

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Yofolvit 200/400/2 microgrammes, comprimés.

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient: 400 microgrammes d'acide folique, 2 microgrammes de vitamine B12, 262 microgrammes d'iodure de potassium (ce qui équivaut à 200 microgrammes d'iode).

#### Excipients:

Chaque comprimé contient 40,2 mg de lactose monohydraté 110 mesh et 1 mg de glycolate d'amidon sodique de pomme de terre.

Pour la liste complète des excipients, [voir rubrique 6.1.](#)

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé rond, biconvexe, de couleur jaune.

### 4. DONNÉES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Prévention des troubles dus à une déficience en iode (TDI), acide folique et vitamine B12 chez les femmes enceintes pendant le premier trimestre et pendant un mois avant la conception en tant que prophylaxie de malformations du tube neural et prévention de troubles neurologiques chez le fœtus.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

Il est recommandé de suivre le schéma thérapeutique suivant: un comprimé par jour, à prendre avant les repas.

#### 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à l'iodure de potassium, à l'acide folique, à la vitamine B12 ou à l'un des composants de la spécialité.

L'iodure de potassium est contre-indiqué chez les personnes souffrant d'une bronchite aiguë, d'une hyperthyroïdie évidente ou d'une hyperthyroïdie latente si la dose dépasse 150 microgrammes par jour.

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

En raison de la teneur en iodure de potassium de ce médicament et du fait que certaines personnes sont particulièrement sensibles à l'iode, il est recommandé de commencer le traitement avec prudence.

Les patients souffrant d'une vascularite hypocomplémentémique, d'un goitre ou d'une maladie thyroïdienne auto-immune ont un risque de souffrir d'effets indésirables systémiques comme conséquence de l'administration d'iode.

La prudence est particulièrement conseillée au début du traitement chez les patients souffrant d'une maladie rénale, d'une hyperkaliémie, d'un goitre ou d'une tuberculose active. Les iodures peuvent affecter la glande thyroïde, raison pour laquelle l'administration de ces préparations peut altérer les résultats des analyses de la fonction thyroïdienne.

Il est conseillé de ne pas utiliser de désinfectants iodés chez le nouveau-né et la femme enceinte.

Mises en garde concernant les excipients : Ce médicament contient du lactose. L'administration de ce médicament est déconseillée chez les patients présentant une intolérance héréditaire au galactose, une insuffisance en lactase de Lapp ou une malabsorption du glucose ou du galactose.

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

##### Liées à la vitamine B12:

Antiulcéreux (cimétidine, oméprazole et ranitidine): ces médicaments peuvent provoquer une diminution de l'absorption orale de la vitamine B12, avec une possible inhibition de son effet due à une éventuelle influence du changement du pH gastrique.

Chloramphénicol: lors de traitements au long cours, le chloramphénicol peut provoquer un effet dépressif sur la moelle osseuse, raison pour laquelle il pourrait antagoniser les effets stimulants de la vitamine B12 sur l'érythropoïèse.

##### Liées à l'acide folique:

Antiépileptiques (phénytoïne) : les traitements au long cours à base de phénytoïne peuvent diminuer les taux plasmatiques de l'acide folique. Par ailleurs, une inhibition de l'effet antiépileptique a été observée. Une éventuelle induction réciproque de leurs métabolismes peut être en cause.

Antagonistes de l'acide folique: l'administration concomitante de ce médicament avec le méthotrexate est déconseillée car ce dernier agit comme un antagoniste de l'acide folique par inhibition de l'enzyme dihydrofolate réductase.

Fluorouracile: bien que le mécanisme ne soit pas encore clairement défini, une intensification de la toxicité du fluorouracile a été observée.

Sulfasalazine: une réduction de l'absorption de l'acide folique a été observée lors de son administration concomitante avec la sulfasalazine.

Des interactions ont été observées avec d'autres antiépileptiques, les estrogènes, l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole, lors de l'utilisation au long cours de corticostéroïdes et l'alcool.

