

Informations récentes juin 2020

 **Nouveautés en première ligne**

- alvéline + siméticone
- pholcodine

 **Nouveautés en médecine spécialisée**

- dupilumab
- mercaptamine à usage ophtalmique
- phénobarbital injectable
- thiosulfate de sodium
- urofollitropine

 **Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)**

- association contre la toux
- butylhyoscine suppositoire
- clindamycine sirop

Autres modifications

- Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

▼: 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 première ligne**
alvéline + siméticone (Simalviane®)

Indication: L'association **alvéline + siméticone (Simalviane®)**, chapitre 3.2.) est disponible sur le marché belge. L'alvéline est un antispasmodique non atropinique et la siméticone est une substance provoquant la coalescence des gaz intestinaux. Cette association est, selon le RCP, indiquée chez l'adulte pour le soulagement des douleurs abdominales dans le syndrome de l'intestin irritable.

Positionnement et commentaire du CBIP: En monothérapie, la siméticone et l'alvéline sont utilisés sans beaucoup d'arguments¹. Les données supportant l'efficacité clinique de l'association sont très limitées. Cette association expose à des effets secondaires rares mais potentiellement graves liés à l'alvéline: réactions allergiques sévères et atteintes hépatiques cytolytiques.²

Efficacité

Dans une étude clinique chez 409 patients atteints du syndrome du côlon irritable sévère, l'association alvéline + siméticone améliore légèrement la douleur abdominale et l'inconfort, en comparaison avec le placebo, après 4 semaines³. L'association n'a pas été comparée aux deux composants en monothérapie ni à d'autres traitements tels que la menthe poivrée ou la mébévéline.



Etude randomisée placebo contrôlée chez 409 patients référés vers un hôpital, ayant un syndrome du côlon irritable (irritable bowel syndrome : IBS) sévère depuis moins de 5 ans³. Après 4 semaines de suivi:

- score médian sur échelle visuelle analogique (critère primaire d'évaluation) de 0 à 100: 40 mm vs 50 mm, ce qui est marginalement statistiquement significatif ($p = 0,047$) mais cliniquement douteux;
- taux de réponse (baisse de 50% des plaintes, critère d'évaluation secondaire): 46,8% vs 34,3%, $p = 0,01$;
- le "IBS life impact score" n'était pas amélioré (0,97 vs 0,76, $p = 0,08$).

Pas d'évaluation au-delà de 4 semaines.

Tous les auteurs ont un lien direct avec la firme.


Innocuité

- Contre-indications (RCP): iléus paralytique, occlusion intestinale, hypersensibilité à l'arachide ou au soja, grossesse et allaitement.
- Dans l'étude mentionnée il n'y avait pas plus d'effets secondaires qu'avec le placebo. De très rares cas ($< 1/10\ 000$) d'atteinte hépatique cytolytique et de réaction anaphylactique ($< 1/10\ 000$) ont été rapportés avec l'alvérine.⁴

Posologie 1 capsule deux à trois fois p. j.


Coût 11,82 € pour 30 capsules remboursé en cx.

pholcodine (Pholco-méréprine mono®)

Indication: La **pholcodine (Pholco-méréprine mono®** , chapitre 4.2.1.) est un dérivé opioïde utilisé pour le traitement symptomatique de la toux sèche et irritative. Il n'y avait plus de spécialité à base de pholcodine en mono-préparation sur le marché belge depuis 2012.

