

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT (RCP)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Clopidogrel GT 75 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Clopidogrel GT 75 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 97,86 mg de clopidogrel bisulphate (soit 75 mg de clopidogrel)

Excipient(s) à effet notoire Lactose.

3. FORME PHARMACEUTIQUE ET PRESENTATION

Comprimé pelliculé en boîte de 10, 30 et de 60

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Prévention secondaire des événements athérotrombotiques

Le clopidogrel est indiqué :

- chez les patients adultes souffrant d'un infarctus du myocarde (datant de quelques jours à moins de 35 jours), d'un accident vasculaire cérébral ischémique (datant de plus de 7 jours et de moins de 6 mois) ou d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs établie.
- chez les patients adultes souffrant d'un syndrome coronaire aigu :
 - Syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q), y compris les patients bénéficiant d'une angioplastie coronaire avec pose de stent, en association à l'acide acétylsalicylique (AAS).
 - Infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, en association à l'AAS chez les patients traités médicalement et éligibles à un traitement thrombolytique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

- Chez l'adulte et chez le sujet âgé
Clopidogrel GT 75 mg comprimés pelliculés
1 comprimé de clopidogrel à 75 mg en une prise quotidienne.

Chez les patients souffrant d'un syndrome coronaire aigu :

- Syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q) : le traitement par clopidogrel doit être initié par une dose de charge unique de 300 mg ou 600 mg. Une dose de charge de 600 mg peut être envisagée chez les patients âgés de moins de 75 ans lorsqu'une intervention coronarienne percutanée est prévue. Le traitement par le clopidogrel doit ensuite être poursuivi à la dose de 75 mg une fois par jour. (en association à l'acide acétylsalicylique (AAS) à la dose quotidienne de 75 mg à 325 mg). Les doses les plus élevées d'AAS ayant été associées à un risque plus élevé de saignement, il est recommandé de ne pas dépasser une dose d'AAS de 100 mg/j. La durée optimale du traitement n'a pas été formellement établie. Les données de l'essai clinique supportent son utilisation jusqu'à 12 mois et le bénéfice maximum a été constaté à 3 mois.

- Infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST : le traitement par clopidogrel doit être initié par une dose de charge de 300 mg, associé ou non à un traitement thrombolytique, et poursuivi

¹ Âge, pression artérielle, caractéristiques cliniques et durée de l'AIT, diagnostic du diabète (en anglais : « Age, Blood pressure, Clinical features, Duration, and Diabetes mellitus diagnosis »)

² Échelle d'évaluation de l'accident vasculaire cérébral de l'institut de santé américain (en anglais : « National Institute of Health Stroke Score »)

par une prise quotidienne d'un comprimé à 75 mg en association à l'AAS. Chez les patients traités médicalement de plus de 75 ans le traitement par clopidogrel doit être initié sans dose de charge. L'association médicamenteuse doit être débutée le plus tôt possible après le début des symptômes et poursuivie pendant au moins 4 semaines. Le bénéfice de l'association clopidogrel et AAS au-delà de 4 semaines n'a pas été étudié dans ce contexte.

Patients adultes présentant un AIT de risque modéré à élevé ou un AVC ischémique mineur :
Les patients adultes présentant un AIT de risque modéré à élevé (score ABCD2 ≥ 4) ou un AVC ischémique mineur (NIHSS ≤ 3) doivent recevoir une dose de charge de clopidogrel de 300 mg, suivie de 75 mg de clopidogrel une fois par jour en association à l'AAS (à la dose quotidienne de 75 mg à 100 mg). Le traitement par clopidogrel et AAS doit être initié dans les 24 heures suivant l'événement, être poursuivi pendant 21 jours puis être suivi d'une antiagrégation plaquettaire seule.

Chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire, le clopidogrel doit être administré en une prise quotidienne de 75 mg. L'AAS (75 à 100 mg par jour) doit être administré en association avec le clopidogrel, dès l'initiation du traitement.

En cas d'oubli d'une prise :

- si le patient s'en aperçoit moins de 12 heures après l'horaire prévu de la prise : le patient doit prendre cette dose immédiatement puis prendre la dose suivante à l'horaire habituel.
- si le patient s'en aperçoit plus de 12 heures après l'horaire prévu : le patient doit prendre la dose suivante à l'horaire habituel, sans doubler la dose.

- Population pédiatrique

Le clopidogrel ne doit pas être utilisé chez les enfants en raison de problèmes d'efficacité.

- Chez l'insuffisant rénal

L'expérience de ce traitement est limitée chez les patients présentant une insuffisance rénale.

- Chez l'insuffisant hépatique

L'expérience de ce traitement est limitée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée susceptible d'entraîner une diathèse hémorragique.

Mode d'administration

Voie orale.

Ce médicament peut être administré au cours ou en dehors des repas.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Lésion hémorragique évolutive telle qu'un ulcère gastroduodéal ou une hémorragie intracrânienne.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Saignements et troubles hématologiques

En raison du risque de saignement et d'effets indésirables hématologiques, une Numération-Formule Sanguine et/ou tout autre examen approprié doivent être rapidement envisagés chaque fois que des signes cliniques évocateurs de saignement surviennent pendant le traitement. Comme les autres antiagrégants plaquettaires, le clopidogrel doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une augmentation du risque de saignement liée à un traumatisme, à une intervention chirurgicale ou à toute autre cause et chez les patients traités par AAS, héparine, anti GPIIb-IIIa, Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien (AINS) y compris les inhibiteurs de la Cox-2 ou par inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou avec des inducteurs puissants du CYP2C19, ou par un autre médicament associé à un risque de saignement tel que pentoxifylline. Une recherche soigneuse de tout signe de saignement, y compris de saignement occulte, doit être effectuée notamment pendant les premières

semaines de traitement et/ou après gestes cardiaques invasifs ou chirurgie.

L'administration simultanée de clopidogrel et d'anticoagulants oraux n'est pas recommandée, ces associations pouvant augmenter l'intensité des saignements.

Dans le cas d'une intervention chirurgicale programmée, si un effet anti-agrégant plaquettaire n'est temporairement pas souhaitable, il convient d'arrêter le traitement par le clopidogrel 7 jours avant l'intervention. Les malades doivent informer leurs médecins et dentistes du traitement par le clopidogrel avant un geste chirurgical programmé et avant la prescription d'un nouveau médicament. Le clopidogrel allonge le temps de saignement et doit donc être utilisé avec prudence chez les patients ayant des lésions susceptibles de saigner (en particulier gastrointestinales et intraoculaires).

Les malades doivent être informés que le traitement par le clopidogrel (pris seul ou en association avec l'AAS) est susceptible d'allonger le temps de saignement et qu'ils doivent consulter un médecin en cas de saignement anormal (par sa localisation ou sa durée).

L'utilisation du clopidogrel 600 mg en dose de charge n'est pas recommandée chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu sans élévation du segment ST âgés de ≥ 75 ans en raison d'un risque hémorragique accru dans cette population.

Purpura thrombopénique thrombotique (PTT)

De très rares cas de purpura thrombopénique thrombotique (PTT) ont été rapportés lors de l'utilisation de clopidogrel, parfois après un court délai d'exposition. Cette affection est caractérisée par une thrombopénie et une anémie hémolytique microangiopathique associées à des troubles neurologiques, des troubles de la fonction rénale ou de la fièvre. Le PTT est une affection d'évolution potentiellement fatale qui impose un traitement rapide incluant la plasmaphérèse.

Hémophilie acquise

Des cas d'hémophilie acquise ont été rapportés lors de l'utilisation de clopidogrel. En cas de confirmation de prolongation du temps de céphaline activée (TCA) isolée, avec ou sans saignement, une hémophilie acquise doit être envisagée. Les patients chez lesquels le diagnostic d'hémophilie acquise est confirmé doivent être pris en charge par un spécialiste et le traitement par clopidogrel doit être arrêté.

Accident vasculaire cérébral ischémique récent

• Initiation du traitement

○ A la phase aiguë d'un AVC ischémique mineur ou d'un AIT à risque modéré à élevé, une double antiagrégation plaquettaire (clopidogrel et AAS) doit être débutée au plus tard 24 heures suivant l'évènement

○ Il n'existe pas de données concernant le rapport bénéfice/risque d'une double antiagrégation plaquettaire courte chez les patients aux antécédents d'hémorragie intracrânienne (non traumatique) présentant un AVC ischémique mineur aigu ou un AIT de risque modéré à élevé.

○ dans l'AVC ischémique non mineur, une monothérapie par clopidogrel doit être débutée seulement après les 7 premiers jours suivant l'évènement

• Patients présentant un AVC ischémique non mineur (NIHSS > 4)

En l'absence de données, le recours à une double antiagrégation plaquettaire n'est pas recommandée.

