

# L'OBÉSITÉ : un modèle d'interactions complexes entre génétique et environnement

N. PAQUOT (1), J. DE FLINES (2), M. RORIVE (2)

**RESUME :** L'obésité résulte d'une combinaison entre une prédisposition génétique et des facteurs environnementaux, tels qu'une plus grande sédentarité et une alimentation à forte teneur calorique, créant un environnement dit «obésogène». La mise en évidence des facteurs génétiques de prédisposition reste difficile, même si les progrès ont été nombreux au cours des dernières années. A côté de cas d'obésité monogénique rarissime, on rencontre le plus fréquemment des formes d'obésité commune, polygénique, au sein de laquelle les facteurs génétiques contribueraient entre 40 et 70 % à la variation interindividuelle. Les études d'association pangénomique ont permis de mettre en évidence de nombreux polymorphismes de gènes en rapport avec le poids corporel. L'obésité commune résulte de l'interaction de nombreux polymorphismes de gènes au niveau de différentes régions géniques avec des facteurs d'environnement. La valeur prédictive de ces polymorphismes demeure cependant faible. Enfin, l'influence des facteurs de l'environnement sur la prédisposition à la prise de poids s'explique par des facteurs épigénétiques. Des déséquilibres alimentaires survenant à des moments clés du développement du fœtus déterminent la programmation fœtale, en modulant l'expression de gènes via, par exemple, des processus de méthylation de l'ADN ou des histones, ce qui peut influencer l'état de santé à long terme et la survenue de différentes affections, telle l'obésité.

**MOTS-CLÉS :** *Etude d'association pangénomique - Indice de masse corporelle - Epigénétique*

**OBESITY : A MODEL OF COMPLEX INTERACTIONS  
BETWEEN GENETICS AND ENVIRONMENT**

**SUMMARY :** Obesity is explained by the joint actions of genetic susceptibility and environmental factors, such as a westernized lifestyle (sedentary lifestyle, calorie-dense foods), inducing an obesogenic environment. The search for obesity susceptibility genes remains complex, despite recent advances made in the obesity genetics field. Except very rare monogenic type obesity, common obesity is thought to be polygenic and the genetic contribution to interindividual variation in common obesity has been estimated at 40-70 %. The genome-wide association studies have led to identify numerous genetic loci associated with body mass index and obesity risk. However, the predictive value of these loci to the obesity risk at the population level remains low. Finally, the influence of environmental factors on genetic susceptibility to weight gain is also related to epigenetic factors. Nutritional unbalance during fetal development may change the intrauterine environment and lead to altered gene expression (fetal programming) with alterations in DNA or histone methylation resulting in an increased susceptibility to chronic disease in adulthood, such as obesity.

**KEYWORDS :** *Body mass index - Genome-wide association studies - Epigenetics*

## INTRODUCTION

L'obésité a pris des proportions épidémiques dans de nombreux pays, et la Belgique ne fait pas exception. Ainsi, la dernière enquête de santé menée par l'Institut de Santé Publique en 2008 indique que quasi la moitié de la population adulte présente un indice de masse corporelle (IMC) de 25 kg/m<sup>2</sup> ou plus (54 % des hommes et 40 % des femmes) et 14 % des sujets rentrent dans les critères d'obésité (IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>). De plus, 18 % des jeunes âgés de 2 à 17 ans souffrent de surpoids. Dans le groupe d'âge entre 5 et 9 ans, il s'agit même de 22 % des enfants, avec une prévalence de l'obésité plus forte chez les jeunes provenant de milieux socio-économiques défavorisés. L'obésité constitue un problème majeur de santé publique car elle favorise la survenue d'autres affections comme l'hy-

pertension, l'hypercholestérolémie, les maladies cardio-vasculaires, le diabète de type 2 ou encore certains cancers.

