

# MORPHINE CHLORHYDRATE LAVOISIER

10 mg / ml, solution injectable en ampoule de 1 ml  
10 mg / ml, solution injectable en ampoule de 5 ml

20 mg / ml, solution injectable en ampoule de 1 ml  
20 mg / ml, solution injectable en ampoule de 5 ml

## COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

	Par ampoule 10 mg / 1 ml	Par ampoule 20 mg / 1 ml	Par ampoule 50 mg / 5 ml	Par ampoule 100 mg / 5 ml
MORPHINE Chlorhydrate, 3H <sub>2</sub> O	10 mg	20 mg	50 mg	100 mg
Chlorure de sodium.....	7,5 mg	7,5 mg	37,5 mg	37,5 mg
Acide chlorhydrique...q.s.p.....	pH = 3,0-4,5	pH = 3,0-4,5	pH = 3,0-4,5	pH = 3,0-4,5
Eau pour préparations injectables q.s.p.	1 ml	1 ml	5 ml	5 ml

## FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

## INFORMATIONS CLINIQUES

### Indications thérapeutiques

Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible.

### Posologies et modes d'administration

La relation dose-efficacité-tolérance est très variable d'un patient à l'autre. Il est donc important d'évaluer fréquemment l'efficacité et la tolérance et d'adapter la posologie progressivement en fonction des besoins du patient. Il n'y a pas de dose maximale, tant que les effets indésirables peuvent être contrôlés.

La voie intramusculaire n'est pas recommandée car elle est douloureuse et ne présente pas d'avantage cinétique par rapport à la voie sous-cutanée.

Les voies péridurale, intrathécale et intraventriculaire, nécessitent que :

- la morphine utilisée soit SANS CONSERVATEUR,
- la solution soit FILTEREE AVANT L'INJECTION à travers un filtre de 0,22 µm (pour prévenir une éventuelle contamination particulaire suite à l'ouverture de l'ampoule).

Ordre d'équivalence des doses selon la voie d'administration, à titre indicatif :

Voie orale	Sous-cutanée	Intraveineuse	Péridurale	Intrathécale
1 mg	1/2 à 1/3 mg	1/2 à 1/3 mg	1/10 à 1/20 mg	1/50 à 1/200 mg

L'administration simultanée de morphine par deux voies d'administration différentes est à éviter car elle expose à un risque de surdosage en raison des différences cinétiques entre les différentes voies d'administration.

### Traitement des douleurs aiguës (notamment post-opératoires) :

#### Voies intraveineuse et sous-cutanée :

Chez l'adulte, la morphine est le plus souvent administrée par voie intraveineuse de manière fractionnée ("par titration"), à la dose de 1 à 3 mg (en fonction du terrain, principalement de l'âge du patient), toutes les 10 minutes environ, jusqu'à obtention d'une analgésie satisfaisante (ou apparition d'effet indésirable) et avec surveillance continue du patient.

Si un traitement relais s'avère nécessaire, il peut être fait appel soit à des injections sous-cutanées de 5 à 10 mg toutes les 4 à 6 heures, soit à une analgésie autocontrôlée par voie intraveineuse avec des bolus de 0,5 à 1 mg suivis d'une période sans injection possible ("période réfractaire") d'environ 10 minutes.

La morphine en perfusion intraveineuse (1 à 5 mg/h) est habituellement réservée à des patients en ventilation contrôlée en service de réanimation.

Chez l'enfant, la morphine est le plus souvent administrée par voie intraveineuse de manière fractionnée ("par titration"). Une dose initiale de 0,025 à 0,1 mg/kg (en fonction du terrain, principalement de l'âge du patient) est suivie, si besoin, de bolus d'environ 0,025 mg/kg toutes les 5 à 10 minutes, jusqu'à obtention d'une analgésie satisfaisante (ou apparition d'effet indésirable) et avec surveillance continue du patient.