Positionnement et commentaire du CBIP: L'efficacité des antitussifs n'est pas suffisamment étayée, tant chez l'enfant que chez l'adulte. Les antitussifs sont contre-indiqués chez les enfants de moins de 6 ans, et sont à déconseiller chez les enfants de 6 à 12 ans [voir Folia de mars 2013, et les recommandations de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) du 25 avril 2013 et du 3 juin 2015]. Les études d'efficacité de la pholcodine sont anciennes et limitées, et son action antitussive symptomatique est à estimer face aux risques d'effets secondaires apparentés à ceux des opioïdes.⁵

**Innocuité**

- La pholcodine est contre-indiquée chez les enfants de moins de 6 ans et déconseillée avant 12 ans. Elle est aussi contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique grave , d'insuffisance rénale grave, d'insuffisance respiratoire, de toux asthmatique, de bronchiectasie, de bronchiolite, de bronchite chronique, de maladie pulmonaire obstructive chronique chez l'adulte, chez les patients à risques d'insuffisance respiratoire, ainsi que chez la femme allaitante.
- Nausées, somnolence, agitation, ataxie, coma, dépression respiratoire et convulsions peuvent survenir en cas de surdosage.
- L'utilisation simultanée de pholcodine et d'opioïdes ou de sédatifs (e.a. les benzodiazépines) peut augmenter le risque de sédation exagérée et de dépression respiratoire.
- La dose initiale doit être réduite de moitié par rapport à la dose recommandée pour les personnes âgées et les personnes atteintes d'affections hépatiques.⁵

Posologie adultes: 15 ml (soit 15 mg de pholcodine)/dose, jusqu'à 4 doses p. j.

Coût 9,11 € pour 200 ml , non remboursé.

Nouveautés en médecine spécialisée

dupilumab (Dupixent[®], ▼)

Le **dupilumab (Dupixent[®], ▼**, chapitre 12.3.2.2.) est un anticorps monoclonal humain dirigé contre le récepteur alpha de l'interleukine-4, indiqué dans certaines formes d'asthme et de polypose naso-sinusienne sévère et persistante. Il s'agit également du premier anticorps monoclonal indiqué dans le traitement de la dermatite atopique.

Positionnement et commentaire du CBIP: Il n'y a pas d'étude comparative versus comparateurs actifs pour aucune des indications. Le profil de sécurité du dupilumab comporte de nombreuses inconnues, et la balance bénéfique/risque est à réévaluer dans le temps du fait du manque d'étude et de recul sur le long terme. Il s'agit toutefois d'une nouvelle option thérapeutique à envisager dans le traitement des dermatites atopiques modérées à sévères, après échec des autres traitements^{6,7} Le dupilumab constitue également une option de traitement pour l'asthme sévère et les polyposes naso-sinusiennes sévères. Sa place semble plus limitée pour ces deux dernières indications. Son coût élevé mais similaire à celui des autres anticorps monoclonaux déjà utilisés dans le traitement de l'asthme est à prendre en considération.⁸

Indication selon le RCP:

- "Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessitent un traitement systémique;
- traitement de fond additionnel de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2, caractérisée par des éosinophiles sanguins élevés et/ou une fraction de monoxyde d'azote expiré (FeNO) élevée, chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus qui sont insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un autre traitement de fond de l'asthme;
- traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les adultes présentant une polypose naso-sinusienne sévère insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et/ou la chirurgie."

Efficacité

- Dermatite atopique: le dupilumab diminue les signes cliniques et les symptômes de la dermatite atopique tels que le prurit. Il améliore également les symptômes d'anxiété et de dépression et la qualité de vie par rapport au placebo. Le dupilumab n'a pas été comparé aux autres immunomodulateurs déjà utilisés dans le traitement de la dermatite atopique sévère mais, chez des

patients inadéquatement contrôlés par la ciclosporine, intolérants à la ciclosporine, ou ne pouvant utiliser la ciclosporine, il y avait une augmentation significative du nombre de patients ayant une amélioration des symptômes d'au moins 75% (score EASI) par rapport au placebo. Il n'y a pas non plus d'essais évaluant la co-médication avec des immunomodulateurs classiquement utilisés dans cette indication comme la ciclosporine.



