FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA AOÛT 2020

ACTUALITÉS

Ce mois-ci dans les Folia

Souhaitez-vous encore recevoir une version imprimée du Répertoire en 2021?

FOCUS

Influenza 2020 - 2021

Les groupes cibles prioritaires pour la vaccination contre l'influenza, tels que définis par le Conseil Supérieur de la Santé, n'ont pas changé. Dans le contexte de la pandémie COVID-19, il importe que les vaccins antigrippaux soient prioritairement accordés aux groupes à risque de complications liées à l'influenza et au personnel du secteur de la santé. Quelques études récentes confirment à la fois l'efficacité et les limites des vaccins antigrippaux, ainsi que leur profil d'innocuité favorable. Une étude récente sur l'oséltamivir ne modifie pas l'avis du CBIP selon lequel l'oséltamivir a une place très limitée dans la prise en charge de l'influenza.

AINS: néphrotoxicité chez de jeunes adultes en bonne santé

À fortes doses, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peuvent provoquer des lésions rénales même chez les jeunes adultes en bonne santé. Un lien est évoqué avec des efforts physiques intenses dans un environnement chaud, sans hydratation suffisante.

80+

Formulaire de soins aux Personnes Âgées: modification de la sélection dans le diabète de type 2

La rédaction du Formulaire de soins aux Personnes Âgées modifie sa sélection dans le traitement du diabète de type 2. L'accent est mis sur l'importance de revoir régulièrement la situation du patient diabétique qui vieillit et perd en autonomie et sur le risque de surtraitement. La metformine reste la seule sélection médicamenteuse. D'autres options thérapeutiques sont à envisager au cas par cas, mais leur sélection sort du cadre de notre formulaire.

AUDITORIUM

Reconnaissance de plusieurs e-learning pour l'accréditation des pharmaciens hospitaliers et des médecins

Nouvel e-learning: Comment lire une RCT? 1e partie: Points forts, points faibles et points d'attention

NOUVEAUTÉS MÉDICAMENTS

Nouveautés en première ligne

- buprénorphine injectable s.c. (préparation dépôt) (Buvidal®)

Nouveautés en médecine spécialisée

- upadacitinib (Rinvoq®▼)

Autres modifications

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

PHARMACOVIGILANCE

Traitement hormonal de substitution et risque de cancer du sein invasif : recommandations du PRAC

Dans les RCP et les notices des médicaments utilisés dans le traitement hormonal de substitution, les mises en garde contre le risque de cancer du sein seront mises à jour et renforcées si nécessaire sur la base des résultats de l'étude publiée en 2019 dans *The Lancet*. Telle est la conclusion d'une analyse du PRAC, le comité européen de pharmacovigilance.

Actualités

Ce mois-ci dans les Folia

Dans ce numéro des Folia, nous décrivons l'importance de la vaccination antigrippale des groupes cibles pour la saison grippale 2020-2021. Les groupes cibles prioritaires sont les personnes à risque de complications liées à l'influenza et le personnel du secteur de la santé. Des vaccins tétravalents seront disponibles. Les vaccins antigrippaux diminuent le risque d'infection grippale, mais ne confèrent pas une protection complète. Les mesures de précaution de base, telles que le lavage régulier des mains au savon et une bonne hygiène en cas de toux ou d'éternuement, restent essentielles pour limiter la propagation et l'infection par le virus influenza, mais aussi par le coronavirus et les autres virus provoquant des syndromes grippaux.
Un article est consacré au risque d'insuffisance rénale que peuvent entraîner les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) même chez des sujets jeunes en bonne santé, dans certaines circonstances (efforts intenses, déshydratation).
Nous abordons en outre les recommandations actuelles pour le contrôle de la glycémie chez des sujets âgés atteints de diabète de type 2, ainsi que les recommandations du PRAC (Comité européen de pharmacovigilance de l'Agence européenne des médicaments EMA) concernant le traitement hormonal de substitution et le risque de cancer du sein.

Focus

Influenza 2020 - 2021

1. Vaccins antigrippaux

- Pour la saison grippale 2020-2021, seuls des vaccins tétravalents (c.-à-d. avec 2 composantes du virus de l'influenza A et 2 composantes du virus de l'influenza B) sont disponibles en Belgique, comme l'année dernière. Ce sont des vaccins injectables "inactivés".
- Les groupes cibles prioritaires pour la vaccination, tels que définis par le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) pour la saison 2020-2021, n'ont pas changé par rapport à la saison précédente. Dans le contexte de la pandémie COVID-19, le CSS recommande plus que jamais aux personnes à risque de complications et au personnel du secteur de la santé de se faire vacciner contre la grippe. Les vaccins antigrippaux doivent être prioritairement attribués à ces groupes et le CSS demande que les autres groupes ne soient vaccinés qu'en second lieu (et donc plus tard).
- Quelques études récentes, qui sont brièvement abordées ici, confirment que la vaccination contre l'influenza offre une protection partielle contre l'infection grippale, que l'impact sur la morbidité et la mortalité n'est pas clair (mais probablement limité) et que le profil d'innocuité, sur la base des preuves actuelles, est favorable, également chez les femmes enceintes et leur enfants.

2. Inhibiteurs de la neuraminidase (oséltamivir)

Une étude récente sur l'oséltamivir dans le *Lancet* ne change rien, selon le CBIP, au positionnement dans le traitement et la prévention de l'influenza : sa place reste très limitée.

Revenons d'abord brièvement à la **saison grippale 2019-2020**. Selon les données de Sciensano, l'épidémie de grippe (environ semaines 4 à 11 de 2020) était d'intensité modérée, comparable aux trois saisons grippales précédentes. Ce sont principalement des virus de l'influenza A qui ont circulé, avec une légère prédominance de la souche A(H1N1) (sur la base de l'analyse d'échantillons provenant de la pratique générale; source: résultats[1] de la surveillance annuelle de la grippe et du syndrome grippal en Belgique par Sciensano).

