

## FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA AVRIL 2018

**INTRO:** Ce mois-ci dans les Folia

### ARTICLES

#### Vaccination contre le papillomavirus humain (HPV): avis révisé du Conseil Supérieur de la Santé (CSS)

Désormais, le CSS recommande également la vaccination systématique des garçons de 9 à 14 ans contre le HPV (auparavant limitée aux filles). Le plus grand bénéfice en termes de santé de la vaccination contre le HPV reste à prévoir chez les femmes, notamment par la prévention du cancer du col de l'utérus.

#### Vaccination contre la varicelle: avis révisé du Conseil Supérieur de la Santé (CSS)

Le CSS ne recommande pas la vaccination systématique des enfants contre la varicelle. La vaccination est utile dans des situations spécifiques, afin de protéger les groupes à risque chez qui la varicelle peut connaître une évolution très sévère.

#### Vaccination contre l'herpès zoster (zona): discussion sur l'avis du Conseil Supérieur de la Santé (CSS)

Le CSS ne recommande pas la vaccination systématique contre l'herpès zoster chez l'adulte, mais admet que la vaccination peut être envisagée à l'échelle individuelle. Il est toutefois difficile, à l'heure actuelle, de définir un groupe cible pour lequel la vaccination mériterait d'être activement encouragée.

### BON À SAVOIR

#### Top 25 des médicaments dans les dépenses en soins ambulatoires de l'INAMI en 2016

#### Campagne d'information 2018 sur le risque nucléaire: distribution de comprimés d'iode

Cet article fait référence à quelques sources d'information utiles sur l'administration de doses élevées d'iodure de potassium en cas d'accident nucléaire : des informations sur les groupes cibles prioritairement concernés par la prise d'iodure de potassium, ainsi que des informations pratiques pour commander, stocker, délivrer et enregistrer les comprimés d'iodure de potassium. Le CBIP rappelle spécifiquement les aspects suivants concernant l'utilisation d'iodure de potassium à doses élevées : (1) l'âge, et (2) le risque de réactions allergiques.

#### Le Répertoire édition 2018

### INFORMATIONS RÉCENTES: mars 2018

#### Nouveautés en médecine spécialisée

- guselkumab
- ocrélizumab

#### Nouveautés en oncologie

- atézolizumab

#### Suppressions

- préparation d'acide acétylsalicylique non gastro-résistante en prévention cardio-vasculaire
- paracétamol à libération modifiée
- clodronate comprimés
- carbonate de lithium comprimés à 250 et 500 mg
- daclizumab

#### Autres modifications

- aprotinine

## **PHARMACOVIGILANCE**

Crampes musculaires: la quinine toujours à déconseiller, le magnésium n'est pas à recommander

## Ce mois-ci dans les Folia

Contrairement à ce que l'on pourrait penser, il est difficile de trouver des informations nuancées sur la vaccination, qui en évaluent correctement les risques et les bénéfices et exposent suffisamment les facteurs encore inconnus. Certains estiment que les mesures préventives telles que les vaccinations constituent une menace pour leur liberté, et qu'elles sont souvent dictées par des préoccupations d'ordre économique ou autre. D'autres soulignent que de telles mesures bénéficient à la santé publique, et qu'il ne faut pas semer le doute en divulguant certaines incertitudes. Bien évidemment, la vérité se trouve quelque part entre les deux, mais il n'est pas aisé de collecter les données pouvant aider à positionner les vaccinations, ni de leur accorder le poids approprié dans l'évaluation finale de la vaccination. C'est pourquoi la rédaction du CBIP s'efforce, dans ses publications en matière de vaccinations, de fournir et de décrire autant d'éléments que possible, afin de permettre au lecteur de se créer une opinion fondée. Le présent numéro des Folia aborde ainsi plusieurs vaccinations, en donnant d'un côté le point de vue du Conseil Supérieur de la Santé, et de l'autre, un certain nombre de remarques complémentaires.

Tant les mesures préventives que les traitements curatifs sont influencés notamment par des préoccupations d'ordre économique. A ce titre, le présent numéro propose quelques réflexions concernant le top 25 annuel des dépenses de l'INAMI pour les médicaments du secteur ambulatoire.

## Vaccination contre le papillomavirus humain (HPV): avis révisé du Conseil Supérieur de la Santé (CSS)

Le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) a publié un avis révisé sur la vaccination contre le papillomavirus humain (HPV).<sup>1</sup> Le CSS recommande de ne pas limiter la vaccination contre les HPV à la prévention des cancers du col de l'utérus, mais de l'élargir à la prévention d'autres cancers plus rares liés aux HPV et des verrues génitales. C'est pourquoi le CSS recommande désormais aussi la vaccination systématique des garçons entre 9 et 14 ans (auparavant, seules les filles étaient concernées). Selon l'avis du CSS, chez les jeunes femmes et hommes (de 15 à 26 ans), la vaccination peut être proposée sur base individuelle, un groupe cible important étant les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH).

**Commentaire du CBIP.** Le plus grand bénéfice pour la santé de la vaccination contre le HPV est à prévoir chez les femmes, à savoir dans la prévention du cancer du col de l'utérus. Le bénéfice supplémentaire pour la santé obtenu en élargissant la vaccination à la prévention d'autres cancers et des verrues génitales, et en élargissant la vaccination généralisée aux garçons, devra être évalué notamment en fonction des coûts du vaccin et des frais d'organisation. Le KCE conduit actuellement une étude pour évaluer le bénéfice réel lié à la vaccination des garçons contre le HPV.

Le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) a publié, en septembre 2017, un avis révisé sur la vaccination contre les infections causées par le papillomavirus humain (HPV) (CSS 9181).<sup>1</sup> En Belgique, trois vaccins recombinants contre le HPV sont disponibles: Cervarix® (protéines L1 de type 16 et 18), Gardasil® (protéines L1 de type 6, 11, 16 et 18) et Gardasil 9® (protéines L1 de type 6, 11, 16 et 18, 31, 33, 45, 52 et 58). La vaccination contre le HPV des filles de 10 à 14 ans fait actuellement partie du calendrier vaccinal de base du CSS (deux doses) et le Cervarix® est mis à disposition gratuitement par les Communautés pour ce groupe cible. Les trois vaccins sont partiellement remboursés pour les filles qui ont au moins 12 ans, mais pas encore 19, au moment de la première administration (situation au 01/01/18).