#### Liées à l'iodure de potassium :

Diurétiques épargneurs de potassium : leur association provoque une réduction de l'excrétion rénale de potassium susceptible d'entraîner une hyperkaliémie sévère (arythmies cardiaques) voire fatale (arrêt cardiaque), l'existence d'une fonction rénale réduite étant un facteur de prédisposition à cet état. Dans le cas où l'administration concomitante de ces médicaments s'avère strictement nécessaire, il est recommandé de surveiller les taux de potassium et d'adapter la dose de manière adéquate. Il est cependant conseillé d'éviter ce type d'association.

Sels de lithium: l'utilisation concomitante des sels de lithium et des sels de potassium peut provoquer une hypothyroïdie, il est par conséquent recommandé d'éviter cette association. Cependant, si leur administration concomitante s'avère nécessaire, l'hormone thyroïdienne peut être utilisée pour traiter les symptômes.

Médicaments antithyroïdiens : l'association peut provoquer un effet hypothyroïdien supplémentaire.

## **4.6 Grossesse et allaitement**

### Grossesse:

Ce médicament est indiqué pour la grossesse. Il existe un besoin accru d'iode, d'acide folique et de vitamine B12 pendant la grossesse. L'administration d'iode et de préparations le contenant à des doses supérieures à celles recommandées doit être effectuée suite à une prescription médicale expresse fondée sur l'évaluation du rapport bénéfice/risque. Compte tenu du fait que l'iode traverse la barrière placentaire et que le fœtus est sensible à des doses d'iode pharmacologiquement actives, l'administration de doses d'iode en milligrammes est déconseillée.

### Allaitement :

Les composants de Yofolvit passent dans le lait maternel. On ne dispose pas de suffisamment d'éléments cliniques sur son utilisation pendant l'allaitement ; ce médicament est par conséquent déconseillé pendant l'allaitement.

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

Yofolvit n'a pas d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **4.8 Effets indésirables**

On a observé les effets indésirables suivants, classés par systèmes d'organes et par fréquences. Les fréquences sont définies comme peu fréquentes ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ).

- Les effets indésirables de la vitamine B12 sont peu fréquents :

-Affections gastro-intestinales : Diarrhée transitoire.

-Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Urticaire et éruptions exanthématisées.

-Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Réactions d'hypersensibilité.

- Les effets indésirables de l'acide folique sont peu fréquents :

-Affections gastro-intestinales : Nausées, vomissements, distension abdominale et flatulence.

-Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Prurit, rash et érythème.

-Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Réactions d'hypersensibilité et malaise général.

- Les effets indésirables de l'iodure de potassium sont peu fréquents :

-Affections endocriniennes : Goitre.

-Hyperthyroïdie et hypothyroïdie.

-Affections hématologiques et du système lymphatique : Purpura thrombotique thrombocytopénique.

-Affections gastro-intestinales : Nausées et douleur abdominale. Goût métallique et augmentation de la salivation.

-Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Urticaire, éruptions exanthématisées et angio-œdème.

-Affections vasculaires : Vascularite. Périartérite fatale.

-Affections du système immunitaire : (Œdème (y compris l'œdème facial et de la glotte).

-Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Réactions d'hypersensibilité.  
Signes et symptômes similaires à ceux de la maladie du sérum:

fièvre,

arthralgies,

augmentation de la taille des ganglions lymphatiques et éosinophilie.

#### **4.9 Surdosage**

En ce qui concerne l'acide folique et la vitamine B12, on n'a pas observé de problèmes particuliers à des doses élevées différents des éventuels effets indésirables qu'ils peuvent provoquer ils peuvent être classés comme des substances actives très sûres possédant une large marge thérapeutique.

En ce qui concerne l'iodure de potassium, son administration à de fortes doses ou au long cours peut provoquer les manifestations d'iodisme suivantes: goût métallique, sensation de brûlure dans la bouche et la gorge, sensibilité douloureuse au niveau des dents et des gencives, augmentation de la salivation, coryza, éternuements et irritation oculaire accompagnée d'un gonflement des paupières,

On peut aussi observer les symptômes suivants : maux de tête importants, toux productive, œdème pulmonaire et gonflement et sensibilisation des glandes parotides et sous-maxillaires. Le pharynx, le larynx et les amygdales peuvent aussi présenter une inflammation.