• AVC ischémique mineur récent ou AIT de risque modéré à élevé pour les patients avec une chirurgie indiquée ou programmée

Il n'existe pas de données permettant de soutenir l'utilisation d'une double antiagrégation plaquettaire chez les patients pour lesquels un traitement par endartériectomie carotidienne ou thrombectomie intravasculaire est indiqué, ou chez les patients pour lesquels une thrombolyse est programmée ou

éligibles à un traitement anticoagulant. Une double antiagrégation plaquettaire n'est pas recommandée dans ces situations.

Cytochrome P450 2C19 (CYP2C19)

Pharmacogénétique : chez les patients qui sont métaboliseurs lents du CYP2C19, le clopidogrel administré aux doses recommandées entraîne moins de formation de métabolite actif du clopidogrel et a un effet antiagrégant plaquettaire moindre. Il existe des tests permettant d'identifier le génotype du CYP2C19 des patients.

Le clopidogrel étant transformé en métabolite actif en partie par le CYP2C19, l'utilisation de médicaments inhibant l'activité de cette enzyme serait susceptible d'entraîner une diminution du taux de métabolite actif du clopidogrel. La pertinence clinique de cette interaction est incertaine. Par mesure de précaution, l'association d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP2C19 doit être déconseillée.

L'utilisation de médicaments induisant l'activité du CYP2C19 serait susceptible d'entraîner une augmentation des taux du métabolite actif du clopidogrel et pourrait potentialiser le risque de saignement.

Par mesure de précaution, l'association d'inducteurs puissants du CYP2C19 doit être déconseillée.

Substrats du CYP2C8

La prudence est nécessaire chez les patients recevant un traitement concomitant par clopidogrel et un médicament substrat du CYP2C8.

Réactions croisées entre thiénopyridines

Des réactions croisées entre thiénopyridines ayant été rapportées, il convient donc de rechercher chez les patients tout antécédent d'hypersensibilité à une thiénopyridine (telle que clopidogrel, ticlopidine, prasugrel). Les thiénopyridines peuvent provoquer des réactions allergiques légères à sévères tels qu'un rash, un angioedème, ou des réactions hématologiques croisées telles qu'une thrombocytopenie ou une neutropénie. Les patients ayant un antécédent de réaction allergique et/ou de réaction hématologique à une thiénopyridine ont un risque accru de présenter la même ou une autre réaction à une autre thiénopyridine. Il est recommandé de surveiller la survenue des signes d'hypersensibilité chez les patients ayant un antécédent d'allergie à une thiénopyridine.

Insuffisance rénale

On ne dispose que de données limitées concernant l'utilisation du clopidogrel chez des malades ayant une insuffisance rénale. Le clopidogrel sera donc utilisé avec prudence chez ce type de malade.

Insuffisance hépatique

De même, l'expérience avec le clopidogrel est limitée chez les malades présentant une insuffisance hépatique modérée susceptible d'entraîner une diathèse hémorragique. Le clopidogrel sera donc utilisé avec prudence dans cette population.

Excipients

Clopidogrel GT contient du lactose. Les patients atteints de maladies héréditaires rares telles que : intolérance au galactose, déficit total en lactase ou malabsorption du glucose ou du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Médicaments associés à un risque de saignement : Il existe un risque accru de saignement en raison de l'effet additif potentiel. L'administration concomitante de médicaments associés à un risque de saignement doit être réalisée avec prudence.

Anticoagulants oraux : l'administration simultanée de clopidogrel et d'anticoagulants oraux n'est pas recommandée, ces associations pouvant augmenter l'intensité des saignements. Bien que l'administration de 75 mg/jr de clopidogrel n'ait pas modifié les paramètres pharmacocinétiques de la S-warfarine, ni l'INR (International Normalised Ratio) chez les patients traités au long cours par la warfarine, l'association du clopidogrel et de la warfarine augmente le risque de saignement, en raison de leurs effets indépendants sur l'hémostase.

Anti GPIIb-IIIa : le clopidogrel doit être utilisé avec prudence chez les patients traités par anti GPIIb-IIIa.

Acide acétylsalicylique (AAS) : l'AAS n'a pas modifié l'inhibition exercée par le clopidogrel sur l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP, tandis que le clopidogrel a potentialisé l'activité de l'AAS sur l'agrégation plaquettaire induite par le collagène. Cependant, l'administration simultanée de 500 mg d'AAS deux fois par jour pendant une journée n'a pas modifié de façon significative l'allongement du temps de saignement provoqué par le clopidogrel. Une interaction pharmacodynamique entre le clopidogrel et l'AAS est possible, conduisant à une augmentation du risque de saignement. Par conséquent, l'administration simultanée de ces deux produits devra être entreprise avec prudence. Cependant, le clopidogrel et l'AAS ont été administrés en association pendant des durées allant jusqu'à un an.

Héparine : dans une étude clinique réalisée chez des sujets sains, il n'a pas été nécessaire de modifier la posologie de l'héparine et l'activité de l'héparine sur la coagulation n'a pas été altérée. L'administration simultanée d'héparine n'a pas modifié l'inhibition de l'agrégation plaquettaire due au clopidogrel. Une interaction pharmacodynamique entre le clopidogrel et l'héparine est possible, conduisant à une augmentation du risque de saignement. Par conséquent, l'administration simultanée de ces deux produits devra être entreprise avec prudence.

Thrombolytiques : la tolérance de l'administration simultanée de clopidogrel, de thrombolytiques spécifiques ou non de la fibrine et d'héparines a été étudiée chez des patients présentant un infarctus du myocarde aigu. La fréquence des saignements cliniquement significatifs a été similaire à celle observée lors de l'administration simultanée de thrombolytiques et d'héparine avec l'AAS.

AINS : une étude clinique réalisée chez des volontaires sains a montré que l'administration concomitante de clopidogrel et de naproxène a augmenté la fréquence des hémorragies digestives occultes. Cependant, en raison du manque d'études d'interactions avec d'autres AINS, il n'est pas actuellement clairement établi si le risque d'augmentation de saignements gastro-intestinaux existe avec tous les AINS. Par conséquent, l'association clopidogrel/AINS y compris les inhibiteurs de la Cox-2 impose la prudence.

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : les ISRS ayant une action sur l'activation plaquettaire et augmentant le risque de saignement, l'administration concomitante d'un ISRS avec le clopidogrel doit être entreprise avec prudence.

Interactions avec d'autres médicaments :

Inducteurs du CYP2C19

Le clopidogrel étant transformé en son métabolite actif en partie par le CYP2C19, l'utilisation de médicaments induisant l'activité de cette enzyme serait susceptible d'entraîner une augmentation du taux du métabolite actif du clopidogrel

La rifampicine induit fortement le CYP2C19, entraînant à la fois une augmentation du taux de métabolite actif du clopidogrel et une inhibition de l'activité des plaquettes, ce qui pourrait en particulier potentialiser le risque de saignement. Par mesure de précaution, l'association d'inducteurs puissants du CYP2C19 doit être déconseillée.

Inhibiteurs du CYP2C19

Le clopidogrel étant transformé en métabolite actif en partie par le CYP2C19, l'utilisation de médicaments inhibant l'activité de cette enzyme serait susceptible d'entraîner une diminution du taux du métabolite actif du clopidogrel. La pertinence clinique de cette interaction est incertaine. Par mesure de précaution, l'association d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP2C19 doit être déconseillée.

Les médicaments suivants sont des exemples d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP2C19 : oméprazole et ésoméprazole, fluvoxamine, fluoxétine, moclobémide, voriconazole, fluconazole, ticlopidine, carbamazépine et efavirenz.

Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) :

L'administration de 80 mg d'oméprazole en une prise par jour, soit en même temps que le clopidogrel, soit à 12 heures d'intervalle, a diminué l'exposition au métabolite actif de 45% (à la dose de charge) et de 40% (à la dose d'entretien). L'inhibition de l'agrégation plaquettaire a également diminué, de 39% (à la dose de charge) et de 21% (à la dose d'entretien). Une interaction similaire est attendue avec l'ésoméprazole.

Des données contradictoires sur les conséquences cliniques de cette interaction pharmacocinétique (PK) / pharmacodynamique (PD) en termes de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs ont été rapportées dans des études observationnelles et cliniques. Par mesure de précaution, l'association d'oméprazole ou d'ésoméprazole doit être déconseillée.

Une diminution moins prononcée de l'exposition au métabolite actif a été observée avec le pantoprazole ou le lansoprazole.

Les concentrations plasmatiques du métabolite actif ont diminué de 20% (à la dose de charge) et de 14% (à la dose d'entretien) lors de l'association de 80 mg de pantoprazole en une prise par jour. L'inhibition moyenne de l'agrégation plaquettaire a également diminué de 15% et 11%, respectivement. Ces résultats indiquent que le pantoprazole peut être associé au clopidogrel.