Compte tenu du contexte actuel de la pandémie COVID-19, il est essentiel, que l'on soit vacciné ou non, d'appliquer correctement les **mesures de précautions de base** telles que le lavage régulier des mains au savon et une bonne hygiène en cas de toux ou d'éternuement.[2,3] **Ces précautions sont essentielles pour limiter la propagation et l'infection tant par le virus influenza que par le coronavirus** (voir notamment https://covid-19.sciensano.be/fr) et les autres virus provoquant des syndromes grippaux.

1. Les vaccins antigrippaux

Les vaccins pour la saison 2020-2021

- **Quels vaccins seront disponibles en Belgique?** Comme pour la saison grippale précédente, seuls des vaccins antigrippaux tétravalents (c.-à-d. avec 2 composantes du virus de l'influenza A et 2 composantes du virus de l'influenza B). Il s'agit de: α-RIX-Tetra®, Vaxigrip Tetra®, Influvac Tetra® (mentionnés sur notre site Web lors de la mise à jour d'août 2020). Tous trois sont des vaccins injectables "inactivés".
- **Quelle est leur composition?** Leur composition, sur la base des recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)[4], est la suivante.
  - A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1)pdm09 ou une souche apparentée
  - A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2) ou une souche apparentée
  - B/Washington/02/2019 ou une souche apparentée (appelée "ligne B Victoria")
  - B/Pukhet/3073/2013 ou une souche apparentée (appelée "ligne B Yamagata").
- **Comment prescrire et délivrer les vaccins antigrippaux?** Si le médecin indique sur l'ordonnance "Vaccin antigrippal" au lieu d'un nom de spécialité, le pharmacien peut délivrer l'un des trois vaccins.
- **L'âge à partir duquel les différents vaccins antigrippaux peuvent être utilisés varie-t-il d'un vaccin à l'autre?**Selon les RCP, α-RIX-Tetra® et Vaxigrip tetra® peuvent être utilisés à partir de l'âge de 6 mois; Influvac Tetra® à partir de 3 ans.
- Nous renvoyons au Répertoire pour plus de détails sur l'administration et la posologie des vaccins antigrippaux.

Avis du Conseil Supérieur de la Santé (CSS), saison grippale 2020-2021

Les **groupes à risques concernés par la vaccination contre l'influenza**, tels que définis par le CSS **pour la saison 2020-2021**[5], n'ont

pas changé par rapport à la saison précédente. **Dans le contexte de la pandémie COVID-19**, le CSS recommande plus que jamais aux personnes de la catégorie A (voir "+ plus d'infos") de se faire vacciner contre la grippe; il s'agit surtout de personnes à risque de complications (de manière à potentiellement diminuer l'occupation des lits d'hôpitaux, si la saison grippale devait coïncider avec un pic de COVID-19) et du personnel du secteur de la santé. Le CSS indique par ailleurs qu'il *"est souhaitable de mettre aussi l'accent sur la vaccination des personnes âgées de 50 à 64 ans"* (catégorie B, voir "+ plus d'infos"). Les vaccins antigrippaux doivent être prioritairement attribués à ces groupes, en particulier les personnes de la catégorie A, et le CSS demande que les autres groupes ne soient vaccinés qu'en second lieu (et donc plus tard).

Nouvelles publications concernant les vaccins antigrippaux

- Dans une **analyse intérimaire de l'efficacité du vaccin antigrippal saison 2019-2020** (période septembre 2019 - janvier 2020), basée sur 6 études européennes (notamment Pays-Bas, France, Allemagne; pas de données belges), l'efficacité du vaccin (définie comme protection contre l'influenza confirmée en laboratoire) varie de 29% à 61% (données de médecins généralistes) et de 35% à 60% (données concernant des plus de 65 ans hospitalisés).[6] L'efficacité du vaccin spécifiquement contre l'influenza A(H3N2) était très faible ou statistiquement non significative. L'efficacité limitée des vaccins antigrippaux actuels contre l'influenza A(H3N2) est un fait connu depuis quelques années déjà [voir Folia d'août 2019].
- Une étude observationnelle britannique révèle une **nette augmentation du taux de couverture vaccinale contre la grippe à partir de l'âge de 65 ans** (56% contre 33% chez les <65 ans), mais qui n'est **pas associée à une diminution de l'hospitalisation et de la mortalité** chez les personnes de 65-70 ans, par rapport aux personnes de 60-65 ans, pendant les saisons grippales étudiées (2000 à 2014).[7] Les chercheurs ne peuvent exclure complètement des biais et des facteurs de confusion, mais ils concluent que le bénéfice de la vaccination antigrippale annuelle des personnes de 65-70 ans sur l'incidence de la morbidité sévère et de la mortalité sera en tout cas limité, et que des stratégies supplémentaires sont nécessaires pour réduire le risque de complications graves liées à l'influenza.[7]
- Une étude observationnelle française ne montre **aucun lien** entre la vaccination contre la grippe et l'apparition d'un **syndrome de Guillain-Barré** (SGB) dans les 42 jours suivant la vaccination, sur la base des données de 3 saisons grippales (2010-2011 à 2013-2014).[8] On a observé une légère augmentation du risque lors de la saison 2012-2013, mais ce résultat doit être interprété avec prudence. Les chercheurs concluent que, malgré les résultats rassurants, des études supplémentaires sur le SGB après vaccination antigrippale restent utiles, compte tenu des changements annuels dans la composition des vaccins. Pour rappel, on n'a pas non plus observé de lien avec le vaccin antigrippal Pandemrix® (utilisé lors de la pandémie de grippe 2009-2010) dans 1 étude, malgré des signaux basés sur des notifications spontaneés [voir Folia de novembre 2011].
- Une étude observationnelle canadienne ne montre **aucun lien** entre la **vaccination de femmes enceintes** avec les vaccins contre le virus pandémique de l'influenza H1N1 (saison 2009-2010) et **toutes sortes d'effets négatifs sur la santé de leurs enfants à l'âge de 5 ans**.[9] Il s'agissait notamment d'infections respiratoires, de cancers, de pertes auditives ou visuelles, de maladies chroniques (cardio-vasculaires, neurologiques, respiratoires...) et de mortalité. Une très légère augmentation du risque d'asthme a été constatée chez les enfants, même en tenant compte de la présence d'asthme chez la mère ; les chercheurs ne peuvent pas expliquer cette augmentation. La publication ne précise pas à quel moment de la grossesse le vaccin a été administré. Pour l'auteur de l'éditorial correspondant[10], cette étude s'ajoute aux nombreuses autres études sur l'innocuité - à court et à long terme - de la vaccination antigrippale pendant la grossesse, et les preuves disponibles sont unanimes quant à son innocuité.

