

Prise en charge du glaucome primitif à angle ouvert



**M. TIAR,
N. BENAZOUZ,**
CHU Lamine Debaghine,
Bab El Oued, Alger.

Résumé

Le glaucome primitif à angle ouvert (GPAO) est une neuropathie optique antérieure, qui, en l'absence de traitement, évolue vers la cécité. C'est une affection grave d'autant que les déficits initiaux ne sont pas perçus par le patient. En Algérie, la prévalence sur population de plus de 40 ans est de 4,6%. C'est un véritable problème de santé publique. Le traitement a pour but de ralentir la progression de la maladie afin de maintenir la fonction visuelle du patient et sa qualité de vie à un coût raisonnable. Le seul traitement qui, à ce jour, ait prouvé son efficacité pour ralentir l'évolution du GPAO est celui qui permet d'abaisser la pression intraoculaire. Il s'agit dans la majorité des cas d'un traitement médical en première intention.

>>> Mots-clés :

Glaucome primitif à angle ouvert, cécité, traitement du glaucome, lasers SLT, dépistage glaucome.

Abstract

The primary open angle glaucoma (POAG) is an anterior optic neuropathy, which in the absence of treatment, evolves into blindness. This is a serious condition especially as the initial deficits are not perceived by the patient. In Algeria, it affects 4.6% of the people over 40. This is a real public health problem. The only treatment so far proven effective in slowing the progression of this neuropathy is the one that lowers intraocular pressure. It needs in most cases, a medical treatment in first intention.

>>> Key-words :

Primary open angle glaucoma (POAG), blindness, treatment of glaucoma, laser SLT, screening of glaucoma.

Introduction :

Le glaucome primitif à angle ouvert (GPAO) est une neuropathie optique antérieure, c'est-à-dire une maladie de l'œil qui entraîne une destruction progressive du nerf optique. En l'absence de traitement l'évolution se fera vers la cécité. Cette neuropathie optique antérieure est d'évolution chronique et progressive, caractérisée par des altérations spécifiques de la tête du nerf optique, visibles à l'examen du fond d'œil, et des atteintes du champ visuel. L'hypertonie oculaire qui accompagne généralement ce tableau est actuellement considérée non pas comme la cause essentielle et unique du glaucome, mais comme le facteur de risque principal. Le glaucome à angle ouvert est lié à la sclérose progressive, au niveau de l'angle irido-cornéen du filtre d'évacuation de l'humeur aqueuse (le trabéculum). Il apparaît généralement au cours de la quatrième décennie. Le fait que cette obstruction soit progressive explique que le patient ne ressent aucun signe clinique pendant longtemps.

Épidémiologie :

Le glaucome primitif à angle ouvert (GPAO) est une neuropathie optique antérieure, c'est-à-dire une maladie de l'œil qui entraîne une destruction progressive du nerf optique. En l'absence de traitement l'évolution se fera vers la cécité. Cette neuropathie optique antérieure est d'évolution chronique et progressive, caractérisée par des altérations spécifiques de la tête du nerf optique, visibles à l'examen du fond d'œil, et des atteintes du champ visuel. L'hypertonie oculaire qui accompagne généralement ce tableau est actuellement considérée non pas comme la cause

essentielle et unique du glaucome, mais comme le facteur de risque principal. Le glaucome à angle ouvert est lié à la sclérose progressive, au niveau de l'angle irido-cornéen du filtre d'évacuation de l'humeur aqueuse (le trabéculum). Il apparaît généralement au cours de la quatrième décennie. Le fait que cette obstruction soit progressive explique que le patient ne ressent aucun signe clinique pendant longtemps.

Épidémiologie :

Le glaucome primitif à angle ouvert constitue la 2^{ème} cause de cécité dans le monde.

En 2006, l'Organisation Mondiale de la Santé a estimé à 4,5 millions le nombre d'aveugles par glaucome ; compte tenu du vieillissement de la population, ce chiffre pourrait atteindre près de 80 millions à 2020.

En Algérie ⁽¹⁾ : Une enquête nationale a été réalisée en 2008 dans le but d'évaluer la prévalence des principales causes de cécité évitables dans la population âgée de 40 ans et plus.

La prévalence du GPAO a été estimée à 4,6 %, dans la population âgée de plus de 40 ans. Ce taux est plus important dans les régions du Sud, moins médicalisées. Sur les 4,6%, 1,3% étaient connus et traités, alors que 3,3% ont été dépistés lors de l'enquête

Ainsi le GPAO apparaît comme la 2^{ème} cause de cécité après la cataracte. C'est un problème majeur de santé publique. Il existerait environ 450.000 à 500.000 glaucomeux en Algérie.

Diagnostic clinique :

C'est une affection qui touche les deux yeux, mais généralement de façon asymétrique ; il arrive que le patient consulte alors que le 1^{er} œil est perdu ou quasiment perdu.

Le GPAO est d'évolution insidieuse, souvent asymptomatique pendant longtemps. L'affection est souvent diagnostiquée lors d'un examen systématique effectué à l'occasion de la première prescription pour presbytie. L'évolution est très lente, insidieuse, sans rougeur oculaire ni douleur. L'acuité visuelle est longtemps conservée, alors que les déficits du champ visuel sont bien installés et étendus.

L'examen clinique comportera :

- **Une mesure de la pression intra-oculaire (PIO) :**

La pression intra oculaire (PIO) habituelle chez l'adulte est comprise entre 10 et 21 mmHg. Elle est mesurée à l'aide de tonomètres à aplanation ou à jet d'air. La tonométrie à aplanation selon Goldmann demeure la technique de référence bien que la fiabilité des résultats soit fonction de paramètres cornéens ; elle doit être couplée à la mesure de l'épaisseur cornéenne centrale. L'épaisseur normale est de 540+ou - 30µ. La PIO est sous estimée dans les cornées fines, et surestimée dans les cornées épaisses. L'Ocular Response Analyser est un tonomètre plus récent qui permet l'évaluation plus globale de la PIO