### Les recommandations du CSS

- Le CSS recommande de ne pas limiter la vaccination contre le HPV à la prévention des cancers du col de l'utérus, mais de l'élargir à la prévention d'autres cancers, beaucoup plus rares, qui peuvent être dus à une infection à HPV, ainsi qu'à la prévention de verrues génitales, et ceci chez les filles et les garçons. Dans la prévention du cancer du col de l'utérus, des tests de dépistage réguliers (frottis cervical) restent nécessaires, tant chez les femmes vaccinées que chez les femmes non vaccinées.
- Outre la vaccination systématique des filles de 9 à 14 ans, le CSS recommande désormais également la vaccination systématique des garçons de 9 à 14 ans. Un schéma vaccinal en deux doses est recommandé.
- Chez les jeunes femmes et hommes (15-26 ans), la vaccination contre le HPV peut être proposée à titre individuel, les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH) étant considérés comme un groupe cible important. Le plus grand bénéfice est à prévoir lorsque la personne n'est pas encore sexuellement active. Un schéma vaccinal en trois doses est recommandé.
- On peut envisager la vaccination chez les patients transplantés et les patients infectés par le VIH : dans ces groupes, le risque de maladies dues aux HPV est plus élevé que dans la population générale. En cas d'immunodépression, l'efficacité du vaccin peut être influencée négativement. Un schéma vaccinal en trois doses est recommandé.

### Commentaire du CBIP

- Le plus grand bénéfice pour la santé lié à la vaccination contre le HPV est à prévoir chez les femmes. Les trois vaccins confèrent une protection contre les types de HPV jugés responsables d'environ 75% des cas de cancers du col de l'utérus; le Gardasil 9® confère en outre une protection contre les types de HPV responsables de 15% supplémentaires des cas de cancers du col de l'utérus. Il est admis que la protection dure au moins 10 ans.

- Le bénéfice supplémentaire pour la santé obtenu en élargissant la vaccination à la prévention d'autres cancers, beaucoup plus rares, et de verrues génitales, et en élargissant la vaccination généralisée aux garçons, devra être évalué notamment en fonction des coûts du vaccins et des frais d'organisation, facteurs que l'avis du CSS ne prend pas en compte. Le KCE conduit actuellement une étude pour évaluer le bénéfice réel lié à la vaccination des garçons contre le HPV.

### Sources spécifiques

1 Conseil Supérieur de la Santé. Vaccination contre les infections causées par le papillomavirus humain (SS 9181), juillet 2017, sur <https://www.health.belgium.be/fr/conseil-superieur-de-la-sante> > Domaines > Vaccination > Autres avis publiés

## Vaccination contre la varicelle: avis révisé du Conseil Supérieur de la Santé (CSS)

Le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) a publié en mars 2017 une révision de l'avis sur la vaccination contre la varicelle. Le CSS ne recommande pas une vaccination systématique des enfants, mais considère que l'on peut néanmoins vacciner un enfant à l'échelle individuelle. En revanche, la vaccination est recommandée chez certains groupes à risque, soit pour protéger la personne vaccinée elle-même contre le développement d'une forme sévère de varicelle, soit pour protéger des personnes vulnérables de son entourage.

**Commentaire du CBIP.** La vaccination contre la varicelle est utile dans des situations spécifiques, afin de protéger les groupes à risque chez lesquels la varicelle peut connaître une évolution très sévère (personnes à immunité affaiblie, nouveau-nés, enfants à naître). La varicelle est une maladie infantile bénigne contre laquelle une vaccination systématique ne se justifierait que si l'on disposait de bien plus de données convaincantes, tant en termes de rapport bénéfice/risque qu'en termes de rapport coût-efficacité.

Le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) a publié en mars 2017 un avis révisé sur la vaccination contre la varicelle chez les enfants, les adolescents et les personnes à risque accru (CSS 9212).<sup>1</sup> La vaccination contre la varicelle a également été abordée dans l'avis de 2012 (CSS 8561) intitulé "Vaccination d'enfants et d'adultes immunodéficients et malades chroniques".<sup>2</sup>

En Belgique, trois vaccins sont disponibles pour la vaccination contre la varicelle (tous contenant des virus vivants atténués): Provarivax®, Varilrix® et le vaccin combiné « rougeole-oreillons-rubéole-varicelle » Priorix Tetra® (situation au 01/10/18).

### Les recommandations du CSS

- Le CSS ne recommande **pas la vaccination systématique des enfants contre la varicelle** mais considère que l'on peut toutefois décider de vacciner un enfant **au niveau individuel**. Avant de pouvoir recommander une vaccination systématique, des données plus claires sur la durée exacte de protection (estimée à 10 à 20 ans après 2 doses) et sur l'impact de la vaccination systématique contre la varicelle sur l'incidence de l'herpès zoster (zona) sont nécessaires. Par ailleurs, avant de pouvoir passer à une vaccination systématique contre la varicelle, il faut pouvoir garantir une couverture vaccinale d'au moins 80 % et prévoir un programme de vaccination de rattrapage chez les adolescents non immunisés, afin d'éviter autant que possible que la varicelle se manifeste à un âge plus avancé où l'affection a alors un décours plus sévère. Ceci implique notamment la mise en place de systèmes de surveillance permettant le suivi de la couverture vaccinale et d'éventuels déplacements épidémiologiques (report de la survenue de la varicelle à un âge plus avancé, effet sur l'incidence du zona, infections post-vaccination).
- Le CSS souligne que **la vaccination de certains groupes à risque reste recommandée dans les situations suivantes**.
  - Pour éviter que ne se développe une forme plus sévère de la varicelle à l'âge adulte, la vaccination est recommandée chez les adolescents et les jeunes adultes sans antécédents de varicelle chez qui, en cas d'anamnèse négative ou douteuse, l'absence d'anticorps a été vérifiée.<sup>1</sup> Les adultes plus âgés étant déjà entrés plus fréquemment en contact avec la varicelle, il est moins probable qu'ils ne soient pas immunisés. Par ailleurs, l'anamnèse visant à vérifier si un adulte plus âgé a déjà contracté la varicelle dans le passé (étant enfant) est moins fiable.
  - Pour éviter le développement d'une forme sévère de l'infection suite à une immunosuppression, la vaccination est recommandée chez les enfants, les adolescents et les adultes sans antécédents de varicelle en attente d'un traitement immunosuppresseur ou d'une transplantation d'organes.<sup>2</sup> Et ce sans oublier bien entendu que le vaccin est contre-indiqué chez les patients immunodéprimés.
  - Pour éviter le développement d'une forme sévère de la varicelle chez des personnes vulnérables de leur entourage, la vaccination est recommandée chez<sup>1</sup>:
    - les personnes non immunisées travaillant dans le secteur des soins de santé;
    - toute autre personne non immunisée en contact étroit avec des patients immunodéprimés ou des nouveau-nés;
    - les femmes non immunisées ayant un désir de grossesse, pour conférer une protection contre