Si un traitement relais s'avère nécessaire, il peut être fait appel à une perfusion intraveineuse continue de 0,01 à 0,02 mg/kg/h sous surveillance en salle de réveil ou en soins intensifs.

L'analgésie autocontrôlée par voie intraveineuse peut être réalisable à partir de 6 ans, les bolus sont de 0,015 à 0,02 mg/kg, suivis d'une période sans injection possible ("période réfractaire") de 10 à 15 minutes. Il peut y être associée une dose continue de 0,005 à 0,02 mg/kg/h.

En raison de son caractère douloureux, la voie sous-cutanée n'est pas recommandée chez l'enfant.

#### Voie péridurale :

Chez l'adulte : 2 à 6 mg toutes les 12 à 24 heures.

Chez l'enfant : 0,03 à 0,05 mg/kg, à renouveler si besoin en fonction de la surveillance clinique après 12 à 24 heures.

#### Voie intrathécale :

Chez l'adulte : 0,1 à 0,2 mg toutes les 12 à 24 heures.

### Traitement des douleurs chroniques (notamment d'origine cancéreuse) :

#### Doses initiales en fonction de la voie d'administration

Reportées au poids, les doses chez l'enfant et chez l'adulte sont équivalentes.

#### - Voie sous-cutanée :

Chez les patients n'ayant pas de traitement préalable par de la morphine orale, la posologie initiale quotidienne sera de 0,5 mg/kg/j (classiquement 30 mg/j chez l'adulte), en perfusion continue de préférence (plutôt qu'en injections itératives toutes les quatre à six heures).

Chez les patients recevant auparavant de la morphine par voie orale, la posologie initiale quotidienne sera la moitié de la dose orale administrée. Si la posologie orale était insuffisante, il est possible de passer d'emblée à une posologie supérieure (Voir adaptation posologique).

#### - Voie intraveineuse :

Chez les patients n'ayant pas de traitement préalable par de la morphine orale, la posologie initiale quotidienne sera de 0,3 mg/kg/j (classiquement 20 mg/j chez l'adulte), en perfusion continue de préférence.

Chez les patients recevant auparavant de la morphine par voie orale, la posologie initiale quotidienne sera le tiers de la dose orale administrée. Si la posologie orale était insuffisante, il est possible de passer d'emblée à une posologie supérieure (Voir adaptation posologique).

Chez les patients présentant des douleurs d'intensité variable dans la journée, il est possible d'utiliser un système d'analgésie contrôlée par le patient ; une perfusion continue (à la posologie habituelle) sera associée à des bolus auto-administrables équivalents à environ une heure de perfusion. Chaque bolus sera suivi d'une période sans injection possible ("période réfractaire") de 10 minutes minimum.

### - **Voies péridurale, intrathécale et intraventriculaire :**

Au cours des douleurs chroniques, il sera fait appel à ces voies lorsque les autres modes d'administration sont responsables d'effets indésirables inacceptables.

A titre indicatif :

- la posologie quotidienne initiale par voie péridurale, répartie en une ou deux injections, est d'environ 1/10<sup>ème</sup> de la posologie parentérale,
- la posologie quotidienne initiale par voie intrathécale, répartie en une ou deux injections, est d'environ 1/100<sup>ème</sup> de la posologie parentérale,
- la voie intraventriculaire est exceptionnellement utilisée par certains spécialistes (la posologie de départ est de l'ordre de 0,1 à 0,2 mg/24h).

### **Adaptation posologique**

#### - *Fréquence de l'évaluation (degré de soulagement de la douleur, présence d'effet indésirable)*

Il ne faut pas s'attarder sur une posologie qui s'avère inefficace. Le patient doit donc être vu de manière rapprochée principalement à l'instauration du traitement, tant que la douleur n'est pas contrôlée.

#### - *Augmentation de la posologie*

Si la douleur n'est pas contrôlée, il convient d'augmenter la posologie quotidienne de morphine d'environ 30 à 50 %.