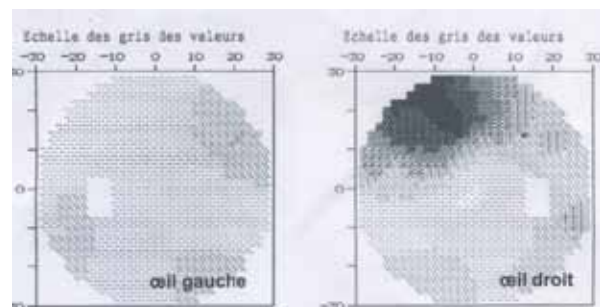
- **Un examen du fond d'œil afin d'apprécier l'état de la papille optique (tête du Nerf optique)**

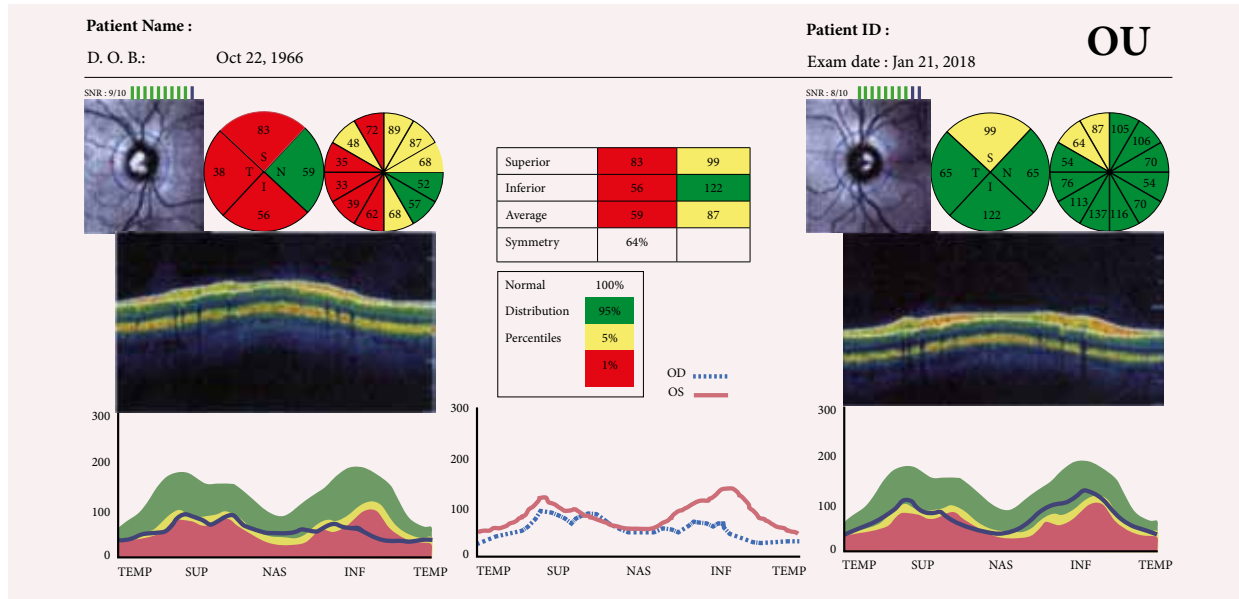
- **Un examen de l'angle irido- cornéen ou gonioscopie** (à l'aide d'un verre spécial posé sur l'œil) pour apprécier le degré d'ouverture de l'angle afin de confirmer qu'il s'agit d'un glaucome à angle ouvert. Cet examen peut être complété par la réalisation d'une biomicroscopie ultrasonore (UBM) de l'angle irido-cornéen

- **Des photographies de la papille optique**

Un relevé du champ visuel : En cas de glaucome, le champ visuel se rétrécit progressivement, du centre vers la périphérie, jusqu'à la cécité

- **Une tomographie en cohérence optique (OCT) :** qui va fournir des mesures et une analyse quantitative rapide et reproductible de la tête du nerf optique (papille), des fibres nerveuses rétiniennes et du complexe cellulaire ganglionnaire maculaire (GCC) complète, irréversible.





Traitement du GPAO :

Le traitement du glaucome primitif à ange ouvert (GPAO) a pour objectif de maintenir la fonction visuelle du patient et sa qualité de vie à un coût raisonnable.

Ce coût s'entend en termes d'inconvénients et d'effets secondaires pour le patient mais aussi en termes de coûts financiers individuels et collectifs. Ce traitement doit donc être individualisé non seulement aux besoins mais aussi au rythme de progression de chaque patient.

Il est impératif de toujours rechercher les facteurs de risque et d'assurer leur prise en charge par le médecin généraliste ou l'interniste.

On devra également examiner les proches du patient à la recherche de cas similaires s'il existe des antécédents familiaux. A l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement curatif du GPAO. On peut freiner, voire arrêter sa progression.

Le traitement est prescrit à vie. Il repose principalement sur le traitement de l'hypertonie oculaire. Nous disposons pour cela de 3 catégories de traitement :

- Le traitement médical : les collyres abaissent la PIO soit en diminuant la production d'humeur aqueuse, soit en augmentant son élimination, soit en agissant sur les deux mécanismes.
- Le traitement physique par le laser
- Et la chirurgie

Traitement médical :

Nous disposons de plusieurs collyres qui abaissent la PIO soit en diminuant la production d'humeur aqueuse, soit en augmentant son élimination.

Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (IAC) par voie orale : sont réservés aux cas rebelles aux traitements topiques dans la phase préparatoire à la chirurgie.

| | Bêta Bloquants | Adrénérgiques | Dérivés des prostaglandines | IAC Topiques |
|---------------------------------|-------------------|-------------------------------------|---|--------------|
| % de baisse de PIO | +++ 20 – 25 % | 20 – 25 % | 25 – 30 % | |
| Posologie | 1 – 2 fois | 2 – 3 fois | 1 fois | 2 – 3 Fois |
| Coût | + | + | +++ | + |
| Allergie locale | | ++ | ± | ± |
| Hyperhémie conjonctivale | | + à ++ | + à +++ | - |
| Contre-indications | Bloc AV ASTHME | | | - |
| Complications | Somnolence | Apnée Somnolence Bouche sèche | OMC, Uvéites Hypertrichose Pigmentation irienne | |

Tableau récapitulatif des différentes classes thérapeutiques utilisés par voie topique

Les contre-indications comme les effets secondaires généraux des traitements anti-glaucomeux en collyre doivent être connus, notamment ceux des bêtabloquants qui sont dans toutes les combinaisons actuellement disponibles.