- L'efficacité sur l'étendue et la gravité de la dermatite atopique a été démontrée dans trois études versus placebo réalisées chez 2 119 patients atteints d'une maladie modérée à sévère, en combinaison ou non avec un corticostéroïde topique. Après 16 semaines de traitement, 36 à 39% des personnes ayant reçu le dupilumab ont atteint une réponse (définie par score IGA égal à 0 ou 1 indiquant une peau "blanchie" ou "presque blanchie" avec une réduction ≥ 2 points sur cette échelle allant de 0 à 4), contre 8 à 12% pour les groupes placebo correspondants.

- Une de ces études montre que l'efficacité du dupilumab en association aux corticostéroïdes topiques est maintenue jusqu'à 52 semaines (40% de réponse mesurée par score IGA vs 12.5% pour le corticostéroïde seul).

- Le dupilumab est associé à une amélioration du prurit: une amélioration d'au moins 4 points du score maximal de prurit (sur une échelle de 0 à 10) s'est produite chez 36 à 41% des patients recevant le dupilumab versus 10 à 12% des patients recevant le placebo après 16 semaines. Cette amélioration est déjà observée après 2 semaines de traitement chez 9 à 11% des patients traités au dupilumab contre 1 à 3% des patients recevant le placebo, et est aussi maintenue jusqu'à 52 semaines.

- Après 16 semaines, 58 à 73% des patients traités par dupilumab ont présenté une amélioration de l'index de qualité de vie en dermatologie DLQI (amélioration ≥ 4 points, sur une échelle de 0 à 30) comparativement à 28 à 30% des patients du groupe placebo.

- Une étude de 16 semaines chez 325 patients inadéquatement contrôlés par la ciclosporine ou intolérants à la ciclosporine (dont 115 n'ont jamais été exposés à la ciclosporine parce que le traitement leur est médicalement déconseillé) montre une amélioration d'au moins 75 % du score EASI (Indice de surface et de sévérité de l'eczéma) chez 62.6 % des patients recevant le dupilumab 1x/2 sem., contre 29,6 % des patients recevant le placebo. Le score maximal de prurit est également diminué de 53,9% et 25.4% pour les patients recevant le dupilumab ou le placebo respectivement.

- Asthme: le dupilumab, en complément d'un corticostéroïde inhalé et d'un second traitement de fond, réduit les exacerbations sévères, améliore la fonction pulmonaire et diminue l'utilisation de corticostéroïdes oraux chez les patients de plus de 12 ans souffrant d'asthme modéré à sévère, en particulier ceux avec un taux élevé d'éosinophiles. Puisque le dupilumab n'a pas été directement comparé aux autres anticorps monoclonaux déjà utilisés dans le traitement de l'asthme sévère, sa place exacte reste incertaine.



- Une étude de 52 semaines chez 1 902 patients présentant un asthme persistant et recevant une corticothérapie inhalée et un second traitement de fond rapporte un risque relatif d'exacerbations graves par an de 0,44 (IC 95%:0,34 à 0,58) et 0,40 (IC 95%: 0,31 à 0,53) pour le dupilumab 200 et 300 mg 1x/2 sem respectivement vs placebo, chez les patients ayant un taux d'éosinophiles sanguins à l'inclusion de ≥ 150 cellules/ μ l. Ce risque relatif est de 0,34 (IC 95%: 0,24 à 0,48) et 0,33 (IC 95%: 0,23 à 0,45) respectivement pour les patients ayant un taux d'éosinophiles sanguins à l'inclusion ≥ 300 cellules/ μ l.

- Une étude incluant 210 patients montre quant à elle qu'après 24 semaines, la dose orale de corticostéroïdes a été réduite chez 70% des patients traités par dupilumab contre 42 % pour le groupe le placebo.

- Le dupilumab n'a pas été directement comparé aux autres anticorps monoclonaux déjà utilisés dans le traitement de l'asthme sévère. Des comparaisons indirectes suggèrent que le dupilumab entraîne un taux d'exacerbations sévères plus faible que le mépolizumab, le benralizumab et le reslizumab, mais aucune différence significative n'a été montrée pour les autres symptômes de l'asthme.⁸ Il n'y a pas de donnée sur l'efficacité du dupilumab chez les personnes chez lesquelles les inhibiteurs de l'interleukine-5 étaient inefficaces. Il reste donc une incertitude quant à la place exacte du dupilumab en comparaison aux autres anticorps disponibles dans cette indication.