Positionnement des vaccins antigrippaux en 2020, selon le CBIP

- Les vaccins antigrippaux actuellement disponibles confèrent une protection partielle contre le risque d'infection grippale (par exemple, diminution de 6% à 2,4% chez les personnes âgées, voir "+ d'infos"). Leur effet global est modeste, surtout pendant les saisons où la correspondance entre les virus vaccinaux et les virus circulants est incomplète. Leur impact sur la morbidité et la mortalité reste incertain en raison de la qualité limitée des données d'étude.
- Le profil de risque des vaccins antigrippaux est favorable. Les vaccins antigrippaux peuvent être considérés comme sûrs pendant la grossesse, bien que l'expérience en ce qui concerne la vaccination pendant le premier trimestre de grossesse soit faible [voir aussi Folia d'août 2018]; toutefois, la taille du groupe étudié et les méthodes de recherche ne permettent pas d'exclure l'existence de rares effets indésirables graves.
- Malgré les limites des vaccins antigrippaux actuels, la vaccination antigrippale peut être encouragée chez les personnes à haut risque de complications, en particulier les patients présentant une pathologie sous-jacente et les patients immunodéprimés. Ces patients font partie des groupes prioritaires pour la vaccination, tels que définis par le Conseil Supérieur de la Santé. On craint une pénurie rélative de vaccins antigrippaux au cours de la prochaine saison grippale, car on s'attend à ce que la demande de vaccination antigrippale augmente, y compris pour des personnes ne faisant pas partie des groupes à risque, en

raison des nombreuses incertitudes concernant la pandémie de COVID-19. Il est donc d'autant plus important de donner la priorité aux groupes à risque en appliquant l'ordre de priorité, tel que défini par le CSS(voir ci-dessus). En ce qui concerne la vaccination des personnes immunodéprimées, nous renvoyons également à l'avis du CSS "Vaccination d'enfants et/ou d'adultes immunodéficients ou malades chroniques (septembre 2019, Avis 9158)".

L'inhibiteur de la neuraminidase oséltamivir

Nouvelles publications concernant l'oséltamivir

- Une étude européenne ouverte et randomisée[11] a été menée en première ligne auprès de 3.266 adultes et enfants présentant des symptômes de type grippal (19 % de patients belges) sur une période de 3 saisons grippales (2015-2016 à 2017-2018). Les patients ayant reçu de l'oséltamivir en plus des soins standard « guérissaient » en moyenne 1 jour plus vite que les patients ayant uniquement bénéficié des soins standard (guérison après 5,7 jours contre 6,7 jours, différence statistiquement significative). Étaient considérés comme « guéris » les patients qui avaient repris leurs activités quotidiennes habituelles et ne présentaient que peu ou pas de fièvre, de maux de tête ou de douleurs musculaires. Les nausées et les vomissements étaient plus fréquents dans le groupe traité par oséltamivir (31% contre 16%). Ces résultats rejoignent ceux des études précédentes. L'étude révèle également quelques nouveaux résultats. *(1)* L'effet de l'oséltamivir a été observé aussi bien chez des patients testés positifs que chez des patients testés négatifs pour influenza. Ceci ne peut pas être expliqué. Des études *in vitro* et *in vivo* ne montrent aucun effet de l'oséltamivir contre d'autres virus que le virus influenza[12]. *(2)* Lorsque l'oséltamivir était initié 48 à 72 heures après l'apparition des symptômes, le résultat était le même que lorsqu'il était initié dans les 48 heures. *(3)* Les patients ≥ 65 ans qui étaient plus malades et qui l'étaient depuis plus longtemps avant l'instauration de l'oséltamivir, et qui présentaient davantage de comorbidités, guérissaient en moyenne 2 à 3 jours plus vite que les patients de cette même sous-population qui n'avaient pas reçu d'oséltamivir (guérison après 9 à 10 jours contre 11 à 13 jours). Il convient de noter que chez les plus de 65 ans, l'effet de l'oséltamivir n'était pas statistiquement significatif dans plusieurs des sous-analyses réalisées. *(4)* Le recours à des antibiotiques (9% contre 13%, différence statistiquement significative) et la transmission de l'influenza au sein de la famille (39% contre 45%, différence statistiquement significative) étaient un peu plus faibles dans le groupe traité par oséltamivir. Dans cette étude, aucun effet n'a été observé sur l'hospitalisation ou sur les complications de la grippe telles que la pneumonie, mais l'étude manquait de puissance statistique pour cela. L'auteur d'un éditorial se rapportant à l'étude[12] estime que les résultats de cette étude doivent être confirmés dans d'autres études, et que le rapport coût-bénéfice est également un facteur à prendre en compte.

Positionnement de l'oséltamivir en 2020, selon le CBIP

- L'oséltamivir (Tamiflu®) n'a qu'une place très limitée dans le **traitement** de l'influenza [voir Folia d'août 2019 et Répertoire chapitre 11.4.2.]. Lorsqu'il est initié dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes chez un adulte, l'oséltamivir réduit la durée des symptômes de la grippe d'environ 17 heures, mais au prix de certains effets indésirables (surtout nausées et vomissements). Rien ne prouve que l'oséltamivir ait une impact sur les complications et la mortalité dues à la grippe, ni sur la propagation du virus. L'étude du *Lancet* mentionnée ci-dessus ne modifie pas ce positionnement selon le CBIP.
- La place de l'oséltamivir dans la **prévention** de la grippe est encore plus limitée [voir Folia d'août 2019 et Répertoire chapitre 11.4.2.].