- une infection pendant la grossesse et éviter des conséquences sévères pour l'enfant à naître.
- Chez les adolescents et les adultes, une évaluation du taux d'anticorps est recommandée avant de procéder à la vaccination contre la varicelle. En effet, environ 90 % des personnes de plus de 17 ans qui pensent n'avoir jamais eu la varicelle, s'avèrent néanmoins posséder des anticorps.
  - Un schéma en deux doses, respectant un intervalle d'au moins 4 à 6 semaines, est recommandé.
  - Lorsqu'une personne vaccinée développe un rash post-vaccinal, elle doit éviter tout contact avec des patients immunodéprimés.
  - La vaccination contre la varicelle peut encore être utile dans les 3 jours suivant le contact avec la personne infectée.

### Commentaire du CBIP

- La vaccination contre la varicelle est utile dans des situations spécifiques, afin de protéger la personne vaccinée elle-même contre le développement d'une forme sévère de varicelle (vaccination des personnes en attente d'un traitement immunosuppresseur ou d'une transplantation d'organes), ou afin de protéger des personnes vulnérables de son entourage (vaccination des personnes en contact étroit avec des patients immunodéprimés ou avec des nouveau-nés, vaccination des femmes non immunisées ayant un désir de grossesse, afin de protéger l'enfant à naître).
- La varicelle est une maladie infantile bénigne : pour pouvoir recommander une vaccination systématique, il faudrait bien plus de données convaincantes, tant en termes de rapport bénéfice/risque qu'en termes de rapport coût-efficacité.

### Sources spécifiques

- 1 Conseil Supérieur de la Santé. Vaccination des enfants, des adolescents et des personnes à risque contre la varicelle (CSS 9212), mars 2017, sur <https://www.health.belgium.be/fr/conseil-superieur-de-la-sante> > Domaines > Vaccination > Autres avis publiés
- 2 Conseil Supérieur de la Santé "Vaccination d'enfants et d'adultes immunodéficients et malades chroniques (CSS 8561)", CSS 8561, juillet 2012, sur <https://www.health.belgium.be/fr/conseil-superieur-de-la-sante> > Domaines > Vaccination > Autres avis publiés

## Vaccination contre l'herpès zoster (zona): discussion sur l'avis du Conseil Supérieur de la Santé (CSS)

Le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) a publié, en août 2017, un avis concernant la vaccination contre l'herpès zoster (zona).<sup>1</sup> Le CSS ne recommande pas la vaccination systématique contre le zona chez l'adulte, mais affirme que la vaccination "peut être envisagée" à l'échelle individuelle chez les personnes âgées de 65 à 79 ans (ou à partir de l'âge de 50 ans si un traitement immunosuppresseur est prévu).

**Commentaire du CBIP.** La décision de vacciner un patient à titre individuel tiendra compte de l'efficacité modeste, de la durée de protection relativement courte (max. 8 ans) et du coût élevé du vaccin. La charge de morbidité causée par le zona et la névralgie postherpétique est la plus importante chez les personnes âgées de plus de 80 ans mais l'efficacité du vaccin chez ces personnes est mal documentée. Cependant, si l'on vaccine à un âge plus jeune, il est probable que la protection ait disparu au moment où celle-ci s'avère le plus nécessaire.

Le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) a publié un avis concernant la vaccination contre l'herpès zoster (zona) (Avis 9209).<sup>1</sup> En Belgique, un seul vaccin est disponible pour la vaccination contre le zona (Zostavax® ; € 137,40 par dose ; non remboursé ; situation au 01/10/18). Il s'agit d'un vaccin à base de virus vivants atténués.

### Les recommandations du CSS

- Le CSS ne recommande pas la vaccination systématique des adultes contre le zona.
- En revanche, le CSS recommande que la vaccination à l'échelle individuelle soit "envisagée" chez les personnes âgées de 65 à 79 ans, le zona et la névralgie postherpétique devenant de plus en plus invalidants avec l'âge.
- En cas de traitement immunosuppresseur, la vaccination peut être envisagée dès l'âge de 50 ans, mais si possible au moins 4 semaines avant le début du traitement immunosuppresseur. Il convient également de tenir compte du fait que Zostavax® ne peut pas être administré aux personnes présentant une déficience immunitaire primaire ou acquise.
- Les personnes qui présentent une pathologie chronique (p. ex. diabète, insuffisance rénale chronique...) peuvent être vaccinées.
- On ne dispose pas de données concernant l'efficacité du vaccin chez les personnes ayant des antécédents de zona. Le CSS propose donc de ne pas vacciner dans les 3 ans suivant un premier épisode d'herpès zoster.
- Le schéma de vaccination comprend une dose unique de Zostavax®.
- Il n'est pas nécessaire de contrôler si le patient a déjà contracté la varicelle avant l'administration de Zostavax®.

