

## FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA AOÛT 2018

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

### ARTICLES

#### Influenza 2018-2019

Pour la saison grippale 2018-2019, seuls des vaccins tétravalents contre l'influenza seront disponibles. Le présent article s'intéresse en particulier à la vaccination des femmes enceintes et de patients immunodéprimés cancéreux, ainsi qu'à la vaccination contre l'influenza des patients allergiques aux œufs.

L'étude Perséphone avec le trastuzumab dans le cancer du sein HER2-positif précoce: un traitement de 6 mois au lieu d'un an?

### BON À SAVOIR

Les médicaments anti-Alzheimer ne sont plus remboursés en France

La prophylaxie pré-exposition (PrEP) par Truvada® : à envisager plus fréquemment dans la prévention du VIH selon Sensoa

**INFORMATIONS RÉCENTES:** juillet 2018: etelcalcétide, brodalumab, benralizumab, cellules épithéliales cornéennes autologues, éosine disodique, lidocaïne chlorhydrate + zinc oxyde, albiglutide, interféron gamma-1b, évolocumab, vaccin contre le papillomavirus humain

#### Nouveautés en médecine spécialisée

- etelcalcétide
- brodalumab
- benralizumab
- cellules épithéliales cornéennes autologues

#### Suppressions

- eosine disodique solution cutanée
- lidocaïne chlorhydrate + zinc oxyde
- albiglutide
- interféron gamma-1b

#### Autres modifications

- evolocumab
- vaccin contre le papillomavirus humain

### PHARMACOVIGILANCE

#### Usage détourné des gouttes oculaires à base de tropicamide

Certaines sources signalent l'usage abusif par voie intraveineuse des gouttes oculaires à base de tropicamide par des héroïnomanes, ce qui peut conduire, entre autres, à des effets anticholinergiques sévères.

## Ce mois-ci dans les Folia

Dans ce numéro d'août des Folia, nous abordons comme chaque année la grippe saisonnière, et plus particulièrement la vaccination contre l'influenza. Cet article propose, outre les données administratives sur les vaccins, concernant les souches utilisées et les spécialités disponibles sur le marché, des données permettant de mieux cerner la signification et la place de ces vaccins. Pour diverses raisons, il est difficile d'évaluer, de manière suffisamment étayée, un certain nombre de facteurs qui devraient permettre de déterminer le bon positionnement dans certains groupes cibles ou individus, ce qui laisse parfois une certaine marge d'interprétation. Dans les Folia, nous nous efforçons, comme dans toutes nos publications, de situer les données disponibles au sein de leur contexte scientifique, en tenant compte des rapports (estimés) coût/bénéfice et bénéfice/risque ainsi que du contexte social.

En ce qui concerne les médicaments anti-Alzheimer actuellement disponibles, le CBIP a toujours émis une certaine réserve, dans ses publications, quant à leur signification. Nous constatons que, après l'enthousiasme initial au moment du lancement, un consensus se forme de plus en plus aujourd'hui sur la place plutôt limitée de ces médicaments et sur leur rapport coût/bénéfice et bénéfice/risque généralement mauvais. L'arrêt du remboursement de ces médicaments en France ne fait que confirmer cette tendance.

## Influenza 2018-2019

- Pour la saison 2018 - 2019, seulement 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) sont disponibles; ce sont tous des vaccins injectables "inactivés".
- Vacciné ou non, une bonne hygiène de base des mains, de l'éternuement et de la toux reste importante pour limiter la propagation du virus de l'influenza.
- Il est admis que chez les patients souffrant d'une affection sous-jacente et les patients immunodéprimés (par ex. les patients atteints d'un cancer), le rapport bénéfice/risque de la vaccination antigrippale est favorable. L'ampleur des bénéfices pour la santé de la vaccination chez la femme enceinte en bonne santé est incertaine. Les données disponibles ne montrent aucun risque de la vaccination pour l'enfant à naître. La question de savoir dans quelle mesure la vaccination du personnel de santé a un impact sur la morbidité et la mortalité liées à la grippe chez les patients vulnérables nécessite des recherches plus approfondies.
- Pour les vaccins antigrippaux actuels, les données disponibles ne montrent pas de risque accru de réactions anaphylactiques chez les patients allergiques aux œufs. Par mesure de précaution, il reste toutefois conseillé d'administrer le vaccin en milieu hospitalier à des personnes ayant déjà eu des réactions aux œufs pouvant mettre la vie en danger et à des patients asthmatiques allergiques aux protéines d'œuf de poulet.

### Composition des vaccins contre l'influenza 2018-2019 et les spécialités

- Pour la saison grippale 2018-2019, seuls les vaccins antigrippaux tétravalents (c'est-à-dire avec deux composantes de l'influenza A et deux composantes de l'influenza B) seront disponibles en Belgique. Il n'y a donc plus de vaccins trivalents. Par rapport aux vaccins trivalents, les vaccins tétravalents diminuent le risque d'inadéquation entre la composante du virus de l'influenza B dans le vaccin et les virus circulants de l'influenza B, mais il n'est pas clair dans quelle mesure cela offre des avantages cliniques chez l'adulte [voir Folia août 2017].
- La composition des vaccins antigrippaux tétravalents pour la saison 2018 - 2019, sur la base des recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)<sup>1</sup>, est la suivante.

- A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09 ou une souche apparentée
- A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2) ou une souche apparentée
- B/Colorado/06/2017 ou une souche apparentée (appelée "ligne B Victoria")
- B/Pukhet/3073/2013 ou une souche apparentée (appelée "ligne B Victoria").



Par rapport à la saison grippale 2017-2018, il y a une adaptation de la souche de la composante H3N2 et de la souche de la ligne B Victoria; les autres composantes sont inchangées.