Dans ce processus d'ajustement des doses, il n'y a pas de limite supérieure tant que les effets indésirables peuvent être contrôlés.

### **Contre-indications**

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les cas suivants :

- hypersensibilité à la morphine ou aux autres constituants,
- insuffisance respiratoire décompensée (en l'absence de ventilation artificielle),
- insuffisance hépato-cellulaire sévère (avec encéphalopathie),
- en aigu : traumatisme crânien et hypertension intracrânienne en l'absence de ventilation contrôlée,
- épilepsie non contrôlée,
- associations avec la buprénorphine, la nalbuphine et la pentazocine (Cf. Interactions médicamenteuses)
- allaitement, en cas d'instauration ou de poursuite après la naissance d'un traitement au long cours.

### **Contre-indications liées aux voies péridurale, intrathécale et intraventriculaire**

- trouble de l'hémostase au moment de la réalisation de l'acte,
- infections locales cutanées, régionales ou générales, en évolution,
- hypertension intracrânienne évolutive.

### **Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi**

#### **Mises en garde**

Dans le contexte du traitement de la douleur, l'augmentation des doses, même si celles-ci sont élevées, ne relève pas le plus souvent d'un processus d'accoutumance.

Une demande pressante et réitérée nécessite de réévaluer fréquemment l'état du patient. Elle témoigne le plus souvent d'un authentique besoin en analgésique, à ne pas confondre avec un comportement addictif.

La morphine est un stupéfiant pouvant donner lieu, en dehors de son utilisation dans le traitement de la douleur, à une utilisation détournée (mésusage) : dépendance physique et psychique peuvent alors s'observer, ainsi qu'une tolérance (accoutumance) se développant à la suite d'administrations répétées.

Des antécédents de toxicomanie ne contre-indiquent toutefois pas la prescription de morphine si celle-ci apparaît indispensable au traitement de la douleur.

En fonction de la durée du traitement, de la dose administrée et de l'évolution de la douleur, l'arrêt de la morphine pourra être réalisé de manière progressive pour éviter un syndrome de sevrage. Le syndrome de sevrage est caractérisé par les symptômes suivants : anxiété, irritabilité, frissons, mydriase, bouffées de chaleur, sudation, larmolement, rhinorrhée, nausées, vomissements, crampes abdominales, diarrhées, arthralgies.

L'utilisation de morphine injectable doit s'accompagner d'une surveillance de l'intensité de la douleur, de la vigilance et de la fonction respiratoire, de manière d'autant plus rapprochée qu'il s'agit d'une douleur aiguë, que l'instauration du traitement est récente et que la voie est centrale. La somnolence constitue un signe d'appel de décompensation respiratoire.

### **Précautions particulières d'emploi**

La morphine doit être utilisée avec précaution dans les cas suivants :

#### - Hypovolémie :

En cas d'hypovolémie, la morphine peut induire un collapsus. L'hypovolémie sera donc corrigée avant l'administration de morphine.

#### - Insuffisance rénale :

L'élimination rénale de la morphine, sous la forme d'un métabolite actif, impose de débiter le traitement à posologie réduite, en adaptant par la suite, comme chez tout patient, les doses ou la fréquence d'administration à l'état clinique.

#### - Lorsque l'étiologie de la douleur est traitée simultanément :

Il convient alors d'adapter les doses de morphine aux résultats du traitement appliqué.

#### - Chez l'insuffisant respiratoire non décompensé :

La fréquence respiratoire sera surveillée attentivement. La somnolence constitue un signe d'appel d'une décompensation.

Il importe de diminuer les doses de morphine lorsque d'autres traitements antalgiques d'action centrale sont prescrits simultanément, car cela favorise l'apparition brutale d'une insuffisance respiratoire.

#### - Chez l'insuffisant hépatique :

L'administration de morphine doit être prudente et accompagnée d'une surveillance clinique.