Il n'y a pas de preuve montrant que les autres médicaments réduisant l'acidité gastrique tels que les antihistaminiques H2 ou les antiacides interfèrent avec l'activité antiplaquettaire du clopidogrel.

Thérapie antirétrovirale (TAR) boostée : Les patients infectés par le VIH et traités par des thérapies antirétrovirales boostées (TAR) présentent un risque élevé d'événements vasculaires.

Une réduction significative de l'inhibition plaquettaire a été démontrée chez des patients infectés par le VIH et traités par TAR boostée par ritonavir ou cobicistat. Bien que la pertinence clinique de ces résultats soit incertaine, des cas spontanés tels que des événements de réocclusion après une désobstruction ou des événements thrombotiques après administration d'une dose de charge de clopidogrel, ont été rapportés chez des patients infectés par le VIH et traités au moyen d'un TAR boosté par ritonavir. L'inhibition plaquettaire moyenne peut-être diminuée en cas d'administration concomitante de clopidogrel et de ritonavir. Par conséquent, l'utilisation du clopidogrel en association avec les thérapies antirétrovirales boostées n'est pas recommandée.

Autres médicaments : plusieurs autres études cliniques ont été réalisées en vue de déterminer les éventuelles interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques entre le clopidogrel et d'autres médicaments administrés simultanément. Aucune interaction pharmacodynamique notable au plan clinique n'a été constatée lors de l'administration simultanée de clopidogrel et d'aténolol, de nifédipine, ou de ces deux médicaments à la fois. De plus, l'activité pharmacodynamique du clopidogrel n'a pas présenté de modification sensible en cas d'administration simultanée de phénobarbital ou d'oestrogènes.

L'administration concomitante du clopidogrel n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques de la digoxine ni ceux de la théophylline. Les antiacides n'ont pas eu d'influence sur l'absorption du clopidogrel.

Les données de l'étude CAPRIE montrent que l'association du tolbutamide et de la phénytoïne (qui sont métabolisés par le CYP2C9) avec le clopidogrel est bien tolérée.

Substrats du CYP2C8 : Il a été montré que le clopidogrel augmentait l'exposition au répaglinide chez des volontaires sains. Des études *in vitro* ont montré que l'augmentation de l'exposition au répaglinide est due à l'inhibition du CYP2C8 par le métabolite glucuronide du clopidogrel. En raison du risque d'augmentation des concentrations plasmatiques, l'administration concomitante de clopidogrel et de médicaments principalement éliminés par métabolisation par le CYP2C8 (par exemple, le répaglinide, le paclitaxel) doit être réalisée avec prudence.

En dehors des interactions médicamenteuses spécifiques décrites ci-dessus, aucune autre étude d'interaction entre le clopidogrel et certains médicaments couramment utilisés chez les patients ayant une maladie athérotrombotique n'a été réalisée. Cependant, les patients inclus dans les études cliniques du clopidogrel ont reçu de nombreux médicaments associés incluant des diurétiques, bêtabloquants, IEC, inhibiteurs calciques, hypocholestérolémifiants, vasodilatateurs coronariens, antidiabétiques (dont l'insuline), antiépileptiques et anti GPIIb-IIIa, sans manifestation notable d'interaction médicamenteuse cliniquement significative.

Comme avec les autres traitements oraux inhibiteurs de P2Y₁₂, la co-administration des agonistes opioïdes peut retarder et réduire l'absorption du clopidogrel, vraisemblablement en raison d'un ralentissement de la vidange gastrique. La pertinence clinique n'est pas connue. Envisager l'utilisation d'un médicament antiplaquettaire par voie parentérale chez les patients présentant un syndrome coronaire aigu nécessitant la co-administration de morphine ou d'autres agonistes opioïdes.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Dans la mesure où il n'existe pas de données cliniques sur l'utilisation du clopidogrel pendant la grossesse, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser le clopidogrel pendant la grossesse.

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal.

Allaitement

Dans l'espèce humaine il n'existe pas de données concernant l'excrétion du clopidogrel dans le lait maternel. Les études réalisées chez l'animal ont montré une excrétion du clopidogrel dans le lait maternel.

Par mesure de précaution, l'allaitement ne devrait pas être continué en cas de traitement par Clopidogrel GT.

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas montré d'altération de la fertilité avec le clopidogrel.

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

Le clopidogrel n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

La tolérance du clopidogrel a été étudiée chez plus de 44 000 patients ayant participé aux études cliniques dont plus de 12 000 ont été traités pendant un an ou plus. Dans le cadre de l'étude CAPRIE, la tolérance du clopidogrel 75 mg/jour s'est montré globalement comparable à celle de l'AAS 325 mg/jour, indépendamment de l'âge, du sexe et de la race. Les effets indésirables notables au plan

clinique qui ont été enregistrés au cours des études CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT et ACTIVE-A sont présentés ci-après. En plus de l'expérience au cours des études cliniques, des effets indésirables ont été spontanément rapportés.

Les saignements sont les effets indésirables les plus fréquemment rapportés tant dans les études cliniques que depuis la mise sur le marché. Ils sont principalement rapportés pendant le premier mois de traitement.

Dans CAPRIE, chez les malades traités par clopidogrel ou par AAS, la fréquence globale de saignements a été de 9,3%. La fréquence des épisodes sévères était similaire pour le clopidogrel et pour l'AAS.

Dans CURE, il n'a pas été constaté d'augmentation des saignements majeurs avec l'association clopidogrel + AAS dans les 7 jours suivant un pontage coronarien chez les malades qui avaient arrêté leur traitement plus de 5 jours avant la chirurgie. Chez les malades qui sont restés sous traitement au cours de ces 5 jours, cette fréquence a été de 9,6% pour le groupe clopidogrel + AAS et de 6,3% pour le groupe placebo +AAS.

Dans CLARITY, une augmentation globale des saignements a été constatée dans le groupe clopidogrel + AAS vs le groupe placebo + AAS. La fréquence des saignements majeurs était similaire entre les 2 groupes. Ceci était homogène dans les sous-groupes de patients définis selon les caractéristiques initiales des patients et le type de traitement fibrinolytique ou d'héparine.

Dans COMMIT, le taux global des hémorragies majeures non cérébrales et des hémorragies cérébrales était faible et similaire dans les 2 groupes.

Dans ACTIVE-A, le taux de saignements majeurs a été supérieur dans le groupe clopidogrel + AAS par rapport au groupe placebo + AAS (6,7% versus 4,3%). Les saignements majeurs étaient essentiellement d'origine extracrânienne dans les 2 groupes (5,3% dans le groupe clopidogrel + AAS versus 3,5% dans le groupe placebo + AAS), principalement d'origine gastro-intestinale (3,5% vs 1,8%). Il y a eu plus de saignements intracrâniens dans le groupe clopidogrel + AAS que dans le groupe placebo + AAS (respectivement 1,4% versus 0,8%). Il n'y a eu aucune différence statistiquement significative entre les 2 groupes, ni sur les hémorragies à issue fatale (1,1% dans le groupe clopidogrel + AAS versus 0,7% dans le groupe placebo + AAS), ni sur les AVC hémorragiques (respectivement 0,8% versus 0,6%).

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables survenus soit pendant les études cliniques soit spontanément rapportés, sont présentés dans le tableau ci-dessous. Leur fréquence est définie en utilisant la convention suivante : fréquent (>1/100 à <1/10) ; peu fréquent (>1/1 000 à <1/100) ; rare (>1/10 000 à <1/1 000) ; très rare (<1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Pour chaque classe de système d'organes, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Système classe-organe	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare, fréquence indéterminée*
Affections hématologiques et du système lymphatique		Thrombocytopénie, leucopénie, éosinophilie	Neutropénie, y compris neutropénie sévère	Purpura thrombopénique thrombotique (PTT), aplasie médullaire, pancytopénie, agranulocytose, thrombocytopénie sévère, hémophilie A acquise,

				granulocytopenie, anémie
Affections cardiaques				Syndrome de Kounis (Angine vasospastique d'origine allergique / Infarctus du myocarde d'origine allergique) dans le contexte d'une réaction d'hypersensibilité due au clopidogrel*
Affections du système immunitaire				Maladie sérieuse, réactions anaphylactoïdes, réactions allergiques croisées entre thiénopyridines (telles que ticlopidine, prasugrel)*, syndrome hypoglycémique auto immun, pouvant conduire à des hypoglycémies sévères, particulièrement chez les patients avec un sous-type HLA DRA4 (plus fréquent chez la population japonaise)*
Affections psychiatriques				Hallucinations, confusion
Affections du système nerveux		Hémorragie intracrânienne (quelques cas dont l'issue a été fatale ont été rapportés), céphalée, paresthésie, étourdissement		Troubles du goût, agueusie
Affections oculaires		Saignement oculaire (conjonctival, intra-oculaire, rétinien)		
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertige	
Affections vasculaires	Hématome			Hémorragie grave, hémorragie d'une plaie opératoire, vascularite, hypotension