### Commentaire du CBIP

- Le CBIP soutient la recommandation du CSS de ne pas vacciner de manière systématique contre le zona. Le CSS suit ainsi, entre autres, l'avis du Nederlandse Gezondheidsraad<sup>3</sup>. L'Organisation Mondiale de la Santé<sup>2</sup> ne recommandait pas non plus une vaccination de routine, et ce en raison d'un manque de données concernant la charge de morbidité du zona, de la diminution de la protection offerte par le vaccin dans les années qui suivent la vaccination, et de l'incertitude quant au groupe d'âge qui tirerait le meilleur bénéfice d'un programme de vaccination.
- La décision de vacciner un individu particulier doit reposer sur l'évaluation de plusieurs aspects.
  - Dans les premières années suivant la vaccination, le vaccin diminue d'environ la moitié le risque de zona et de névralgie postherpétique chez les personnes âgées de plus de 60 ans, mais vu la faible incidence de la maladie et de ses complications, le bénéfice en chiffres absolus est limité [voir Folia novembre 2014 et Fiche de transparence "Zona"]. Les patients atteints de zona ne développent pas tous une névralgie postherpétique ou ne présentent pas tous une charge de morbidité prononcée ; chez la plupart des patients, la névralgie postherpétique disparaît dans les trois mois.



- On observe une diminution dans le temps de la protection conférée par le vaccin, et des données récentes révèlent une perte de l'effet protecteur après 8 ans [voir Fiche de transparence "Zona"].
- Le risque de zona et la charge de morbidité du zona et la névralgie postherpétique sont les plus importants chez les personnes âgées de plus de 80 ans et chez les personnes immunodéprimées. Dans ces groupes, l'efficacité du vaccin est toutefois mal documentée. Par ailleurs, ce vaccin vivant est contre-indiqué chez les personnes immunodéprimées (voir plus haut).
- **Conclusion.** Compte tenu de l'efficacité modeste du vaccin, de la durée de protection relativement courte et du coût élevé, il est difficile de définir un groupe cible pour lequel la vaccination mériterait d'être encouragée. Alors que le groupe des personnes âgées de plus de 80 ans est le plus invalidé par le zona, l'efficacité du vaccin pour ce groupe est mal documentée, mais si l'on vaccine à un âge plus jeune, il est fort probable que la protection ait disparu au moment où elle s'avère le plus nécessaire. La vaccination préalable à un traitement immunosuppresseur est une piste de réflexion intéressante, mais vu le manque de données concernant l'efficacité et le bénéfice concret en termes de prévention de formes sévères de zona, il est impossible de formuler une recommandation concrète.

## Sources spécifiques

- 1 Avis 9209: Vaccination contre l'herpès zoster virus (zona). Juillet 2017, via <https://www.health.belgium.be/fr/avis-9209-vaccination-contre-lherpes-zoster-virus-zona> (publié le 25/8/17)
- 2 Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen gordelroos. Den Haag: Gezondheidsraad, 2016; publicatienr. 2016/09. Via [https://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/201609vaccinatie\\_tegen\\_gordelroos.pdf](https://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/201609vaccinatie_tegen_gordelroos.pdf)
- 3 Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper. Weekly epidemiological record 2014;25:265-88 (juni 2014), juni 2014, via <http://www.who.int/wer/2014/wer8925/en/>
- 4 Gagliardi AMZ, Andriolo BNG, Torloni MR, Soares BGO. Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 3. Art. No.: CD008858. (doi: 10.1002/14651858.CD008858.pub3.)

Bon à savoir

## Top 25 des médicaments dans les dépenses en soins ambulatoires de l'INAMI en 2016 □

*[Déjà paru dans la rubrique "Bon à savoir" sur notre site Web le 08/02/18]*

L'INAMI a publié récemment son bilan annuel des dépenses pour les médicaments du secteur ambulatoire. Il s'agit du top 25 des dépenses faites par l'INAMI en 2016 pour les médicaments remboursables délivrés en pharmacie publique ; top 25 qui représente 35% du montant total de ces dépenses. Outre ces 25 principes actifs, il en existe 740 autres qui sont remboursés dans le secteur ambulatoire. Les dépenses sont classées par principe actif [voir [www.inami.fgov.be](http://www.inami.fgov.be), cliquer sur "Publications" puis utiliser le terme de recherche "Infospot"].

Cette liste comprend d'un côté des médicaments onéreux qui sont utilisés par un nombre limité de patients, tels que l'adalimumab et l'étanercept, des inhibiteurs du TNF utilisés dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et d'autres maladies immunitaires, et des facteurs de coagulation utilisés chez les patients hémophiles. D'un autre côté, la liste comprend des médicaments moins chers qui sont en revanche utilisés par un nombre nettement plus grand de patients. Parmi ces derniers médicaments, on retrouve quelques "vieux habitués" du top 25 : oméprazole, simvastatine, bisoprolol et amoxicilline + acide clavulanique.

Cette liste fournit beaucoup d'informations intéressantes. Nous approfondissons ci-dessous les données concernant les statines et les anticoagulants oraux directs (AOD).

### Statines

Comme c'était le cas l'année dernière [voir Folia avril 2017], nous retrouvons trois statines dans le top 25 de 2016: la rosuvastatine (2<sup>e</sup> place du top 25), la simvastatine et l'atorvastatine (11<sup>e</sup> et 12<sup>e</sup> place). En 2016, un remboursement a été effectué pour 1.380.463 patients au total, traités avec l'une de ces 3 statines, pour un montant d'environ € 121.300.000, soit environ 13% des dépenses du top 25. La rosuvastatine (Crestor<sup>®</sup> et génériques) a été prescrite, comme en 2015, à 21% des patients traités par statine. Ce produit est trois à quatre fois plus cher que les autres statines et représente plus de la moitié des dépenses faites par l'INAMI pour les statines. La consommation élevée de rosuvastatine est étonnante, vu que les données scientifiques justifient un champ d'application plus réduit de la rosuvastatine [voir Folia juillet 2015].