#### - Chez les personnes âgées et très âgées :

Leur sensibilité particulière aux effets antalgiques mais aussi aux effets indésirables centraux (confusion) ou digestifs, associée à une baisse physiologique de la fonction rénale, doit inciter à la prudence, en réduisant notamment la posologie initiale de moitié.

Une pathologie uréthro-prostatique ou vésicale, fréquente dans cette population, expose au risque de rétention urinaire.

Les co-prescriptions de traitements psychotropes, dépresseurs du SNC ou avec un effet anticholinergique augmentent la survenue d'effets indésirables.

#### - Constipation :

Il est impératif de s'assurer de l'absence de syndrome occlusif avant de mettre en route le traitement. La constipation est un effet indésirable connu de la morphine. Un traitement préventif doit être systématiquement prescrit.

#### - Chez le nourrisson, surtout avant trois mois :

Les effets de la morphine sont plus intenses et prolongés par défaut de maturation de son métabolisme. Les doses initiales doivent être réduites. La surveillance se fera en unité de soins intensifs pour le traitement des douleurs aiguës. L'instauration d'un traitement chronique doit se faire sous surveillance hospitalière.

- **Hypertension intracrânienne** :  
En cas d'augmentation de la pression intracrânienne, l'utilisation de la morphine au cours des douleurs chroniques devra être prudente.
- **Troubles mictionnels** :  
Il existe un risque de dysurie ou de rétention d'urine principalement avec les voies intrathécale et péridurale.
- **Sportifs** :  
L'attention des sportifs doit être attirée sur le fait que cette spécialité contient de la morphine et que ce principe actif est inscrit sur la liste des substances dopantes.

### **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

### **Association contre-indiquée** :

- ♦ **Morphiniques agonistes-antagonistes** (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) :  
Diminution de l'effet antalgique ou antitussif par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

### **Associations déconseillées** :

- ♦ **Naltrexone**  
Risque de diminution de l'effet antalgique.  
Si nécessaire, augmenter les doses du dérivé morphinique.
- ♦ **Consommation d'alcool** :  
Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.  
Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

### **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi** :

- ♦ **Rifampicine**  
Diminution des concentrations et de l'efficacité de la morphine et de son métabolite actif.  
Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la morphine pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.

### **Associations à prendre en compte** :

- ♦ **Autres analgésiques morphiniques agonistes** (alfentanil, codéine, dextromoramide, dextropropoxyphène, dihydrocodéine, fentanyl, oxycodone, pethidine, phénopéridine, remifentanyl, sufentanyl, tramadol)
- ♦ **Antitussifs morphine-like** (dextrométorphan, noscapine, pholcodine)
- ♦ **Antitussifs morphiniques vrais** (codéine, éthylmorphine)
- ♦ **Barbituriques**
- ♦ **Benzodiazépines et apparentés.**  
Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.
- ♦ **Autres médicaments sédatifs**  
Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

## **Grossesse et allaitement**

### **Grossesse**

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence un effet tératogène de la morphine.

En clinique, aucun effet malformatif particulier de la morphine n'est apparu à ce jour. Toutefois, seules les études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque.

Des posologies élevées, même en traitement bref, juste avant ou pendant l'accouchement sont susceptibles d'entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né. Par ailleurs, en fin de grossesse, la prise chronique de morphine par la mère, et cela quelle que soit la dose, peut être à l'origine d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né. Dans ces conditions d'utilisation, une surveillance néonatale sera envisagée.

En conséquence, sous réserve de ces précautions, la morphine peut être prescrite si besoin au cours de la grossesse.

### **Allaitement**

- Une dose unique apparaît sans risque pour le nouveau-né.
- En cas d'administration répétée sur quelques jours, suspendre momentanément l'allaitement.
- En cas d'instauration ou de poursuite après la naissance d'un traitement au long cours, l'allaitement est contre-indiqué.