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Epistaxis			Saignement des voies respiratoires (hémoptysie, hémorragie pulmonaire), bronchospasme, pneumopathie interstitielle, pneumopathie à éosinophiles
Affections gastro intestinales	Hémorragie gastro intestinale, diarrhée, douleur abdominale, dyspepsie	Ulcère gastrique et ulcère duodénal, gastrite, vomissement, nausée, constipation, flatulence	Hémorragie rétro péritonéale	Hémorragie gastro intestinale et rétro péritonéale à issue fatale, pancréatite, colite (dont colite ulcéreuse et colite lymphocytaire), stomatite
Affections hépato biliaires				Insuffisance hépatique aiguë, hépatite, anomalie des tests de la fonction hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Contusion	Rash, prurit, saignement cutané (purpura)		Eruption bulleuse (syndrome de Lyell, Syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe), pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), angioedème, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, syndrome de DRESS (rash cutané avec éosinophilie et symptômes systémiques), rash érythémateux, exfoliation cutanée, urticaire, eczéma, lichen plan
Affections des organes de reproduction et du sein			Gynécomastie	
Affections musculo squelettiques, systémiques et osseuses				Saignement musculo articulaire (hémarthrose), arthrite, arthralgie, myalgie

Affections du rein et des voies urinaires		Hématurie		Glomérulonéphrite, élévation de la créatininémie
Troubles généraux et anomalies liées à l'administration	Saignement au point d'injection			Fièvre
Investigations (examens biologiques)		Allongement du temps de saignement, diminution du nombre de neutrophiles, diminution du nombre des plaquettes		

* Information relative au clopidogrel, avec fréquence "indéterminée".

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.

4.9 Surdosage

Le surdosage peut conduire à un allongement du temps de saignement et à des complications hémorragiques. L'instauration d'un traitement approprié doit être envisagée en cas de saignement.

Il n'existe aucun antidote connu à l'activité pharmacologique du clopidogrel. Si une correction rapide d'un temps de saignement prolongé est nécessaire, une transfusion plaquettaire peut corriger les effets du clopidogrel.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire à l'exclusion de l'héparine, code ATC: B01AC-04.

Mécanisme d'action

Le clopidogrel est une pro-drogue dont l'un des métabolites est un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire. Le clopidogrel doit être métabolisé par les enzymes du cytochrome P450 pour que soit synthétisé son métabolite actif qui inhibe l'agrégation plaquettaire. Le métabolite actif du clopidogrel inhibe de façon sélective la fixation de l'adénosine diphosphate (ADP) à son récepteur plaquettaire P2Y₁₂, et donc l'activation du complexe GPIIb/IIIa provoquée par l'ADP, de sorte que l'agrégation plaquettaire est inhibée. Suite à cette fixation irréversible, le fonctionnement des plaquettes est modifié pour le reste de leur durée de vie (environ 7 à 10 jours) et la restauration d'une fonction plaquettaire normale correspond à la période de renouvellement des plaquettes. L'agrégation plaquettaire provoquée par d'autres agonistes de l'ADP est également inhibée par la neutralisation de l'amplification de l'activation plaquettaire par l'ADP libéré.

Le métabolite actif étant synthétisé par les enzymes du cytochrome P450, dont certaines sont polymorphes ou inhibées par d'autres médicaments, tous les patients n'auront pas une inhibition plaquettaire adaptée.

Effets pharmacodynamiques

L'administration répétée de 75 mg par jour s'est traduite par une inhibition importante de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP à partir du 1^{er} jour de traitement; cette inhibition augmente progressivement pour atteindre un plateau d'équilibre entre le 3^{ème} et le 7^{ème} jour. A l'état d'équilibre,

la dose quotidienne de 75 mg par jour a permis d'obtenir un taux moyen d'inhibition de 40% à 60%. L'agrégation plaquettaire et le temps de saignement sont revenus progressivement à leurs valeurs initiales, généralement dans les 5 jours après l'arrêt du traitement.

Efficacité et sécurité clinique

La tolérance et l'efficacité du clopidogrel ont été évaluées au cours de 7 études menées en double-aveugle chez plus de 100 000 patients : l'étude CAPRIE qui a comparé le clopidogrel à l'AAS et les études CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT et ACTIVE-A qui ont comparé le clopidogrel à un placebo, les 2 médicaments étant administrés en association à l'AAS et à d'autres traitements conventionnels.

Infarctus du myocarde (IDM) récent, accident vasculaire cérébral récent ou artériopathie oblitérante des membres inférieurs établie

L'étude CAPRIE a inclus 19 185 malades ayant une localisation d'athéromatose qui s'est manifestée par un infarctus du myocarde récent (< 35 jours), un accident vasculaire cérébral ischémique récent (entre 7 jours et 6 mois) ou une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) établie. Les malades ont été répartis de façon aléatoire dans les deux groupes de traitement : clopidogrel à raison de 75 mg/jour ou AAS à raison de 325 mg/jour et ils ont été suivis pendant 1 à 3 ans. Dans le sous-groupe des malades inclus pour infarctus du myocarde, la plupart ont reçu de l'AAS pendant les tout premiers jours suivant la phase aiguë d'infarctus du myocarde.

Le clopidogrel a réduit de façon significative la fréquence de survenue de nouveaux accidents ischémiques (critère d'évaluation combinant l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral ischémique et le décès d'origine vasculaire) par rapport à l'AAS. Dans l'analyse en intention de traiter, 939 événements ont été observés dans le groupe sous clopidogrel et 1 020 événements dans le groupe sous AAS (réduction du risque relatif (RRR) 8,7%, [95% IC : 0,2 à 16,4; p=0,045]). Ceci permet, par rapport à l'AAS, d'éviter chez 10 patients supplémentaires (IC : 0 à 20), sur 1 000 traités pendant 2 ans, la survenue d'un nouvel événement ischémique. L'analyse de la mortalité totale (critère secondaire) ne montre aucune différence significative entre le clopidogrel (5,8%) et l'AAS (6,0%).

Dans une analyse en sous-groupe par événement qualifiant (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique, artériopathie oblitérante des membres inférieurs), le bénéfice est apparu plus important (atteignant une significativité statistique de p=0,003) chez les malades inclus pour une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (plus particulièrement chez ceux qui avaient aussi un antécédent d'infarctus du myocarde) (RRR=23,7%; IC : 8,9 à 36,2) et plus faible (non significativement différent de l'AAS) chez les malades inclus pour accident vasculaire cérébral (RRR=7,3% ; IC : -5,7 à 18,7 [p=0,258]). Chez les malades qui ont été inclus dans l'étude avec comme seul critère un infarctus du myocarde récent, le résultat sous clopidogrel était numériquement inférieur, mais non statistiquement différent de celui sous AAS (RRR=-4,0%; IC : -22,5 à 11,7 [p=0,639]). De plus, une analyse en sousgroupe par âge a suggéré que le bénéfice du clopidogrel chez les malades de plus de 75 ans était inférieur à celui observé chez les malades âgés de 75 ans ou moins.

Puisque l'étude CAPRIE n'a pas été conçue pour avoir la puissance statistique nécessaire pour évaluer l'efficacité dans chacun des sous-groupes, il n'est pas évident que les différences observées dans la réduction du risque relatif en fonction de l'événement qualifiant soient réelles ou le résultat du hasard.

Syndrome coronaire aigu

L'étude CURE a inclus 12 562 patients ayant un syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q) et se présentant dans les 24 heures suivant le début du plus récent épisode d'angor ou de symptômes en rapport avec une ischémie. Les patients devaient avoir des modifications ECG compatibles avec un nouvel épisode ischémique ou des enzymes cardiaques élevées ou des troponines I ou T supérieures à au moins deux fois la limite supérieure de la normale. Les malades ont reçu de façon aléatoire du clopidogrel (dose de charge de

300 mg suivie par 75 mg par jour, N=6 259) ou du placebo (N=6 303), les deux groupes recevant en association de l'AAS (75 à 325 mg par jour) et d'autres traitements standards. Les patients ont été traités pendant une durée allant jusqu'à 1 an. Dans CURE, 823 patients (6,6%) ont été traités de façon concomitante par des anti GPIIb-IIIa. Un traitement par héparine a été administré chez plus de 90% des patients et le risque relatif de saignement entre le clopidogrel et le placebo n'a pas été significativement influencé par le traitement concomitant par héparine.