Si un individu est en surpoids ou obèse, cela implique nécessairement que cette personne a traversé une période relativement prolongée où l'apport énergétique a été supérieur à la dépense énergétique. En première analyse, la physiopathologie de l'obésité peut donc apparaître simple mais, au contraire, celle-ci demeure complexe et résulte de l'interaction entre facteurs environnementaux et facteurs de susceptibilité génétique. En effet, notre mode de vie «occidental» (nourriture abondante, dense énergétiquement, facilement accessible, couplée à une sédentarité croissante) explique, en bonne partie, l'importante prévalence actuelle de l'obésité. Néanmoins, dans cet environnement dit «obésogène», tout le monde ne devient pas obèse. Cette variation interindividuelle suggère que la sensibilité à l'obésité pourrait en partie être liée à des influences génétiques. En effet, il est probable que notre héritage génétique est celui d'un génotype dit d'épargne ou économe. Une des principales menaces pour l'espèce humaine pendant des milliers d'années a été constituée

(1) Professeur de Clinique, Agrégé, Chef de Service Associé, (2) Chef de Clinique, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, Département de Médecine, CHU de Liège.

par la famine. Dans ce contexte, les gènes permettant de résister le mieux à ces conditions ont été sélectionnés; de façon très schématique, ce sont les gènes qui favorisent une épargne énergétique et métabolique, permettant d'assurer une disponibilité en glucose pour les organes qui en ont un besoin vital, tel le cerveau. La résistance à l'insuline, hautement prévalente et problématique aujourd'hui, apparaît dans des conditions de disette plutôt favorable à la survie. Actuellement, face à la pléthore alimentaire que nous connaissons, ce génotype d'épargne n'est plus bénéfique mais, au contraire, favoriserait le développement de l'obésité et de différentes anomalies métaboliques telles que l'intolérance au glucose ou le diabète de type 2 (1). Dans cette revue, nous envisagerons successivement le rôle propre de la génétique et de l'environnement dans le développement de l'obésité, les interactions environnement - obésité, ainsi que quelques perspectives découlant des découvertes récentes dans ce domaine.

## RÔLE DE LA GÉNÉTIQUE

Différents arguments plaident pour un rôle important de la génétique dans la physiopathologie de l'obésité et, de manière plus générale, dans le contrôle du poids corporel. On peut citer les études familiales (analyse de ségrégation) qui démontrent la concentration de cas d'obésité dans une même famille. Ou encore celles menées chez des jumeaux qui montrent qu'un taux élevé de concordance, en ce qui a trait à la masse corporelle, est observé chez les jumeaux monozygotes. Par exemple, lorsque des jumeaux vrais (ayant donc le même patrimoine génétique) sont soumis à une suralimentation identique (1000 Kcal/j pendant 100 jours), on observe une prise de poids très variable entre les différents sujets (entre 5 et 12 kg de prise de poids); par contre il existe une excellente concordance dans la prise de poids au sein d'une même paire de jumeaux ( $\pm 2$  kg) (2). Une étude scandinave sur des enfants adoptés publiée par Stunkard et al. en 1986 (3) constitue un autre argument remarquable en faveur du rôle de la génétique dans le contrôle du poids corporel. Brièvement, il s'agissait d'enfants adoptés dès leur naissance, n'ayant, dès lors, jamais vécu avec leurs parents biologiques, et qui ont pu être étudiés au niveau de leurs caractères anthropométriques (poids, taille, IMC) alors qu'ils avaient atteint l'âge adulte. Les résultats de cette étude montrent que le poids de ces sujets à l'âge adulte est en forte corrélation avec celui de leurs parents biologiques (avec lesquels ils n'ont pourtant jamais vécu), mais pas

avec celui de leurs parents adoptifs, démontrant le rôle important de la génétique. De manière générale, on estime que 40 à 70% de la variation interindividuelle de l'IMC est liée aux différences génétiques entre les individus. Cependant, même si les preuves d'une forte influence de la génétique sont nombreuses, la mise en évidence des facteurs génétiques impliqués dans une maladie multifactorielle telle que l'obésité reste difficile.