Sources spécifiques

1 Sciensano. Résultats de la surveillance de la grippe et du syndrome grippal en Belgique. Voirhttps://epidemio.wiv-isp.be/ID/diseases/Pages/Influenza.aspx et https://epidemio.wiv-isp.be/ID/diseases/SiteAssets/Pages/Influenza/Influenza_2020_26.pdf

2 Jefferson T, Del Mar CB, Dooley L, Ferroni E, Al-Ansary LA, Bawazeer GA, van Driel ML, Nair S, Jones MA, Thorning S, Conly JM. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 7. Art. No.: CD006207. (doi: 10.1002/14651858.CD006207.pub4 .)

Focus

AINS: néphrotoxicité chez de jeunes adultes en bonne santé

Il ressort d'une étude de cohorte que l'utilisation de fortes doses d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez des jeunes adultes en bonne santé est associée à un risque légèrement accru d'atteinte rénale. Un lien est évoqué avec des efforts physiques intenses et une possible hydratation insuffisante. Il s'agit d'une information importante à donner aux personnes sportives ou aux personnes exerçant des activités physiques intenses en cas d'utilisation d'AINS à fortes doses.

Une étude de cohorte longitudinale rétrospective menée aux États-Unis, auprès de militaires (*Journal of the American Medical Association*, février 2019) a cherché à savoir s'il existait un lien entre le nombre de prescriptions d'AINS fournies et l'incidence de lésions rénales aiguës et de maladies rénales chroniques. Les AINS les plus fréquemment prescrits étaient l'ibuprofène (3 x 800 mg) et le naproxène (2 x 500 mg).

Au cours de la période de recherche, 3 militaires sur 1.000 ont eu une insuffisance rénale aiguë, 2 sur 1.000 une maladie rénale chronique. On a comparé le groupe qui n'avait pas reçu de prescription d'AINS avec le groupe qui en avait reçu. Par rapport au groupe de personnes sans prescription, le rapport de hasards pour l'insuffisance rénale aiguë était de 1,2 (IC à 95 % 1,1-1,4), et pour la maladie rénale chronique également de 1,2 (IC à 95 % 1,0-1,3), chez les patients qui avaient reçu des prescriptions d'AINS à fortes doses. En d'autres termes, sur cette période, le risque de développer des troubles rénaux était jusqu'à 20% plus élevé dans le groupe auquel on avait prescrit de fortes doses d'AINS.

Les auteurs de l'étude présument que cela pourrait être dû au fait que les militaires doivent effectuer des exercices physiques intenses, provoquant une déshydratation lors d'entraînements en zones chaudes.

Conclusion du CBIP

La plupart des études évaluant la néphrotoxicité des AINS sont réalisées chez des personnes âgées ou ayant un trouble rénal préexistant; cette étude a été menée chez de jeunes adultes en bonne santé. Cette étude présente deux limites:

1. Des prescriptions d'AINS (et la posologie qui a été mentionnée sur ces prescriptions) sont utilisées pour calculer la prise d'AINS : ce qui est prescrit ne reflète pas toujours la consommation réelle.
2. La population étudiée (militaires) ne peut être extrapolée à l'ensemble de la population en général.

Bien qu'une étude de cohorte n'ait pas le même niveau de preuve qu'une étude randomisée, cette étude suggère qu'il faut être prudent lors de l'utilisation d'AINS à fortes doses chez des adultes en bonne santé, en particulier chez les personnes sportives ou les personnes exerçant des professions avec activités physiques intenses, lors d'efforts intenses avec hydratation éventuellement insuffisante. Bien que des recherches supplémentaires soient nécessaires pour confirmer ce lien, il est prudent de signaler ce risque, en tant que médecin ou pharmacien, par exemple aux personnes qui prendraient des AINS pour ne pas ressentir de douleurs lors de la pratique d'un sport ou lors d'un travail dans des conditions chaudes. D'une part, une bonne hydratation est essentielle. D'autre part, il convient de discuter d'abord d'autres options thérapeutiques, orientées vers la cause des douleurs.

Sources

1 La Revue Prescrire. AINS: néphrotoxicité chez des adultes jeunes en bonne santé. Aôut 2019 ; 39 (430)

2 Nelson D.A. et al. Association of nonsteroidal anti-inflammatory drug prescriptions with kidney disease among active young and middle-aged adults. JAMA Network Open. 2019; 2(2): e187896. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.7896

Actualités

Souhaitez-vous encore recevoir une version imprimée du Répertoire en 2021?

Vous êtes médecin, pharmacien ou dentiste ? Si oui, vous avez reçu au mois de mai, comme d'habitude, la version imprimée du *Répertoire Commenté des Médicaments*, édition 2020, dans votre boîte aux lettres.
Attention: **à partir de 2021**, l'envoi de la version imprimée du *Répertoire Commenté des Médicaments* aux médecins, pharmaciens et dentistes **ne sera plus automatique, mais se fera uniquement sur demande**.

Souhaitez-vous, en tant que médecin, pharmacien ou dentiste, **continuer à recevoir un exemplaire imprimé** à l'avenir? **Alors faites-le nous savoir en prenant deux minutes pour remplir le formulaire suivant : www.cbip.be/fr/rep2021.**
Ou souhaitez-vous au contraire nous faire savoir que vous ne désirez plus recevoir de version imprimée mais que vous préféreriez être tenu(e) informé(e) par d'autres canaux ? C'est tout à fait possible aussi ! Faites-nous connaître vos préférences en remplissant le formulaire suivant : www.cbip.be/fr/rep2021.

Le Répertoire Commenté des Médicaments reste bien entendu disponible à tout moment sous sa forme électronique, mise à jour chaque semaine, via notre site Web: www.cbip.be.

Les établissements scolaires et autres seront contactés, comme toujours, afin de leur permettre de commander le nombre d'exemplaires souhaités. Les étudiants pourront continuer à se procurer un exemplaire par l'intermédiaire du département responsable de la faculté ou de l'école ou haute école.

