

SYNTHÈSE

clopidogrel et acide acétylsalicylique DUOPLAVIN 75 mg/75 mg, comprimé pelliculé Réévaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 15 février 2023

- Antithrombotique
- Secteurs : Ville et Hôpital

L'essentiel

Avis favorable au maintien du remboursement en prévention secondaire des événements liés à l'athérombose chez l'adulte déjà traité par le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique (pour plus de précisions cf. AMM).

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Recommandations françaises¹

En prévention secondaire, l'inhibition plaquettaire est recommandée :

- Durant l'année suivant un infarctus du myocarde : bithérapie par aspirine (75-160 mg/j) + [clopidogrel (75 mg/j) ou prasugrel (10 mg) ou ticagrelor (180 mg/j)]. L'association au prasugrel ou au ticagrelor est recommandée quand ces molécules ont été prescrites à la phase aiguë. Puis l'aspirine sera poursuivie en monothérapie au long cours.
- Après revascularisation :
 - après angioplastie au ballon +/- pose de stent nu (hors contexte d'infarctus du myocarde), bithérapie par aspirine (75-160 mg/j) + clopidogrel (75 mg/j) pendant 1 mois.
 - après angioplastie avec pose de stent actif, bithérapie par aspirine (75-160 mg/j) + clopidogrel (75 mg/j) pendant 6 à 12 mois.

Il est à noter que les recommandations françaises n'ont pas été modifiées depuis la réévaluation de DUOPLAVIN (clopidogrel / acide acétylsalicylique) en 2015.

Recommandations internationales

Les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie sont les suivantes :

¹ Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) - Haute Autorité de Santé (HAS). Recommandation de Bonne Pratique. Bon usage des agents antiplaquettaires. Recommandations. Juin 2012

→ **Recommandations en prévention secondaire après un syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST (SCA ST-)² :**

L'aspirine au long cours est recommandée (grade I-A) ;

Un inhibiteur des récepteurs P2Y12 en association à l'aspirine est recommandé pour une durée de 12 mois sauf contre-indication telle qu'un risque élevé de saignements (grade I-A) ; il est à noter que le clopidogrel n'est plus le produit de référence ;

Une durée de traitement plus courte de 3 à 6 mois par un inhibiteur de P2Y12 après la pose d'un stent actif pourra être envisagée pour les patients à haut risque hémorragique (grade IIb-A) ;

L'administration d'un inhibiteur du récepteur P2Y12 en association à l'aspirine au-delà d'un an peut être envisagée après évaluation attentive des risques ischémiques et hémorragiques du patient (grade IIb-A).

En traitement d'entretien, un « switch » (ou désescalade) de prasugrel ou de ticagrelor vers clopidogrel est possible dans l'objectif de réduire le risque hémorragique (nouvelle recommandation grade IIb-A).

→ **Recommandations en prévention secondaire après un syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST (SCA ST+)³ :**

Une bithérapie d'anti-agrégants plaquettaires associant aspirine et ticagrelor ou prasugrel (ou le clopidogrel si ces 2 molécules ne sont pas disponibles ou contre-indiquées) pour une durée de 12 mois après une intervention coronaire percutanée ; sauf contre-indications ou risque hémorragique élevé (grade IA-C) ;

Une bithérapie anti-agrégante plaquettaire associant aspirine au clopidogrel est utilisée en cas de traitement fibrinolytique (grade IA) ;

En traitement d'entretien, un « switch » (ou désescalade) de prasugrel ou de ticagrelor vers clopidogrel est possible dans l'objectif de réduire le risque hémorragique (nouvelle recommandation grade IIb-A).

Chez les patients à haut risque d'hémorragie sévère, l'arrêt de l'inhibiteur des récepteurs P2Y12 après 6 mois devrait être envisagé (grade IIa-B) ;

Une double anti-agrégation plaquettaire d'une durée de 12 mois chez les patients n'ayant pas eu d'ICP devrait être considérée à moins qu'il y ait une contre-indication telle qu'un risque hémorragique excessif (grade IIa-C) ;

Chez les patients à haut risque ischémique et ayant bien toléré la bithérapie initiale sans complication hémorragique, la poursuite au-delà de 12 mois peut être envisagée selon un grade IIb-B.

Il est à noter que cette association est utilisée dans d'autres pathologies qui ne correspondent pas à l'indication de l'AMM ; cependant des recommandations sont à l'appui de cet usage qui peut être considéré :

→ **Dans les syndromes coronariens chroniques (SSC) après angioplastie - stenting (ne correspond pas à l'indication de l'AMM)**

Selon les recommandations européennes de 2020⁴, une double anti-agrégation plaquettaire (DAPT) associant aspirine 75 mg et clopidogrel 75 mg reste recommandée (grade I-A) pour

² P Collet et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2021 ; 42 : 1289-1367

³ B Ibanez et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2018 ; 39 : 119-177

⁴ J Knuuti et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J 2020 ; 41 : 407-477

une durée de 6 mois. Elle peut être réduite à 3 mois chez les patients à haut risque hémorragique, voire 1 mois chez les patients à très haut risque hémorragique. La place de prasugrel et ticagrelor reste mal définie dans cette indication.