De manière pratique, la contribution de la génétique à l'obésité peut être schématisée de la façon suivante:

1) *Des formes d'obésité (très) rares où le gène en cause a une influence déterminante ou importante.*

Dans ces formes, l'influence de l'environnement est le plus souvent faible, voire négligeable. C'est le cas, par exemple, des obésités monogéniques avec anomalies génétiques affectant des facteurs clés de la régulation du poids corporel. Par exemple, les mutations du gène de la leptine ou de son récepteur aboutissent à des obésités rares et extrêmes (4). Seules quelques familles porteuses de ces mutations ont été rapportées. On observe, dans ce cas, une obésité précoce et sévère avec des anomalies endocriniennes associées. À côté de ces situations rares d'obésité monogénique, on peut observer d'autres formes d'obésité où les mutations portent également sur un seul gène, mais dont l'expression dépend plus fortement des facteurs de l'environnement. C'est, par exemple, le cas de mutations qui concernent le récepteur de type 4 aux mélanocortines (MC4R). Ce récepteur est exprimé principalement au niveau de l'hypothalamus et semble jouer un rôle important dans le contrôle de l'homéostasie pondérale, même si ceci est bien moins établi dans l'espèce humaine que chez l'animal (5). Chez l'homme, plus de 90 mutations différentes ont été décrites chez des enfants et des adultes obèses et la fréquence de ces mutations est estimée entre 0,5 et 2 % dans les obésités modérées et pourrait atteindre 4 % dans les formes sévères d'obésité (6). Dans les familles présentant une mutation, l'obésité est à début précoce, mais la pénétrance de la maladie est incomplète et l'expression variable, ce qui suggère un rôle non négligeable de l'environnement. Ce type d'obésité se situe entre les formes exceptionnelles d'obésité monogénique à pénétrance complète et les formes polygéniques d'obésité commune.

2) *Des formes d'obésité à hérédité polygénique*

L'obésité commune – c'est-à-dire celle la plus fréquemment rencontrée – est considérée comme

étant une maladie polygénique. Elle résulte de l'interaction entre plusieurs gènes de prédisposition entre eux et des facteurs environnementaux (alimentation inadaptée, activité physique faible, facteurs psychologiques). A ce jour, un grand nombre de gènes et de polymorphismes ont été testés. Les chercheurs ont appliqué deux stratégies : tout d'abord, celle du gène candidat, puis ensuite, celle dite "pangénomique"

#### ÉTUDES DE GÈNES CANDIDATS

C'est la première méthode qui a été appliquée dans l'étude de la génétique de l'obésité. Elle consiste à étudier des gènes potentiellement impliqués dans la physiopathologie de la maladie. Des centaines de gènes candidats de l'obésité ont été proposés et étudiés au cours de ces 15 dernières années, mais à peine quelques-uns peuvent être impliqués comme ayant un rôle potentiel au sein de la population générale (7).

#### ÉTUDES PANGÉNOMIQUES

Dans ces études, le génome complet de grandes populations est étudié dans l'espoir de trouver de nouveaux gènes associés à l'obésité. Les études d'association pangénomique publiées depuis 2005 ont mis en évidence plus de 1.400 variants géniques pour plus de 250 affections. Dans le domaine de l'obésité, la méthode d'association pangénomique a permis de mettre en évidence plusieurs régions géniques associées à des paramètres liés à l'obésité. Par exemple, un variant commun du gène FTO (pour Fat Mass and Obesity associated) a été mis en évidence (8). Les porteurs homozygotes (environ 16 % de la population adulte) ont un poids d'environ 3 kg plus élevé et un risque accru d'obésité de 1,7 fois, en comparaison à la population non porteuse de l'allèle. D'autres études d'association pangénomique ont identifié une nouvelle région associée à l'IMC, région proche du gène MC4R (récepteur de la mélanocortine 4) (9). Finalement, les études d'association pangénomique ont, jusqu'à présent, identifié 32 régions géniques associées de façon convaincante à l'IMC. La signification exacte de ces nouvelles découvertes génétiques reste, le plus souvent, à établir. Par exemple, ces 32 régions géniques ont été mises en évidence chez l'adulte et il n'est pas encore établi si celles-ci peuvent aussi influencer le poids corporel des enfants. De manière intéressante, il a également été montré qu'une activité physique régulière permettait de réduire de 30 % l'effet du variant FTO sur le poids corporel, démontrant ainsi que, même chez des sujets avec prédisposition génétique à l'obésité, ceux-ci conservaient

un certain contrôle sur leur poids corporel via un mode de vie sain (10).