80+

Formulaire de soins aux Personnes Âgées: modification de la sélection dans le diabète de type 2

La rédaction du Formulaire de soins aux Personnes Âgées modifie sa sélection pour le contrôle glycémique dans le diabète de type 2 (voir Formulaire de soins aux Personnes Âgées, contrôle glycémique, modifications principales). Le risque d'hypoglycémies (et ses conséquences) est potentiellement plus important dans cette population plus âgée. Les sulfamidés hypoglycémiants et l'insuline ne font plus partie des sélections. L'accent est mis sur l'importance de revoir régulièrement la situation du patient diabétique qui vieillit et perd en autonomie, et de revoir, le cas échéant, les cibles glycémiques à la hausse, à mesure que l'autonomie du patient diminue. Ceci implique parfois la décision de ne pas augmenter le nombre de médicaments, voire même d'en stopper certains (désescalade thérapeutique ou *deprescribing*). Chez le patient âgé sans comorbidités importantes, avec une autonomie conservée et dont le contrôle glycémique (à la cible glycémique définie de façon individuelle au moyen d'un processus de décision partagée) n'est plus suffisant avec l'adaptation du style de vie et la metformine seule, une seconde étape médicamenteuse pourrait être envisagée. En l'absence de données permettant un choix motivé chez des patients (très) âgés, aucune sélection n'est faite dans le cadre de ce Formulaire. Le choix doit se faire en concertation avec le patient et ses intervenants de soins, en fonction de sa situation.

La prise en charge du diabète de type 2 chez les patients âgés, à l'ère de l'individualisation thérapeutique: contrôle glycémique encore souvent jugé excessif

Depuis quelques années, les guidelines internationaux insistent sur l'importance de tenir compte de divers paramètres pour adapter la cible glycémique. Les patients âgés diabétiques, plus vulnérables, appartiennent aux catégories de patients pour lesquels le contrôle glycémique peut être moins strict. Dans le Formulaire de soins aux Personnes Âgées, nous avions déjà mentionné une étude épidémiologique menée en Europe occidentale[1] dans laquelle on montrait que quasi la moitié des patients diabétiques âgés de 65 ans et plus avaient un contrôle glycémique jugé excessif pour leur âge (données analysées pendant la période 2009-2010, soit avant que l'individualisation de la cible thérapeutique ne soit une recommandation unanime).
Une étude épidémiologique américaine (analyse cross-sectionnelle) a évalué plus récemment la situation de patients diabétiques âgés (données analysées entre 2014 et 2016)[2] . Un peu plus de 30.000 patients diabétiques prenant un traitement médicamenteux ont été analysés. Un contrôle strict (HbA1c < 7%) avec des médicaments à risque élevé d'hypoglycémies était observé chez 26% des patients. Un âge plus avancé, le sexe masculin, l'insuffisance cardiaque, la néphropathie, une coronaropathie sont les facteurs qui semblent associés de façon indépendante à ce contrôle strict avec médicaments à risque. Même si la proportion diminue en comparaison à l'étude précédente, le nombre de patients âgés dont le contrôle glycémique est potentiellement trop strict reste néanmoins encore élevé.

Risque de traumatisme associé aux médications hypoglycémiantes chez les personnes âgées

Une étude épidémiologique[3] rétrospective française a évalué, chez des patients âgés de 65 ans ou plus, le risque d'hospitalisations pour traumatisme associé à l'usage de médicaments antidiabétiques. Les auteurs ont séparé les médicaments en 2 groupes : ceux qui sont à risque d'hypoglycémies (insuline, sulfamidés hypoglycémiants et glinides) et les autres. Le risque d'hospitalisations pour traumatisme était 25% plus élevé parmi les patients utilisateurs de médicaments à risque d'hypoglycémie (pour les 3 médicaments confondus). Dans l'analyse en fonction du médicament, le risque était 47% plus élevé avec l'insuline et 34% plus élevé avec les glinides. Par contre, avec les sulfamidés hypoglycémiants, on n'a pas mis en évidence d'excès de risque significatif.

Cadre conceptuel pour une prise de décision partagée

L'*Endocrine Society* (composée de l'*European Society of Endocrinology*, de la *Gerontological Society of America* et de l'*Obesity Society*) a publié en 2019 son *Guideline pour le traitement du diabète chez la personne âgée*[4]. L'évaluation de l'état de santé du patient âgé diabétique est un préalable essentiel à l'établissement d'une prise en charge individualisée. Ils proposent un **cadre conceptuel** qui prend en compte l'état de santé du patient, mais également ses valeurs et ses attentes pour permettre une prise de décision partagée quant à une cible glycémique adéquate. Ce cadre conceptuel s'inspire des travaux de Blaum et al.[5] qui suggère de définir un statut fonctionnel de la personne âgée en tenant compte de la présences de maladie(s) chronique(s), de troubles cognitifs et/ou visuels et de son degré de dépendance (mesuré par iADL et ADL). Le risque d'hypoglycémies (et ses conséquences) est un autre élément clé de ce guideline. Celui-ci augmente chez la personne âgée, à mesure que son autonomie diminue, ce qui justifie l'importance d'individualiser la cible glycémique en fonction du patient. La **décision partagée** est un processus qui fait interagir le patient (et/ou son entourage) et ses intervenants de soins. Le choix de la cible thérapeutique (et du traitement) se fait en fonction

de son profil, de ses antécédents et comorbidités. Pour cette prise de décision, il est utile de prendre en compte les paramètres suivants : les bénéfices attendus du traitement, les risques à craindre, l'expérience et les souhaits du patients tout en veillant à limiter la polymédication.

