

Information destinée aux professionnels de santé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Minirin spray nasal 2,5 microgrammes/dose, solution endonasale

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un ml contient 25 microgrammes d'acétate de desmopressine trihydraté correspondant à 22,3 microgrammes de desmopressine.

Excipient à effet notoire :

1 ml de Minirin spray nasal 2,5 microgrammes/dose, solution endonasale contient 5 mg de chlorobutanol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution endonasale.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Diabète insipide central.

Usage diagnostique : Test du pouvoir de concentration d'urine des reins.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Une pulvérisation donne 0,1 ml, ce qui correspond à 2,5 microgrammes d'acétate de desmopressine.

Voir également rubrique 6.5.

Diabète insipide central:

La posologie doit être adaptée à chaque patient en fonction de la diurèse et de l'osmolalité. Commencer par une faible dose. Posologie usuelle :

Adulte : 10 à 20 µg, 1 à 2 fois par jour.

Enfant : 5 à 10 µg, 1 à 2 fois par jour.

Attention : une posologie < à 2,5 microgrammes ne peut pas être obtenue avec cette présentation.
--

Une restriction hydrique doit être observée. En cas de symptômes de rétention hydrique et/ou d'hyponatrémie (céphalées, nausées/vomissements, prise de poids voire, dans les cas sévères, convulsions), le traitement doit être interrompu jusqu'au rétablissement complet du patient. Lors de la reprise du traitement, une restriction hydrique rigoureuse est nécessaire (voir rubrique 4.4).

Usage diagnostique pour tester le pouvoir de concentration des reins :

Les doses individuelles suivantes sont recommandées :

Adulte : 40 µg, soit 20 µg dans chaque narine si le poids est supérieur à 50 kg

Enfant :

Enfant de plus de 1 an : 20 µg si le poids est compris entre 10 et 30 kg,

30 µg si le poids est compris entre 30 et 50 kg.

Enfant de moins de 1 an : 10 µg si le poids est inférieur à 10 kg,

Chez le nouveau-né, la posologie peut être inférieure à 10 µg.

L'apport de liquide doit être limité pendant les 12 premières heures suivant l'administration du médicament. Il doit notamment être réduit de 50 % chez les enfants de moins de 5 ans et chez les patients présentant des troubles cardiaques ou une hypertension artérielle.

Jeter les urines éventuellement recueillies dans l'heure suivant l'administration de MINIRIN. Dans les 8 heures suivantes, les urines sont recueillies deux fois pour la mesure de l'osmolalité. Une restriction hydrique doit être observée (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Un traitement par la desmopressine nécessite une adaptation des apports de liquides (voir rubrique 4.4).

En effet, la desmopressine entraîne une réabsorption hydrique au niveau rénal avec pour conséquence une rétention hydrique. En cas de signes ou symptômes évocateurs d'une intoxication par l'eau et/ou d'une hyponatrémie (céphalées, nausées, vomissements, anorexie, augmentation rapide du poids corporel, état confusionnel et convulsions dans les cas sévères) ou de signes biologiques (hyponatrémie et hypo-osmolalité), le traitement doit être interrompu jusqu'à la totale résolution des symptômes. Si le traitement est repris, la restriction hydrique doit être plus stricte (voir rubrique 4.4).

Sujet âgé de plus de 65 ans : la desmopressine doit être administrée avec prudence et sa posologie initiale doit être réduite si nécessaire.

Enfant de moins de 2 ans : l'administration de desmopressine doit être prudente et progressive en raison d'une susceptibilité particulière vis-à-vis de la desmopressine.

Pour les instructions concernant l'administration de ce médicament, voir rubrique 6.6.

La notice comprend également un mode d'emploi.

4.3 Contre-indications

- Polydipsie habituelle et psychogène (production d'urine excédant 40 ml/kg sur 24 h)
- Insuffisance cardiaque connue ou suspectée ou autre état pathologique nécessitant un traitement par diurétiques
- Insuffisance rénale modérée ou sévère (taux de filtration glomérulaire < 50 ml/min)
- Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique (SIADH)
- Hyponatrémie connue
- Patients dans l'incapacité de d'utiliser le dispositif: troubles cognitifs sévères, démence, maladie neurologique
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Minirin spray nasal doit uniquement être utilisé par des patients pour lesquels l'administration de formes orales ne convient pas.