Effets indésirables des Bêta-bloquants :

Ils sont nombreux, parfois sévères. Beaucoup n'apparaissent qu'à long terme, par effet d'accumulation.

Effets locaux : ils sont généralement bien tolérés. On peut retrouver des picotements, voire des sensations de brûlure liées aux produits de conservation.

Effets systémiques⁽⁶⁾ : bradycardies, hypotension artérielle, bronchospasme, augmentation de la cholestérolémie ; ils peuvent masquer les signes d'hypoglycémie et retarder la réponse physiologique à l'insuline. Ils peuvent également être à l'origine de dépression, de troubles de l'humeur, d'insomnie, cauchemars, de pertes de mémoire, parfois d'hallucinations, ou de baisse de la libido.

Contre-indications : asthme, bloc auriculo-ventriculaire, emphysème, BPCO.

Effets indésirables des prostaglandines⁽⁴⁾

Il s'agit de la classe thérapeutique la plus efficace sur la baisse de PIO à court terme ^(2,3).

Ils peuvent induire :

- Une hyperhémie conjonctivale souvent transitoire et modérée sans signe fonctionnel, une hyperpigmentation de la peau et des changements des cils : à type d'hypertrichose, réversibles à l'arrêt du traitement.
- Une augmentation de la pigmentation irienne⁵ : définitive, qui touche surtout les iris brun-vert, bleu/gris-brun ou brun-jaune ; cependant, elle n'augmente pas le risque de développement de mélanome de l'uvée⁽⁶⁾
- La réactivation kératite herpétique, ou d'une uvéite
- Un œdème maculaire cystoïde (OMC) : chez les aphaques ou pseudophaques ayant eu une rupture de la capsule postérieure lors de l'intervention chirurgicale ou chez les patients à risque connu d'OMC
- Un problème esthétique si le traitement est unilatéral, l'accentuation de la pigmentation de l'iris étant alors également unilatérale.

Les médicaments à libération prolongée :

Ce sont des collyres β -bloquants LP. Leur tolérance et leur efficacité sont identiques à celles du produit standard. La posologie étant réduite (1 fois/jour), la compliance est meilleure.

Les associations médicamenteuses :

Elles ont la même efficacité que les instillations séparées et permettent d'améliorer l'observance en diminuant le nombre de produits utilisés et le nombre d'instillations quotidiennes.

Schéma thérapeutique :

Il est recommandé de débiter par une monothérapie (prostaglandines ou bêtabloquants).

Si la PIO baisse, mais insuffisamment, il faudra associer une autre molécule d'une autre classe thérapeutique. Enfin, si la bithérapie est insuffisante pour obtenir la PIO cible, on peut choisir de changer la dernière molécule ajoutée, donc de changer de bithérapie ou de passer en trithérapie en rajoutant une autre molécule. En cas de trithérapie, il est recommandé de favoriser l'utilisation des combinaisons fixes pour faciliter l'observance.

L'utilisation au long cours de collyres anti-glaucomeux peut causer ou exacerber des pathologies de la surface oculaire. Celle-ci doit donc être évaluée et considérée dans la prise en charge des patients glaucomeux. En cas de pathologies de la surface oculaire, des collyres sans conservateur doivent être préférés.

Traitement physique :

Il permet de réaliser

- Soit une photocoagulation sélective de l'AIC, ce qui implique une rétraction du tissu trabéculaire facilitant ainsi l'écoulement de l'HA. Deux lasers peuvent être utilisés :
 - Le laser Argon (vert ou bleu-vert) (TRLA)
 - Ou le laser sélectif Q-switched, système YAG à fréquence double (532 nm) (SLT) :

Contrairement à la TRLA, il est possible de réitérer sans risque un traitement par SLT, après une perte d'efficacité avec le temps d'une trabéculoplastie initiale (par TRLA ou SLT). Il peut permettre d'éviter ou de retarder la chirurgie. Ainsi, le bénéfice thérapeutique du SLT, comparé à toutes les autres options de traitements, est évident.

Le SLT présente également de plus gros avantages pour les patients et les médecins en termes d'observance, d'efficacité, de profil d'innocuité et de réduction des effets secondaires, d'adaptabilité aux pays en voie de développement et de simplicité technique.

- Soit une cyclophotocoagulation transclérale au laser diode qui consiste à détruire les procès ciliaires qui sécrètent l'humeur aqueuse. Elle est indiquée dans les glaucomes évolués ou réfractaires à tous les autres traitements médicaux ou chirurgicaux.

Traitement chirurgical

Il n'est indiqué qu'en cas d'échec d'un traitement médical bien conduit. Il garantit une PIO invariable tout au long du nycthémère. De nombreux progrès ont été réalisés ces dernières années. Il existe différentes techniques. Les interventions sont réalisées le plus souvent sous anesthésie locale en ambulatoire.

2 Techniques :

- Trabéculéctomie (+ Mitomycine),
- Sclérectomie profonde non perforante (+ dispositifs scléraux)

Quand faut-il opérer ?

D'emblée :

- Pour des raisons géographiques : éloignement important du cabinet de consultation
- Pour des raisons majeures socio-économiques
- S'il s'agit de sujets au QI limité
- Si l'observance est mauvaise, avec profil psychique particulier
- Ou quand le déficit visuel progresse en dépit du maximum de traitement médical tolérable.

On aura également recours rapidement à la chirurgie :

- En cas de glaucome du sujet jeune
- En cas de glaucome très évolué
- Ou si la PIO cible est trop éloignée de la PIO obtenue en monothérapie

Rôle du médecin généraliste dans la surveillance du patient glaucomeux

- Dépistage des facteurs de risque et leur prise en charge
- Surveillance des traitements prescrits : tolérance locale, effets secondaires généraux des β -bloquants, des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (IAC)
- Suivi des cas familiaux : les repérer et les adresser pour dépistage, voire conseil génétique.

Peut-on éviter la cécité par glaucome en Algérie ?