Des éruptions acnéiformes modérées, plus rarement des éruptions sévères, peuvent apparaître au niveau des zones séborrhéiques.

L'irritation gastrique est fréquente à condition que les doses ingérées soient très élevées et on peut observer une diarrhée parfois sanguinolente.

Les signes et les symptômes de l'iodisme disparaissent habituellement spontanément quelques jours après l'arrêt du traitement.

L'utilisation au long cours ou de fortes doses d'iodure de potassium peut provoquer une hyperplasie de la glande thyroïde, un adénome de la thyroïde, un goitre et une hypothyroïdie sévère.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : IODOTHÉRAPIE, code ATC : H03CA.

L'acide folique est une vitamine du groupe B (vitamine B9). Dans l'organisme, il subit une réduction en acide tétrahydrofolique (THF), qui est une coenzyme fondamentale dans la biosynthèse des acides aminés et des acides nucléiques, dont la fonction principale dans la cellule est sa capacité à céder et à capturer des groupes monocarbonés qui se lient en position 5 ou 10 de l'anneau ptéridine. Il intervient au niveau de l'ensemble des tissus et plus particulièrement de ceux qui subissent une multiplication rapide.

La déficience en acide folique provoque une mauvaise synthèse de l'ADN au sein de n'importe quelle cellule qui essaie la réplication chromosomique et la division. Dans la moelle osseuse, tissu présentant le taux le plus élevé de croissance et de division cellulaire, la carence en acide folique provoque une anémie macrocytaire et mégalo-blastique.

Sa participation à la biosynthèse des acides aminés et des acides nucléiques en fait un facteur capital lors de la formation du système nerveux central, qui a lieu chez l'homme entre le quinzième et le vingt-huitième jour après la conception. Les besoins en acide folique et en vitamine B12 augmentent pendant la grossesse, essentiellement en raison de la croissance des tissus fœtaux et maternels.

L'acide folique administré en tant que supplément est mieux absorbé que les folates du régime alimentaire, raison pour laquelle il est actuellement pleinement accepté que la prise d'un supplément d'acide folique pendant la période péri-conceptionnelle prévient l'apparition de malformations du tube neural (MTN). Cependant, les mécanismes biologiques de cet effet protecteur ne sont pas clairement définis. Il semble que sa participation est directement ou indirectement impliquée dans la voie métabolique de l'enzyme méthionine synthase. C'est l'une des réactions principales du cycle de la méthylation, au cours de laquelle est synthétisée la méthionine à partir de l'homocystéine lors d'une réaction catalysée par la méthionine synthase, enzyme nécessitant en plus la présence de vitamine B12 en tant que cofacteur. La conversion du 5-méthyl-tétrahydrofolate (5-méthyl-THF) en tétrahydrofolate (THF) ne peut être vérifiée dans l'organisme que par le transfert du groupe méthyle à l'homocystéine. La supplémentation en acide folique peut diminuer les taux d'hyperhomocystéinémie grâce à ce métabolisme homocystéine/méthionine.

L'intervention de la vitamine B12 en tant que cofacteur limitant, fait que sa carence provoque aussi un manque d'activation de l'acide folique; en outre, la vitamine B12 participe aussi à la capture de l'acide folique de la part de la cellule. On considère par conséquent que lorsqu'une cellule présente d'abord une déficience en vitamine B12, elle aura secondairement une déficience en folate.

La vitamine B12 est indispensable à la synthèse de l'ADN et lors du processus de division cellulaire. Elle est aussi impliquée dans le métabolisme des lipides, des protéines et des hydrates de carbone. On pense que ces fonctions se produisent grâce au maintien des formes réduites des groupes sulfhydriles.