La desmopressine entraîne une réabsorption hydrique au niveau rénal avec pour conséquence une rétention hydrique. En conséquence, lors de toute prescription, il convient :

- de débiter le traitement à la posologie la plus faible recommandée ;
- d'augmenter progressivement et prudemment la posologie ;
- de respecter l'adaptation des apports de liquides ;
- de s'assurer que, chez l'enfant, l'administration se fait sous la surveillance d'un adulte.

La desmopressine administrée par voie nasale n'est pas indiquée dans le traitement de l'énurésie nocturne, ni dans celui de la nycturie.

Les dysfonctions et troubles majeurs de la vessie et l'obstruction urinaire doivent être envisagés avant de commencer le traitement.

Il convient d'être prudent chez les patients à risque d'hypertension intracrânienne.

En cas d'usage diagnostique, la prise de liquides doit être restreinte à 0,5 litre pour étancher la soif au moins 1 heure avant et pendant les 8 heures suivant l'administration.

Un traitement sans diminution parallèle de la prise de liquide peut entraîner une rétention hydrique et/ou une hyponatrémie, avec ou sans survenue de symptômes d'alarme (tels que céphalées, nausées/vomissements, prise de poids, voire convulsions dans les cas sévères).

Les sujets âgés et les patients dont le taux sérique de sodium est situé dans la limite inférieure de la normale présentent potentiellement un risque accru d'hyponatrémie.

Le traitement par desmopressine doit être ajusté avec une surveillance stricte lors d'affections intercurrentes aiguës caractérisées par un déséquilibre hydrique et/ou électrolytique (telles que : infections systémiques, fièvre, gastroentérite).

La desmopressine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une affection caractérisée par un déséquilibre hydrique et/ou électrolytique.

Des précautions visant à éviter une hyponatrémie, incluant une restriction hydrique stricte et une surveillance plus fréquente de la natrémie, devront être respectées :

Il est recommandé de respecter un intervalle de 12 heures entre chaque prise.

Un traitement par la desmopressine sans adaptation parallèle de la prise liquidienne peut entraîner une intoxication par l'eau avec hyponatrémie, avec ou sans survenue de symptômes d'alarme tels que céphalées, nausées, vomissements, anorexie, prise de poids rapide, état confusionnel, voire convulsions. Les patients et le cas échéant leurs familles doivent être sensibilisés quant à la restriction hydrique.

En cas d'apparition de ces symptômes, le traitement doit être diminué, voire arrêté quelques heures (suppression d'une prise), et un ionogramme sanguin réalisé pour mesurer la natrémie.

Un suivi du poids du patient peut s'avérer nécessaire dans les jours suivant l'instauration du traitement ou une augmentation de la posologie. Une augmentation rapide et importante du poids peut être le signe d'une rétention hydrique excessive.

L'adaptation posologique sera progressive en respectant un délai suffisant entre chaque palier posologique.

Le traitement par desmopressine doit être ajusté avec une surveillance stricte lors d'affections aiguës intercurrentes caractérisées par un déséquilibre hydrique et/ou électrolytique telles que : épisode infectieux, fièvre, gastroentérite.

Une attention particulière sera apportée aux patients prenant en association un médicament pouvant induire un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique, par exemple les antidépresseurs tricycliques, les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, la chlorpromazine et la carbamazépine, certains antidiabétiques de la famille des sulfamides hypoglycémiantes et les des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Chez ces patients, la restriction hydrique devra être particulièrement respectée et une surveillance de la natrémie (ionogramme sanguin) sera instaurée (voir rubrique 4.5).

Les données fournies par l'usage clinique indiquent un risque d'hyponatrémie sévère lors du traitement de patients souffrant de diabète insipide central avec des formes nasales de desmopressine.

Population pédiatrique

Lors de toute prescription de MINIRIN SPRAY NASAL, il est recommandé de s'assurer que l'enfant est sous la surveillance d'un adulte, afin que la dose exacte soit prise.

Les jeunes enfants peuvent présenter un risque accru d'hyponatrémie.

Un test de concentration des reins sur des enfants de moins de 1 an doit uniquement être réalisé à l'hôpital et sous surveillance stricte.

