évoqués (maladie de Crohn, intolérance au lactose, colopathies fonctionnelles...). En cas d'investigations infructueuses, il faut répéter le dosage des IgA TG, mesurer les IgA totaux (pour exclure les faux négatifs) et demander le typage HLA DQB1 dans les 6 mois. Si le typage est positif, si les IgA totaux sont  $< 10$  mg/dl ou encore si les symptômes persistent, une biopsie intestinale est recommandée.

Le dernier cas de figure est l'obtention d'un taux d'IgA TG positif. Si le taux est supérieur à 0,25 sur deux dosages successifs, il convient de réaliser une biopsie intestinale. Un taux de positivité faible à modéré ( $< 0,25$ ) des IgA TG est une indication pour une biopsie seulement en présence de symptômes très suggestifs ou à la demande du patient, mais après avoir d'abord recontrôlé les IgA TG ainsi que les IgA totaux (4).

## PRISE EN CHARGE

Si un diagnostic de maladie cœliaque est posé chez un patient diabétique de type 1, un régime sans gluten doit être suivi pour éviter les complications liées à cette maladie. Avec l'éviction du gluten, on n'observe pas de modification du taux des anticorps liés au diabète de type 1 tandis que les marqueurs immunologiques propres à la maladie cœliaque tendent à se normaliser. Ceci pourrait indiquer que le régime d'éviction provoque la diminution des anticorps anti-gliadine, mais ne modifie pas le mécanisme immunologique sous-tendant le diabète de type 1 (19).

Il apparaît que les jeunes patients diabétiques de type 1 avec maladie cœliaque ont un poids et une taille inférieurs à la moyenne. Le diagnostic de maladie cœliaque et la mise en route du régime sans gluten semblent améliorer la progression pondérale de ces enfants (12). De même, il semblerait y avoir une corrélation entre l'adhérence au régime et l'accroissement de la taille (20).

Auparavant, on décrivait une augmentation de la fréquence des hypoglycémies avec une réduction des besoins en insuline comme signe annon-

çant le début d'une maladie cœliaque chez les enfants diabétiques de type 1. Ces observations n'ont cependant pas été retrouvées dans des études récentes (16, 21).

Les résultats concernant l'influence du régime sans gluten sur le contrôle du diabète sont variables : certains ne montrent aucune amélioration, d'autres concluent à une augmentation significative des doses d'insuline, à une diminution de l'HbA<sub>1c</sub> et/ou de la fréquence des hypoglycémies (4). Cette variabilité pourrait résulter d'une influence complexe du régime sans gluten. L'absorption alimentaire intestinale est certainement améliorée au fur et à mesure que l'atrophie villositaire disparaît. Le type d'aliment ingéré joue aussi un rôle important dans le contrôle du diabète. Par exemple, le pain et les pâtes sans gluten ont un index glycémique plus élevé que leurs équivalents contenant du gluten (20). Or, il existe une relation inverse entre l'index glycémique des glucides de l'alimentation et la qualité du contrôle glycémique post-prandial chez des sujets diabétiques.

Le fait de savoir si le régime sans gluten influence le développement à long terme des complications liées au diabète demeure incertain. On observe certes un moindre déséquilibre du diabète lors de la puberté, mais par contre, aucun changement au niveau de l'évolution des taux de peptide-C qui s'effondrent rapidement chez la grande majorité des patients diabétiques de type 1 (22). D'un point de vue plus clinique, on observe une amélioration de l'état général et une plus grande vitalité chez de nombreux patients asymptomatiques avec une maladie cœliaque latente et qui entreprennent un régime sans gluten (18).

L'alimentation proposée aux sujets diabétiques de type 1 est comparable à celle qui devrait être appliquée par l'ensemble de la population. Ceci est cependant loin d'être le cas actuellement et les recommandations diététiques faites aux patients diabétiques sont souvent ressenties comme contraignantes. Les restrictions supplémentaires imposées par un régime sans gluten renforcent le caractère coercitif de l'alimentation, ce qui réduit l'observance diététique des patients atteints des deux affections. De plus, le caractère asymptomatique de la maladie cœliaque chez certains patients renforce encore cette mauvaise adhésion diététique. Si le patient refuse une alimentation appropriée, il faudra surveiller le taux de fer, d'acide folique et de vitamines liposolubles afin d'éviter tout déficit. Le risque de déminéralisation osseuse étant important, par diminution de l'absorption intestinale du calcium et des précurseurs de la vita-

mine D, une ostéodensitométrie sera réalisée régulièrement. Enfin, une prise en charge psychologique peut s'avérer utile chez ce type de patient compte tenu des contraintes thérapeutiques liées à ces deux affections.