Enfin, même si ces gènes ne semblent pas jouer un rôle déterminant dans le développement de l'obésité, certains variants géniques peuvent être associés à différents phénotypes d'obésité, comme la précocité, les complications associées (en particulier métaboliques), les caractéristiques du comportement alimentaire ou encore, la corpulence en relation avec le degré d'activité physique (11).

#### RÔLE DE L'ENVIRONNEMENT

A côté de la génétique, le rôle de l'environnement dans le développement de l'obésité et dans l'augmentation de sa prévalence actuelle ne fait pas de doute. Au cours des dernières décennies, dans les populations occidentalisées, un accroissement de l'apport calorique a été enregistré et demeure, concomitamment à la réduction de l'activité physique, le premier responsable expliquant le développement de l'obésité (12). Les innovations technologiques et des facteurs sociodémographiques y contribuent.

Au niveau technologique, des facteurs tels que la diminution des prix de certaines denrées alimentaires et l'accessibilité accrue sont des éléments à prendre en considération, de même que la présence continue du marketing pour des aliments pauvres sur le plan nutritionnel, mais à contenu énergétique dense. L'apport en lipides a également nettement augmenté (graisses saturées et trans) au cours de la période récente, favorisant un apport calorique accru (haute teneur énergétique, caractère savoureux). Concernant les glucides, on observe une diminution globale de la consommation, qui est passée de plus de 50 % de l'apport calorique de l'apport journalier à moins de 40 % en moins d'un siècle. Au sein des glucides, c'est la consommation des formes complexes qui a particulièrement diminué, alors que la consommation des sucres raffinés (mono- et disaccharides) ajoutés, souvent associée à un apport de lipides, a considérablement augmenté (12).

Des facteurs sociodémographiques (urbanisation, activité professionnelle des femmes, familles monoparentales, travail posté) favorisent également une consommation alimentaire différente, avec la disparition du rituel du repas (que ce soit au travail ou à la maison), privilégiant le grignotage, les repas rapides et demandant moins de préparation, réduisant généralement l'apport en fruits et légumes au profit d'aliments à plus forte teneur calorique.

A côté de cela, une nette réduction de l'activité physique, en partie liée à un mode de vie urbain et plus sédentaire et à une intensification du temps passé devant un écran de télévision ou un ordinateur, contribue également de façon déterminante à l'augmentation de l'obésité. C'est particulièrement le cas chez les enfants et les adolescents (13).

#### INTERACTIONS GÉNÉTIQUE - ENVIRONNEMENT

Comme nous l'avons déjà souligné ci-dessus, les interactions entre la génétique et l'environnement – le mode de vie – sont déterminantes pour expliquer l'importante prévalence actuelle de l'obésité. Les études menées chez des populations migrantes ont fourni de nombreux arguments à ce niveau. Un des exemples le plus souvent cité est celui des indiens Pima, population fortement prédisposée à développer un excès de poids et un diabète de type 2. Lorsqu'ils vivent de manière traditionnelle dans les montagnes mexicaines, avec une alimentation restreinte au niveau énergétique et une dépense énergétique élevée, seul 13 % des sujets sont obèses comparé aux 69 % d'obèses observés chez les Pima d'Arizona vivant aux USA dans un environnement «obésogène» (14). Chez ces derniers, leur apport calorique sous forme de lipides était accru à plus de 40 %, tandis que leur activité physique était réduite de près de 50 %. Ces observations démontrent bien qu'en dépit d'une prédisposition génétique identique à l'obésité, le mode de vie conduit à un poids corporel très différent. Des observations similaires ont été rapportées pour d'autres populations migrantes, en particulier des Japonais ayant émigré aux USA.