Conclusions et modifications dans les sélections du Formulaire de soins aux Personnes Âgées

La rédaction du Formulaire de soins aux Personnes Âgées a pris la décision de ne plus sélectionner la gliquidone et l'insuline à durée d'action intermédiaire dans le cadre de leur Formulaire (seconde étape du traitement médicamenteux). Aucun autre médicament antidiabétique n'est sélectionné en seconde étape également, en raison de l'absence de données permettant un choix motivé chez des patients (très) âgés. Cette décision fait suite au constat que les personnes âgées diabétiques sont encore souvent "sur-traitées" et que les risques et conséquences des hypoglycémies sont plus importants chez ces patients. La désescalade thérapeutique ("deprescribing") devrait faire partie des habitudes de prescription chez le patient diabétique âgé avec comorbidités et/ou en perte d'autonomie, qui sont majoritaires une fois passé les 80 ans. Il n'existe aucune preuve d'un bénéfice en morbi-mortalité d'un contrôle strict de la glycémie dans ces populations fragiles. Les adaptations du style de vie et la metformine restent des sélections dans le Formulaire de soins aux Personnes Âgées. L'accent est mis sur l'importance de revoir régulièrement la situation du patient diabétique qui vieillit et perd en autonomie, et de revoir, le cas échéant, les cibles glycémiques à la hausse, à mesure que l'autonomie du patient diminue. Chez les patients diabétiques âgés sans comorbidités importantes, avec une autonomie conservée et dont le contrôle glycémique (à la cible glycémique définie de façon individuelle au moyen d'un processus de décision partagée) n'est plus suffisant avec l'adaptation du style de vie et la metformine seule, une seconde étape médicamenteuse pourrait être envisagée. Le choix devrait se faire selon le même processus de décision partagée. Aucune sélection n'est faite dans le cadre de notre Formulaire.

Sources spécifiques

1 Muller, N. & Khunti, K. & Kuss, O. Is there evidence of potential overtreatment of glycaemia in elderly people with type 2 diabetes? Data from the GUIDANCE study. Acta Diabetol 2017;54(2):209-14. doi: 10.1007/s00592-016-0939-9. Epub 2016 Nov 11.

2 Arnold SV, Lipska KJ, Wang J, et al. Use of Intensive Glycemic Management in Older Adults with Diabetes Mellitus. J Am Geriatr Soc 2018;66:1190-4.

3 Arnaud M, Pariente A, Bezin J, et al. Risk of Serious Trauma with Glucose-Lowering Drugs in Older Persons: A Nested Case–Control Study. J Am Geriatr Soc 2018;66:2086-91.

4 LeRoith D, Biessels GJ, Braithwaite SS, et al. Treatment of Diabetes in Older Adults: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2019;104(5):1520-74 doi: 10.1210/jc.2019-00198 (*Cosponsoring Associations: European Society of Endocrinology, The Gerontological Society of America, and

The Obesity Society.)

5 Blaum C, Cigolle CT, Boyd C, et al. Clinical complexity in middle-aged and older adults with diabetes: the Health and Retirement Study. Med Care. 2010; 48(4):327–334

Auditorium

Reconnaissance de plusieurs e-learning pour l'accréditation des pharmaciens hospitaliers et des médecins

7 e-learning reconnus pour l'accréditation des pharmaciens hospitaliers

Sept e-learning sur l'Auditorium, notre plateforme d'apprentissage en ligne, sont désormais également reconnus pour l'accréditation des pharmaciens hospitaliers.
Il s'agit des formations suivantes:

- Notification d'effets indésirables (1 *credit point* dans le « module 3 »)
- Statistiques: risques (1 *credit point* dans le « module 1 »)
- Folia Quiz printemps 2020 – Usage médical du cannabis (1 *credit point* dans le « module 3 »)
- Médicaments chez la personne âgée – Revue de la médication (2 *credit points* dans le « module 3 »)
- Médicaments chez la personne âgée – Déprescription (1 *credit point* dans le « module 3 »)
- Bon usage des médicaments chez la personne âgée (2 *credit points* dans le « module 3 »)
- Quiz Médication été 2020 (1 *credit point* dans le « module 3 »)

Les pharmaciens hospitaliers qui ont déjà suivi l'un de ces e-learning peuvent télécharger leur attestation de participation au bas de l'e-learning.

Vous n'avez pas encore suivi ces e-learning ? Toutes ces formations sont disponibles gratuitement sur l'Auditorium du CBIP après une inscription unique.

4 e-learning reconnus pour l'accréditation des médecins

Pour 4 e-learning sur l'Auditorium, notre plateforme d'apprentissage en ligne, la demande d'accréditation était « en cours » depuis plusieurs mois. Depuis la mi-juin, ces modules sont reconnus pour l'accréditation:

- Folia Quiz printemps 2020 – Usage médical du cannabis (0,5 *credit point*)
- Médicaments chez la personne âgée – Revue de la médication (1 *credit point*)
- Médicaments chez la personne âgée – Déprescription (0,5 *credit point*)
- Bon usage des médicaments chez la personne âgée (1 *credit point*)

Les unités d'accréditation (*credit points*) ont été transmises à l'INAMI pour tous les médecins dont nous avons le numéro INAMI.

Si vous n'avez pas encore complété votre numéro INAMI dans votre compte, vous pouvez l'ajouter dans votre profil, en haut à droite dans la plateforme d'apprentissage.

Le CBIP est désormais également reconnu par l'INAMI comme organisateur de formations en ligne pour les médecins et les pharmaciens-biologistes médicaux. La demande d'accréditation des nouvelles formations en ligne sera donc automatiquement approuvée par l'INAMI.

Auditorium

Nouvel e-learning: Comment lire une RCT? 1e partie: Points forts, points faibles et points d'attention

Dans la série “Méthodologie et statistiques”, un premier e-learning sur les RCT est disponible sur l’Auditorium, notre plateforme d’apprentissage en ligne.

Dans ce nouvel apprentissage en ligne, vous découvrirez pourquoi une RCT est si importante dans la recherche sur les médicaments.

- Une vidéo vous présente les différentes parties d'une RCT.
- Vous en apprendrez davantage sur l'utilité de la randomisation, de la mise en aveugle, sur le traitement du groupe témoin, la durée de l'étude et le suivi.
- Vous découvrirez également les points faibles d'une RCT et ce à quoi vous devez faire attention en lisant la publication d'une étude.
- L'interprétation des résultats d'étude est brièvement abordée, cet aspect sera développé dans la 2e partie de cet e-learning.

Une check-list pratique avec 5 points d'attention vous aide à interpréter vous-même les RCT de manière critique.

Durée totale : 30 minutes

Une accréditation est prévue pour les médecins (éthique et économie) ; pour les pharmaciens d'officine et les pharmaciens hospitaliers, la demande est en cours.

Une fois inscrit, vous avez accès gratuitement à toutes les formations en ligne.