- Les spécialités disponibles en Belgique répondent aux normes de l'OMS pour 2018-2019. Il s'agit de :  $\alpha$ -RIX-Tetra®, Vaxigrip Tetra®, Influvac Tetra®. Ce sont tous des vaccins injectables "inactivés". Pour les vaccins, voir Répertoire, chapitre 12.1.1.5.
- Si le médecin indique sur l'ordonnance "vaccin antigrippal" au lieu d'un nom de spécialité, le pharmacien est autorisé à délivrer l'un des trois vaccins.
- En ce qui concerne la voie d'administration, il y a des différences selon les RCP, mais la motivation n'est pas claire.



- $\alpha$ -RIX-Tetra®: i.m.
- Vaxigrip tetra®: i.m. ou s.c.
- Influvac Tetra®: i.m. ou s.c. profonde

- En ce qui concerne l'usage chez l'enfant, il y a des différences selon les RCP:



- $\alpha$ -RIX-Tetra® et Vaxigrip Tetra®: à utiliser dès l'âge de 6 mois; chez les enfants de moins de 9 ans qui n'ont jamais été vaccinés: 2 injections à au moins 4 semaines d'intervalle.
- Influvac Tetra®: à utiliser dès l'âge de 18 ans (il n'existe pas de données chez l'enfant et l'adolescent (source : RCP)).

## Vaccination prioritaire des groupes à risque

Bien que l'on considère que les vaccins antigrippaux actuellement disponibles offrent une protection partielle contre le risque d'infection grippale, l'impact global est modeste et au moins incomplet, surtout pendant les saisons où l'appariement entre les virus vaccinaux et les virus circulants est incomplet. Leur impact sur la morbidité et la mortalité reste incertain en raison de la qualité des données de l'étude. Néanmoins, chez les **patients présentant une affection sous-jacente et les patients immunodéprimés**, le rapport bénéfice/risque de la vaccination antigrippale est considéré comme favorable. La place de la vaccination antigrippale dans de nombreux autres groupes où la vaccination est également recommandée par les autorités sanitaires, par exemple les personnes en bonne santé âgées de 50 à 65 ans ou les personnes obèses, n'est pas claire. [Voir aussi Répertoire, chapitre 12.1.1.1.5. et Folia juillet 2013]. Vaccinés ou non, un certain nombre de mesures de précaution simples, telles se laver les mains régulièrement au savon et une bonne hygiène de base de l'éternuement et de toux, restent indispensables pour limiter la propagation du virus de la grippe et de l'infection, notamment en cas d'épidémie de grippe (en ce qui concerne les indices d'un effet préventif d'une bonne hygiène des mains, voir *Cochrane* 2011<sup>2</sup>; en ce qui concerne les campagnes soutenues entre autres par le SPF Santé publique, voir <https://www.vousetesendebonnesmains.be/fr> et <https://www.health.belgium.be/fr/sante/prenez-soin-de-vous/influences-de-lenvironnement/hygiene-des-mains>).

Les **groupes à risque tels que définis par le Conseil supérieur de la santé pour la saison 2018-2019<sup>3</sup>** n'ont pas changé par rapport à la saison précédente, sauf qu'il est désormais recommandé de vacciner les femmes enceintes quel que soit le stade de la grossesse, alors qu'auparavant cela ne s'appliquait qu'aux femmes des deuxième et troisième trimestres de grossesse (voir aussi ci-dessous, "Femmes enceintes").



### Les groupes à risque tels que définis par le Conseil supérieur de la santé

Le Conseil supérieur de la santé a défini les groupes à risque pour la grippe saisonnière par ordre de priorité en cas de pénurie de vaccins antigrippaux. Il s'agit des groupes suivants.

- Groupe 1: personnes présentant un risque plus élevé de complications liées à l'influenza, c.-à-d.
  - Toutes les femmes enceintes, quel que soit le stade de la grossesse [N.d.l.r. : avant, seulement les femmes des deuxième et troisième trimestres de grossesse];
  - les patients à partir de l'âge de 6 mois qui souffrent d'une affection chronique sous-jacente (même stabilisée) des poumons, du cœur, du foie, des reins, de troubles métaboliques ou neuromusculaires ou de troubles immunitaires (naturels ou induits);
  - les personnes âgées de 65 ans et plus;
  - les personnes admises dans une institution;
  - les enfants âgés de 6 mois à 18 ans sous traitement chronique à l'acide acétylsalicylique.
- Groupe 2: personnes actives dans le secteur de la santé [voir aussi Folia août 2017 à ce sujet].
- Groupe 3: personnes vivant sous le même toit que les personnes suivantes
  - les personnes à risque du groupe 1;
  - les enfants de moins de 6 mois.
- En outre, le Conseil supérieur de la santé recommande également la vaccination pour toutes les personnes âgées de 50 à 64 ans, même si elles ne souffrent pas d'une affection à risque, en particulier si elles fument, boivent excessivement ou sont obèses.