- Polyposse naso-sinusienne: chez les patients adultes atteints de rhino-sinusite chronique sévère avec polypes nasaux, et traités par corticostéroïdes nasaux, le dupilumab a réduit la taille des polypes et la sévérité des symptômes de congestion nasale, suggérant un bénéfice potentiel dans le traitement de ces patients qui ont jusqu'ici peu d'options thérapeutiques. La place du dupilumab au sein des modalités de traitement conventionnelles comme les corticostéroïdes systémiques ou nasaux et/ou la chirurgie devra être investiguée, et son efficacité devra être comparée aux autres options thérapeutiques.



- Deux études réalisées chez 724 patients souffrant de rhino-sinusite chronique sévère avec polypes nasaux et recevant un traitement de fond par des corticostéroïdes nasaux ont montré une réduction moyenne par rapport au placebo du score de polyposse nasale (échelle de 0 à 4 représentant le volume du polype) de -2,06 (IC 95%: -2,43 à -1,69) et -2,40 (IC 95%: -2,77 à -2,02), ainsi qu'une diminution moyenne par rapport au placebo de la congestion nasale (échelle de 0 à 3) de -0,89 (IC 95%: -1,07 à -0,71) et -0,98 (IC 95%: -1,17 à -0,79) avec le dupilumab après 24 et 52 semaines respectivement.

Innocuité

- Les effets secondaires les plus courants avec le dupilumab sont: les réactions au site d'injection ($\geq 1/10$), et fréquemment ($1/10$ à $1/100$) conjonctivite, blépharite, herpès buccal, céphalée et une hyperéosinophilie généralement transitoire.
- De très rares cas ($< 1/10\ 000$) de maladie sérique et de réaction anaphylactique ont été rapportés.
- Le risque d'interactions médicamenteuses semble limité.
- La sécurité au-delà de 18 mois de traitement et les effets à long terme sur l'immunité et la néoplasie n'ont pas été évalués.¹⁰

Coût 3.790,88 € pour 6 injections de 300 mg, remboursé en b! (dermatite atopique sévère).

mercaptopamine à usage ophtalmique (Cystadrops®)

Indication et commentaire du CBIP: La mercaptopamine en collyre (Cystadrops®, chapitre 20.3.) est un nouveau médicament orphelin indiqué pour le traitement des dépôts cornéens de cystine chez les patients à partir de 2 ans, souffrant de cystinose. Après 3 mois, suivi particulièrement court pour une maladie chronique, la mercaptopamine en collyre diminue les dépôts cornéens de cystine et

semble avoir un effet favorable sur l'acuité visuelle et les photophobies. Les effets indésirables oculaires sont fréquents (douleurs, hyperémie, prurit, larmoiements, vision trouble, irritation). Le chlorure de benzalkonium présent dans le collyre de mercaptamine expose à des réactions d'hypersensibilité pouvant mener à une kératite ponctuée superficielle jusqu'à une kératopathie ulcéralive toxique. Sur le long terme, les données de sécurité sont limitées.¹¹

Coût 1090,89 € pour 5 ml, remboursé en a!.

urofollitropine (Fostimon®)

Indication et commentaire du CBIP: L'urofollitropine ou hormone folliculostimulante FSH purifiée (Fostimon®, chapitre 6.5.2.) est de nouveau disponible en Belgique pour le traitement des troubles de la fertilité consécutifs à une anovulation chez les femmes qui n'ont pas répondu au citrate de clomifène, et pour l'hyperstimulation ovarienne contrôlée dans le cadre des techniques d'assistance médicale à la procréation. L'efficacité et la tolérance de l'urofollitropine semblent comparables à celles des FSH recombinantes qui sont plus coûteuses.¹²