Elle est nécessaire à la synthèse de la myéline et lors de l'hématopoïèse. Les cellules à division rapide (cellules épithéliales, myéloïdes, moelle osseuse) nécessitent de grandes quantités de vitamine B12.

Ainsi, un effet pharmacologique de Yofolvit est dû au fait que son administration est capable de maîtriser le blocage métabolique survenant chez les mères ayant des enfants atteints de malformations du tube neural.

La dose quotidienne de 400 microgrammes d'acide folique est celle recommandée par les principaux centres de prévention des maladies (États-Unis, Royaume-Uni et Australie) comme apport quotidien supplémentaire pour la prévention de malformations du tube neural, en veillant à ne pas dépasser la dose d'un milligramme par jour, en vue de ne pas masquer le diagnostic d'une déficience en vitamine B12. La dose recommandée de vitamine B12 pour la grossesse est de 2,2 microgrammes par jour.

En ce qui concerne l'iode, les effets de celui-ci sur l'homme ont été étudiés dans des études cliniques et épidémiologiques menées sur l'Homme. En revanche, il existe peu de modèles animaux pertinents pour démontrer ces mécanismes d'action.

L'iode est un élément essentiel pour la synthèse des hormones thyroïdiennes, la thyroxine (T4) et la tri-iodothyronine (T3), constituant 65 % et 59 % de leurs masses moléculaires respectivement. Les hormones thyroïdiennes sont nécessaires au cours de toutes les étapes de la vie pour garantir une fonction normale du système nerveux central (SNC), mais plus particulièrement pendant son étape de développement car l'insuffisance de ces hormones s'accompagne de malformations anatomiques et de troubles fonctionnels du cerveau permanents et irréversibles.

L'iode est non seulement le principal substrat de la glande thyroïde pour synthétiser les hormones thyroïdiennes, mais il influe aussi de manière directe sur les fonctions thyroïdiennes spécifiques, ainsi que sur la prolifération cellulaire. La prise quotidienne d'iode dans des zones sans déficience varie entre 50 µg et 1 000 µg par jour et la fonction thyroïdienne reste normale, sans changements quant à l'hormone thyroïdienne (TSH).

Les concentrations élevées d'iodure semblent influencer sur presque l'ensemble des aspects importants du métabolisme de l'iode par la thyroïde. L'iodure possède la capacité de limiter son propre transport. L'inhibition aiguë de la synthèse des iodothyrosines et des iodothyronines par l'iodure est aussi bien connue. Ce blocage transitoire, pendant deux jours, n'est observé qu'au-dessus de concentrations intracellulaires, et non pas extracellulaires, critiques d'iodure. Avec le temps, il existe un «échappement» de ce blocage qui est lié à une réduction adaptative du transport d'iodure et à une concentration intracellulaire plus basse de ce dernier.

En général, la teneur en iode de la glande thyroïde est liée à l'ingestion d'iode. Dans les cas où les suppléments en iode ont été abondants, la thyroïde peut contenir 10 à 20 mg. En revanche, dans des cas de déficience chronique d'iode, la thyroïde peut ne contenir que des quantités de 200 microgrammes.

Une déficience en iode suffisamment sévère peut par conséquent affecter la synthèse des hormones thyroïdiennes pendant cette période critique et provoquer une hypothyroïdie et des lésions cérébrales. La conséquence clinique est un retard mental. La carence en iode est la principale cause prévisible dans le cadre de la lésion cérébrale du fœtus et du nourrisson, ainsi que du retard du développement psychomoteur chez les jeunes enfants.

L'effet anti-goitrigène de l'iodure de potassium est le résultat de l'inhibition de la biosynthèse des protéines thyroïdiennes. L'action est spécifique pour la glande thyroïde.

L'iode se comporte comme un modificateur endocrinien dont les principaux effets directs, en cas de prise excessive d'iode, se produisent au sein de la glande thyroïde et sur la régulation de la production et de la sécrétion des hormones thyroïdiennes.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Acide folique

L'acide ptéroylglutamique, forme pharmaceutique commune de l'acide folique, est directement et rapidement absorbé au niveau du jéjunum. En revanche, les polyglutamates, formes présentes dans les aliments, doivent être hydrolysés en monoglutamates par les folates conjugués de la muqueuse intestinale avant d'être absorbés.