## Femmes enceintes

Les femmes enceintes (indépendamment du trimestre de grossesse) font partie des groupes cibles

prioritaires pour la vaccination antigrippale, selon les recommandations des instances officielles en Belgique<sup>3</sup>, ainsi qu'aux États-Unis<sup>4</sup> et au Royaume-Uni<sup>5</sup>, qu'elles présentent ou non des facteurs de risque sous-jacents de grippe à évolution grave. Selon le Conseil de la santé des Pays-Bas (*Gezondheidsraad*)<sup>6</sup>, la vaccination des femmes enceintes n'est recommandée qu'en présence de facteurs de risque de grippe à évolution grave. Les données scientifiques (et souvent l'absence de données) sont donc interprétées différemment par différents organismes. Les données disponibles (en particulier avec les vaccins trivalents) ne montrent aucun risque de vaccination antigrippale pour l'enfant à naître<sup>7</sup>. Depuis notre analyse dans les *Folia* de novembre 2013 de la justification de la vaccination contre la grippe des femmes enceintes, de nouvelles publications<sup>8</sup> ont été publiées: elles confirment le contenu de l'article des *Folia* et renforcent la conclusion:

*“La vaccination contre la grippe chez les femmes pendant le deuxième ou troisième trimestre de grossesse peut apporter un bénéfice limité pour la santé, mais davantage de données sont nécessaires concernant le bénéfice de la vaccination en termes de morbidité et de mortalité pour la mère et l'enfant. Il est évident que la présence de facteurs de risque supplémentaires chez une femme enceinte tels qu'une affection respiratoire ou cardiaque sous-jacente, augmente l'importance de la vaccination contre la grippe saisonnière. Les vaccins contre la grippe sont considérés comme inoffensifs durant la grossesse; l'expérience en ce qui concerne la vaccination contre la grippe chez les femmes pendant le premier trimestre de grossesse est toutefois faible.”*

### Personnes immunodéficientes

- Les personnes immunodéficientes font partie des groupes cibles prioritaires de la vaccination contre la grippe. Deux publications récentes (*Cochrane Review*, 2018<sup>9</sup>; *Ned Tijdschr Geneesk*, 2018<sup>10</sup>) analysent les preuves de l'efficacité et de l'innocuité de la vaccination antigrippale chez les adultes immunodéprimés atteints de cancer. Les auteurs des deux analyses concluent qu'il existe des indices d'un effet bénéfique sur la morbidité et la mortalité liées à la grippe, mais toutes les études ne montrent pas un avantage et la preuve d'un effet bénéfique est très faible (faible nombre d'études, faible qualité méthodologique). Néanmoins, ils affirment que le rapport bénéfice/risque de la vaccination antigrippale est positif chez ces patients. L'analyse du *Ned Tijdschr Geneesk* concerne spécifiquement la vaccination contre la grippe pendant la chimiothérapie : bien que la vaccination soit offerte de préférence avant la chimiothérapie (en raison de la réponse immunitaire éventuellement réduite), il n'y a pas de contre-indication à la vaccination contre la grippe pendant la chimiothérapie.
- Une *Cochrane Review* de 2013<sup>11</sup> sur la vaccination antigrippale chez l'enfant atteint d'un cancer traité par chimiothérapie ne peut, en raison de l'absence d'études, se prononcer quant à l'efficacité de la vaccination ; les études montrent une réponse immunitaire, mais celle-ci est plus faible que chez les enfants dont la chimiothérapie a pris fin ou que chez les enfants en bonne santé.

### Personnes actives dans le secteur des soins de santé

Selon les recommandations des organismes officiels en Belgique et ailleurs, les personnes qui sont actives dans le secteur des soins de santé font partie des groupes cibles prioritaires de la vaccination contre la grippe, avec comme principal objectif d'éviter la contamination des patients vulnérables. Tel que discuté en détail dans les *Folia* d'août 2017, cette recommandation n'est pas fortement soutenue.

### Vaccination contre la grippe chez les patients allergiques aux œufs

Selon le *Influenza Vaccine and Egg Allergy Practice Parameter Workgroup* aux États-Unis, les patients ayant eu une réaction allergique aux œufs dans le passé peuvent être vaccinés contre la grippe sans précautions supplémentaires, même si la réaction était grave (recommandations 2017<sup>12</sup>). Dans les études portant sur plus de 4 000 patients allergiques aux œufs (dont plus de 600 avec allergie grave aux œufs), aucune réaction anaphylactique n'a été signalée après la vaccination antigrippale, et les réactions mineures comme l'urticaire n'étaient pas plus fréquentes que chez les patients qui n'étaient pas allergiques aux œufs. Cependant, dans les RCP des vaccins antigrippaux disponibles en Belgique, la sensibilisation aux œufs est toujours considérée comme une contre-indication à la vaccination. Par

mesure de précaution, il est toujours recommandé, comme indiqué dans le Répertoire (voir chapitre 12.1.), d'administrer le vaccin en milieu hospitalier à des personnes qui ont déjà eu des réactions aux œufs pouvant mettre la vie en danger, et à des patients asthmatiques allergiques aux protéines d'œuf de poulet. Pour des informations sur la prévention et la prise en charge du choc anaphylactique dans la vaccination des enfants et des adultes, voir Répertoire, Intro 7.3., Folia avril 2013 et l'avis du Conseil supérieur de la santé "Prévention et prise en charge du choc anaphylactique en cas de vaccination des enfants" (HGR 8802, 2012).