Chlorobutanol

Minirin spray nasal 2,5 microgrammes/dose, solution endonasale contient l'excipient chlorobutanol. On ne sait pas dans quelle mesure le chlorobutanol est systématiquement disponible après administration nasale, mais s'il est entièrement absorbé, l'exposition estimée dépasse le seuil d'exposition journalière autorisé (0,5 mg/jour). Le chlorobutanol a le potentiel d'allonger l'intervalle QT, ce qui peut entraîner un risque d'arythmie, en particulier en association avec d'autres substances ayant un potentiel d'allongement de l'intervalle QT. De plus, des études pré-cliniques ont montré que le chlorobutanol peut entraîner une toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3). Pour éviter les effets néfastes potentiels pouvant faire suite à une exposition au chlorobutanol, Minirin spray nasal 2,5 microgrammes/dose, solution endonasale ne doit être envisagé que dans les situations où les formulations alternatives de desmopressine, sans chlorobutanol, ne sont pas disponibles ou ne conviennent pas à l'utilisation.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations contre-indiquées

Les traitements diurétiques (action antagoniste et majoration du risque d'hyponatrémie).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Les médicaments connus pour induire un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique (ex. : antidépresseurs tricycliques, antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, chlorpromazine et carbamazépine,) certains antidiabétiques de la famille des sulfamides hypoglycémiantes peuvent majorer l'effet anti-diurétique conduisant à un risque accru de rétention hydrique et d'hyponatrémie (voir rubrique 4.4).

Les AINS peuvent induire une rétention hydrique/hyponatrémie (voir rubrique 4.4).

Une interaction de la desmopressine avec les médicaments agissant sur le métabolisme hépatique est peu probable car les études réalisées *in vitro* avec des microsomes humains ont démontré que la desmopressine ne subit pas de métabolisation significative dans le foie. Néanmoins, aucune étude *in vivo* formelle n'a été réalisée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données concernant un nombre limité (n = 53) de grossesses chez des femmes atteintes de diabète insipide, ainsi que les données sur des grossesses chez des femmes ayant des complications hémorragiques (n = 216), indiquent l'absence d'effets indésirables de la desmopressine sur la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né. À ce jour, aucune autre donnée épidémiologique pertinente n'est disponible. Les études menées chez l'animal n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects de la desmopressine en ce qui concerne la grossesse, le développement embryonnaire/fœtal, la parturition ou le développement postnatal.

L'excipient chlorobutanol utilisé dans Minirin spray nasal 2,5 microgrammes/dose, solution endonasale peut entraîner une toxicité pour la reproduction (voir rubriques 4.4 et 5.3). Minirin spray nasal 2,5 microgrammes/dose, solution endonasale ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ou chez les femmes ayant l'intention de tomber enceintes

Allaitement

Les résultats de l'analyse du lait de mères allaitantes recevant de l'acétate de desmopressine à dose élevée (300 µg par voie intranasale) indiquent que les quantités de desmopressine susceptibles d'être transférées à l'enfant sont nettement inférieures aux quantités pouvant influencer la diurèse.

La desmopressine passe dans le lait maternel ; cependant, un effet sur l'enfant est jugé peu probable à des doses thérapeutiques.

Fertilité

Il n'a pas été réalisé d'études sur la fertilité chez l'homme. La desmopressine n'a pas réduit la fertilité chez les rats mâles ou femelles. Les analyses *in vitro* de modèles de cotylédons humains ont montré l'absence de transport transplacentaire de la desmopressine lors de concentrations thérapeutiques correspondant à la dose recommandée.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Minirin spray nasal n'a aucun effet ou présente un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets secondaires

Résumé du profil de sécurité

L'effet indésirable le plus grave avec la desmopressine est l'hyponatémie, qui est associée à des céphalées, des nausées, des vomissements, une diminution du taux de sodium sérique, une prise de poids, une perte de connaissance, des douleurs abdominales, des crampes musculaires, des sensations vertigineuses, une confusion, une diminution de l'état de conscience et, dans les cas sévères, des convulsions et un coma.

La majeure partie des autres effets indésirables rapportés sont non graves.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement sont : congestion nasale (27 %), température corporelle élevée (15 %) et rhinite (12 %). Les autres effets indésirables fréquents sont des

céphalées (9 %) des infections des voies respiratoires (9 %), des gastroentérites (7 %) et des douleurs abdominales (3 %). Aucune réaction anaphylactique n'a été observée lors des études cliniques mais des rapports spontanés ont été reçus.

Résumé des effets secondaires sous forme de tableau

Les données sont basées sur la fréquence des effets indésirables rapportés dans les essais cliniques sur les formes nasales de Minirin données aux enfants et aux adultes pour le traitement du diabète insipide central, de l'énurésie nocturne primaire et l'usage diagnostique pour tester le pouvoir de concentration des reins (n=745) et sur l'expérience post-commercialisation pour toutes les indications. Les réactions qui ont uniquement été observées après la mise sur le marché ou lors de l'utilisation d'autres formes de Minirin ont été ajoutées dans la colonne des effets indésirables à fréquence indéterminée.