### **Effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

En raison de la baisse possible de vigilance induite par ce médicament, l'attention est attirée sur les risques liés à la conduite d'un véhicule et à l'utilisation d'une machine, principalement à l'instauration du traitement et en cas d'association avec d'autres dépresseurs du système nerveux central.

### **Effets indésirables**

Parmi les effets indésirables les plus fréquents lors de l'initiation du traitement, la somnolence, une confusion, des nausées et vomissements sont rapportés. Ils peuvent être transitoires mais leur persistance doit faire rechercher une cause associée ou un surdosage. La constipation en revanche ne cède pas à la poursuite du traitement. Tous ces effets sont prévisibles et nécessitent d'être traités.

On peut également noter :

- sédation, excitation, cauchemars, plus spécialement chez le sujet âgé, avec éventuellement hallucinations,
- dépression respiratoire avec au maximum apnée,
- augmentation de la pression intracrânienne, qu'il convient de traiter dans un premier temps,
- dysurie et rétention urinaire, principalement en cas d'adénome prostatique ou de sténose urétrale
- prurit et rougeur,
- syndrome de sevrage à l'arrêt brutal de ce médicament : bâillements, anxiété, irritabilité, insomnie, frissons, mydriase, bouffées de chaleur, sudation, larmolement, rhinorrhée, nausées, vomissements, anorexie, crampes abdominales, diarrhées, myalgies, arthralgies.
- Chez les sujets âgés ou insuffisants rénaux, risque exceptionnel d'apparition de myoclonies en cas de surdosage ou d'augmentation trop rapide des doses.

### **Surdosage**

#### **Symptômes** :

La somnolence constitue un signe d'appel précoce de l'apparition d'une décompensation respiratoire. Myosis extrême, hypotension, hypothermie, coma sont également observés.

#### **Conduite d'urgence** :

- Arrêt de la morphine en cours.
- Stimulation-ventilation assistée, avant réanimation cardio-respiratoire en service spécialisé.
- Traitement spécifique par la naloxone : mise en place d'une voie d'abord avec surveillance pendant le temps nécessaire à la disparition des symptômes.

## PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES ET PHARMACOCINETIQUES

ANALGESIQUE OPIOIDE (N : système nerveux central)

### Propriétés pharmacodynamiques

#### Action sur le système nerveux central

La morphine est dotée d'une action analgésique dose-dépendante. Elle peut agir sur le comportement psychomoteur et provoquer, selon les doses et le terrain, sédation ou excitation.

Sur les centres respiratoires et celui de la toux, la morphine exerce, dès les doses thérapeutiques, une action dépressive. Les effets dépressifs respiratoires de la morphine s'atténuent en cas d'administration chronique.

L'action de la morphine sur le centre du vomissement, (via la zone chémo-réceptrice, stimuable notamment par la douleur, et le centre cochléo-vestibulaire), et sur la vidange gastrique (cf. Infra) lui confère des propriétés émétisantes variables.

La morphine provoque enfin un myosis d'origine centrale.

#### Action sur le muscle lisse

La morphine diminue le tonus et le péristaltisme des fibres longitudinales et augmente le tonus des fibres circulaires, ce qui provoque un spasme au niveau des sphincters (pylore, valvule iléo-caecale, sphincter anal, sphincter d'Oddi, sphincter vésical).

### Propriétés pharmacocinétiques

#### Résorption

- La résorption sanguine par voie péridurale (plexus veineux important) est plus rapide que par la voie intrathécale (petits capillaires médullaires), d'où une action analgésique plus longue par voie intrathécale.
- Par voies péridurale et intrathécale, la diffusion supraspinale est retardée.

La biodisponibilité des formes orales par rapport à celles administrées par voie sous-cutanée est de 50 %.

La biodisponibilité des formes orales par rapport à celles administrées par voie intraveineuse est de 30 %.

#### Distribution

Après résorption, la morphine est liée aux protéines plasmatiques dans la proportion de 30 %.