## Sources spécifiques

- 1 Site Web EMA [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2018/03/WC500246403.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2018/03/WC500246403.pdf) (document de 26/4/2018)
- 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.)
- 3 Hoge Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen seizoensgebonden griep. Winterseizoen 2018-2019. Maart 2018 (HGR NR 9488), via <https://www.health.belgium.be/nl/advies-9488-vaccinatie-griep>
- 4 <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/flu.html>
- 5 <https://www.gov.uk/government/publications/influenza-the-green-book-chapter-19>
- 6 <https://www.gezondheidsraad.nl/nl/taak-werkwijze/werkerrein/preventie/griep-op-griep> (Advies van de Gezondheidsraad, 2014)
- 7 Nordin JD et al. Maternal influenza vaccination and risks for preterm or small for gestational age birth. *J Pediatr* 2014;164:1051-7 (doi:10.1016/j.jpeds.2014.01.037); Kharbanda EO et al. First trimester influenza vaccination and risks for major structural birth defects in offspring. *J Pediatr* 2017;187:234-9 (doi:10.1016/j.jpeds.2017.04.039); Conlin AMS et al. A follow-up comparative safety analysis of pandemic H1N1 vaccination during pregnancy and risk of infant birth defects among U.S. military mothers. *Vaccine* 2018;36:2855-60 (doi:10.1016/j.vaccine.2018.03.061); [https://www.lareb.nl/teratologie-nl/zwangerschap/#TOC\\_Vaccins\\_met\\_ontgifte](https://www.lareb.nl/teratologie-nl/zwangerschap/#TOC_Vaccins_met_ontgifte); Briggs GG et al., *Drugs in pregnancy and lactation* (11ième édition); <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/rr/rr6602a1.htm>
- 8 Mertz D et al. Pregnancy as a risk factor for severe outcomes from influenza virus infection: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Vaccine* 2017;35(4):521-8 (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X16312191?via%3Dihub>); Fell DB et al. Maternal influenza and birth outcomes: systematic review of comparative studies. *BJOG* 2017;124(1):48-59 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5216449/>); Fell DB et al. WHO taskforce to evaluate influenza data to inform vaccine impact and economic modelling. *Influenza epidemiology and immunization during pregnancy: Final report of a World Health Organization working group. Vaccine* 2017;13;35(43) (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X17311258?via%3Dihub>)
- 9 Bitterman R, Eliakim-Raz N, Vinograd I, Zalmanovici Trestioreanu A, Leibovici L, Paul M. Influenza vaccines in immunosuppressed adults with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 2. Art. No.: CD008983. DOI: 10.1002/14651858.CD008983.pub3.
- 10 Vollaard AM, Schreuder I, Slok-Raijmakers L et al. Gelderblom. Griepvaccinatie tijdens chemotherapie bij patiënten met solide tumoren. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2017;161:D2066
- 11 Goossen GM, Kremer LCM, van de Wetering MD. Influenza vaccination in children being treated with chemotherapy for cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 8. Art. No.: CD006484. DOI: 10.1002/14651858.CD006484.pub3.
- 12 Greenhawt M, Turner PJ en Kelso JM. Practice parameters. Administration of influenza vaccines to egg allergic recipients: A practice parameter update 2017. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; 120: 49–52 (<https://doi.org/10.1016/j.ana.2017.10.020>)

## L'étude Perséphone avec le trastuzumab dans le cancer du sein HER2-positif précoce: un traitement de 6 mois au lieu d'un an?

Chez environ 20% des carcinomes mammaires, une surexpression du « récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain » (« HER2-positif ») est présente. Dans ce cas, la tumeur est plus agressive (développement plus rapide de métastases, plus de récurrences). En cas de cancer du sein HER2-positif précoce (« early breast cancer » ou EBC), le trastuzumab (Herceptin®) est recommandé comme traitement adjuvant. Le trastuzumab est un anticorps monoclonal qui se lie à ce récepteur. Classiquement, une période de traitement d'un an par le trastuzumab est recommandée : celle-ci est basée sur les études soumises lors de la demande d'autorisation du trastuzumab. Un effet protecteur à plus long terme après une année de traitement a été confirmé [voir Folia septembre 2017]. L'étude Perséphone a examiné si un traitement de six mois d'un carcinome mammaire HER2-positif précoce « n'est pas moins efficace » (« *non inferior* » ou « non inférieur ») que le traitement classique d'un an. Les premiers résultats ont été présentés récemment au congrès 2018 de l'ASCO (*American Society of Clinical Oncology* ; pour l'abstract, veuillez cliquer [ici](#)). En comparaison avec un traitement d'un an, la durée plus courte du traitement n'était pas moins efficace en termes de survie sans maladie, et moins de toxicité cardiaque a été constatée. Une réduction de la durée du traitement serait bien sûr bénéfique, aussi bien en termes d'effets indésirables (p.ex. cardiotoxicité) qu'en termes de coût. Ceci est prometteur, mais il est trop tôt pour abandonner la durée de traitement classique d'un an : la publication complète des résultats doit être attendue (seuls les résultats en ce qui concerne la cardiotoxicité ont été publiés jusqu'à présent), et d'autres études avec un suivi plus long que les 4,5 ans actuels sont nécessaires.

Bon à savoir

## Les médicaments anti-Alzheimer ne sont plus remboursés en France

Il a été décidé en France de ne plus rembourser les médicaments anti-Alzheimer à compter du 1er août 2018. <sup>1</sup> Il s'agit des spécialités contenant les inhibiteurs des cholinestérases donépézil, galantamine et rivastigmine, ainsi que des spécialités contenant de la mémantine. Cette mesure est la conséquence directe d'une publication de la *Haute Autorité de Santé* <sup>2</sup>(HAS) française, concernant la prise en charge des patients présentant des troubles neurocognitifs suite à la démence de type Alzheimer ou une maladie apparentée: en raison de leur rapport bénéfice/risque négatif, la HAS considère que les médicaments anti-Alzheimer n'ont plus de place.

En Belgique, les spécialités contenant des inhibiteurs des cholinestérases ou de la mémantine sont remboursées sous certaines conditions (chapitre IV, *a priori*). Depuis plusieurs années déjà, les publications du CBIP n'accordent qu'une place très limitée aux médicaments anti-Alzheimer.

- Extrait des **messages-clés de la Fiche de transparence "Démence"**: *"Un faible bénéfice temporaire des inhibiteurs des cholinestérases et de la mémantine sur les fonctions cognitives a été constaté chez un nombre limité de patients: il n'est pas possible de prédire quels patients y répondront. Il faut mettre en balance les avantages et les effets indésirables potentiellement sévères"*.
- Extrait du **Répertoire, chapitre 10.11. Médicaments de la maladie d'Alzheimer**: *"La place de ces médicaments dans la maladie d'Alzheimer est limitée étant donné que leur effet est modeste et qu'ils présentent assez bien d'effets indésirables" et "il n'est pas clair dans quelle mesure les médicaments de la maladie d'Alzheimer améliorent la qualité de vie des patients et de leur entourage; il n'est pas non plus démontré si ces médicaments peuvent postposer le placement dans une institution spécialisée"*.