Le nombre de patients présentant un des composants du critère du jugement principal [décès cardiovasculaire (CV), infarctus du myocarde (IDM) ou accident vasculaire cérébral] a été de 582 (9,3%) dans le groupe traité par clopidogrel et de 719 (11,4%) dans le groupe traité par le placebo, correspondant à une réduction du risque relatif (RRR) de 20% (IC à 95% : 10%-28%, p=0,00009) en faveur du groupe traité par le clopidogrel (RRR de 17% chez les patients traités de façon conservatrice, de 29% lorsqu'ils bénéficiaient d'une angioplastie coronaire avec ou sans pose de stent et de 10% lorsqu'ils bénéficiaient d'un pontage coronarien). De nouveaux événements cardiovasculaires (critère principal) ont été évités avec une réduction du risque relatif de 22% (IC : 8,6-33,4), 32% (IC : 12,8-46,4), 4% (IC : -26,9-26,7), 6% (IC : -33,5-34,3) et 14% (IC : -31,6-44,2) durant les intervalles respectifs suivants : 0-1 mois, 1-3 mois, 3-6 mois, 6-9 mois et 9-12 mois. Ainsi, au-delà de 3 mois de traitement, le bénéfice observé dans le groupe clopidogrel + AAS n'a pas augmenté alors que le risque hémorragique persistait.

L'utilisation du clopidogrel dans CURE a été associée à une diminution du recours au traitement thrombolytique (RRR=43,3% ; IC : 24,3%-57,5%) et aux anti GPIIb-IIIa (RRR=18,2% ; IC : 6,5%-28,3%).

Le nombre de patients présentant un des composants du co-critère de jugement principal (décès CV, IDM, accident vasculaire cérébral ou ischémie réfractaire) a été de 1 035 (16,5%) dans le groupe traité par le clopidogrel et de 1 187 (18,8%) dans le groupe traité par le placebo, correspondant à une réduction du risque relatif de 14% (IC à 95% : 6%-21%, p=0,0005) en faveur du groupe traité par le clopidogrel. Ce bénéfice était surtout lié à la réduction statistiquement significative de l'incidence des infarctus du myocarde [287 (4,6%) dans le groupe traité par le clopidogrel et 363 (5,8%) dans le groupe placebo]. Il n'a pas été observé d'effet sur la fréquence des réhospitalisations pour angor instable.

Les résultats obtenus sur des populations de patients présentant des caractéristiques différentes (tel que angor instable ou IDM sans onde Q, niveau de risque faible à élevé, diabète, nécessité d'une revascularisation, âge, sexe, etc...) ont été cohérents avec les résultats de l'analyse principale. En particulier, dans une analyse post-hoc portant sur 2 172 patients (soit 17 % de la population totale de l'étude CURE) ayant bénéficié d'une pose de stent (Stent-CURE), les données ont montré une réduction significative du risque relatif de 26,2% en faveur du clopidogrel comparé au placebo sur le critère de jugement principal (décès CV, IDM, accident vasculaire cérébral), ainsi qu'une réduction significative du risque relatif de 23,9% sur le co-critère de jugement principal (décès CV, IDM, accident vasculaire cérébral ou ischémie réfractaire). Par ailleurs, le profil de tolérance du clopidogrel dans ce sous-groupe de patients n'a pas soulevé de problème particulier. Ainsi, les résultats de ce sous-groupe sont cohérents avec les résultats de l'ensemble de l'étude.

Le bénéfice observé avec le clopidogrel a été indépendant des autres traitements à visée cardiovasculaire administrés en phase aiguë ou au long cours (tels que héparine / HBPM, anti GPIIb-IIIa, hypolipémiants, bêtabloquants et IEC). L'efficacité du clopidogrel a été observée indépendamment de la dose d'aspirine (75 à 325 mg par jour).

Chez les patients ayant un IDM aigu avec sus-décalage du segment ST, la tolérance et l'efficacité du clopidogrel ont été évaluées dans 2 études randomisées en double aveugle, contrôlées versus placebo : CLARITY et COMMIT.

L'étude CLARITY a inclus 3 491 patients se présentant dans les 12 premières heures d'un IDM avec susdcalage du segment ST et pour lesquels un traitement thrombolytique était programmé. Les patients ont reçu du clopidogrel (dose de charge de 300 mg puis 75 mg/jour, n=1 752) ou un placebo (n=1 739), en association pour les 2 groupes à l'AAS (150 à 325 mg en dose de charge puis 75 à 162 mg/jour), à un agent fibrinolytique et, si indiqué, une héparine. Les patients ont été suivis pendant 30 jours. Le critère principal d'évaluation était défini par la survenue du critère combiné associant l'occlusion de l'artère responsable de l'infarctus vue à la coronarographie réalisée avant la sortie de l'hôpital, le décès ou la récurrence d'un IDM avant la coronarographie. Pour les patients n'ayant pas eu de coronarographie, le critère principal d'évaluation était le décès ou une récurrence d'IDM avant le 8^{ème} jour ou avant la sortie de l'hôpital. Dans la population de l'étude, 19,7% des patients inclus étaient des femmes et 29,2% des patients avaient 65 ans ou plus. Au total, 99,7% des patients ont reçu des fibrinolytiques (spécifiques de la fibrine : 68,7%, non spécifiques de la fibrine : 31,1%), 89,5% une héparine, 78,7% des bêtabloquants, 54,7% des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et 63% des statines.

Quinze pourcent (15,0%) des patients du groupe clopidogrel et 21,7% du groupe placebo ont présenté un événement du critère principal ce qui représente une réduction du risque absolu de 6,7% et une réduction des odds de 36% en faveur du clopidogrel (IC 95% : 24-47%; p<0,001), essentiellement due à une diminution du taux d'occlusion de l'artère responsable de l'infarctus. Ce bénéfice était homogène dans les sous-groupes pré-spécifiés incluant l'âge et le sexe des patients, la localisation de l'infarctus et le type de fibrinolytique ou d'héparine utilisé.

L'étude COMMIT a été menée selon un plan factoriel 2x2 et a inclus 45 852 patients présentant une suspicion d'IDM, dans les 24 heures après le début des symptômes associés à des anomalies à l'ECG (sus-décalage du segment ST, sous-décalage du segment ST ou bloc de branche gauche). Les patients ont reçu du clopidogrel (75 mg/jour, n=22 961) ou un placebo (n=22 891) en association à l'AAS (162 mg/jour) pendant 28 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital. Les 2 critères principaux d'évaluation étaient les décès de toutes causes et la 1^{ère} survenue d'un événement du critère combiné associant récurrence d'infarctus, accident vasculaire cérébral ou décès. Dans la population de l'étude 27,8% des patients inclus étaient des femmes, 58,4% des patients avaient 60 ans ou plus (26% avaient 70 ans ou plus) et 54,5% des patients ont reçu un traitement fibrinolytique.

Le clopidogrel a réduit significativement le risque relatif de décès toutes causes de 7% (p=0,029) et le risque relatif du critère combiné associant récurrence d'infarctus, accident vasculaire cérébral ou décès de 9% (p=0,002), ce qui représente une réduction du risque absolu de 0,5% et 0,9% respectivement. Ce bénéfice était homogène quel que soit l'âge, le sexe et la présence ou non d'un traitement fibrinolytique et ce bénéfice a été observé dès les premières 24 heures.

Désescalade des agents inhibiteurs des P2Y₁₂ dans le Syndrome Coronaire Aigu

Le changement de traitement (switch) à partir d'un plus puissant inhibiteur des récepteurs P2Y₁₂ vers le clopidogrel en association à l'aspirine, après la phase aiguë d'un Syndrome Coronaire Aigu (SCA) a été évalué dans deux études randomisées - TOPIC et TROPICAL-ACS. Il s'agit de deux études indépendantes réalisées par un tiers et portant sur des événements cliniques.

Le bénéfice clinique apporté par les plus puissants inhibiteurs des P2Y₁₂, ticagrelor et prasugrel, dans leurs études pivotales est lié à une réduction significative des récurrences d'événements ischémiques (incluant la Thrombose de Stent (TS) aiguë et sub-aiguë, l'Infarctus du Myocarde (IDM) et la revascularisation en urgence). Bien que le bénéfice ischémique ait été constant au cours de la première année, une réduction plus importante de la récurrence ischémique post SCA a été observée dans les premiers jours suivant l'initiation du traitement. En revanche, des analyses *post-hoc* ont démontré une augmentation statistiquement significative du risque de saignement avec les plus puissants inhibiteurs des P2Y₁₂, survenant principalement durant la phase d'entretien, au-delà du premier mois après un

SCA. TOPIC et TROPICAL-ACS ont été conçues pour étudier comment limiter les événements hémorragiques tout en maintenant l'efficacité.

TOPIC (*Timing Of Platelet Inhibition after acute Coronary syndrome*)

Cet essai randomisé, en ouvert, a inclus des patients avec SCA nécessitant une Intervention Coronarienne Percutanée (ICP).

Les patients sous traitement par aspirine associée à un plus puissant inhibiteur des P2Y₁₂ et ne présentant pas d'effets indésirables à un mois, changeaient de traitement pour une association fixe de clopidogrel plus aspirine (désescalade de la double antiagrégation-plaquettaire (DAPT)) ou continuaient le même traitement (DAPT inchangée).