→ **Prévention secondaire après un accident vasculaire cérébral (AVC) ou accident ischémique transitoire (AIT) non-emboliques^{5,6} (ne correspond pas à l'indication de l'AMM)**

D'après les recommandations de bonne pratique de la HAS mises à jour en février 2015, le traitement antithrombotique recommandé après un infarctus cérébral (I-C) ou un accident ischémique transitoire d'origine non cardioembolique est l'aspirine à 75-325 mg/j (grade A) ou le clopidogrel à 75 mg/j (grade B).

L'association clopidogrel + aspirine en prévention secondaire à distance de la phase aiguë des IC n'est pas recommandée (grade A). Les recommandations HAS/ANSM de 2012 sur le bon usage des antiagrégants plaquettaires proposent comme autre option thérapeutique l'association dypiridamole + aspirine. La Commission considère que PLAVIX (clopidogrel) reste une option thérapeutique de première intention dans cette indication.

Selon les recommandations américaines de 2021⁷, une association aspirine-clopidogrel ou aspirine-ticagrelor n'est plus recommandée sur une longue durée mais reste recommandée sur une courte durée (3 mois maximum) uniquement dans des populations très spécifiques (AVC mineur, accident ischémique transitoire à haut risque ou sténose symptomatique sévère).

Place de DUOPLAVIN (clopidogrel / acide acétylsalicylique) dans la stratégie thérapeutique :

DUOPLAVIN est la seule association fixe disponible contenant de l'aspirine et du clopidogrel qui peut être proposée aux patients adultes déjà traités par le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique (AAS) pris séparément, tel que mentionné dans le RCP.

Au vu des résultats de l'étude post inscription mise en place à la demande de la Commission, et au regard des indications de l'AMM, un mésusage persiste. Cependant, des recommandations récentes soutiennent un usage dans des indications hors AMM, en particulier dans les syndromes coronariens chroniques après angioplastie - stenting.

La Commission rappelle que, quelle que soit la pathologie, la durée d'une DAPT (en association fixe ou libre) ne doit pas excéder 12 mois.

Recommandations particulières

Au vu des résultats de l'étude post-inscription demandée par la Commission, et compte tenu de la place confirmée d'une DAPT dans la stratégie thérapeutique des syndromes coronariens aigus, et les usages hors AMM documentés par des recommandations européennes, notamment le syndrome coronarien chronique après une intervention coronarienne percutanée (IPC), la Commission rappelle l'importance de la durée de traitement qui reste à ce jour non encadrée par le RCP. Toute

⁵ Recommandation de bonne pratique. Prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire : argumentaire scientifique. HAS. Juillet 2014. Mise à jour février 2015.

⁶ Recommandations pour la pratique clinique. Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs (indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation). Recommandations HAS avril 2006.

⁷ DO Kleindorfer et al. 2021 AHA/ASA Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. Stroke 2021;52:e364–e467

prescription au long cours d'une DAPT doit faire l'objet d'une réévaluation régulière de son intérêt (efficacité, qualité de vie, recherche des effets indésirables et interactions médicamenteuses). La Commission encourage donc à la promotion d'actions de bon usage larges auprès des professionnels de santé et des patients.

La Commission propose qu'une fiche de bon usage de ce médicament soit élaborée et que son impact puisse être renforcé par un travail collaboratif avec les professionnels de santé et les patients. L'objectif est de faire évoluer les pratiques, notamment :

- pour rappeler que les patients doivent être préalablement traités par l'association libre tel que mentionné dans l'AMM ;
- pour lutter contre le mésusage à nouveau constaté de ce médicament dans des indications hors AMM et non soutenues par des recommandations de haut niveau de preuve, telle que la prévention secondaire d'un AVC/AIT hors populations très spécifiques ;
- pour rappeler la nécessité de respecter les durées d'utilisation recommandées (maximum 12 mois) de ce médicament selon la pathologie du patient (cf. tableau 4 de l'avis) ;
- pour réduire leur utilisation au long cours quand elle est médicalement injustifiée, notamment chez les personnes à haut risque hémorragique.

Les données d'utilisation en France indiquent que l'association fixe aspirine et clopidogrel ferait l'objet d'une utilisation importante en ville.

L'étude réalisée sur la base de l'EGB en 2015 a confirmé les observations de 2010 : l'usage de l'association aspirine et clopidogrel ne respecte pas toujours les indications de l'AMM, notamment en cas de syndromes coronariens chroniques après angioplastie.

La Commission attire l'attention des autorités en charge de l'AMM (ANSM) et du laboratoire titulaire de l'AMM sur le fait que les durées recommandées de traitement de l'AMM actuelle ne sont pas assez précises. **L'utilisation d'une DAPT en association fixe ou libre ne doit pas excéder un an au vu du risque hémorragique.**