### AOD

Trois anticoagulants oraux directs (AOD) figurent dans ce top 25. Le dabigatran, disponible depuis 2009, apparaît pour la première fois dans le top 25. Au total, environ 172.400 patients ont été traités en 2016 avec l'un de ces AOD pour un montant de plus de € 117.280.000, ce qui représente environ 12% des dépenses du top 25. Pour un positionnement nuancé des antagonistes de la vitamine K et des AOD, nous vous renvoyons aux Folia de janvier 2017 et de Folia de janvier 2018.

### Commentaire du CBIP

La prescription rationnelle consiste non seulement à choisir des médicaments en s'appuyant sur des études bien validées, mais aussi à tenir compte du prix du médicament: on s'intéressera bien évidemment prioritairement au bénéfice que représente un médicament en termes de santé pour le patient, sans toutefois oublier le prix qu'il représente pour la communauté.

Bon à savoir

## Campagne d'information 2018 sur le risque nucléaire: distribution de comprimés d'iode

*[Déjà paru dans la rubrique "Bon à savoir" sur notre site Web le 06/03/18]*

Le 6 mars 2018, les autorités fédérales lancent une nouvelle campagne d'information sur les risques nucléaires. L'objectif de cette campagne est d'expliquer à la population en quoi consiste ce risque, quelles sont les mesures prises par les autorités pour limiter au maximum ce risque, et ce qu'une personne peut faire pour se protéger autant que possible en cas d'accident nucléaire. Parallèlement, les autorités compétentes ont décidé d'organiser à nouveau la distribution de comprimés d'iode stable (c.-à-d. non radioactif) (65 mg d'iodure de potassium par comprimé) aux groupes les plus sensibles.

En cas d'accident nucléaire, de l'iode radioactif se libère et est accumulé dans la glande thyroïde, ce qui peut provoquer le développement d'un cancer de la thyroïde ; en administrant de l'iodure de potassium à doses élevées, on peut empêcher l'absorption d'iode radioactif dans la glande thyroïde, en espérant réduire ainsi le risque de cancer de la thyroïde. Afin de veiller à ce que des doses élevées d'iodure de potassium puissent être prises en cas d'accident nucléaire dès que les autorités en donnent le signal (jamais de sa propre initiative !), les groupes sensibles doivent avoir des comprimés d'iodure de potassium à leur disposition chez eux. Suite aux leçons tirées des exercices menés ces dernières années, de la catastrophe nucléaire de Fukushima en 2011 et des nouvelles recommandations nationales/internationales en la matière, un nouveau plan national d'urgence nucléaire élargit désormais la zone de distribution des comprimés d'iodure de potassium jusqu'à 100 km autour des sites nucléaires, c.-à-d. l'ensemble du territoire belge. Pour la distribution de ces comprimés, on distingue toutefois d'un côté les zones dites "de planification d'urgence" (dans un rayon de 20 km autour de Doel, Tihange, Chooz, Mol-Dessel, Borssele, ou de 10 km autour de Fleurus), et de l'autre, les régions situées en dehors de ces zones.

**Pour des informations utiles**, notamment concernant les groupes les plus sensibles, ainsi que des informations pratiques pour commander, stocker, délivrer et enregistrer les comprimés d'iode, nous renvoyons au site Web [www.risquenucleaire.be](http://www.risquenucleaire.be) et aux sources mentionnées en fin d'article.<sup>1-5</sup>

Les autorités compétentes organiseront des séances d'information auxquelles seront invités les pharmaciens, médecins généralistes, gynécologues et directeurs d'école des zones de planification d'urgence.

Le CBIP souhaite rappeler les aspects suivants concernant l'utilisation d'iode à doses élevées.

### • L'âge

- Les enfants âgés de moins de 18 ans (et en particulier les très jeunes enfants) courent le plus grand risque de développer un cancer de la thyroïde en cas d'accident nucléaire. Les enfants, les femmes enceintes et les femmes allaitantes constituent donc des groupes cibles prioritaires pour la prise de comprimés d'iode en cas d'accident nucléaire. En dehors des zones de planification d'urgence, la distribution des comprimés s'oriente surtout sur ces groupes cibles.
- Les (jeunes) adultes entre 18 et 40 ans sont moins sensibles que les enfants et courent un risque plus faible de développer un cancer de la thyroïde en cas d'accident nucléaire.
- Chez les personnes âgées de plus de 40 ans, la prophylaxie est moins évidente. En effet, le risque de développer un cancer de la thyroïde à la suite d'une exposition à l'iode radioactif est très faible dans ce groupe d'âge, alors que ce groupe d'âge présente une probabilité accrue de pathologies thyroïdiennes méconnues, qui constituent une contre-indication à la prophylaxie. L'administration de doses élevées d'iode non radioactif peut, en cas de maladie de Graves Basedow (latente ou en rémission) ou d'un goitre autonome, déclencher une hyperthyroïdie, voire même une crise thyrotoxisque. Dans l'Avis du Conseil Supérieur de la Santé de 2015<sup>6</sup>, on recommande donc de veiller, en particulier chez les personnes âgées de plus de 40 ans, à dépister la présence éventuelle d'une pathologie thyroïdienne, ce qui constituerait une contre-indication à la prise d'une dose élevée d'iode en cas d'accident nucléaire ultérieur. Le dépistage d'une pathologie thyroïdienne peut se faire par la palpation thyroïdienne lorsque la personne vient en consultation pour une raison quelconque ou, lorsqu'une prise de sang est de toute façon prévue, par un contrôle des taux de TSH. Le CSS ne recommande pas le dépistage systématique par échographie, étant très sensible

mais peu spécifique et donc susceptible de produire de nombreux faux positifs.

- **Le risque de réactions anaphylactiques**

- Si le risque d'une réaction anaphylactique suite à la prise d'iode ne peut être exclu, il est très faible. A l'inverse, les réactions d'hypersensibilité cutanées sont plus fréquentes, mais elles sont sans gravité. Des antécédents de réactions allergiques à des produits de contraste iodés ou des antécédents de dermatite de contact suite à l'application locale de povidone iodée n'indiquent pas une allergie à l'iode et ne constituent donc pas une contre-indication à l'administration d'iodure de potassium en cas d'accident nucléaire.