Au total, 645 sur 646 patients avec syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST (STEMI), ou sans sus-décalage du segment ST (NSTEMI) ou angor instable ont été analysés. (DAPT Désescalade (n=322) ; DAPT inchangée (n=323)). 316 patients (98,1%) dans le groupe DAPT désescalade et 318 patients (98,5%) dans le groupe DAPT inchangée ont été suivis pendant un an. La durée médiane de suivi pour les deux groupes était de 359 jours. Les caractéristiques de la cohorte étudiée étaient similaires dans les deux groupes.

Le critère composite principal, comportant les décès cardiovasculaires, accidents vasculaires cérébraux, revascularisation en urgence, saignements avec un score hémorragique BARC (Bleeding Academic Research Consortium) ≥ 2 , a été mesuré un an après un SCA. Ce critère composite est survenu chez 43 patients (13,4%) dans le groupe DAPT désescalade et chez 85 patients (26,3%) dans le groupe DAPT inchangée ($p < 0,01$). Cette différence statistiquement significative était principalement soutenue par des événements hémorragiques moins fréquents, sans différence constatée dans les événements ischémiques ($p = 0,36$), alors que les saignements avec un score BARC ≥ 2 sont apparus moins fréquemment dans le groupe DAPT désescalade (4,0%) contre (14,9%) dans le groupe DAPT inchangée ($p < 0,01$). Les événements hémorragiques définis comme tous types de saignements BARC sont survenus chez 30 patients (9,3%) dans le groupe DAPT désescalade et chez 76 patients (23,5%) dans le groupe DAPT inchangée ($p < 0,01$).

TROPICAL-ACS (*Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes*)

Cet essai randomisé, en ouvert, a inclus 2 610 patients avec des biomarqueurs de SCA positifs après une ICP réussie. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit prasugrel 5 ou 10mg/j (Jours 0-14) (n=1306), soit prasugrel 5 ou 10mg/j (Jours 0-7) puis une désescalade vers le clopidogrel 75mg/j (Jours 8-14) (n=1304) en association avec l'aspirine ($< 100\text{mg/j}$). Au jour 14, un test de fonction plaquettaire était effectué. Les patients uniquement sous prasugrel seul poursuivaient leur traitement pendant 11,5 mois.

Les patients en désescalade étaient soumis à un test de Haute Réactivité Plaquettaire (HRP). Si ce test montrait un $\text{HRP} \geq 46$ unités, les patients étaient re-escaladés vers prasugrel 5 ou 10mg/j pour 11,5 mois ; sice test montrait un $\text{HRP} < 46$ unités, les patients poursuivaient leur traitement sous clopidogrel 75mg/j pendant 11,5 mois. En conséquence, le groupe désescalade guidée par le test de fonction plaquettaire comportait des patients sous prasugrel (40%) et sous clopidogrel (60%). Tous les patients poursuivaient leur traitement par aspirine et étaient suivis pendant un an.

Le critère principal (incidence combinée de décès cardio-vasculaires, infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux et saignements avec un score BARC ≥ 2 à 12 mois) a été atteint, montrant une non infériorité – Quatre-vingt-quinze patients (7%) dans le groupe de la désescalade guidée et 118 patients (9%) dans le groupe contrôle (p non-infériorité = 0,0004) ont présenté un événement. La désescalade guidée n'a pas conduit à une augmentation du risque combiné d'événements ischémiques (2,5% dans le groupe désescalade vs 3,2% dans le groupe contrôle ; p non-infériorité = 0,0115), ni sur le principal critère secondaire comportant les saignements avec un score BARC ≥ 2 ((5%) dans le

groupe désescalade contre 6% dans le groupe contrôle (p=0,23)). L'incidence cumulée de tous les événements hémorragique (score BARC de 1 à 5) était de 9% (114 événements) dans le groupe de désescalade guidée versus 11% (137 événements) dans le groupe contrôle (p=0,14).

Double antiagrégation plaquettaire (DAPT) dans l'AVC ischémique mineur aigu ou l'AIT de risque modéré à élevé

La DAPT associant le clopidogrel à l'AAS comme traitement de prévention des accidents vasculaires cérébraux après un AVC ischémique mineur aigu ou un AIT de risque modéré à élevé a été évaluée dans deux études randomisées sponsorisées par l'investigateur (investigator-sponsored studies, ISS) – CHANCE et POINT – avec des résultats cliniques d'efficacité et de sécurité.

CHANCE (*Clopidogrel in High-risk patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events*)

Cet essai clinique multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé versus placebo a inclus 5 170 patients chinois présentant un AIT aigu (score ABCD2 \geq 4) ou un AVC mineur aigu (NIHSS \leq 3).

Les patients des deux groupes ont reçu de l'AAS en ouvert le Jour 1 (à une dose allant de 75 à 300 mg, à l'appréciation du médecin traitant). Les patients randomisés dans le groupe clopidogrel + AAS ont reçu une dose de charge de 300 mg de clopidogrel le Jour 1, suivie d'une dose de 75 mg de clopidogrel par jour les Jours 2 à 90, et de l'AAS à une dose de 75 mg par jour les Jours 2 à 21. Les patients randomisés dans le groupe AAS ont reçu une version placebo du clopidogrel les Jours 1 à 90 et de l'AAS à une dose de 75 mg par jour les Jours 2 à 90.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était la survenue de tout nouvel événement d'AVC (ischémique et hémorragique) au cours des 90 premiers jours après l'AVC ischémique mineur aigu ou l'AIT à haut risque. Un nouvel événement est survenu chez 212 patients (8,2 %) du groupe clopidogrel + AAS comparé à 303 patients (11,7 %) du groupe AAS (risque relatif [RR], 0,68 ; intervalle de confiance [IC] à 95 %, 0,57 à 0,81 ; P < 0,001). Un AVC ischémique est survenu chez 204 patients (7,9 %) du groupe clopidogrel + AAS par rapport à 295 patients (11,4 %) du groupe AAS (RR, 0,67 ; IC à 95 %, 0,56 à 0,81 ; P < 0,001). Un AVC hémorragique est survenu chez 8 patients dans chacun des deux groupes de l'étude (0,3 % de chaque groupe). Une hémorragie modérée ou sévère est survenue chez 7 patients (0,3 %) dans le groupe clopidogrel + AAS et chez 8 patients (0,3 %) du groupe AAS (P = 0,73). Le taux d'événements hémorragiques toutes causes confondues était de 2,3 % dans le groupe clopidogrel + AAS par rapport à 1,6 % dans le groupe AAS (RR, 1,41 ; IC à 95 %, 0,95 à 2,10 ; P = 0,09).

POINT (*Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke*)

Cet essai clinique multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé versus placebo a inclus 4 881 patients internationaux présentant un AIT aigu (score ABCD2 \geq 4) ou un AVC mineur (NIHSS \leq 3).

Tous les patients des deux groupes ont reçu de l'AAS en ouvert les Jours 1 à 90 (à une dose allant de 50 à 325 mg, à l'appréciation du médecin traitant). Les patients randomisés dans le groupe clopidogrel ont reçu une dose de charge de 600 mg de clopidogrel le Jour 1, suivie d'une dose de 75 mg de clopidogrel par jour les Jours 2 à 90. Les patients randomisés dans le groupe placebo ont reçu un placebo du clopidogrel les Jours 1 à 90.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était un critère composite regroupant les événements ischémiques majeurs (AVC ischémique, IDM ou décès dû à un événement vasculaire ischémique) au Jour 90. Ces événements sont survenus chez 121 patients (5,0 %) recevant du clopidogrel associé à l'AAS, par rapport à 160 patients (6,5 %) recevant l'AAS en monothérapie (RR, 0,75 ; IC à 95 %, 0,59 à 0,95 ; P = 0,02). Le critère d'évaluation secondaire d'AVC ischémique est survenu chez 112 patients (4,6 %) recevant du clopidogrel associé à l'AAS, par rapport à 155 patients (6,3 %) recevant l'AAS en monothérapie (RR, 0,72 ; IC à 95 %, 0,56 à 0,92 ; P = 0,01). Le critère d'évaluation

principal de tolérance concernant les hémorragies majeures est survenu chez 23 des 2 432 patients (0,9 %) recevant du clopidogrel associé à l'AAS et chez 10 des 2 449 patients (0,4 %) recevant l'AAS en monothérapie (RR, 2,32 ; IC à 95 % : 1,10 à 4,87 ; P = 0,02). Une hémorragie mineure est survenue chez 40 patients (1,6 %) recevant du clopidogrel associé à l'AAS et chez 13 patients (0,5 %) recevant l'AAS en monothérapie (RR, 3,12 ; IC à 95 % : 1,67 à 5,83 ; P < 0,001).