Le coût des drogues antiglaucomeuses, l'éloignement géographique, la nécessité de contrôles cliniques multiples réguliers, et souvent le recours à des explorations fonctionnelles coûteuses grèvent lourdement le budget de nos patients malvoyants et parfois âgés de surcroît, et font qu'ils abandonnent leur traitement malgré eux.

Nous devons en tenir compte afin de d'œuvrer à réduire les répercussions fonctionnelles négatives de la maladie et de ses traitements, dans le but d'améliorer l'observance. Le projet de lutte contre la cécité évitable (LCE) fait partie du Plan Vision 2020 pour l'Algérie (OMS). Il vise à aider, à prévenir et à maîtriser les principales causes de cécité évitable et à mettre les soins oculaires essentiels à la portée du plus grand nombre

Conclusion :

Le GPAO est une affection grave, d'autant plus que les déficits initiaux ne sont pas perçus par le patient. Sans traitement l'évolution se fait vers la cécité, d'où la nécessité d'un dépistage systématique chez tous les patients âgés de 40 ans et plus :

- Par mesure de la pression intraoculaire,
- Par l'examen du fond d'œil,
- Et au moindre doute : par un relevé du champ visuel.

Le traitement est médical dans la majorité des cas.

En traitement de 1ère intention, on pourra donner une molécule non conservée (prostaglandine ou β -bloquant)

Cas particuliers : on prescrira de préférence :

- Un β bloquant en cas de GPAO unilatéral, de glaucome inflammatoire, ou en cas de GPAO chez la femme enceinte,
- Une prostaglandine si l'on recherche d'emblée une baisse de PIO la plus forte possible, ou dans les glaucomes à pression normale, et chaque fois qu'il y a une contre-indication systémique absolue à l'utilisation de β bloquants,
- La chirurgie n'est indiquée qu'en l'absence de résultat d'un traitement médical induisant le minimum d'ennuis.

Conflit d'intérêt :

Aucun.

Date de soumission :

06 Février 2018.

Références :

- Rapport à la SFO 2014. Glaucome primitif à angle ouvert JP Renard, E Sellem
- Recommandations SFG/SFO : Prise en charge du glaucome primitif à angle ouvert rédigé avec l'aide de Hélène Bresson-Dumont, Pascale Hamard, Antoine Labbé.
1. Enquête épidémiologique 2008 MSPRH Causes de cécité.
 2. Van der Valk et al. Ophthalmology 2005;112:1177-1185
 3. Li T et al. Ophthalmology. 2016 Jan;123(1):129-40.
 4. Detry-Morel M. Bull. Soc. belge Ophthalmol., 2006; 299, 27-40
 5. A Alm, I Grierson, B Shields Surv Ophthalmol 53:S93-S105, 2008
 6. Cracknell KPB Exp Eye res 2009;88:786-791