En outre, l'étude de l'influence des facteurs environnementaux sur la prédisposition à la prise de poids a mis récemment en lumière le rôle de facteurs épigénétiques. L'épigénétique peut être définie comme "l'étude des modifications de l'expression des gènes qui sont transmissibles lors de la mitose et/ou méiose, mais ne découlant de modifications dans la séquence de l'ADN" (voir article sur cette thématique dans ce numéro) (15, 16). Tous nos tissus contiennent en effet les mêmes 30.000 gènes et pourtant, dans un tissu donné et à un stade donné, tous ne s'expriment pas : un "code épigénétique" permet à certains gènes d'être actifs (plus ou moins), alors que d'autres restent silencieux, de manière transitoire ou permanente. Ces modifications épigénétiques - associant une méthylation de l'ADN et des modifications des histones – assurent, par un remodelage adéquat de la chromatine, la modulation de l'expression des

gènes. L'épigénomique nutritionnelle ou nutrigrénomique est une discipline en plein essor et étudie l'impact de l'alimentation – en particulier des régimes alimentaires déséquilibrés – sur les processus épigénétiques de programmation au cours de la vie et entre les générations, puisqu'on estime que certaines de ces modulations épigénétiques sont transmissibles entre les générations. L'environnement nutritionnel du fœtus et celui du nouveau-né dans la période postnatale précoce pourraient, dès lors, déterminer des perturbations ultérieures, en particulier métaboliques (hypothèse dite de Barker, épidémiologiste anglais qui l'a mentionnée initialement). Ces mécanismes seraient impliqués dans les déterminants précoces de l'obésité ou "programmation foetale" en réponse aux facteurs de l'environnement (17). Bien démontré chez l'animal, ce concept de programmation semble également opérant dans l'espèce humaine où des enquêtes épidémiologiques ont montré que des situations nutritionnelles particulières (de carences ou d'excès) pouvaient influencer à long terme la santé de l'individu et favoriser la survenue de différentes pathologies (obésité, syndrome métabolique, diabète de type 2) (16,18). Ainsi, le fœtus exposé à une malnutrition maternelle pendant des périodes critiques du développement serait "reprogrammé" vers un phénotype d'épargne ("thrifty phenotype") qui, lui-même, engendrerait un risque accru d'obésité et de maladies métaboliques à l'âge adulte.

#### PERSPECTIVES

L'étude du rôle de la génétique dans l'obésité commune n'en est qu'à ses débuts. Actuellement, en dépit de plus de 50 régions géniques mises en évidence en rapport avec l'obésité, la valeur prédictive des polymorphismes ou variants au niveau de ces régions reste minime. Néanmoins, il ne fait pas de doute que la mise en évidence de ces variants ou des combinaisons de ceux-ci va grandement progresser au cours des prochaines années, permettant la réalisation d'études d'interaction «gènes–environnement» prospectives et/ou interventionnelles ou encore d'études de pharmacogénomiques évaluant la réponse au traitement. A l'heure actuelle, il n'existe pas d'approches thérapeutiques ciblées obtenues à partir des nouvelles données de la génétique, et seule une action sur l'environnement est proposée. Enfin, on pourrait également envisager un dépistage génétique à plus large échelle, ainsi que du conseil génétique (génétique prédictive) chez des sujets à risque d'obésité confrontés à un environnement «obésogène». Un tel dépistage génétique ne pourrait toutefois être réalisé

que dans un cadre éthique bien établi, afin que ces données ne puissent être utilisées à des fins nuisibles pour le sujet, en particulier discriminatoires.

En l'état actuel, c'est surtout sur l'environnement que tous les efforts doivent porter en termes de santé publique. Il convient de sensibiliser les acteurs de santé de première ligne et le grand public sur l'importance d'une bonne hygiène de vie, combinant une alimentation saine équilibrée et la pratique d'une activité physique régulière, tout au long de la vie. Des mesures simples devraient permettre d'enrayer la progression de l'épidémie d'obésité et de ses complications multiples, dont le diabète de type 2 (19). Les efforts doivent notamment cibler les personnes qui ont des facteurs de risque, en particulier génétiques révélés par une histoire familiale d'obésité et/ou de diabète de type 2. Malgré l'impact croissant de l'obésité sur la santé publique, la prise en charge au quotidien continue à poser de multiples problèmes. Le projet pilote INTERREG-4 (transfrontalier : Wallonie – Luxembourg – Lorraine), dénommé EDUDORA<sup>2</sup> («EDUcation thérapeutique et préventive face au Diabète et à l'Obésité à Risque chez l'Adulte et l'Adolescent»), a pour but de faire un état des lieux, de circonscrire les manquements et de proposer des solutions pratiques centrées sur l'éducation thérapeutique dans ce domaine (20).