Analyse de l'évolution dans le temps des études CHANCE et POINT

Aucun bénéfice en matière d'efficacité n'a été associé à la poursuite de la DAPT au-delà de 21 jours. Une répartition au cours du temps des événements ischémiques majeurs et des hémorragies majeures selon le traitement affecté a été réalisée pour analyser l'impact du traitement par DAPT à court terme.

Tableau 1 – Répartition dans le temps des événements ischémiques majeurs et des hémorragies majeures selon le traitement dans les études CHANCE et POINT

Résultats dans les études CHANCE et POINT	Nbre d'événements				
	Traitement affecté	Total	1 ^{ère} semaine	2 ^e semaine	3 ^e semaine
Événements ischémiques majeurs	AAS (n = 5 035)	458	330	36	21
	CLP+AAS (n = 5 016)	328	217	30	14
	Différence	130	113	6	7
Hémorragie majeure	AAS (n = 5 035)	18	4	2	1
	CLP+AAS (n = 5 016)	30	10	4	2
	Différence	-12	-6	-2	-1

Fibrillation auriculaire

Les études ACTIVE-W et ACTIVE-A, qui sont des études indépendantes du programme global ACTIVE, ont inclus des patients souffrant de fibrillation auriculaire (FA) et qui présentaient au moins un facteur de risque d'événements vasculaires. Selon les critères d'inclusion, les médecins ont inclus des patients dans l'étude ACTIVE-W s'ils étaient candidats à un traitement par antivitamine K (AVK), tels que la warfarine. Les patients étaient inclus dans l'étude ACTIVE-A s'ils n'étaient pas candidats à un traitement par AVK, en raison soit de leur incapacité à suivre le traitement, soit de leur réticence à un traitement par AVK.

L'étude ACTIVE-W a démontré qu'un traitement par AVK est plus efficace que l'association clopidogrel +AAS.

L'étude ACTIVE-A (n=7554) est une étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo qui a comparé l'association de clopidogrel 75 mg/jour et d'AAS (n=3772) à l'association placebo et AAS (n=3782). La posologie recommandée d'AAS était de 75 à 100 mg par jour. Les patients étaient traités pour une durée allant jusqu'à 5 ans.

Les patients randomisés dans le programme ACTIVE présentaient une FA documentée, c'est-à-dire soit une FA permanente, soit au moins 2 épisodes de FA intermittente dans les 6 derniers mois, et avaient au moins un des facteurs de risque suivants : âge ≥ 75 ans ; âge compris entre 55 et 74 ans associé soit à un diabète de type 2 nécessitant un traitement médicamenteux, soit à un antécédent d'IDM documenté, soit à une maladie coronaire documentée ; hypertension artérielle traitée ; antécédent d'AVC, d'accident ischémique transitoire (AIT) ou d'embolie systémique en dehors du SNC ; dysfonction ventriculaire gauche avec une FEVG < 45% ; maladie vasculaire périphérique documentée. Le score de CHADS₂ moyen était de 2,0 (échelle de 0 à 6).

Les principaux critères d'exclusion étaient : ulcère gastroduodéal documenté dans les 6 derniers mois ; antécédent d'hémorragie intracrânienne ; thrombocytopénie importante (plaquettes < 50 x 10⁹/l) ; nécessité d'un traitement par clopidogrel ou par anticoagulant oral (ACO) ; intolérance à l'une des deux substances.

73% des patients inclus dans l'étude ACTIVE-A ne pouvaient être traités par AVK selon l'évaluation du médecin, en raison d'une incapacité du patient de respecter les contraintes liées au suivi de l'INR (international normalised ratio), d'une prédisposition aux chutes ou aux traumatismes crâniens, ou d'un risque particulier de saignement ; pour 26% des patients, la décision du médecin était basée sur la réticence du patient à suivre un traitement par AVK.

41,8% des patients étaient des femmes. L'âge moyen était 71 ans, 41,6% des patients avaient 75 ans ou plus. 23,0% des patients ont été traités par des antiarythmiques, 52,1% par des bêtabloquants, 54,6% par des IEC et 25,4% par des statines.

832 patients (22,1%) ont présenté un des composants du critère principal d'efficacité (AVC, IDM, embolie systémique en dehors du SNC ou décès d'origine vasculaire) dans le groupe clopidogrel + AAS versus 924 patients (24,4%) dans le groupe placebo + AAS (soit une réduction du risque relatif de 11,1% ; IC95% : 2,4-19,1% ; p=0,013). Cette différence est principalement due à une diminution importante du nombre d'AVC. 296 patients (7,8%) dans le groupe clopidogrel + AAS ont présenté un AVC versus 408 patients (10,8%) dans le groupe placebo + AAS (soit une réduction du risque relatif de 28,4% ; IC95% : 16,8%-38,3% ; p=0,00001).

Population pédiatrique

Une étude de titration de posologie du clopidogrel (Etude PICOLO) a été réalisée chez 86 nouveau-nés ou nourrissons âgés au maximum de 24 mois présentant un risque de thrombose ; aux doses consécutives de 0,01, 0,1 et 0,2 mg/kg chez les nouveau-nés et les nourrissons, et de 0,15 mg/kg chez les nouveau-nés uniquement.

La dose de 0,2 mg/kg a permis d'atteindre un pourcentage moyen d'inhibition de 49,3 % (agrégation plaquettaire induite par l'ADP de 5 µM), résultat comparable à celui observé chez des adultes traités par 75 mg par jour de clopidogrel.

Dans une étude randomisée (Etude CLARINET), en double aveugle, en groupes parallèles réalisée chez 906 nouveau-nés et nourrissons atteints d'une cardiopathie congénitale cyanogène corrigée par anastomose artérielle aorto-pulmonaire ont été randomisés pour recevoir soit le clopidogrel 0,2 mg/kg (n=467) soit le placebo (n=439) en combinaison avec un traitement de fond concomitant jusqu'à la deuxième étape chirurgicale.

La durée moyenne entre l'anastomose artérielle aorto-pulmonaire et la première administration du médicament à l'étude était de 20 jours.

Environ 88 % des patients ont reçu de l'acide acétylsalicylique (ASA) en association à la dose de 1 à 23 mg/kg/jour).

Aucune différence significative entre les groupes de traitement n'a été observée sur le critère d'évaluation composite associant décès, thrombose de l'anastomose ou intervention attribuable à une maladie cardiaque avant un délai de 120 jours après un événement de nature thrombotique, soit respectivement (89 [19,1 %] dans le groupe clopidogrel et 90 [20,5 %] dans le groupe placebo).

Le saignement a été l'effet indésirable le plus fréquemment signalé dans les deux groupes (clopidogrel et placebo).

Cependant, aucune différence significative des taux de saignement n'a été observée entre les deux groupes.

Lors du suivi de la tolérance à long terme de cette étude, 26 patients dont l'anastomose était toujours en place à un an ont reçu le clopidogrel jusqu'à 18 mois.

Aucun événement nouveau relatif à la tolérance n'a été observé pendant le suivi à long terme de cette étude.

Les études CLARINET et PICOLO ont été réalisées en utilisant une solution reconstituée de clopidogrel.

Une étude de biodisponibilité relative chez l'adulte a montré que la solution reconstituée de clopidogrel présentait une exposition similaire et une vitesse d'absorption légèrement plus rapide sur la base du principal métabolite circulant (inactif) en comparaison au comprimé autorisé.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le clopidogrel est rapidement absorbé après administration orale d'une dose unique ou de doses répétées de 75 mg/jour. Les concentrations plasmatiques maximales moyennes de clopidogrel inchangé (environ 2,2 à 2,5 ng/ml après administration orale d'une dose unique de 75 mg) sont obtenues environ 45 minutes après l'administration. Les données d'élimination urinaire des métabolites de clopidogrel indiquent que le taux d'absorption est au moins égal à 50%.

Distribution

In vitro, le clopidogrel et son principal métabolite circulant (inactif) se lient de façon réversible aux protéines plasmatiques humaines (taux de liaison respectifs de 98% et de 94%). Cette liaison aux protéines n'est pas saturable *in vitro* sur une large gamme de concentrations.

Biotransformation

Le clopidogrel subit une biotransformation importante au niveau hépatique.

In vitro et *in vivo*, le clopidogrel est métabolisé selon 2 principales voies métaboliques : la première par le biais des estérases, conduisant à une hydrolyse en dérivé acide carboxylique inactif (correspondant à 85% des métabolites circulants), et la deuxième par le biais des cytochromes P450. Le clopidogrel est d'abord transformé en métabolite intermédiaire 2-oxo-clopidogrel. La deuxième étape est une transformation de ce métabolite intermédiaire 2-oxo-clopidogrel en métabolite actif, un dérivé thiol du clopidogrel. Le métabolite actif est formé principalement par le CYP2C19 avec des contributions de plusieurs autres enzymes CYP, notamment les CYP1A2, CYP2B6 et CYP3A4. Le métabolite actif thiol, qui a été isolé *in vitro*, se fixe rapidement et de façon irréversible aux récepteurs plaquettaires, inhibant ainsi l'agrégation plaquettaire.