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT : LEVOPHTA 0,05 %, collyre **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : Chlorhydrate de lévocabastine ...0,054 g Quantité correspondant à lévocabastine base ... 0,050 g Pour 100 ml. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** : Collyre. **4. DONNEES CLINIQUES** : **4.1. Indications thérapeutiques** : Conjonctivites allergiques. **4.2. Posologie et mode d'administration** : Présenté sous forme de micro-suspension, LEVOPHTA 0,05 % doit être agité avant emploi. Adulte et enfant : La dose usuelle recommandée est de 1 goutte dans chaque oeil, 2 fois par jour. Cette dose peut être augmentée, si nécessaire, à 1 goutte 3 à 4 fois par jour. Le traitement ne devra pas être prolongé au-delà de 5 jours sans avis médical. Mode d'administration : Comme tous les collyres, effectuer, dans l'ordre, les opérations suivantes : • Se laver soigneusement les mains. • Éviter de toucher l'oeil ou les paupières avec l'embout du flacon. • Instiller 1 goutte dans l'oeil en regardant vers le haut et en tirant légèrement la paupière vers le bas. • L'oeil fermé, essuyer proprement l'excédent, notamment sur la joue. • Afin d'éviter les effets systémiques, il est recommandé de comprimer l'angle interne de l'oeil pendant 1 minute après chaque instillation. En cas de traitement concomitant par un autre collyre, espacer de 15 minutes les instillations. **4.3. Contre-indications** : Hypersensibilité à la lévocabastine ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1. **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** : LEVOPHTA 0,05 % ne doit pas être utilisé en injection. En raison de la présence de chlorure de benzalkonium, ce médicament peut provoquer une irritation des yeux. Éviter le contact avec les lentilles de contact souples. Retirer les lentilles de contact avant application et attendre au moins 15 minutes avant de les remettre. Le chlorure de benzalkonium peut décolorer les lentilles de contact souples. Ce médicament contient du propylène glycol et peut provoquer des irritations cutanées. **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** : Sans objet. **4.6. Grossesse et allaitement** : Grossesse : Aucune donnée concernant l'espèce humaine n'est disponible. Compte tenu du passage systémique négligeable, et du fait qu'aucun effet embryotoxique ou tératogène n'a été signalé lors d'expérimentations animales, l'utilisation de LEVOPHTA 0,05 % est envisageable avec précaution durant la grossesse. Allaitement : Du fait de l'absence de données, l'utilisation de la lévocabastine n'est pas recommandée au cours de l'allaitement. **4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** : Une gêne visuelle passagère due à une légère irritation à l'instillation de LEVOPHTA 0,05 % peut être ressentie par le patient. Dans ce cas, il est recommandé d'attendre le retour à une vision normale avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine. **4.8. Effets indésirables** : Les effets indésirables issus des essais cliniques, études épidémiologiques et des données de post-marketing sont classés selon leur fréquence d'apparition, comme suit : très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rares ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) et très rares ($< 1/10000$). Les fréquences des effets rapportés après commercialisation ne sont pas connues. Affections oculaires : Fréquent : Douleur oculaire, vision floue. Peu fréquent : OEdème des paupières. Très rare : Conjonctivite, gonflement des yeux, blépharite, hyperémie oculaire, larmolement des yeux. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Très rare : Réaction au site d'administration incluant sensation de brûlure/picotement, rougeur des yeux, irritation oculaire, prurit oculaire. Affections du système immunitaire : Très rare : OEdème de Quincke, hypersensibilité. Troubles cutanés et sous-cutanés : Très rare : Dermate de contact, urticaire. Trouble du système nerveux : Très rare : Maux de tête. Déclaration des effets indésirables suspects : La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet : www.ansm.sante.fr. **4.9. Surdosage** : Des sédations après un surdosage accidentel ne peuvent être exclues. En cas de surdosage, rincer abondamment au sérum physiologique stérile. **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES** : **5.1. Propriétés pharmacodynamiques** : Classe pharmacothérapeutique : antihistaminique H1 sélectif, code ATC : S01GX02 La lévocabastine, principe actif de LEVOPHTA 0,05 % est un antihistaminique-H1, sélectif, puissant et dont l'action est rapide et prolongée. Après instillation oculaire, elle soulage très rapidement et pendant plusieurs heures les symptômes de la conjonctivite allergique (prurit, érythème, larmolement, oedème palpébral, chémosis). **5.2. Propriétés pharmacocinétiques** : Après instillation oculaire, la lévocabastine est progressivement et partiellement résorbée par la muqueuse. Les concentrations plasmatiques sont trop faibles pour produire des effets systémiques. **5.3. Données de sécurité préclinique** : Les données non cliniques de la lévocabastine issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée réalisées par voie orale, intraveineuse, dermique et oculaire, chez différentes espèces animales (rat, chien, lapin) n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les études de reproduction effectuées chez la souris et le rat par voie orale ont montré que la lévocabastine est dépourvue d'effet indésirable sur la reproduction jusqu'à 20 mg/kg/jour chez le rat et jusqu'à 40 mg/kg/jour chez la souris. La lévocabastine n'a pas montré d'effet potentiel mutagène ou carcinogène. **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES** : **6.1. Liste des excipients** : Propylène glycol, phosphate disodique anhydre, phosphate monosodique monohydraté, hypomellose, polysorbate 80, chlorure de benzalkonium (solution à 50%), édétate de sodium, eau purifiée. **6.2. Incompatibilités** : Sans objet. **6.3. Durée de conservation** : 2 ans. Après première ouverture du flacon, le médicament doit être conservé au maximum 30 jours. **6.4. Précautions particulières de conservation** : A conserver à une température inférieure à 25°C. Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir la rubrique 6.3. **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur** : 5 ml en flacon avec compte-gouttes (polyéthylène). **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation** : Pas d'exigences particulières. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE/ DETENTEUR DE LA DECISION D'ENREGISTREMENT** : LABORATOIRE CHAUVIN S.A. 416, RUE SAMUEL MORSE - CS99535. 34961 MONTPELLIER CEDEX 2 - FRANCE. **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE EN FRANCE** : • 34009 347 398 6 6 ; 5 ml en flacon compte-gouttes (polyéthylène). **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION** : Date de première autorisation : 23/03/1993 Date du dernier renouvellement : 23/03/2013 **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** : 23 Octobre 2013 **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** : Médicament non soumis à prescription médicale. ALGERIE : N° DE : 99 / 17B 109 / 096. Laboratoire Chauvin/Bausch & Lomb, Bureau de Liaison. Adresse : 9, Lot Djenane Achaïbou, 16320 Dely Ibrahim, Alger – Algérie. Téléphone : 023 290 658. MAROC AMM N° 728/16/DMP/21/NRQ Chauvin Bausch & Lomb- Licence Zénith Pharma Direction et informations : Résidence les Alizées, La colline II N° 33, Sidi Maârouf 20192 Casablanca : Tél. : + 212 22 97 77 30. TUNISIE : AMM N° 528 3102. Date de révision : 14/03/2016