## CONCLUSION

Même si les facteurs de l'environnement – en particulier la sédentarité croissante et les modifications récentes du mode alimentaire – restent prépondérants, le rôle de la génétique dans le développement de l'obésité a été bien établi au cours de ces dernières années. Les études d'association pangénomiques ont permis de mettre en évidence un grand nombre de variants génétiques en rapport avec l'IMC, mais aussi d'autres paramètres liés à l'obésité. En dehors de cas d'obésité monogénique rarissime, l'obésité commune apparaît comme la conséquence de l'influence de facteurs génétiques de prédisposition confrontés à un environnement dit «obésogène». Une meilleure connaissance de ces facteurs de prédisposition génétique pourrait permettre, à terme, de mieux identifier la population à risque de développer une obésité, ainsi que de disposer de cibles thérapeutiques mieux adaptées.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Eaton SB, Konner M, Shostak M.— Stone agers in the fast lane : chronic degenerative diseases in evolutionary perspective. *Am J Med*, 1988, **84**, 739-749.

2. Bouchard C, Tremblay A, Despres JP, et al.— The response to longterm overfeeding in identical twins. *N Engl J Med*, 1990, **322**, 1477-1482.
3. Stunkard AJ, Sorensen TI, Hanis C, et al.— An adoption study of human obesity. *N Engl J Med*, 1986, **314**, 193-198.
4. Montague CT, Farooqi IS, Wittehead JP, et al.— Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature*, 1997, **387**, 903-908.
5. Cone RD.— Anatomy and regulation of the central melanocortin system. *Nat Neurosci*, 2005, **8**, 751-758.
6. Dubern B, Clement K, Pelloux V, et al.— Mutational analysis of melanocortin-4 receptor, agouti-related protein, and alpha-melanocyte-stimulating hormones genes in severely obese children. *J Pediatr*, 2001, **139**, 204-209.
7. Loos RJ.— Recent progress in the genetics of common obesity. *Br J Clin Pharmacol*, 2009, **68**, 811-829.
8. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, et al.— A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*, 2007, **316**, 889-894.
9. Loos RJ, Lindgren CM, Li S, et al.— Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nat Genet*, 2008, **40**, 768-775.
10. Kilpeläinen TO, Qi L, Brage S, et al.— Physical activity attenuates the influence of FTO variants on obesity risk: a meta-analysis of 218,166 adults and children. *PLoS Med*, 2011, **8**, e1001116.
11. Dubern B.— Contributions respectives de la génétique et de l'environnement dans la genèse de l'obésité infantile. *Méd Théor Péd*, 2007, **10**, 351-359.
12. Bleich S, Cutler D, Murray C, Adams A.— Why is the developed world obese ? *Ann Rev Public Health*, 2008, **29**, 273-295.
13. Rennie KL, Livingstone MB, Wells JC, et al.— Association of physical activity with body-composition indexes in children age 6-8 y at varied risk of obesity. *Am J Clin Nutr*, 2005, **82**, 13-20.
14. Esparza J, Fox C, Harper IT, et al.— Daily energy expenditure in Mexican and USA Pima Indians : low physical activity as a possible cause of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2000, **24**, 55-59.
15. Wolffe AP, Matzke MA.— Epigenetics : regulation through repression. *Science*, 1999, **286**, 481-486.
16. Scheen AJ, Junien C.— Epigénétique, interface entre environnement et gènes : rôle dans les maladies complexes. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 250-257.
17. Prentice AM, Moore SE.— Early programming of adult diseases in resource poor countries. *Arch Dis Child*, 2005, **90**, 429-432.
18. Slomko H, Heo HJ, Einstein FH.— Minireview : Epigenetics of obesity and diabetes in humans. *Endocrinology*, 2012, **153**, 1025-1030.
19. Scheen AJ, Paquot N.— Le diabète de type 2 : voyage au cœur d'une maladie complexe. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 326-331.
20. Scheen AJ, Bourguignon JP, Guillaume M.— L'éducation thérapeutique : une solution pour vaincre l'inertie clinique et le défaut d'observance. *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 250-255.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. N. Paquot, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies Métaboliques, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.