### Sources spécifiques

<sup>1</sup> [https://www.vidal.fr/actualites/22723/aricept\\_ebixa\\_exelon\\_et\\_reminyL\\_agnes\\_buzyn\\_annonce\\_leur\\_deremboursement\\_premieres\\_reactions/](https://www.vidal.fr/actualites/22723/aricept_ebixa_exelon_et_reminyL_agnes_buzyn_annonce_leur_deremboursement_premieres_reactions/); [https://www.legifrance.gouv.fr/jo\\_pdf.do?cidTexte=JORFTEXT000036970192](https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?cidTexte=JORFTEXT000036970192)

<sup>2</sup> [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2851144/fr/patients-presentant-un-trouble-neurocognitif-associe-a-la-maladie-d-alzheimer-ou-a-une-maladie-apparentee](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2851144/fr/patients-presentant-un-trouble-neurocognitif-associe-a-la-maladie-d-alzheimer-ou-a-une-maladie-apparentee)



Bon à savoir

## La prophylaxie pré-exposition (PrEP) par Truvada® : à envisager plus fréquemment dans la prévention du VIH selon Sensoa

Sensoa, le centre d'expertise flamand dans le domaine de la santé sexuelle, a lancé le 7 juin une campagne sur la prévention du VIH par la PrEP.<sup>1</sup> La PrEP (*pre-exposure prophylaxis* ou prophylaxie pré-exposition) est la prise préventive d'inhibiteurs du VIH (à savoir Truvada®) par des personnes non infectées au VIH mais à haut risque d'infection. Truvada® est remboursé depuis un an dans cette indication [voir Infos récentes de juin 2017]. Il ressort des données de remboursement de l'INAMI et du nombre estimé d'hommes homosexuels ayant un comportement sexuel à risque, que le nombre de personnes qui pourraient bénéficier d'un traitement préventif par Truvada® pourrait être encore plus élevé. C'est pourquoi Sensoa encourage les hommes ayant des contacts homosexuels d'envisager la PrEP comme mesure de prévention du VIH, à côté des autres mesures: utiliser un préservatif, se faire dépister régulièrement du VIH (et d'autres IST). Le remboursement individuel de la PrEP dépend de plusieurs conditions, notamment que le produit soit prescrit par un médecin attaché à l'un des centres de référence SIDA ayant une convention avec l'INAMI.<sup>2</sup>

### Sources générales

<https://www.be-prep-ared.be/fr/acceuil/>

### Sources spécifiques

**1** Sensoa: <https://www.sensoa.be/nieuws/hiv-preventie-meer-dan-alleen-condooms> (communiqué du 07/06/18)

**2** Site Web de l'INAMI: <http://www.inami.fgov.be/fr/themes/cout-remboursement/par-mutualite/medicament-produits-sante/remboursement/specialites/adaptations/Pages/medicament-PrEp-VIH.aspx>

## Informations récentes juillet 2018: ételcalcétide, brodalumab, benralizumab, cellules épithéliales cornéennes autologues, éosine disodique, lidocaïne chlorhydrate + zinc oxyde, albiglutide, interféron gamma-1b, évolocumab, vaccin contre le papillomavirus humain

### Nouveautés en médecine spécialisée

- etelcalcétide
- brodalumab
- benralizumab
- cellules épithéliales cornéennes autologues

### Suppressions

- éosine disodique solution cutanée
- lidocaïne chlorhydrate + zinc oxyde
- albiglutide
- interféron gamma-1b

### Autres modifications

- evolocumab
- vaccin contre le papillomavirus humain

▼: 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

#### ételcalcétide

L'**ételcalcétide (Parsabiv® ▼)** ; chapitre 5.6.1.) est un calcimimétique, tout comme le cinacalcet, et a pour indication le traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire chez des patients traités en hémodialyse. Il est administré 3 fois par semaine en injection intraveineuse après une séance d'hémodialyse, et est donc réservé à l'usage hospitalier. Cette voie d'administration peut constituer un avantage par rapport au cinacalcet qui s'administre quotidiennement par voie orale. L'ételcalcétide est plus efficace que le placebo et au moins aussi efficace que le cinacalcet dans la diminution des concentrations plasmatiques de parathormone.



Trois études, incluant en tout 1706 patients en hémodialyse et souffrant d'insuffisance rénale, ont évalué l'efficacité de l'ételcalcétide sur la diminution des taux plasmatiques de parathormone après minimum 20 semaines de traitement (critère d'évaluation primaire : > 30 % de réduction). La durée du traitement était de 26 semaines. Les deux premières études montrent que l'ételcalcétide est plus efficace que le placebo ; l'ételcalcétide diminuait de plus de 30 % les taux plasmatiques de parathormone chez 75% des patients, contre 9 % chez les patients sous placebo. Dans la troisième étude, une étude de non-infériorité, l'ételcalcétide s'est montré au moins aussi efficace que le cinacalcet pour diminuer les taux plasmatiques de parathormone (diminution > 30 % chez 68% et 58% des patients respectivement).