CARTEOL LP 1% - CARTEOL LP 2% Collyres 1% & 2% à libération prolongée – 3 ml **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT** : CARTEOL L.P. 1%, collyre à libération prolongée CARTEOL L.P. 2%, collyre à libération prolongée **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : CARTEOL L.P. 1% Chlorhydrate de cartéolol 1 g Pour 100 ml. 1 ml de collyre à libération prolongée contient 10 mg de chlorhydrate de cartéolol. Excipient: solution de chlorure de benzalkonium (10 mg/100 ml). CARTEOL L.P. 2% Chlorhydrate de cartéolol 2 g Pour 100 ml. 1 ml de collyre à libération prolongée contient 20 mg de chlorhydrate de cartéolol. Excipient: solution de chlorure de benzalkonium (10 mg/100 ml). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 5.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** : Collyre à libération prolongée. Solution pratiquement limpide et légèrement brun-jaune. Le pH (Ph= 6,8) est compatible avec le pH des larmes. **4. DONNEES CLINIQUES** : **4.1. Indications thérapeutiques** : • Hypertonie intra-oculaire. • Glaucome chronique à angle ouvert. **4.2. Posologie et mode d'administration** : Voie ophtalmique. Le collyre est disponible sous deux dosages : 1% et 2%. Instiller une goutte de CARTEOL L.P. dans l'oeil malade, une fois par jour, le matin. • Pour administrer le traitement, instiller une goutte dans l'oeil en regardant vers le haut et en tirant légèrement la paupière vers le bas, fermer l'oeil quelques secondes. • L'oeil fermé, essuyer proprement l'excédent. • Reboucher le flacon après chaque instillation. Il est recommandé de débuter le traitement par l'instillation dans l'oeil malade d'une goutte de CARTEOL L.P. au plus faible dosage. Toutefois, la normalisation de la tension oculaire par le cartéolol collyre requiert parfois quelques semaines, aussi l'évaluation du traitement doit-elle inclure une mesure de la tension intra-oculaire et un examen de la cornée en début de traitement et, en conséquence, régulièrement après une période de traitement d'environ 4 semaines. L'ophtalmologiste pourra, s'il le juge nécessaire, associer le cartéolol en collyre à un ou plusieurs autres traitements antiglaucomeux (par voie locale et/ou générale). Les collyres concomitants doivent être administrés au moins 15 minutes avant le CARTEOL L.P. Substitution d'un traitement antérieur : Quand le cartéolol en collyre L.P. doit prendre le relais d'un autre collyre antiglaucomeux, ce dernier collyre doit être arrêté à la fin d'une journée complète de traitement, et le cartéolol en collyre L.P. doit être administré le lendemain à raison d'une goutte dans l'oeil malade, une fois par jour. Si le cartéolol en collyre doit être substitué à plusieurs antiglaucomeux associés, les suppressions ne doivent concerner qu'un seul médicament à la fois. En cas de substitution de collyres myotiques par le cartéolol en collyre, un examen de la réfraction peut s'avérer nécessaire quand les effets des myotiques ont disparu. La prescription médicale sera accompagnée du contrôle de la pression intraoculaire, surtout lors de l'instauration du traitement. Utilisation chez l'enfant et l'adolescent (< 18 ans) : L'utilisation de CARTEOL L.P. n'est pas recommandée chez l'enfant et l'adolescent en raison du manque de données sur l'efficacité et la sécurité sur ce groupe de patients. **4.3. Contre-indications** : Il convient de garder à l'esprit les contre-indications des bêta-bloquants administrés par voie générale, bien que les effets systémiques des bêta-bloquants ne soient observés que de façon exceptionnelle après instillation oculaire. • Asthme et bronchopneumopathies chroniques obstructives. Insuffisance cardiaque. • Choc cardiogénique. • Blocs auriculo-ventriculaires de second et troisième degrés non contrôlés par pacemaker. • Angor de Prinzmetal. • Maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire). • Bradycardie (<45-50 contractions par minute). • Maladie de Raynaud et troubles circulatoires périphériques. • Phéochromocytome non traité. • Hypotension artérielle. • Hypersensibilité au cartéolol, ou à l'un des excipients. • Association à la floctafénine (voir rubrique 4.5). • Association au sultopride (voir rubrique 4.5). **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** : Oculaires : La co-administration de deux collyres bêta-bloquants est déconseillée (voir rubrique 4.2). • Dans le cas où ce collyre est administré pour diminuer la pression intraoculaire chez les patients ayant un glaucome par fermeture de l'angle, un myotique doit être associé. En effet, chez ces patients, l'objectif immédiat du traitement est la réouverture de l'angle, ce qui nécessite l'emploi d'un myotique afin d'obtenir une constriction pupillaire, le cartéolol n'ayant pas ou peu d'effet sur la pupille. • Des décollements de la choroïde, contemporains d'hypotonie oculaire, ont été rapportés après traitement chirurgical du glaucome, lors de l'administration d'antiglaucomeux diminuant la sécrétion d'humeur aqueuse (décrit avec le timolol et l'acétazolamide). • Porteurs de lentilles de contact : o Il existe un risque d'intolérance aux lentilles de contact par diminution de la sécrétion lacrymale, liée d'une manière générale aux bêta-bloquants. o Le conservateur utilisé, le chlorure de benzalkonium, peut entraîner une irritation oculaire; il peut se déposer sur les lentilles de contact souples et les décolorer; par conséquent, ce collyre ne doit pas être utilisé en présence de lentilles souples. Les lentilles doivent être enlevées avant l'application du collyre et ne doivent pas être remises avant un délai minimum de 15 minutes après l'utilisation de ce collyre. • Une diminution de la sensibilité au cartéolol peut apparaître après un traitement prolongé. Il convient, dans les traitements au long cours, de vérifier chaque année l'absence d'échappement thérapeutique. Générales : Il convient de garder à l'esprit les mises en garde et précautions d'emploi des bêta-bloquants administrés par voie générale bien que les effets systémiques des bêta-bloquants ne soient observés que de façon exceptionnelle après instillation oculaire. Ce médicament ne doit généralement pas être associé avec l'amiodarone, certains antagonistes du calcium (bépridil, vérapamil, diltiazem) et des bêta-bloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque (voir rubrique 4.5). Sportifs : L'attention des sportifs est attirée sur le fait que ce médicament contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage. Arrêt du traitement : Ne jamais interrompre brutalement un traitement bêta-bloquant par voie générale, en particulier chez les angineux : l'arrêt brusque peut entraîner des troubles du rythme cardiaque graves, un infarctus du myocarde ou une mort subite. La posologie doit être diminuée progressivement, c'est-à-dire sur une à deux semaines. Bradycardie Si la fréquence cardiaque s'abaisse au-dessous de 50-55 pulsations par minute au repos et que le patient présente des symptômes liés à la bradycardie,