## CONCLUSIONS

La prévalence de la maladie cœliaque est plus importante chez le patient diabétique de type 1 que dans la population générale. Compte tenu du caractère parfois asymptomatique de la maladie cœliaque, un dépistage systématique, par le dosage des IgA anti-transglutaminase, doit être proposé chez les patients diabétiques de type 1. Chez les sujets cumulant les deux affections, une prise en charge précoce par un régime dépourvu de gluten améliore l'état général, réduit le risque de complications à long terme non seulement de la maladie cœliaque, mais peut-être également des complications du diabète grâce à une meilleure équilibration métabolique

## BIBLIOGRAPHIE

- Auricchio R, Paparo F, Maglio M, et al.— In Vitro deranged intestinal immune response to gliadin in type 1 diabetes. *Diabetes*, 2004, **53**, 1680-1683.
- Pococco M, Vutura A.— Coeliac disease and insulin-dependent diabetes mellitus : a causal association ? *Acta Paediatrica*, 1995, **84**, 1432-1433.
- Malaisse WJ.— Le Diabète de type 1 : une entéropathie? *Bull Mem Acad R Med Belg*, 2003, **158**, 199-205.
- Rewers M, Liu E, Simmons J.— Celiac disease associated with type 1 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin NA*, 2004, **33**, 197-214.
- Lefèbvre P.— Le diabète hier, aujourd'hui et demain. *Rev Med Liege*, 2005, **60**, 273-277.
- Geenen V, Brilot F, Louis C, et al.— Nouvelles données sur la pathogénie du diabète de type 1. *Rev Med Liege*, 2005, **60**, 291-296.
- Peters U.— Causes of death in patients with coeliac disease in a population-based Swedish cohort. *Arch Intern Med*, 2003, **163**, 1556-1572.
- Buysschaert M, Tomasi JP, Hermans MP.— Prospective screening for biopsy proven coeliac disease, autoimmunity and malabsorption markers in Belgian subjects with type 1 diabetes. *Diabetic Med*, 2005, **22**, 889-892.
- Cerutti F, Bruno G, Chiarelli F.— Younger age at onset and sex predict celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2004, **27**, 1294-1298.
- Duggan JM.— Coeliac disease : the great imitator. *MJA*, 2004, **180**, 524-525.
- Buysschaert M.— Coeliac disease in patients with type 1 diabetes mellitus and auto-immune thyroid disorders. *Acta Gastroenterol Belg*, 2003, **66**, 237-240.
- Kaspers S, Kordonouri O, Schober E.— Anthropometry, metabolic control, and thyroid autoimmunity in type 1 diabetes with coeliac disease : a multicenter survey. *J Pediatr*, 2004, **145**, 790-795.
- De Block CEM, De Leeuw IH, Vertommen JJF.— Beta-cell, thyroid, gastric, adrenal and coeliac autoimmunity and HLA-DQ types in type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol*, 2001, **126**, 236-241.
- Nielsen C, Hansen D, Husby S, et al.— No allelic variation in genes with high gliadin homology in patients with celiac disease and type 1 diabetes. *Immunogenetics*, 2004, **56**, 375-378.
- Saukkonen T, Ilonen J, Akerblom HK, Savilahti E.— Prevalence of celiac disease in siblings of patients with type 1 diabetes is related to the prevalence of DQB1\*02 allele. *Diabetologia*, 2001, **44**, 1051-1053.
- Thivolet C, Levy E, Chatelain PG, et al.— The temporal relationship between the onset of type 1 diabetes and celiac disease: A study based on immunoglobulin anti-trans-glutaminase screening. *Pediatrics*, 2004, **113**, 418-422.
- Prazny M, Skrha J, Limanova Z.— Screening for associated autoimmunity in type 1 diabetes mellitus with respect to diabetes control. *Physiol Res*, 2005, **54**, 41-48.
- Cornelius C, Fergus S.— Insulin-dependent diabetes mellitus and coeliac disease. *Lancet*, 1997, **349**, 1096-1097.
- Di Mario U, Anastasi E, Mariani P.— Diabetes-related autoantibodies do appear in children with celiac disease. *Acta Paediatrica*, 1992, **81**, 593-597.
- Saadah OI, Zacharin M, O'Callaghan A, et al.— Effect of gluten-free diet and adherence on growth and diabetic control in diabetics with celiac disease. *Arch Dis Child*, 2004, **89**, 871-876.
- Iafusco D, Rea F, Chiarelli F, et al.— Effect of gluten free diet on the metabolic control of type 1 diabetes in patients with diabetes and celiac disease. *Diabetes Care*, 2000, **23**, 712-713.
- Amin R, Murphy N, Edge J.— A longitudinal study of the effects of a gluten free diet on glycemic control and weight gain in subjects with type 1 diabetes and celiac disease. *Diabetes Care*, 2002, **25**, 1117-1122.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A.J. Scheen, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Sart Tilman, B-4000 Liège, Belgique.