Les principaux effets indésirables de l'ételcalcétide sont les mêmes que ceux du cinacalcet et consistent en une hypocalcémie, des crampes musculaires, nausées, vomissements et diarrhées. Un allongement de l'intervalle QT ainsi qu'une aggravation d'une insuffisance cardiaque peuvent apparaître, secondaires à l'hypocalcémie. L'ételcalcétide et le cinacalcet ne peuvent pas être utilisés si les concentrations plasmatiques de calcium sont en dessous des valeurs normales. Contrairement au cinacalcet, l'ételcalcétide n'est pas impliqué dans des interactions médicamenteuses. Une semaine de traitement par l'ételcalcétide (3 injections) coûte entre 46,5 € et 280 €, en fonction de la dose administrée (variant de 2,5 mg à maximum 15 mg par injection et titrée en fonction du taux plasmatique de parathormone)<sup>1</sup>.

## brodalumab

Le **brodalumab** (**Kyntheum**® ▼ ; chapitre 12.3.2.2.), un anticorps monoclonal dirigé contre les récepteurs de l'interleukine-17A, a pour indication le traitement des formes modérées à sévères de psoriasis en plaques (psoriasis vulgaire). Dans les études cliniques, le brodalumab (140 mg et 210 mg) s'est montré très efficace comparé au placebo, au moins aussi efficace que l'ustékinumab (antagoniste IL-12 et IL-23 qui a pour indications le traitement de certaines formes de psoriasis, d'arthrite psoriasique et de maladie de Crohn) pour la dose de 140 mg et plus efficace que l'ustékinumab pour la dose de 210 mg. Le dosage de brodalumab commercialisé est de 210 mg, ce qui correspond aux recommandations de posologie. Il n'y a pas d'études disponibles comparant directement le brodalumab aux autres anticorps dirigés contre le récepteur de l'interleukine-17A (ixékizumab et sécukinumab).



- Dans l'étude comparant le brodalumab au placebo (n=661), le critère d'évaluation primaire composé est la proportion de patients qui, après 12 semaines, ont obtenu une réduction  $\geq 75$  % du score PASI (Psoriasis Area and Severity Index) et un score de 0 (disparition des lésions) ou de 1 (quasi disparition des lésions) à l'échelle sPGA (static Physician Global Assessment). Le pourcentage de patients avec une réduction  $\geq 75$  % du score PASI était de 60% avec le brodalumab à 140 mg, 83% avec le brodalumab à 210 mg et 3% avec le placebo. Le pourcentage de patients avec un score sPGA de 0 ou 1 était de 54%, 76% et 1% respectivement.
- Dans les deux études comparant le brodalumab (140 et 210 mg) et l'ustékinumab, le critère d'évaluation primaire était la proportion de patients ayant obtenu une réduction de 100 % du score PASI entre le départ de l'étude et la semaine 12. Pour l'étude AMAGINE-2, ce score était de 26% pour le brodalumab 140 mg, 44% pour le brodalumab 210 mg, 22% pour l'ustékinumab et 1% pour le placebo. Pour l'étude AMAGINE-3, ce score était de 27%, 37%, 19% et <1% respectivement.

Ses principaux effets indésirables sont les mêmes que ceux de l'ustékinumab et consistent en de l'arthralgie, myalgie, des céphalées, de la fatigue, des douleurs oropharyngées, des nausées, des diarrhées, une sensibilité accrue aux infections et des réactions au site d'injection. La maladie de Crohn active, une infection active ou la vaccination simultanée avec des vaccins vivants sont des contre-indications, tandis que pour l'ustékinumab, la maladie de Crohn est son indication principale. Des cas d'idées ou de comportements suicidaires ont été rapportés lors des études mais un lien causal n'a pas été établi. Des mesures additionnelles de minimisation des risques (*Risk Minimization Measures* ou RMM) sont mises en place pour ce médicament. Vu l'expérience encore très limitée et les incertitudes quant à son innocuité à long terme, un traitement par le brodalumab ne sera envisagé qu'en cas de réponse insuffisante ou de contre-indication aux autres traitements systémiques (PUVA-thérapie, méthotrexate, ciclosporine ou inhibiteurs du TNF) dans les formes modérées à sévères de psoriasis en plaques, (voir aussi Folia de mars 2018). Le prix d'une dose est de 1119,46 €<sup>2,3</sup>

## benralizumab

modifié le 20/08/18 en raison d'un erratum

Le **benralizumab** (**Fasenra**® ▼ ; chapitre 4.1.10.) est un anticorps monoclonal dirigé contre les récepteurs de l'interleukine-5, contrairement au mépolizumab qui lui est dirigé directement contre l'interleukine-5. Le benralizumab a pour indication le traitement d'entretien de l'asthme sévère persistant, avec un taux élevé d'éosinophiles chez l'adulte, en présence d'exacerbations fréquentes malgré un traitement par des doses élevées de corticostéroïdes inhalés et de  $\beta_2$ -mimétiques à longue durée d'action. Le benralizumab a un effet clinique modeste sur la diminution du nombre d'exacerbations par an (critère d'évaluation primaire). Son effet se traduit surtout par une diminution du nombre de patients nécessitant un corticostéroïde par voie systémique, mais on ne dispose pas de données sur l'impact du benralizumab sur la diminution du traitement d'entretien (corticostéroïde inhalé +  $\beta_2$ -mimétique à longue durée d'action).



Dans l'étude SIROCCO, le taux annuel d'exacerbation de l'asthme était de 0,65 (n=267) avec le benralizumab et de 1,33 (n=267) avec le placebo. Dans l'étude CALIMA, ce taux était de 0,66 (n=239) et 0,93 (n=248) respectivement. En moyenne, cela correspond à 0,66 et 1,14 exacerbations par an, respectivement. Le benralizumab diminue d'environ 40% le nombre d'exacerbations par an, ce qui correspond à 0,5 exacerbations en moins par an. Des études montrent que le benralizumab diminue le nombre d'exacerbations de 0,3 à 0,8 exacerbations par an.