la posologie doit être diminuée. Bloc auriculo-ventriculaire du premier degré. Étant donné l'effet dromotrope négatif des bêta-bloquants, les bêta-bloquants ne doivent être administrés qu'avec prudence aux patients présentant un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré. Phéochromocytome L'utilisation des bêta-bloquants dans le traitement de l'hypertension due au phéochromocytome traité nécessite une surveillance étroite de la pression artérielle. Sujets âgés, insuffisants rénaux et/ou hépatiques : Chez ces sujets à risque et quand un collyre bêta-bloquant est co-administré avec un bêta-bloquant par voie générale, une adaptation posologique est souvent nécessaire. Sujets diabétiques : Prévenir les malades diabétiques et renforcer en début de traitement l'auto surveillance glycémique. Les signes annonciateurs d'une hypoglycémie peuvent être masqués, en particulier tachycardie, palpitations et sueurs. Psoriasis : Des aggravations de la maladie ayant été rapportées sous bêta-bloquant, l'indication mérite d'être pesée. Réactions allergiques : Chez les patients susceptibles de présenter une réaction anaphylactique sévère, quelle qu'en soit l'origine, en particulier avec des produits de contraste iodés ou la floctafénine (voir rubrique 4.5) ou au cours de traitements désensibilisants, le traitement bêta-bloquant peut entraîner une aggravation de la réaction et une résistance à son traitement par l'adrénaline aux posologies habituelles. Anesthésie générale : Les bêta-bloquants vont entraîner une atténuation des phénomènes réflexes sympathiques. La poursuite du traitement par bêta-bloquant diminue le risque d'arythmie, d'ischémie myocardique et de poussées hypertensives per-opératoires. Il convient de prévenir l'anesthésiste que le patient est traité par un bêta-bloquant. • Si l'arrêt du traitement est jugé nécessaire, une suspension de 48 heures est considérée comme suffisante pour permettre la réapparition de la sensibilité aux catécholamines. • Dans certains cas, le traitement bêta-bloquant ne peut être interrompu : o Chez les malades atteints d'insuffisance coronaire, il est souhaitable de poursuivre le traitement jusqu'à l'intervention, étant donné le risque lié à l'arrêt brutal des bêta-bloquants, o En cas d'urgence ou d'impossibilité d'arrêt, le patient doit être protégé d'une prédominance vagale par une prémédication suffisante d'atropine renouvelée selon les besoins. • Lanesthésiste devra faire appel à des produits aussi peu dépresseurs myocardiques que possible et les pertes sanguines devront être compensées. La majoration du risque anaphylactique liée à la prise de bêta-bloquants, devra être prise en considération. Thyrotoxicose : Les bêta-bloquants peuvent masquer certains signes de thyrotoxicose, en particulier des signes cardiovasculaires. **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** (1°) Collyre en solution : Une surveillance ophtalmologique est nécessaire en cas de traitement concomitant par un collyre en solution contenant de l'adrénaline (risque de mydriase). (2°) Autres médicaments : Bien que les quantités de bêta-bloquants passant dans la circulation systémique soient faibles après instillation oculaire, le risque d'interactions médicamenteuses existe. Il convient donc de tenir compte des interactions observées avec les bêta-bloquants administrés par voie générale. Associations contre-indiquées : + Floctafénine : En cas de choc ou d'hypotension dus à la floctafénine, réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêta-bloquants. + Sultopride : Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes (tachycardie ventriculaire rapide atypique). Associations déconseillées : + Amiodarone : Troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). + Antagonistes du calcium (bépridil, diltiazem et vérapamil) : Troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire, et défaillance cardiaque (synergie des effets). Une telle association doit se faire sous surveillance clinique étroite et ECG, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement. + Bêta-bloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque : Risque de majoration des effets indésirables des bêta-bloquants, avec notamment un risque important de bradycardie. Associations faisant l'objet de précautions d'emploi : + Anesthésiques volatiles halogénés : Réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêta-bloquants (l'inhibition bêta-adrénergique peut être levée durant l'intervention par les bêta-stimulants). En règle générale, ne pas arrêter le traitement bêta-bloquant et, de toute façon, éviter l'arrêt brutal. Informer l'anesthésiste de ce traitement. + Anticholinestésiques : donépézil, galantamine, rivastigmine, néostigmine, pyridostigmine, tacrine, ambénonium : Risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants). Surveillance clinique régulière. + Une potentialisation des effets systémiques bêta-bloquants du collyre en solution et une augmentation des concentrations plasmatiques du bêta-bloquant ont été rapportées lors de la co-administration d'un collyre bêta-bloquant en solution et de la quinidine, probablement en raison de l'inhibition du métabolisme du bêta-bloquant par la quinidine (décrit pour le timolol). + Baclofène : Majoration de l'effet antihypertenseur. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire. + Clonidine et autres antihypertenseurs centraux (alphaméthyl dopa, guanfacine, moxonidine, rilménidine) : Augmentation importante de la pression artérielle en cas d'arrêt brutal du traitement antihypertenseur central. Éviter l'arrêt brutal de l'antihypertenseur central. Surveillance clinique. + Insuline, sulfamides hypoglycémifiants : Tous les bêta-bloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie : les palpitations et la tachycardie. La plupart des bêta-bloquants non cardio-sélectifs augmentent l'incidence et la sévérité de l'hypoglycémie. Prévenir le malade et renforcer, surtout au début du traitement, l'auto-surveillance sanguine. + Médicaments donnant des torsades de pointes : Antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) et de classe III (amiodarone, dofétilide, ibutilide, sotalol), certains neuroleptiques : phénothiaziniques (chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine, thioridazine, trifluopérazine), benzamides (amisulpride, sulpiride, tiapride), butyrophénones (dropéridol, halopéridol), autres neuroleptiques (pimozide) et autres médicaments tels que : bépridil, cisapride, diphénil, érythromycine IV, vincamine IV, mizolastine, halofantrine, sparfloxacine, pentamidine, moxifloxacine... Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique. + Propafénone : Troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance clinique et ECG. Associations à prendre en compte : + AINS (voie générale) y compris les inhibiteurs sélectifs de cox-2 : Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés). + Alpha-bloquant à visée urologique : alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, térazosine : Majoration de l'effet hypotenseur, risque d'hypotension orthostatique majoré. + Amifostine : Majoration de l'effet antihypertenseur. + Antagonistes du calcium (dihydropyridines) : Hypotension, défaillance cardiaque chez les malades en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (effet inotrope négatif in vitro des dihydropyridines, plus ou moins marqué en fonction des produits, et susceptible de s'additionner aux effets inotropes négatifs des bêta-bloquants). La présence d'un traitement bêta-bloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive. + Antidépresseurs imipraminiques (tricycliques), antipsychotiques Effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effet additif). + Méfloquine : Risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants). **4.6. Grossesse et allaitement** : Le passage systémique des bêta-bloquants administrés par voie oculaire est moindre que par voie générale mais néanmoins réel. Grossesse : Il n'existe pas de données pertinentes concernant l'utilisation du Carteol L.P. Chez la femme enceinte. Les études de toxicité chez l'animal gravide n'indiquent pas d'effet indésirable pouvant se retrouver lors de l'utilisation du Carteol L.P. en clinique. Après l'utilisation par voie systémique, l'action bêta-bloquante persiste plusieurs jours après la naissance chez le nouveau-né de mère traitée et peut se manifester sous la forme d'une bradycardie, d'une difficulté respiratoire ou d'une hypoglycémie. Mais en général, il n'y a pas de répercussion clinique. Cependant, en raison de la réduction des réactions de compensations cardiovasculaires, une défaillance cardiaque peut survenir, nécessitant une hospitalisation en soins intensifs (voir rubrique 4.9), auquel cas d'utilisation de solutés de remplissage doit être évitée (risque d'œdème aigu du poumon). Carteol L.P. peut être prescrit pendant la grossesse, si nécessaire. En cas de traitement jusqu'à l'accouchement, une surveillance étroite du nouveau-né (rythme cardiaque et glycémie pendant les 3 à 5 premiers jours de la vie) est recommandée. Allaitement : L'excrétion du carteolol dans le lait maternel chez la femme n'est pas connue. Les études chez l'animal ont montré que le carteolol était excrété dans le lait. La décision de poursuivre ou d'arrêter le traitement par Carteol L.P. doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement maternel pour l'enfant et du bénéfice du traitement par Carteol L.P. pour la mère. En cas de traitement pendant l'allaitement, les propriétés pharmacologiques de Carteol L.P. (hypoglycémie, bradycardie) doivent être prises en compte. **4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** : Ce collyre présente des effets indésirables (en particulier troubles de la vision) qui peuvent compromettre l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. **4.8. Effets indésirables** : Comme d'autres médicaments ophtalmiques à usage local, le collyre carteolol peut passer dans la circulation générale et les effets indésirables observés avec les bêta-bloquants par voie orale peuvent survenir. Le chlorure de benzalkonium peut entraîner des irritations cutanées (voir rubrique 4.4) Troubles cardiaques et vasculaires : Oculaires : syncope, palpitation, arythmie, bloc de branche. Systémiques : bradycardie, hypotension, insuffisance cardiaque, ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire ou aggravation d'un bloc auriculo-ventriculaire existant, claudication, syndrome de Raynaud, refroidissement des extrémités. Troubles oculaires : Oculaires : signes et symptômes d'une irritation oculaire, incluant une sensation légère de brûlure ou picotements en début du traitement, vision trouble, hyperhémie conjonctivale, conjonctivite, blépharite, kératite, diminution de la sensibilité cornéenne, sécheresse oculaire. Systémique : troubles visuels, incluant des modifications de la réfraction (dues à l'arrêt d'un traitement myotique dans certains cas), ptosis, diplopie, décollement de la choroïde (après chirurgie filtrante). Troubles gastro-intestinaux : Oculaires : dyspepsie, sécheresse buccale. Systémiques : nausées, vomissements, diarrhée, gastralgie. Troubles généraux et du site d'administration : Oculaires : fatigue, douleur thoracique. Systémique : asthénie. Troubles immunologiques : Oculaires : Lupus érythémateux disséminé. Systémique : signes et symptômes de réactions allergiques comprenant anaphylaxie, angioedème, urticaire, éruptions localisées et généralisées. Troubles du métabolisme et de la nutrition : Systémique : hypoglycémie. Troubles psychiatriques et du système nerveux : Oculaires : céphalée, vertige, aggravation des signes de myasthénie. Systémiques : dépression, insomnie, cauchemars, diminution de la libido, impuissance. Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Oculaires : dyspnée, toux. Systémiques : bronchospasme (principalement chez les patients atteints d'une maladie bronchospastique pré-existante). Troubles cutanés et sous-cutanés : Oculaires : alopecie. Systémiques : symptômes cutanés variés, comprenant urticaire, anaphylaxie, angioedème (œdème angio-neurotique), éruptions cutanées, éruptions psoriasiformes ou aggravation de psoriasis (voir rubrique 4.4). Sur le plan biologique : de rares cas d'anticorps antinucléaires ont été observés, seulement exceptionnellement, accompagnés de symptômes cliniques tels que syndrome lupique, qui régressent à l'arrêt du traitement. **4.9. Surdosage** : Bien que les quantités de bêta-bloquants passant dans la circulation systémique soient faibles après instillation oculaire, le risque de surdosage doit être gardé à l'esprit. L'expérience de surdosage par voie oculaire est limitée. En cas de surdosage accidentel par voie oculaire, lavez les yeux avec une solution stérile de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0.9 %). En cas de prise orale accidentelle ou de mésusage, les symptômes et la conduite à tenir sont calqués sur ceux d'un surdosage en bêta-bloquant par voie générale. **5. DONNEES PHARMACEUTIQUES** : **5.1. Liste des excipients** : Solution de chlorure de benzalkonium, phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dodécahydraté, chlorure de sodium, acide alginique, hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), eau purifiée. **5.2. Incompatibilités** : Sans objet. **5.3. Durée de conservation** : 2 ans. Après ouverture du flacon, à conserver maximum 28 jours. **5.4. Précautions particulières de conservation** : A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. **5.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur** : 3 ml en flacon compte-goutte (PE) avec bouchon à vis (polypropylène). **5.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation** : Pas de exigences particulières. **6. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ / DETENTEUR DE LE DECISION D'ENREGISTREMENT** : LABORATOIRE CHAUVIN S.A. 416, RUE SAMUEL MORSE - CS99535. 34961 MONTPELLIER CEDEX 2 - FRANCE] **7. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ EN FRANCE** : CARTEOL L.P. 1% - CIP 34009 357 889 2 4 ; 3 ml en flacon compte-goutte (PE). CARTEOL L.P. 2% - CIP 34009 357 895 2 5 ; 3 ml en flacon compte-goutte (PE). **8. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** : CARTEOL L.P. 1% : 26/10/2001. CARTEOL L.P. 2% : 25/03/2002. **9. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** : 9/12/2011. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** : Liste I. CARTEOL L.P. 1% : ALGERIE DE N° : 07/17C 146/096. TUNISIE AMM N° 528 3023. CARTEOL L.P. 2% : ALGERIE DE N° : 07/17C 147/096. MAROC AMM N° 61/13 DMP/21/NRQ TUNISIE AMM N° 528 30 24. **ADRESSES** : ALGERIE : Laboratoire Chauvin/Bausch & Lomb, Bureau de Liaison, 9, Lot Djenane Achaïbou, 16320 Dely Ibrahim, Alger - Algérie. Tél. : 023 290 658. MAROC : Chauvin Bausch & Lomb - Licence Zénith Pharma Direction et informations : Résidence les Alizées, La colline II N° 33. Sidi Maârouf 20192 Casablanca : Tél. : + 212 22 97 77 30. Laboratoire CHAUVIN 416 RUE SAMUEL MORSE CS99535, 34961 MONTPELLIER - France. Tél. : + 33(0) 467-12-30-30. Date de révision: 07/04/2016.