La C_{max} du métabolite actif est multipliée par 2 après une dose de charge unique de 300 mg de clopidogrel versus après 4 jours de traitement à une dose d'entretien de 75 mg par jour. La C_{max} est observée environ 30 à 60 minutes après la prise.

Élimination

Après l'administration par voie orale d'une dose de clopidogrel marqué au ^{14}C chez l'homme, 50% environ de la dose sont éliminés dans les urines et 46% environ dans les selles au cours des 120 heures qui suivent l'administration. Après l'administration par voie orale d'une dose unique de 75 mg de clopidogrel, la demi-vie d'élimination du clopidogrel est de 6 heures environ. La demi-vie d'élimination du principal métabolite circulant (inactif) a été de 8 heures tant après administration d'une dose unique qu'après administration répétée.

Pharmacogénétique

Le CYP2C19 est impliqué dans la synthèse à la fois du métabolite actif et du métabolite intermédiaire 2-oxo-clopidogrel. Selon des études d'agrégation plaquettaire réalisées *ex-vivo*, les propriétés pharmacocinétiques et antiagrégantes du métabolite actif du clopidogrel diffèrent selon le génotype du CYP2C19.

L'allèle CYP2C19*1 correspond à un métabolisme fonctionnel complet tandis que les allèles CYP2C19*2 et CYP2C19*3 ne sont pas fonctionnels. Les allèles CYP2C19*2 et CYP2C19*3 représentent la majorité des allèles à fonction réduite chez les métaboliseurs lents caucasiens (85%) et asiatiques (99%). Les autres allèles associés à une absence de métabolisme ou à un métabolisme réduit

sont moins fréquents et sont notamment les CYP2C19*4, *5, *6, *7 et *8. Un patient métaboliseur lent possède 2 allèles non fonctionnels, tels que définis ci-dessus. Les fréquences publiées des génotypes du CYP2C19 associés à une faible métabolisation sont d'environ 2% chez les caucasiens, 4% chez les noirs et 14% chez les chinois. Il existe des tests permettant d'identifier le génotype du CYP2C19 des patients.

Une étude en cross-over, menée chez 40 sujets sains, 10 dans chacun des 4 groupes de métaboliseurs du CYP2C19 (ultrarapides, rapides, intermédiaires et lents), a évalué les paramètres pharmacocinétiques et les réponses antiagrégantes après administration soit de 300 mg, suivi de 75 mg par jour, soit de 600 mg, suivi de 150 mg par jour, chaque groupe étant traité pendant une durée de 5 jours (concentration à l'équilibre). Aucune différence importante ni dans l'exposition au métabolite actif, ni dans l'inhibition moyenne de l'agrégation plaquettaire (IAP) n'a été observée entre les métaboliseurs ultrarapides, rapides et intermédiaires. Chez les métaboliseurs lents, l'exposition au métabolite actif a diminué de 63-71% par rapport aux métaboliseurs rapides. Après administration de la posologie à 300 mg/75 mg, les réponses antiagrégantes ont diminué chez les métaboliseurs lents, avec une IAP moyenne (avec 5 μ M d'ADP) de 24% (à 24 heures) et de 37% (à J5). L'IAP chez les métaboliseurs rapides est de 39% (à 24 heures) et de 58% (à J5), celle chez les métaboliseurs intermédiaires étant de 37% (à 24 heures) et de 60% (à J5). Chez les métaboliseurs lents ayant reçu la posologie à 600 mg/150 mg, l'exposition au métabolite actif était supérieur par rapport à ceux ayant reçu la posologie à 300 mg/75 mg. De plus, l'IAP était de 32% (à 24 heures) et de 61% (à J5), soit supérieure à l'IAP chez les métaboliseurs lents ayant reçu la posologie 300 mg/75 mg, et était similaire à l'IAP des autres groupes de métaboliseurs du CYP2C19 ayant reçu la posologie 300 mg/75 mg. La posologie optimale pour cette population n'a pas été établie dans des essais cliniques.

Dans une méta-analyse de 6 études incluant 335 sujets traités par clopidogrel à la concentration d'équilibre, l'exposition au métabolite actif a diminué de 28% chez les métaboliseurs intermédiaires et de 72% chez les métaboliseurs lents, tandis que l'IAP (avec 5 μ M d'ADP) a diminué de 5,9% et de 21,4% respectivement, par rapport aux métaboliseurs rapides. Les résultats de cette méta-analyse sont cohérents avec ceux de l'étude présentée ci-dessus.

L'influence du génotype du CYP2C19 sur les événements cliniques chez les patients traités par clopidogrel n'a pas été évaluée dans des essais prospectifs, randomisés, contrôlés. Cependant, plusieurs analyses rétrospectives ont évalué les effets chez les patients traités par clopidogrel en fonction du génotype : CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477) et ACTIVE-A (n=601), ainsi que plusieurs études de cohorte publiées.

Dans TRITON-TIMI 38 et dans 3 des études de cohorte (Collet, Sibbing, Giusti), les patients métaboliseurs intermédiaires et lents, rassemblés dans un même groupe, ont présenté un taux d'événements cardiovasculaires (décès, infarctus du myocarde et AVC) ou de thrombose de stent supérieur aux métaboliseurs rapides.

Dans CHARISMA et dans 1 des études de cohorte (Simon), l'augmentation du taux d'événements n'a été observée que chez les métaboliseurs lents, par rapport aux métaboliseurs rapides.

Dans CURE, CLARITY, ACTIVE-A et dans 1 des études de cohorte (Trenk), aucune augmentation du taux d'événements n'a été observée en fonction du type de métabolisation.

Aucune de ces études n'a inclus suffisamment de patients pour permettre de détecter des différences sur les événements cliniques chez les métaboliseurs lents.

Populations particulières

Les propriétés pharmacocinétiques du métabolite actif du clopidogrel ne sont pas connues chez ces populations particulières.

Chez l'insuffisant rénal

Après une administration réitérée de 75 mg/jour, chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine entre 5 et 15 ml/min), l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP a été plus faible (25%) que celle observée chez les sujets sains, cependant, l'allongement du temps de saignement a été similaire à l'allongement constaté chez les sujets sains ayant reçu 75 mg de clopidogrel par jour. De plus, la tolérance clinique a été bonne chez tous les patients.

Chez l'insuffisant hépatique

Après l'administration de doses répétées de 75 mg par jour de clopidogrel pendant 10 jours chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP a été similaire à celle observée chez les sujets sains. L'allongement du temps de saignement moyen a également été similaire dans les 2 groupes.

Race

La prévalence des différents allèles du CYP2C19 à l'origine d'un métabolisme intermédiaire et faible varie en fonction de la race (voir Pharmacogénétique). Les données de la littérature permettant d'évaluer les conséquences cliniques en fonction du génotype du CYP2C19 dans la population asiatique sont limitées.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les effets les plus fréquemment observés lors des essais non cliniques réalisés chez le rat et le babouin ont été des modifications hépatiques. Celles-ci se sont produites à des doses représentant une exposition au moins 25 fois supérieure à celle observée chez l'homme recevant une dose thérapeutique de 75 mg/jour et ont été la conséquence de l'effet sur les enzymes du métabolisme hépatique. Aucun effet sur les enzymes du métabolisme hépatique n'a été observé chez l'homme recevant du clopidogrel à la dose thérapeutique.

A des doses très importantes, une mauvaise tolérance gastrique du clopidogrel (gastrites, érosions gastriques et/ou vomissements) a aussi été rapportée chez le rat et le babouin.

Aucun effet cancérogène n'a été relevé lors de l'administration du clopidogrel à des souris pendant 78 semaines et à des rats pendant 104 semaines à des doses allant jusqu'à 77 mg/kg/jour (représentant au moins 25 fois l'exposition chez un être humain recevant une dose thérapeutique de 75 mg/jour).

Le clopidogrel a été testé dans des études de génotoxicité *in vitro* et *in vivo* et n'a pas montré d'activité génotoxique.

Le clopidogrel n'a exercé aucune incidence sur la fertilité des rats mâles et femelles et n'a présenté de tératogénicité ni chez le rat ni chez le lapin. Administré à des rats en période de lactation, le clopidogrel a été responsable d'un léger retard dans le développement de la progéniture. Des études de pharmacocinétique spécifique réalisées avec du clopidogrel radiomarqué ont montré que la molécule mère ou ses métabolites étaient excrétés dans le lait. En conséquence, un effet direct (légère toxicité) ou indirect (goût peu agréable) ne peut être exclu.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Incompatibilités

Sans objet.

6.2 Durée de conservation

24 mois.

6.3 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.4 Nature du conditionnement primaire

Comprimés pelliculés sous blisters PC TFE+PE+PVC/Alu

6.5. Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I