Innocuité

- Les effets secondaires les plus fréquents (1/10 à 1/100) sont: réactions au site d'injection, fatigue, céphalées, constipation, distension abdominale et un syndrome d'hyperstimulation ovarienne pouvant entraîner douleurs abdominales, nausées, vomissements et, parfois, diarrhées. Dans de rares cas, un syndrome d'hyperstimulation ovarienne sévère, susceptible de menacer le pronostic vital, peut apparaître (gros kystes ovariens ayant tendance à se rompre, ascite, hydrothorax).
- Les contre-indications de l'urofollitropine sont: ovaires hypertrophiés ou kystes non imputables à un syndrome des ovaires polykystiques, saignements gynécologiques d'étiologie inconnue, carcinomes ovariens, utérins ou mammaires, tumeurs hypothalamiques ou hypophysaires.¹³

Coût 10 x 150 UI: 391,16 €, non remboursé au 01-06-2020.

phénobarbital injectable (Phénobarbital sodium® Sterop)

Indication et commentaire du CBIP: Le phénobarbital (Phénobarbital sodium® Sterop , chapitre 10.7.2.4) est maintenant aussi disponible en **solution injectable** (i.m. et exceptionnellement i.v. lente) en cas de traitement d'urgence d'une crise épileptique, lorsque les benzodiazépines et/ou la phénytoïne ne donnent pas l'effet escompté.




Indication selon le RCP En plus du traitement transitoire de remplacement dans l'épilepsie, lorsque la prise orale n'est pas possible, il est indiqué dans le traitement de l'état de mal épileptique lorsque les benzodiazépines et/ou la phénytoïne ne donnent pas l'effet escompté, et le traitement d'urgence d'une crise épileptique.

L'application i.v. de phénobarbital peut provoquer une hypotension artérielle, un choc, une apnée et une dépression respiratoire. Le phénobarbital ne doit pas être perfusé à une vitesse supérieure à 60 mg/min, et les mesures de réanimation doivent être disponibles immédiatement.

Vu ses effets indésirables, la place du phénobarbital dans l'épilepsie est limitée. Le phénobarbital en injection n'est pas considéré comme un traitement de première intention en première ligne pour le traitement d'urgence des crises convulsives (tonico-cloniques, toniques ou cloniques) prolongées ou répétées (voir aussi Folia septembre 2015).^{14,15}

Coût 74,26 € à 106,08 € pour 10 ampoules (40 mg/1 ml, 100 mg/1 ml ou 200 mg/1 ml).

thiosulfate de sodium (Thiosulfate de sodium® Sterop)

Indication et commentaire du CBIP: Le **thiosulfate de sodium** en solution injectable (**Thiosulfate de sodium® Sterop**,  chapitre 20.1.2.2.) est maintenant disponible comme antidote dans le traitement des intoxications par les cyanures et le nitroprussiate de sodium. Il est aussi employé dans la prévention des effets néphrotoxiques du cisplatine.¹⁶

Coût 50 € (10 x 1 g / 5 ml).

Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)

Association contre la toux (Pholco-Méréprine®)

L'association contre la toux Pholco-Méréprine® (chapitre 4.2.3.) est supprimée du marché belge au même titre que les autres associations pour cette indication (déjà supprimées depuis janvier 2020, communiqué de l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé). Il n'y a désormais plus de préparation composée contre la toux contenant un mucolytique et un expectorant.

butylhyoscine suppositoire (Buscopan® supp.)

Le bromure de **butylhyoscine** n'est plus disponible en suppositoire (**Buscopan® supp.**, chapitre 3.2.). Il reste disponible par voie orale. Aucun autre spasmolytique n'est proposé sous forme de suppositoire. La place des spasmolytiques n'est pas claire et les effets secondaires anticholinergiques sont fréquents.

clindamycine sirop (Dalacin C® sirop susp.)