Base de données MedDRA des classes de systèmes d'organes	Très fréquents (≥1/10)	Fréquents (≥1/100 à <1/10)	Peu fréquents (≥1/1000 à <1/100)	Indéterminée
Affections du système immunitaire				Réaction allergique
Troubles du métabolisme et nutritionnels			Hyponatrémie	Déshydratation***
Affections psychiatriques		Insomnie Labilité émotionnelle** Cauchemar** Nervosité** Agressivité**		Confusion*
Affections du système nerveux		Maux de tête*		Convulsions* Coma* Vertiges* Somnolence
Affections vasculaires				Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Obstruction nasale Rhinite	Epistaxis Infection des voies respiratoires supérieures**		Dyspnée
Affections gastro-intestinales		Gastroentérite Nausées* Douleurs abdominales*	Vomissements*	Diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				Prurit Éruptions Urticair
Affections musculo-squelettiques et systémiques				Spasmes musculaires*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				Fatigue* Œdèmes périphériques* Douleur dans la poitrine Frissons
Investigations	Augmentation de la température du corps**			Prise de poids*

*Rapporté en relation avec une hyponatrémie.

**Rapporté chez l'enfant et l'adolescent essentiellement.

***Rapporté lors du traitement du diabète insipide central.

Description d'une sélection d'effets secondaires

L'effet secondaire le plus grave de la desmopressine est l'hyponatrémie et, dans les cas sévères, des complications de celle-ci, c'est-à-dire des convulsions et un coma. La cause de l'hyponatrémie potentielle est l'effet anti-diurétique attendu.

Population pédiatrique

L'hyponatrémie est réversible. Chez l'enfant, on constate qu'elle est souvent liée à des modifications des activités quotidiennes pouvant affecter la prise de liquide et/ou la transpiration. Une attention particulière doit être apportée aux avertissements et précautions indiqués dans la rubrique 4.4.

Autres populations

Les jeunes enfants, les sujets âgés et les patients dont la natrémie se situe à la limite inférieure de la normale présentent un risque accru d'hyponatrémie (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés 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.signalement.social-sante.gouv.fr.

4.9 Surdosage

Un surdosage prolonge la durée d'action du médicament et peut induire un risque accru de rétention hydrique et d'hyponatrémie.

Le traitement de l'hyponatrémie doit être individualisé, mais les recommandations générales suivantes peuvent être données :

Traiter l'hyponatrémie en arrêtant le traitement à la desmopressine et en initiant une restriction hydrique et un traitement symptomatique si nécessaire. Si le patient présente des symptômes, une perfusion isotonique ou hypertonique de chlorure de sodium peut être administrée. En cas de rétention hydrique importante (convulsions et perte de conscience), administrer un traitement au furosémide.

Toxicité : Même des doses normales peuvent, combinées à une prise de liquide très importante, entraîner une intoxication. Des doses à partir de 0,3 µg/kg par voie intraveineuse et 24 µg/kg par voie intranasale ont induit une hyponatrémie et des convulsions chez des enfants et des adultes. Cependant, ni 40 µg administrés par voie intranasale à un bébé âgé de cinq mois ni 80 µg administrés par voie intranasale à un enfant de cinq ans n'ont induit de symptômes. 4 µg administrés par voie parentérale à un nouveau-né ont induit une oligurie et une prise de poids.

Symptômes : Céphalées, nausées, rétention hydrique, hyponatrémie, oligurie, convulsions, œdème pulmonaire.

En cas de surdosage important avec risque majeur d'intoxication par l'eau, des mesures spécifiques s'imposent, en milieu hospitalier, avec surveillance clinique et biologique stricte.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Hormones post-hypophysaires (vasopressine et analogues), code ATC : H01B A02

Minirin contient de la desmopressine, un analogue structural de synthèse de l'hormone post-hypophysaire naturelle, l'arginine-vasopressine. La desmopressine diffère de l'hormone humaine par la désamination de la cystéine terminale et par le remplacement de la L-arginine par la D-arginine. Ces modifications structurelles entraînent une durée d'action prolongée et une absence totale d'effet hypertenseur lors d'une posologie clinique.

5.1 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Une dose intranasale de 10 à 20 µg donne un effet antidiurétique pendant 8 à 12 heures
La biodisponibilité est d'env. 5-6%. La concentration maximale dans le plasma est obtenue au bout d'environ 1 heure.