La morphine traverse la barrière hémato-encéphalique et le placenta.

#### Métabolisme

La morphine est métabolisée de façon importante en dérivés glucuronoconjugués qui subissent un cycle entéro-hépatique.

Le 6-glucuronide et la normorphine sont deux métabolites actifs de la substance-mère.

#### Élimination

- La demi-vie plasmatique de la morphine est variable (2 à 6 heures).
- L'élimination des dérivés glucuronoconjugués se fait essentiellement par voie urinaire, à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire.
- L'élimination fécale est faible (<10 %).

## INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

#### Durée de conservation :

3 ans

#### Précautions particulières de conservation

A conserver à l'abri de la lumière.

### Nature et contenance du récipient

**MORPHINE CHLORHYDRATE 10 mg/1 ml et 20 mg/1 ml**  
1 ml en ampoule (verre de type I) : boîte de 10 et 100

**MORPHINE CHLORHYDRATE 50 mg/5 ml et 100 mg/5 ml**  
5 ml en ampoule (verre de type I) : boîte de 10 et 100

### Mode d'emploi, Instructions concernant la manipulation

- Une légère coloration brune de la solution ne modifie ni la qualité ni l'efficacité du médicament.
- Prélever le contenu de l'ampoule dans des conditions d'asepsie rigoureuses avec du matériel à usage unique.

## PRESENTATIONS ET NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

### Présentations officinales :

**MORPHINE CHLORHYDRATE 10 mg/ml, solution injectable en ampoule (verre) de 1 ml**  
**AMM 340 213-0** : boîte de 10 - Remb Séc. Soc. 65% - Prix Public TTC : 10,29 €

**MORPHINE CHLORHYDRATE 20 mg/ml, solution injectable en ampoule (verre) de 1 ml**  
**AMM 344 109-3** : boîte de 10 - Remb Séc.Soc. 65% - Prix Public TTC : 10,62 €

**MORPHINE CHLORHYDRATE 10 mg/ml, solution injectable en ampoule (verre) de 5 ml**  
**AMM 342 912-3** : boîte de 10 - Remb Séc.Soc. 65% - Prix Public TTC : 17,56 €

**MORPHINE CHLORHYDRATE 20 mg/ml, solution injectable en ampoule (verre) de 5 ml**  
**AMM 342 914-6** : boîte de 10 - Remb Séc.Soc. 65% - Prix Public TTC : 19,08 €

### Présentations hospitalières :

**MORPHINE CHLORHYDRATE 10 mg/ml, solution injectable en ampoule (verre) de 1 ml**  
**AMM 553 532-6** : boîte de 100 - Agr. Coll.

**MORPHINE CHLORHYDRATE 20 mg/ml, solution injectable en ampoule (verre) de 1 ml**  
**AMM 553 533-2** : boîte de 100 - Agr. Coll.

**MORPHINE CHLORHYDRATE 10 mg/ml, solution injectable en ampoule (verre) de 5 ml**  
**AMM 560 276-1** : boîte de 100 - Agr. Coll.

**MORPHINE CHLORHYDRATE 20 mg/ml, solution injectable en ampoule (verre) de 5 ml**  
**AMM 560 278-4** : boîte de 100 - Agr. Coll.

## CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

STUPEFIANT :

Prescription limitée à 7 jours ou 28 jours en cas d'administration à l'aide de systèmes actifs pour perfusion.

Prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999.

## TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

CDM LAVOISIER - Laboratoires CHAIX et DU MARAIS - 7, rue Labie - 75017 PARIS

## DATE D'APPROBATION / OU DE REVISION :

Décembre 2006

**CDM LAVOISIER**

**Laboratoires CHAIX et DU MARAIS - 7, rue Labie - 75017 PARIS - FRANCE**

**Tel : +33 1 55 37 83 83**

**E-mail : [contact@lavoisier.com](mailto:contact@lavoisier.com)**

**Fax : +33 1 55 37 83 84**