Nouveautés médicaments

Informations récentes juillet 2020 [texte mis à jour le 4/8/2020]

Nouveautés en première ligne
- buprénorphine injection s.c. (préparation dépôt)

Nouveautés en médecine spécialisée
- upadacitinib

Autres modifications
- erratum drospirénone
- programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

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

Les infos récentes de ce mois de juillet prennent en compte les modifications portées à notre connaissance jusqu'au 25 juin 2020. Les nouveautés ou suppressions signalées après cette date seront reprises dans les infos récentes du mois d'août.

Nouveautés en première ligne

buprénorphine injectable s.c. (préparation dépôt) (Buvidal®)

Indication: La **buprénorphine (Buvidal®**, chapitre 10.5.3.**)** est maintenant disponible **en solution injectable à libération prolongée (préparation dépôt) pour injection sous-cutanée** hebdomadaire ou mensuelle pour le traitement de la dépendance aux opioïdes (traitement de substitution).
Positionnement et commentaire du CBIP: Dans le cadre d'un traitement de substitution pour la dépendance aux opioïdes, la buprénorphine est déjà disponible sous forme sublinguale (associée ou non à la naloxone) (voir chapitre 10.5.3.). L'injection sous-cutanée hebdomadaire ou mensuelle de buprénorphine peut être une alternative à la forme sublinguale lorsqu'il existe un risque d'usage détourné de ces comprimés. Il s'agit également d'une option lorsque se pose un problème d'observance vis-à-vis d'un traitement de substitution sous surveillance quotidienne. Son évaluation clinique n'a pas été réalisée spécifiquement dans ces deux types de population. Cette forme de buprénorphine en solution injectable à libération prolongée a une efficacité comparable à la buprénorphine + naloxone sous forme sublinguale. Elle n'a pas été comparée à la buprénorphine seule en forme sublinguale ni à la méthadone per os. **Il existe un danger en cas d'injection intravasculaire de la solution injectable à base de buprénorphine.** Le traitement de substitution doit être instauré et supervisé par des personnes compétentes (médecins et autres) dans la problématique de la toxicomanie. Les précautions adéquates doivent être prises lors de la prescription et de la délivrance de buprénorphine s.c. à libération prolongée (uniquement pour traitement de substitution, médicament assimilé aux stupéfiants).

Efficacité
L'efficacité de la buprénorphine s.c. à libération prolongée (administration hebdomadaire de 16 mg à 32 mg pendant 12 semaines puis administration mensuelle de 64 mg à 160 mg pendant 12 semaines) dans le traitement de la dépendance aux opioïdes a été principalement démontrée dans une étude de non-infériorité chez des patients dépendants à l'héroïne ou aux médicaments opioïdes. La buprénorphine s.c. à libération prolongée n'est pas inférieure au traitement par la buprénorphine + naloxone par voie sublinguale pour les évaluations au cours des semaines 1 à 24. La buprénorphine s.c. à libération prolongée n'a été comparée qu'à la buprénorphine + naloxone sous forme sublinguale, et non à la buprénorphine seule sous forme sublinguale ou à la méthadone per os.

Innocuité

- Les effets indésirables, contre-indications, précautions d'emploi et interactions sont similaires à ceux de la buprénorphine sous forme sublinguale (chapitre 10.5.3.). Les réactions au site d'injection sont très fréquentes (16,9%).
- La buprénorphine à libération prolongée s'administre exclusivement par voie sous-cutanée et est réservée aux professionnels

de la santé. **L'utilisation à domicile ou l'auto-administration par les patients n'est pas autorisée. Une injection par voie intravasculaire présente un risque grave de lésions au niveau des vaisseaux sanguins ou d'évènements thromboemboliques.**
- Les préparations dépôt peuvent poser problèmes en cas de surdosage.[2,3]

Posologie L'administration peut être hebdomadaire ou mensuelle et doit se faire en fonction des besoins du patient et de l'avis d'un médecin compétent dans la problématique de la toxicomanie selon les instructions du RCP.

Coût 99,24€/dose hebdomadaire ou 391,80€/dose mensuelle non remboursé au 1er juillet 2020.

Nouveautés en médecine spécialisée

upadacitinib (Rinvoq®▼)

Indication: L'**upadacitinib** (**Rinvoq®▼** chapitre 12.3.2.5.) est un inhibiteur de protéines kinases de la famille des Janus Kinases (JAK), indiqué en monothérapie ou en association avec le méthotrexate dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère, en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance à un ou plusieurs traitements de fond (*disease modifying antirheumatic drugs* ou DMARD, voir chapitre 9.2. Arthrite chronique).
Positionnement et commentaire du CBIP: Comparé au placebo, le traitement avec l'upadacitinib permet d'améliorer le nombre d'articulations douloureuses et gonflées, les évaluations globales par le patient/médecin, l'évaluation de la douleur et la CRP. Concernant la diminution de l'activité de la maladie et la rémission clinique, l'upadacitinib en monothérapie est plus efficace que le méthotrexate, et en association avec le méthotrexate, l'upadacitinib est apparu plus efficace que l'adalimumab (inhibiteur du TNF)+méthotrexate. Comme pour les autres inhibiteurs des JAK, la place de l'upadacitinib est limitée et réservée aux patients ne répondant pas aux autres DMARD. L'avantage que constitue la prise par voie orale des inhibiteurs des JAK est à estimer face aux incertitudes concernant leur innocuité à long terme, leurs effets indésirables parfois graves (infections graves, thromboses veineuses profondes, embolies pulmonaires), et leur coût élevé (1.046,83 € pour 28 comprimés, non remboursé au 1er juillet 2020). Du matériel *Risk Minimization Activities* (RMA) est à disposition des professionnels de la santé.[4]

Autres modifications

Erratum drospirénone

Dans les infos récentes de mai 2020, nous avons mentionné une nouvelle spécialité à base de**drospirénone** en monothérapie pour la contraception (**Slinda®** , chapitre 6.2.2.1.). La firme Exeltis qui la commercialise nous a fait remarquer quelques erreurs.