Distribution

La distribution de la desmopressine est mieux décrite par un modèle de distribution à deux compartiments avec un volume de distribution pendant la phase d'élimination de 0,3 à 0,5 l/kg.

Biotransformation

Le métabolisme *in vivo* de la desmopressine n'a pas été étudié. Les études *in vitro* du métabolisme de la desmopressine sur des microsomes hépatiques humains ont montré qu'aucune quantité significative n'est métabolisée par le système du cytochrome P450. Par conséquent, il est peu probable que la desmopressine soit métabolisée dans le foie *in vivo* par le système du cytochrome P450. L'effet de la desmopressine sur la pharmacocinétique d'autres médicaments est probablement minime en raison de son absence d'inhibition du système de métabolisation des médicaments du cytochrome P450.

Elimination

La clairance totale de la desmopressine a été calculée à 7,6 l/h. La demi-vie terminale estimée de la desmopressine est de 2,8 heures. Après une injection intraveineuse, 52 % (44 - 60 %) de la dose de desmopressine a été récupérée dans l'urine au cours des 24 heures suivantes.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques ne révèlent aucun risque particulier de la desmopressine pour l'homme sur la base des études conventionnelles de sécurité, pharmacologiques, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité et de toxicité pour la reproduction et le développement. Aucune étude du potentiel cancérigène n'a été réalisée.

Un test pré-clinique de screening sur la reproduction et le développement effectué chez le rat a indiqué une toxicité sur la reproduction à des doses élevées et répétées de chlorobutanol avec des observations de diminution de la fertilité, de la durée de la gestation et de la viabilité pré/post-natale. La dose équivalente humaine calculée à partir de la dose sans effet observable « NOEL » (30 mg/kg/jour) pour la toxicité sur la reproduction dans cette étude est de 30 fois la dose de chlorobutanol de Minirin spray nasal 2,5 microgrammes/dose, solution endonasale à 16 pulvérisation/jour. Le transfert placentaire du chlorobutanol a été démontré chez la souris.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)
Chlorobutanol hémihydraté
Eau, purifiée

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Le médicament peut être conservé pendant trois semaines à une température ne dépassant pas 25°C. Le médicament doit ensuite être jeté.

Après ouverture, le flacon doit être utilisé dans les deux mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur, à une température comprise entre 2°C et 8°C.

Le spray doit toujours être conservé en position verticale.

La préparation peut être conservée jusqu'à trois semaines à une température ne dépassant pas 25 ° C. Ensuite, la préparation doit être jetée.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre brun (flacon de type I) de 5 ml.

Minirin spray nasal fonctionne avec une pompe de dosage manuelle sans gaz. La pompe est conçue pour délivrer 100 microlitres de solution (= 2,5µg d'acétate de desmopressine) par pulvérisation.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Instructions d'emploi

Avant la première utilisation du médicament, la pompe doit être remplie en appuyant quatre fois ou jusqu'à l'obtention d'une nébulisation homogène. Si le spray n'a pas été utilisé pendant une semaine, remplir à nouveau la pompe en appuyant une fois ou jusqu'à ce que celle-ci délivre une nébulisation homogène.

Mode d'administration:

1. Mouchez-vous avant d'utiliser le spray.
2. Enlever le capuchon protecteur.
3. Vérifier que l'extrémité inférieure du tube de la pompe à l'intérieur du flacon est immergée dans le liquide.
4. Remplir la pompe si le spray n'a pas été utilisé depuis une semaine.
5. Une fois la pompe remplie, elle délivre une dose chaque fois que l'on appuie dessus.
6. Incliner légèrement la tête en arrière et insérer l'embout dans la narine.
7. Si une dose supérieure est nécessaire, renouveler la pulvérisation dans l'autre narine. Pour des doses supplémentaires, pulvériser alternativement dans chaque narine.

8. Replacer le capuchon protecteur après chaque usage et conserver le flacon en position verticale.

En cas de doute sur la dose administrée, le spray ne doit plus être utilisé avant la prochaine dose prévue.

Chez les jeunes enfants, l'administration doit être réalisée sous la surveillance d'un adulte pour s'assurer que la dose exacte est administrée.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Ferring Legemidler AS
Postboks 4445 Nydalen
0403 Oslo

Titulaire de l'autorisation d'importation en France :
FERRING SAS, 7 rue Jean-Baptiste Clément, 94250 GENTILLY

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

7672

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation de mise sur le marché : 02.09.1991
Date du dernier renouvellement : 02.09.2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Décembre 2022