## Sources utiles

1 [www.risquenucleaire.be](http://www.risquenucleaire.be)

2 Information de l'AFMPS: courrier du 13/02/18 adressé aux pharmaciens d'officines ouvertes au publicFR, allemand

3 Information de l'OPHACO: circulaire du 20/02/18 adressée aux pharmaciensFR

4 La notice pour le public concernant les comprimés d'iode peut être consultée ici.

5 Une brochure destinée au public peut être consultée iciFR, allemand

6 Accidents nucléaires, environnement et santé à l'ère post-Fukushima – Partie I: Protection de la thyroïde (mars 2015) (CSS 9275). Sur <https://www.health.belgium.be/fr/avis-9275-thyroide>

Bon à savoir

## Le Répertoire édition 2018

La version électronique du Répertoire Commenté des Médicaments, édition 2018, est disponible sur notre site Web. La version papier de l'édition 2018 sera distribuée à partir du mois de mai. Comme chaque année, tous les textes introductifs des chapitres ont été mis à jour, notamment grâce à la collaboration de nombreux experts. Pour plus d'explications sur l'objectif et le contenu des différentes rubriques des chapitres, nous vous renvoyons à l'Introduction générale du Répertoire (voir Intro.2.).

### Comment obtenir un exemplaire du Répertoire?

#### Nouveautés de la version électronique du Répertoire :

- Bientôt, les spécialités dans le Répertoire seront mises à jour plus fréquemment, au moins jusqu'à trois fois par mois. Lorsqu'une nouvelle spécialité contient un nouveau principe actif qui n'a pas encore été placé et/ou commenté dans le Répertoire, elle peut néanmoins déjà être consultée en utilisant la fonction de recherche (introduire le nom du principe actif ou de la spécialité dans la barre de recherche) ou les menus alphabétiques ; on trouvera ainsi déjà, entre autres, les informations pharmaceutiques, un lien vers le RCP et les modalités de remboursement. Les commentaires concernant la nouvelle spécialité seront alors ajoutés dans une version ultérieure du site Web.
- Un aperçu des modifications sur le marché au cours des 6 derniers mois peut être consulté (choisir la période souhaitée sous « Publications » > Modifications récentes).
- Les conditionnements dont l'indisponibilité temporaire a été notifiée à l'AFMPS par le titulaire d'enregistrement, apparaissent en grisé dans le Répertoire et sont signalés par le symbole ; le cas échéant, une date de retour probable et/ou un motif de l'indisponibilité est affiché en passant la souris sur le symbole . Cette information est mise à jour quotidiennement sur notre site Web.
- Les conditionnements qui ont été retirés du marché restent consultables pendant 1 an. Une première orientation est proposée dans la recherche d'une alternative éventuelle. Nous renvoyons à des alternatives ayant la même voie d'administration, le même dosage et une forme équivalente, ou à défaut, aux groupes « DCI » (DCI = prescription en DCI), dans lesquelles sont reprises des alternatives avec des formes légèrement différentes.

## Informations récentes mars 2018

### Nouveautés en médecine spécialisée

- guselkumab
- ocrélizumab

### Nouveautés en oncologie

- atézolizumab

### Suppressions

- préparation d'acide acétylsalicylique non gastro-résistante en prévention cardio-vasculaire
- paracétamol à libération modifiée
- clodronate comprimés
- carbonate de lithium comprimés à 250 et 500 mg
- daclizumab

### Autres modifications

- aprotinine

▼: médicaments soumis à une surveillance particulière et pour lesquels la notification d'effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance est encouragée (entre autres médicaments contenant un nouveau principe actif, médicaments biologiques).

### Nouveautés en médecine spécialisée

#### guselkumab

Le guselkumab (**Tremfya**▼; chapitre 12.3.2.2.) est un anticorps monoclonal (dirigé contre l'interleukine 23) qui a pour indication le traitement des formes modérées à sévères du psoriasis en plaques (psoriasis vulgaire). Contrairement aux autres antagonistes de l'interleukine utilisés dans le traitement du psoriasis (ixékizumab, sécukinumab, ustékinumab), le guselkumab n'est pas indiqué dans l'arthrite psoriasique. Les principaux effets indésirables du guselkumab consistent en une sensibilité accrue aux infections, des réactions au site d'injection, de l'urticaire et des troubles hépatiques. Comme avec tous les immunosuppresseurs, un risque accru de développer une affection maligne ne peut être exclu. Dans une étude clinique, le guselkumab est apparu rapidement efficace et a montré une supériorité par rapport à l'inhibiteur du TNF adalimumab sur l'étendue et la sévérité du psoriasis. Dans une autre étude, le guselkumab est également paru efficace chez des patients n'ayant pas répondu de façon adéquate à l'ustékinumab. On ne dispose pas de données comparatives avec les autres médicaments utilisés dans le traitement du psoriasis (voir chapitre 15.7.). Le coût du guselkumab est d'environ € 2.225 par injection (1 injection par mois pendant 2 mois, puis une injection tous les 2 mois). Vu l'expérience encore très limitée avec les antagonistes de l'interleukine, les incertitudes quant à leur innocuité à long terme et leur coût élevé, ils ne seront envisagés que dans les cas graves de psoriasis qui ne répondent pas aux autres traitements systémiques.<sup>1</sup> Le traitement du psoriasis a fait l'objet d'un article dans les Folia de mars 2018.