Dans une étude clinique, des anticorps dirigés contre le benralizumab se sont développés chez 13% des patients, associés à une augmentation de la clairance du benralizumab et des taux sanguins d'éosinophiles. Cependant, il ne semble pas y avoir d'impact à court terme sur l'efficacité ni sur l'innocuité du benralizumab. Les effets à long terme ne sont pas connus. Les effets indésirables principaux du benralizumab sont, comme pour d'autres anticorps monoclonaux, des céphalées, de la fièvre, une pharyngite, des réactions au site d'injection et rarement des réactions d'hypersensibilité systémiques (urticaire, œdème de Quincke, éruptions cutanées, anaphylaxie) pouvant parfois survenir seulement plusieurs jours après l'injection. Le benralizumab s'administre toutes les 4 semaines pour les trois premières doses et ensuite toutes les 8 semaines. Le prix d'une dose de benralizumab revient à 2 537,24 €.<sup>4,5</sup>

### cellules épithéliales cornéennes autologues

**Holoclar®** ▼ (chapitre 16.12.) est un médicament orphelin à base de **cellules épithéliales cornéennes autologues** amplifiées ex vivo et contenant des cellules souches. Il a pour indication le traitement des formes modérées à sévères de la déficience en cellules souches limbiques (responsables de la régénération de l'épithélium cornéen), causées par des brûlures oculaires chimiques ou thermiques. Son usage est réservé au milieu hospitalier. Le prix d'un implant est de 100 700 €.<sup>6</sup>

### Suppressions

#### eosine disodique solution cutanée

L'**éosine disodique solution cutanée (Eosine Gilbert®)**, chapitre 15.1.1) est retirée du marché. L'éosine est un antiseptique très peu puissant, surtout en solution aqueuse. Son utilisation pour les soins de plaies était déconseillée, aussi en raison de la coloration qui pouvait masquer les lésions et compliquer l'examen clinique. Il n'existe plus de spécialité à base d'éosine.

#### lidocaïne chlorhydrate + zinc oxyde

L'association **lidocaïne chlorhydrate + zinc oxyde** en suppositoire (**Anusol®**, chapitre 3.8.1), une spécialité utilisée sans arguments pour le traitement des hémorroïdes, est retirée du marché. D'autres associations sont disponibles, pour lesquelles l'efficacité n'est pas non plus connue. L'utilisation prolongée de préparations à base de corticostéroïdes peut mener à des effets indésirables tels que des réactions d'hypersensibilité ou une atrophie muco-cutanée.

#### albiglutide

L'**albiglutide (Eperzan®)**, ▼chapitre 5.1.6), un analogue du *glucagon-like peptide-1* (analogue du GLP-1 ou incrétinomimétique), est retiré du marché pour raison commerciale. Il était administré à raison d'une fois par semaine, comme le dulaglutide et l'exénatide à libération prolongée. Les effets à long terme des incrétinomimétiques sur la morbidité et la mortalité ne sont pas connus.

#### interféron gamma-1b

L'**interféron gamma-1b (Immukine®)**, chapitre 12.3.2.3), un immunomodulateur, est retiré du marché. Il avait pour indications des maladies rares : la granulomatose chronique et l'ostéopétrose.

### Autres modifications

#### evolocumab

**Evolocumab (Repatha®**, chapitre 1.12.7.), un hypolipidémiant de la classe des inhibiteurs de la PCSK9, a été mis sur le marché en septembre 2016 pour le traitement de l'hypercholestérolémie ou la dyslipidémie mixte [voir Folia octobre 2016]. L'Agence européenne des médicaments a récemment attribué une nouvelle indication pour Repatha®, à savoir la prévention cardio-vasculaire chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie (antécédents d'infarctus du myocarde, AVC ou maladie vasculaire artérielle périphérique), en complément de l'approche d'autres facteurs de risque.<sup>7,8</sup>



L'indication de Repatha® est maintenant formulée dans le RCP comme suit:

#### **4.1 Indications thérapeutiques**

##### Hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte

Repatha est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire:

- en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre les objectifs de LDL-C, sous statine à dose maximale tolérée ou,
- seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées.

##### Hypercholestérolémie familiale homozygote

Repatha est indiqué chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes.

##### Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie

Repatha est indiqué chez les adultes présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou artériopathie périphérique) pour réduire le risque cardiovasculaire en diminuant le taux de LDL-C, en complément de la correction des autres facteurs de risque:

- en association avec une statine à la dose maximale tolérée avec ou sans autres thérapies hypolipémiantes ou,
- seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées.

Pour les résultats des études relatifs aux effets sur le LDL-C, les événements cardiovasculaires et les populations étudiées, voir rubrique 5.1.

Cette extension d'indication est basée sur les résultats de l'étude Fourier avec l'évolocumab. L'étude Fourier était la première étude contrôlée par placebo avec des critères d'évaluation cliniques avec un inhibiteur de la PCSK9 et a fait l'objet d'une discussion critique dans les Folia de juillet 2017. L'étude montre une diminution de 15% de l'incidence des événements cardio-vasculaires chez les patients à très haut risque cardio-vasculaire qui ont déjà été traités de manière optimale (statine, et la plupart d'entre eux aussi un antiagrégant,  $\beta$ -bloquant...). La mortalité cardio-vasculaire ou globale n'a pas été affectée, et il n'y a pas eu « tendance » pour un tel effet. La durée de l'étude d'un peu plus de deux ans est trop courte pour évaluer les avantages et l'innocuité d'un traitement qui doit être poursuivi pendant de nombreuses années. Le CBIP considère qu'en l'absence de plus de données sur l'efficacité clinique et les effets indésirables, surtout à long terme, la place des inhibiteurs des inhibiteurs la PCSK9 est très limitée en ce moment. Dans la prévention secondaire, les statines, qui sont en outre beaucoup moins chères, restent le premier choix. Un mois de traitement avec 140 mg d'évolocumab administré en 1 injection s.c. toutes les 2 semaines coûte environ 418 €. Repatha® n'est en ce moment pas remboursé dans l'indication nouvellement attribuée (situation au 04/07/2018).