L'acide ptéroylglutamique absorbé pendant le transport à travers la paroi de l'intestin est réduit en THF qui agit en tant qu'accepteur de divers groupes possédant un seul atome de carbone, se transformant en formes actives. Le THF formé est le substrat préférentiel lors des réactions de polyglutamylation qui se produisent pour retenir les folates à l'intérieur de la cellule. L'acide ptéroylglutamique est essentiellement métabolisé au niveau du foie où il subit une réduction et une méthylation pour former le 5-méthyltétrahydrofolate, lequel passe de nouveau dans la circulation porte.

Le 5-méthyl- THF se lie fortement aux protéines plasmatiques et se diffuse dans l'ensemble des tissus. Il est essentiellement stocké dans le foie et le liquide céphalorachidien sous la forme de dérivés polyglutamates.

La concentration plasmatique maximale est atteinte au bout de 30 à 60 minutes après l'administration par voie orale. Il existe une circulation entéro-hépatique des folates, indispensable au maintien de leur homéostasie, de sorte que le méthyltétrahydrofolate du foie passe en grande partie dans la bile pour atteindre de nouveau le gros intestin où il sera réabsorbé. Après son entrée dans les cellules, le 5-méthyl- THF agit en tant que donneur de méthyle en le cédant à l'homocystéine lors de la synthèse de la méthionine.

L'acide folique est essentiellement excrété par voie fécale et urinaire. Quatre à cinq microgrammes sont éliminés par jour dans l'urine sous la forme d'acide folique, 10-formyltétrahydrofolate et 5-méthyltétrahydrofolate. Une augmentation de l'ingestion de folates provoque une augmentation proportionnelle de l'excrétion urinaire. Les folates du régime alimentaire non absorbés, de la sécrétion biliaire et de la synthèse par les bactéries intestinales apparaissent dans les selles. Une partie des folates sécrétés dans la bile sont de nouveau réabsorbés, ce qui génère un cycle entéro-hépatique. Le folate est aussi excrété dans le lait maternel.



## Vitamine B12

L'absorption de la vitamine B12 diététique est comparable à l'absorption de la vitamine B12 sous forme cristalline. La vitamine B12 ne peut être absorbée que si elle est liée au facteur intrinsèque (FI), une mucoprotéine sécrétée par les cellules pariétales de l'estomac. La quantité de facteur intrinsèque présent dans l'estomac est un facteur limitant de l'absorption de vitamine B12, indépendamment de la provenance de la vitamine ou de la quantité ingérée.

Ce complexe est absorbé par un récepteur spécifique localisé au niveau de l'iléon ; la liaison à ce récepteur facilite l'entrée du complexe dans les cellules entériques. A l'intérieur de la cellule, le facteur intrinsèque subit une dégradation et la cobalamine est libérée. Elle se lie à la transcobalamine I qui la transporte jusqu'à la circulation porte. Il semble que la transcobalamine joue un rôle de stockage de la vitamine avec une longue demi-vie plasmatique de 7 à 10 jours et qu'elle n'est impliquée ni dans la capture tissulaire ni dans le transport inter-tissulaire de la vitamine. La transcobalamine III subit une clairance rapide au niveau du foie avec une demi-vie de 5 minutes et semble apporter un mécanisme permettant de transférer la vitamine B12 et ses métabolites des tissus périphériques au foie, qui est le principal organe de stockage. La concentration plasmatique est atteinte au bout de 8 à 12 heures. A l'instar de l'acide folique, la vitamine B12 subit une recirculation entéro-hépatique intense.

La demi-vie plasmatique de cette vitamine est d'environ 6 jours.