#### ocrélizumab

L'ocrélizumab (**Ocrevus**▼; chapitre 12.3.2.4.7.) est un anticorps monoclonal dirigé contre les lymphocytes B exprimant le CD-20, qui a pour indication le traitement de la sclérose en plaques (SEP) avec alternance de poussées et de rémissions et le traitement de la sclérose en plaques primaire progressive à un stade précoce. L'ocrélizumab est le premier médicament qui a pour indication le traitement de la sclérose en plaques primaire progressive. Les principaux effets indésirables de l'ocrélizumab consistent en une sensibilité accrue aux infections, des réactions liées à la perfusion, une leucoencéphalopathie multifocale progressive (rare mais très grave) et un risque accru d'affection maligne. Dans les études cliniques réalisées dans la sclérose en plaques avec alternance de poussées et de rémissions, l'ocrélizumab est apparu plus efficace que l'interféron  $\beta$ -1a en termes de prévention des exacerbations et de progression de la maladie. Dans une seule étude réalisée chez des patients atteints de sclérose en plaques primaire progressive, un bénéfice très modeste sur la progression de la maladie a

été constaté avec l'ocrelizumab par rapport au placebo. On ne dispose pas de données comparatives avec les autres médicaments utilisés dans la SEP (voir chapitre 10.14.). Vu l'expérience encore très limitée et les incertitudes concernant son efficacité et son innocuité à long terme, la place de l'ocrelizumab dans la prise en charge de la SEP n'est pas claire. Pour aucun médicament, un effet convaincant sur la progression de la maladie n'a été démontré jusqu'à présent dans la sclérose en plaques primaire progressive. L'ocrelizumab est un médicament à usage hospitalier dont le coût est d'environ € 12.000 pour 6 mois de traitement.<sup>2</sup>

## Nouveautés en oncologie

### atézolizumab

L'atézolizumab (**Tecentriq**<sup>®</sup>▼; chapitre 13.6.) est un anticorps monoclonal (anti-PD-L1) qui a pour indication le traitement de certaines formes de carcinome urothélial et de cancer bronchique non à petites cellules, après une chimiothérapie antérieure. Ses principaux effets indésirables consistent en des réactions liées à la perfusion et des réactions immunologiques (pneumopathie, colite, hépatite, pancréatite, endocrinopathies, neuropathies, méningo-encéphalite) pouvant survenir parfois plusieurs mois après la dernière administration. Le coût est d'environ € 5600 pour un flacon de 1200 mg (à administrer toutes les 3 semaines).<sup>3</sup>

## Suppressions

### préparation d'acide acétylsalicylique non gastro-résistante en prévention cardio-vasculaire

La spécialité **Asa Sandoz**<sup>®</sup> (chapitre 2.1.1.1.), une préparation non gastro-résistante à base d'acide acétylsalicylique utilisée en prévention cardio-vasculaire, est retirée du marché. Toutes les préparations à base d'acide acétylsalicylique pour la prévention cardio-vasculaire sont désormais des préparations gastro-résistantes.

### paracétamol à libération modifiée

Suite aux recommandations du Comité de pharmacovigilance d'évaluation des risques (PRAC) de l'Agence européenne du médicament, toutes les formes de paracétamol à libération modifiée sont retirées du marché en raison des dangers liés à un surdosage. En Belgique, la spécialité Panadol compr. Lib. modif. Retard (chapitre 8.2.1.) est donc retirée du marché. [Voir aussi Folia février 2018]

### clodronate comprimés

Les comprimés à base de clodronate (**Bonefos**<sup>®</sup>; chapitre 9.5.2.), un bisphosphonate utilisé dans le traitement de l'hypercalcémie d'origine tumorale, sont retirés du marché. Le clodronate est encore disponible sous forme d'ampoule pour usage intraveineux.

### carbonate de lithium comprimés à 250 et 500 mg

Le carbonate de lithium en comprimés à 250 et 500 mg (**Maniprex**<sup>®</sup>; chapitre 10.3.6.1.). Depuis fin février 2018, les comprimés de carbonate de lithium à 250 et 500 mg (Maniprex<sup>®</sup>) ne sont plus disponibles en Belgique pour une période de minimum 2 ans. Le lithium a une marge thérapeutique-toxique étroite et la transition vers une autre préparation n'est pas évidente. En concertation avec l'AFMPS (voir VIG-news 12/03/18), la firme conseille de passer à la spécialité à base de carbonate de lithium encore disponible et contenant des comprimés sécables à 400 mg, à savoir Camcolit<sup>®</sup>, ou à une préparation magistrale. Étant donné la pénurie actuelle de carbonate de lithium comme matière première, la préparation magistrale n'est pas toujours une alternative réalisable (mise à jour 29/3/18). Le CBIP est d'avis que l'intervalle thérapeutique du lithium est suffisamment large que pour envisager un switch vers Camcolit<sup>®</sup> pour la plupart des patients, chez qui on visera des concentrations plasmatiques situées dans l'intervalle thérapeutique de 0,4 – 1,0 mmol/L. Lorsque pour un patient il est nécessaire d'atteindre une concentration plasmatique dépassant la limite thérapeutique supérieure de 1 mmol/L, augmenter le dosage du Camcolit<sup>®</sup> par tranches de 200 mg peut s'avérer de trop. La variabilité de la teneur en principe actif dans une préparation magistrale peut également poser problème. Pour plus d'informations voir Bon à savoir du 19/03/2018 sur notre site Web.

## daclizumab

La spécialité **Zinbryta**® à base de daclizumab (chapitre 12.3.2.4.2.) est retirée du marché à l'échelle mondiale en raison d'un risque d'encéphalite et de méningo-encéphalite. Zinbryta® avait été mis sur le marché en avril 2017 avec pour indication le traitement de la sclérose en plaques avec alternance de poussées et de rémissions. L'Agence européenne des médicaments a lancé une évaluation urgente de l'innocuité du daclizumab, et la firme responsable a entretemps décidé de retirer le médicament du marché à l'échelle mondiale.<sup>4</sup>

## Autres modifications

### aprotinine

L'aprotinine (**Trasylo**l®; chapitre 2.2.2.), un antifibrinolytique qui avait été retiré du marché en 2007 en raison d'effets indésirables graves rénaux, cardiaques et cérébraux, est à nouveau commercialisée. Suite à une réévaluation des données, le CHMP (Comité des médicaments à usage humain) a recommandé de lever la suspension d'autorisation de mise sur le marché de l'aprotinine, sous réserve de restreindre l'indication (pontage aorto-coronarien isolé sous circulation extracorporelle chez les patients à haut risque de saignement majeur) et de renforcer les informations de sécurité. L'aprotinine ne doit être utilisée qu'après examen minutieux des bénéfices et des risques, et évaluation des autres traitements disponibles.