- La drospirénone n'est pas un dérivé de la spironolactone mais de la spirolactone.
- Les références 4 et 5 ont été inversées dans la version néerlandophone du texte.
- Dans la description d'une étude portant sur le profil de saignements sous drospirénone versus désogestrel, nous avons écrit: "*Dans cette étude, les 2 progestatifs étaient administrés selon un schéma continu 24 + 4. …. Etant donné que le schéma utilisé pour le désogestrel dans cette étude n'est pas celui qui est préconisé (28 comprimés actifs en continu), il n'est pas possible de tirer des conclusions sur la supériorité éventuelle de la drospirénone sur les saignements*". Le schéma d'administration mentionné ici n'est pas exact. Le désogestrel a bien été administré selon le schéma préconisé, c'est-à-dire en continu, sans interruption. Le texte paru à ce sujet est corrigé, et les critères d'évaluation précisés (mention du critère primaire): "*Une étude a évalué le profil de saignements sous drospirénone versus désogestrel. La drospirénone était administrée selon un schéma 24 + 4 et le désogestrel en continu, les deux durant 9 cycles. Le nombre de femmes présentant des saignements imprévus (critère primaire) a été moins important sous_drospirénone que sous désogestrel lors des 6 premiers cycles. Cette différence n'est plus statistiquement significative ensuite*".

Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

- Pour plus d'informations sur ces programmes, voir Folia de décembre 2019.
- L'usage du lacosamide (Vimpat®) a été approuvé par l'Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé (AFMPS) dans le cadre du programme médical d'urgence (*medical need*).
- Pour obtenir les documents d'information pour le patient et le consentement éclairé, voir le site de l'AFMPS: Vimpat®.

Sources spécifiques

1 Michelle R. Lofwall, Sharon L. Walsh, Edward V. Nunes, et al., Weekly and Monthly Subcutaneous Buprenorphine Depot Formulations vs Daily Sublingual Buprenorphine With Naloxone for Treatment of Opioid Use Disorder A Randomized Clinical Trial, JAMA Intern Med 2018;178(6):764-773

2 Buvidal®, Résumé des Caractéristiques du Produit.

3 National Institute for Health and Care Excellence (UK), Evidence review: Opioid dependence: buprenorphine prolonged-release injection (Buvidal) (2019 Febr).

4 Rinvoq®, Résumé des Caractéristiques du Produit.

Pharmacovigilance

Traitement hormonal de substitution et risque de cancer du sein invasif : recommandations du PRAC

Les résultats d'une méta-analyse publiée en 2019 dans *The Lancet*, concernant le risque de cancer du sein invasif chez les patientes sous traitement hormonal de substitution (THS), ont déjà été discutés dans les Folia de novembre 2019, avec une réaction de la Société Belge de la Ménopause dans les Folia de février 2020. La conclusion de la méta-analyse était que tous les traitements hormonaux de substitution, à l'exception des estrogènes administrés par voie vaginale, augmentent légèrement le risque de cancer du sein. La méta-analyse montre aussi que ce risque augmente avec la durée d'utilisation et diminue (mais persiste) après l'arrêt du traitement.

Sur la base des résultats de cette méta-analyse, le comité européen de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a recommandé une mise à jour du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et de la notice de tous les médicaments utilisés dans le THS.[1]

- Pour un **THS composé d'un estrogène + un progestatif:**
  - les mises en garde contre le risque accru de cancer du sein seront renforcées;
  - des précisions seront apportées concernant l'augmentation du risque avec la durée du traitement (risque apparaissant après environ 3 ans de traitement) et concernant la persistance du risque après l'arrêt du THS (risque pouvant persister 10 ans ou plus pour un traitement de plus de 5 ans).
- Pour un **THS composé d'un estrogène seul:**
  - les mises en garde contre le risque accru de cancer du sein seront renforcées ; l'augmentation du risque est plus faible qu'avec un THS composé d'un estrogène + un progestatif;
  - des précisions seront apportées concernant l'augmentation du risque avec la durée du traitement (risque apparaissant après environ 3 ans de traitement) et concernant la persistance du risque après l'arrêt du THS (risque pouvant persister 10 ans ou plus pour un traitement de plus de 5 ans).
- Pour un **THS composé d'un estrogène à usage vaginal:**
  - Il sera mentionné qu'il n'y a pas de risque accru de cancer du sein chez les femmes sans antécédent de cancer du sein traitées par de faibles doses d'estrogènes par voie vaginale;
  - Il sera mentionné qu'il n'y a pas de données sur le risque éventuel de réapparition d'un cancer du sein en cas d'antécédent de cancer du sein.
- Pour l'association **estrogènes + bazédoxifène** (Duavive®): la notice continuera à mentionner que le risque de cancer du sein n'est pas connu avec cette association (aucune donnée sur cette association dans l'étude du *Lancet*), mais les mises en garde contre le risque de cancer du sein avec un THS composé d'un estrogène seul seront mises à jour.
- Pour la **tibolone:**
  - renforcement des mises en garde contre le risque de cancer du sein avec la tibolone à une dose de 2,5 mg par jour;
  - il sera mentionné qu'il n'y pas de données sur la persistance du risque de cancer du sein après l'arrêt de la tibolone, mais qu'un scénario similaire à celui du THS composé d'un estrogène ou d'un estrogène + progestatif n'est pas exclu.

Commentaire du CBIP

Notre conclusion explicitée dans les Folia de février 2020 ne change pas: *"Le THS reste la prise en charge la plus efficace des symptômes de la ménopause lorsqu'ils perturbent la qualité de vie. Une réévaluation régulière des symptômes et du rapport bénéfice/risque s'impose. Un THS à long terme (pendant 5 à 10 ans) chez certains groupes à risque, à d'autres fins, par exemple en prévention de l'ostéoporose, est d'un tout autre ordre. Ce type de traitement à long terme doit, tout particulièrement, faire l'objet d'une évaluation rigoureuse des bénéfices potentiels par rapport aux risques potentiels, en concertation avec la patiente"*.
Ces précautions à prendre lors d'un traitement à long terme s'appliquent à tous les types de THS, y compris la tibolone.

Source spécifique

1 recommandation du PRAC: via https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-11-14-may-2020

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
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.