La **clindamycine en sirop (Dalacin C® sirop susp**, chapitre 11.1.4.) est retirée du marché en Belgique. Pour administration par voie orale, les gélules à 150 mg et à 300 mg restent disponibles. La disparition du sirop peut poser des problèmes lorsque la clindamycine est nécessaire chez un enfant. Le BAPCOC propose la clindamycine (en association avec le cotrimoxazole) en cas de blessures par morsure de chats, de chiens ou d'humains chez les enfants présentant une allergie à la pénicilline induite par les IgE si des antibiotiques sont indiqués (voir BAPCOC et Répertoire 11.1.4.). Dans ce cas, la clindamycine peut être prescrite en préparation magistrale:

R/ Clindamycine chlorhydrate gélules à xxx mg de clindamycine FTM

dt. x gélules

S/ 3x/jour 1 gélule (ouvrir les gélules et avaler la poudre avec de l'eau ou des aliments) pendant xxx jours

(lorsque la posologie est de 25mg de clindamycine/kg/jour en 3 prises, cela revient, pour un enfant de 12 kg, à 100 mg de clindamycine/gélule)

Autres modifications

Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

- Pour plus d'informations sur ces programmes, voir Folia décembre 2019.
- L'usage du niraparib (Zejula®), non encore commercialisé, et du ramucirumab (Cyramza®, chapitre 13.2.1.) a été approuvé par l'Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé (AFMPS) dans le cadre du programme médical d'urgence (*medical need*).
- L'usage de l'association elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor (VX-445/TEZ/IVA) et du risdiplam (Risdiplam®), non encore commercialisés, a été approuvé dans le cadre du programme d'usage compassionnel (*compassionate use*).
- Pour obtenir les documents d'information pour le patient et le consentement éclairé, voir le site de l'AFMPS: (Zejula®, Cyramza®, VX-445/TEZ/IVA, Risdiplam®).

Sources spécifiques

- 1 Brayfield A. Martindale: the complete drug reference (39th ed.). 2017.

- 2 Alvéline + siméticone: atteintes hépatique et hypersensibilités, La revue prescrire 2017 (Sept 1); 37 (407): 662.
- 3 Wittmann T, Paradowski L, Ducrotté P, et al., Clinical trial: the efficacy of alverine citrate/simeticone combination on abdominal pain/discomfort in irritable bowel syndrome - a randomized, double-blind, placebo-controlled study, Aliment Pharmacol Ther 2010 (Mar); 31 (6): 615-24. (doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04216.x.)
- 4 Simalviane®, Résumé des Caractéristiques du Produit.
- 5 Pholco-mereprine mono®, Résumé des Caractéristiques du Produit.
- 6 Dupilumab (Dupixent®) et eczéma atopique chez les adultes. À envisager en cas de gêne importante et après échec de la ciclosporine, La revue prescrire 2019 (Fév 1); 39 (424): 93-4
- 7 National Institute for Health and Care Excellence (UK), Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis (2018 Aug 1), NICE Technology appraisal guidance [TA534]
- 8 National Institute for Health and Care Excellence (UK), Dupilumab for treating severe asthma with type 2 inflammation (2020 Mar 1), NICE Appraisal consultation document.
- 9 EL Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al., Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. N Engl J Med 2016 (Dec 15); 375 (24): 2335-48. (doi:10.1056/NEJMoa1610020)
- 10 Dupixent®, Résumé des Caractéristiques du Produit.
- 11 Cystadrops®, Résumé des Caractéristiques du Produit.
- 12 Commission de la transparence, République Française, Avis de la commission, 20 février 2002.
- 13 Fostimon®, Résumé des Caractéristiques du Produit.
- 14 National Institute for Health and Care Excellence (UK), Epilepsies: diagnosis and management (2012 Jan 11-updated: 2020 Feb 11), Clinical guideline [CG 137].
- 15 Phenobarbital sodium® Sterop, Résumé des Caractéristiques du Produit.
- 16 Thiosulfate de sodium® Sterop, Résumé des Caractéristiques du Produit.

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.