## Sources spécifiques

**1** European public assessment report Tremfya® ([http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004271/WC500239623.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004271/WC500239623.pdf)); Guselkumab (Tremfya) for psoriasis. The medical Letter 2017 ; 59 : 179-180

**2** European public assessment report Ocrevus® ([http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004043/WC500241124.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004043/WC500241124.pdf)) ; Ocrelizumab for MS. The Medical Letter 2017 ; 59 : 98-100

**3** European public assessment report Tecentriq® ([http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004143/WC500235778.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004143/WC500235778.pdf))

**4**  
[https://www.afmps.be/fr/news/recommandation\\_de\\_la\\_suspension\\_immediate\\_et\\_du\\_rappel\\_du\\_zinbryta\\_un\\_medicament\\_utilise\\_dans](https://www.afmps.be/fr/news/recommandation_de_la_suspension_immediate_et_du_rappel_du_zinbryta_un_medicament_utilise_dans) , [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2018/03/news\\_detail\\_002920.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2018/03/news_detail_002920.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1); Drug and Therapeutics Bulletin (<http://dx.doi.org/10.1136/dtb.2018.4.0604>)



Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

## Crampes musculaires: la quinine toujours à déconseiller, le magnésium n'est pas à recommander

En cas de crampes musculaires idiopathiques, telles des crampes musculaires nocturnes au niveau des jambes, un traitement par la quinine ou le magnésium est parfois proposé. La quinine est toujours à déconseiller en raison du rapport bénéfice/risque négatif. Des suppléments de magnésium ne sont pas recommandés : les études disponibles ne montrent aucun avantage par rapport au placebo, mais les effets indésirables sont généralement légers.

En cas de crampes musculaires idiopathiques, telles des crampes musculaires nocturnes au niveau des jambes, un traitement par la quinine ou le magnésium est parfois proposé. Cet article explique pourquoi la quinine est à déconseiller [voir aussi Folia juillet 2001] et pourquoi des suppléments de magnésium ne sont pas recommandés. En cas de crampes musculaires, un étirement du muscle contracté au moment des crampes ou préventivement, p.ex. tous les jours avant le coucher, peut aider.<sup>1</sup>

- La **quinine** est déconseillée, comme le soulignent à nouveau des sources récentes<sup>2-3</sup>. Le faible bénéfice ne contrebalance pas le risque d'effets indésirables graves, parfois fatals, même à dose thérapeutique : éruptions cutanées, troubles gastro-intestinaux, cinchonisme (avec entre autres acouphènes, céphalées, vertiges, troubles visuels), troubles hématologiques (entre autres thrombocytopenie) et allongement de l'intervalle QT avec risque d'arythmie (entre autres torsades de pointes). L'Agence européenne des médicaments (EMA) a récemment décidé que dans les RCP des spécialités à base de quinine (non disponibles en Belgique, mais parfois préparées en magistrale), les avertissements concernant l'allongement de l'intervalle QT doivent être renforcés, et qu'il faut insister sur une utilisation très prudente chez les personnes présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT [pour les facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes, voir Intro 6.2.2 dans le Répertoire] et chez les personnes présentant un bloc auriculo-ventriculaire.<sup>4</sup> La quinine est un substrat du CYP3A4, et l'EMA avertit aussi que la quinine peut augmenter les concentrations plasmatiques des antiépileptiques carbamazépine et phénobarbital.<sup>4</sup>
- **Des suppléments de magnésium** ne sont pas à recommander.<sup>1-3</sup> Les études menées jusqu'à présent (en particulier des études à petite échelle chez des personnes âgées souffrant de crampes musculaires nocturnes au niveau des jambes) n'ont montré aucun avantage du magnésium (entre autres sous forme de citrate, de lactate ou d'oxyde de magnésium) par rapport au placebo après 4 semaines de traitement.<sup>2,3</sup> Les effets indésirables sont moins graves que ceux de la quinine, et sont principalement de nature gastro-intestinale (diarrhée, douleur abdominale); chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, il y a un risque d'hypermagnésémie, avec flush, hypotension, perte de réflexes musculaires, faiblesse musculaire, sédation.<sup>1</sup> Si l'on décide néanmoins de traiter par du magnésium, l'approche pragmatique suivante peut être recommandée mais des preuves solides manquent: si aucun effet favorable n'est observé après une semaine, il est peu probable que l'utilisation de magnésium joue un rôle dans les crampes, et il n'est pas utile de poursuivre le traitement; si par contre un effet favorable est observé, il semble justifié de poursuivre le traitement pendant au moins 4 semaines.

Dans le Formulaire de soins aux Personnes Agées aucun médicament pour les crampes n'est sélectionné.

### Sources spécifiques

<sup>1</sup> Crampes essentielles. L'essentiel sur les soins de premier choix. Actualisation : octobre 2017 La Revue Prescrire 2017 ;37 :763-6

<sup>2</sup> Maor NR, Alperin M, Shturman E et al. Effect of Magnesium Oxide Supplementation on Nocturnal Leg Cramps. A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med 2017;177:617-23 (doi:10.1001/jamainternmed.2016.9261), met discussie in Worst Pills, Best Pills News 2017;23:4

<sup>3</sup> Garrison SR, Allan GM, Sekhon RK et al. Magnesium for skeletal muscle cramps. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 9. Art. No.: CD009402. DOI: 10.1002/14651858.CD009402.pub2.

<sup>4</sup> www.ema.europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/Periodic\_safety\_update\_single\_assessment/2017/10/WC500237535.pdf, zie

ook <https://www.gov.uk/drug-safety-update/quinine-reminder-of-dose-dependent-qt-prolonging-effects-updated-medicine-interactions#fn:1>

### **Colophon**

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

### **Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)**

T. Christiaens (Universiteit Gent) et  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

### **Éditeur responsable:**

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.