## **vaccin contre le papillomavirus humain**

Modification depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2018 des vaccins mis gratuitement à disposition par la Communauté flamande : pour la vaccination contre le virus du papillome humain (VPH) des filles en première année d'enseignement secondaire, **Gardasil 9®** est désormais proposé (au lieu de Cervarix® précédemment). Dans la Fédération Wallonie-Bruxelles, la situation n'a pas changé et Cervarix® reste mis à disposition

gratuitement pour la vaccination des jeunes filles contre le VPH. Gardasil 9<sup>®</sup> contient plus de types VPH que Cervarix<sup>®</sup> et Gardasil<sup>®</sup>. Gardasil 9<sup>®</sup> offre une protection contre les types de VPH considérés comme responsables d'environ 90% des cas de cancer du col de l'utérus (par rapport à environ 75% avec Cervarix<sup>®</sup> et Gardasil<sup>®</sup>) ; Gardasil 9<sup>®</sup>, tout comme Gardasil<sup>®</sup>, contient en outre deux types VPH considérés comme responsables de plus de 90% des verrues génitales. Pour une discussion sur la vaccination contre le VPH et une discussion sur le récent avis révisé du CSS sur la vaccination contre le VPH, voir Folia avril 2018.

## Sources générales

- Martindale, the complete drug reference [consulté pour la dernière fois le 02/07/2018]
- British National Formulary consulté pour la dernière fois le 02/07/2018]

## Sources spécifiques

- 1 EMA. EPAR-assessment report Parsabiv<sup>®</sup> : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003995/WC500217125.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003995/WC500217125.pdf)
- 2 EMA EPAR-assessment report Kyntheum<sup>®</sup>: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003959/WC500232916.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003959/WC500232916.pdf)
- 3 Brodalumab (Siliq) — Another IL-17A Antagonist for Psoriasis. The Medical Letter, 2017; 59: 118-119.
- 4 EMA. EPAR-assessment report Fasentra<sup>®</sup> : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004433/WC500245333.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004433/WC500245333.pdf)
- 5 Benralizumab (Fasenra) for Severe Eosinophilic Asthma. The Medical Letter, 2018; 60: 33-34.
- 6 EMA. EPAR-assessment report Holoclar<sup>®</sup> : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002450/WC500183405.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002450/WC500183405.pdf)
- 7 RCP Repatha<sup>®</sup>, [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003766/WC500191398.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003766/WC500191398.pdf)
- 8 Evolocumab. Repatha - Variation assessment report (22/2/2018):  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/003766/WC500249602.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003766/WC500249602.pdf)

Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

## Usage détourné des gouttes oculaires à base de tropicamide

L'usage détourné des gouttes oculaires à base de tropicamide est un problème récent et en croissance et concerne surtout les toxicomanes, en particulier les héroïnomanes. L'abus de tropicamide par voie intraveineuse mène à de sérieux problèmes de santé. Face à une demande d'une prescription de tropicamide, il est donc conseillé de s'assurer qu'il ne s'agisse pas d'un usage détourné, et, en cas de délivrance, de vérifier l'authenticité de la prescription.

Le tropicamide, un médicament anticholinergique à usage ophtalmique, a des propriétés mydriatiques et cycloplégiques et est utilisé pour le traitement de la kératite et de l'uvéïte, comme agent diagnostic, ou après certaines opérations (voir Répertoire chapitre 16.4.).

Depuis 2013, il existe des signaux d'un usage détourné du tropicamide utilisé par voie intraveineuse à des fins récréatives, notamment dans les pays de l'Est, en Asie centrale et en Italie, principalement par des héroïnomanes.<sup>1,3,4</sup> Les effets recherchés sont une sensation d'euphorie et des hallucinations visuelles.<sup>1,2</sup> De plus en plus de cas d'ordonnances falsifiées, d'abus de prescription ou de demandes suspectes pour le tropicamide sont recensés en France. L'AFMPS suspecte le même genre de problèmes en Belgique.

Un surdosage en médicaments anticholinergiques engendre des effets indésirables tels que rougeur de la face, sécheresse buccale, rétention urinaire, iléus paralytique, tachycardie, agitation, confusion, troubles du comportement, troubles de la thermorégulation, convulsions, délire voire coma<sup>1-4</sup>. A cela s'ajoutent des effets propres à l'administration intraveineuse tels qu'une infection cutanée, une endocardite, la transmission d'affections virales ou une overdose.<sup>1</sup> En cas d'usage prolongé, une toxicité cardiaque, des troubles rénaux ou hépatiques ou une psychose peuvent apparaître.<sup>3</sup>

### Sources spécifiques

- 1 C. Ponté et al. Early signal of diverted use of tropicamide eye drops in France. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2017 ; 83 : 1791-1800. doi: 10.1111/bcp.13272
- 2 Tropicamide en collyre : usage détourné. *La Revue Prescrire* 2018. 38 ; 109.
- 3 F.S. Bersani et al. Injecting eye-drops : a mini-review on the non-clinical use of tropicamide. *Human Psychopharmacology* 2015, 30 : 626-4. doi: 10.1002/hup.2481
- 4 F.S. Bersani et al. Drops of madness? Recreational misuse of tropicamide collyrium; early warning alerts from Russia and Italy. *General Hospital Psychiatry* 2013; 571-3. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2013.04.013.

### 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.