Une partie de la dose administrée est excrétée dans l'urine pendant les huit premières heures, bien que la majeure partie soit éliminée par voie biliaire. Environ 25 % de la vitamine sont éliminés par voie fécale. La vitamine B12 traverse le placenta et apparaît dans le lait maternel.

## Iodure de potassium

L'iode est rapidement absorbé. On considère que l'absorption gastro-intestinale de l'iode est d'environ 100 % après l'ingestion de sels d'iode solubles dans l'eau tels que l'iodure de potassium. Le mécanisme par lequel l'iode est absorbé à travers le tractus gastro-intestinal n'est pas encore clairement défini. Une fois absorbé, il est rapidement distribué par le liquide extracellulaire. Il traverse la barrière placentaire et est sécrété dans le lait maternel.

L'iode est aussi distribué à d'autres tissus humains différents de ceux de la thyroïde, lesquels accumulent l'iode, comme la glande mammaire, les glandes salivaires et la muqueuse gastrique.

Il est essentiellement éliminé par l'urine et en quantités plus faibles par la salive, le lait, la sueur, la bile et les selles.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

On ne dispose pas de suffisamment d'éléments pour prouver la toxicité aiguë de l'acide folique ou de la vitamine B12 chez l'homme, après son administration par voie orale en quantités très supérieures aux doses quotidiennes recommandées. Il a seulement été rapporté l'apparition d'une toxicité rénale chez le rat traité avec des doses massives, en raison de la précipitation des cristaux d'acide folique au niveau des tubules et du blocage du débit rénal. Les données issues d'études de toxicité ont révélé que l'acide folique et la vitamine B12 ne présentent pas d'effets toxiques, mais peuvent être plutôt considérés comme des substances indispensables pour empêcher l'apparition de plusieurs pathologies, notamment chez le fœtus et le nouveau-né. En ce qui concerne l'iodure de potassium, les symptômes liés à la toxicité aiguë chez l'animal sont les suivants: diarrhée, périodes cycliques d'hyperactivité, affaiblissement, prostration, crises d'épilepsie et mort.

Les études de toxicité subchronique portant sur l'iode ont montré des cas de prise de poids et d'hémolyse. On présuppose aussi que l'excès d'iode dans le régime alimentaire peut favoriser l'apparition d'une thyroïdite auto-immune.

En ce qui concerne la toxicité chronique, aucune donnée relative à ces composés n'est disponible à ce jour. En raison de son caractère hydrosoluble, il est très difficile que ce médicament soit stocké dans l'organisme et qu'il provoque des effets indésirables.

Les données disponibles sur la génotoxicité indiquent que les composés ne possèdent aucun pouvoir mutagène.

Il n'existe pas de données permettant d'attribuer des propriétés carcinogènes à l'acide folique ou à la vitamine B12. Il existe peu de données issues de l'expérimentation chez l'animal permettant d'identifier le potentiel carcinogène de l'iode, administré sous forme d'iodure de potassium. Tant la déficience en iode que l'excès de celui-ci peuvent favoriser la formation de tumeurs chez l'animal préalablement traité avec des carcinogènes connus. Une étude de toxicité chronique a montré un tableau de métaplasie.

En ce qui concerne la toxicité sur la reproduction et le développement, il n'existe pas de données sur une éventuelle atteinte de la fonction de reproduction due à l'acide folique et à la vitamine B12. Il existe des études expérimentales montrant l'utilité de l'iodure de potassium pour protéger la glande thyroïde fœtale et inhiber le passage de l'iode radioactif dans le lait maternel. Il existe très peu de données sur les effets indésirables sur la reproduction et le développement fœtal.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Lactose monohydraté 110 mesh Cellulose microcristalline Glycolate d'amidon sodique de pomme de terre Stéarate de calcium Citrate trisodique Acide citrique Maltodextrines

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquette thermoformée blanche en PVC/PVDC/feuille d'aluminium de 28 comprimés.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Pas d'exigences particulières. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

**AU MAROC**

**BOTTU S.A.** 82, allée des Casuarinas Ain Sebâa 20250 – Casablaca