

## LES AUTEURS NOUS EXPLIQUENT...

Cette rubrique est destinée aux auteurs qui, ayant publié un travail original dans une revue internationale, désirent le porter à la connaissance d'un public francophone. Un résumé et une analyse commentée des auteurs sont alors proposés.

### Éradication de *Helicobacter pylori* avec une gélule contenant du sous-citrate de bismuth, du métronidazole et de la tétracycline donnée avec oméprazole *versus* trithérapie à base de clarithromycine : essai phase 3 randomisé ouvert de non infériorité

#### *Helicobacter pylori eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial*

Peter Malfertheiner, Franco Bazzoli, Jean-Charles Delchier, Krzysztof Celiński, Monique Giguère, Marc Rivière, Francis Mégraud, for the Pylera Study Group

Lancet 2011 Mar 12;377(9769):905-13.

[jean-charles.delchier@hmn.aphp.fr](mailto:jean-charles.delchier@hmn.aphp.fr)

#### ■ Summary

**Background:** *Helicobacter pylori* is associated with benign and malignant diseases of the upper gastrointestinal tract, and increasing antibiotic resistance has made alternative treatments necessary. Our aim was to assess the efficacy and safety of a new, single-capsule treatment *versus* the gold standard for *H pylori* eradication.

**Methods:** We did a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial in 39 sites in Europe, comparing the efficacy and safety of 10 days of quadruple therapy with omeprazole plus a single three-in-one capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline (quadruple therapy) *versus* 7 days of omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin (standard therapy) in adults with recorded *H pylori* infection. Patients were randomly assigned treatment according to a predetermined list independently generated by Quintiles Canada (Ville St-Laurent, QC, Canada). Our study was designed as a non-inferiority trial but was powered to detect superiority. Our primary outcome was

*H pylori* eradication, established by two negative <sup>13</sup>C urea breath tests at a minimum of 28 and 56 days after the end of treatment. Our assessment for non-inferiority was in the per-protocol population, with subsequent assessment for superiority in the intention-to-treat population (ie, all participants randomly assigned treatment). This study is registered with [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov), number [NCT00669955](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00669955).

**Findings:** 12 participants were lost to follow-up and 101 were excluded from the per-protocol analysis. In the per-protocol population (n=339), the lower bound of the CI for treatment with quadruple therapy was greater than the pre-established non-inferiority margin of -10% (95% CI 15.1—32.3; p<0.0001). In the intention-to-treat population (n=440), eradication rates were 80% (174 of 218 participants) in the quadruple therapy group *versus* 55% (123 of 222) in the standard therapy group (p<0.0001). Safety profiles for both treatments were similar; main adverse events were gastrointestinal and CNS disorders.

**Interpretation:** Quadruple therapy should be considered for first-line treatment in view of the rising prevalence of

clarithromycin-resistant *H pylori*, especially since quadruple therapy provides superior eradication with similar safety and tolerability to standard therapy.

**Funding:** Axcan Pharma Inc.

## ■ Introduction

La trithérapie classique IPP (inhibiteur de la pompe à protons), amoxicilline, clarithromycine, est de moins en moins efficace dans de nombreux pays d'Europe en raison d'une augmentation de la résistance à la clarithromycine. Il avait été d'ailleurs spécifié dans les conclusions de conférence de consensus de Maastricht 3 que cette trithérapie devait être remise en cause dans les pays où le taux de résistance à la clarithromycine était voisin de 20 % [1]. Ceci est manifestement le cas en France. Les trithérapies de substitution à base de métronidazole ou de quinolones ne donnent pas des résultats très supérieurs du fait d'un taux de résistance au métronidazole qui reste élevé, et d'un taux de résistance aux quinolones qui est en forte augmentation ces dernières années pour culminer actuellement autour de 17 % [2]. C'est dire l'intérêt de tester la quadrithérapie bismuthée qui est actuellement disponible sur le marché aux États-Unis et qui a donné, dans les études réalisées au début des années 2000, des résultats d'éradication voisins de ceux de la trithérapie classique dans ce pays [3,4].

## ■ But de l'étude

Le but de l'étude était de tester comparativement la quadrithérapie bismuthée à la trithérapie classique dans 7 pays d'Europe.

## ■ Méthode

Il s'agit donc d'un essai de non infériorité, randomisé mais ouvert, dans lequel les malades infectés par *Helicobacter pylori* de 7 pays et de 19 centres, ont été inclus.

Les critères de recrutement étaient la mise en évidence d'une infection *Helicobacter pylori* par test respiratoire et confirmation par une gastroscopie avec mise en culture des biopsies. Étaient considérés comme positifs, les patients qui avaient un test respiratoire à l'urée C13 positif et un test à l'uréase positif à la gastroscopie.

Tous les malades *Helicobacter pylori* positifs étaient incluables quelle que soit la pathologie sous-jacente, à condition qu'elle permette le déroulement normal du protocole.

Les médicaments étaient administrés de la manière suivante : pour la quadrithérapie bismuthée, administration de 3 gélules contenant chacune 140 mg de sous-citrate de bismuth, 125 mg de métronidazole et 125 mg de tétracycline au petit-déjeuner, au déjeuner, au dîner et avant le coucher, soit au total 12 gélules. Administration en plus d'une gélule d'oméprazole 20 mg au petit-déjeuner et au dîner. La durée du traitement était de 10 jours. La

trithérapie classique comportait l'administration, matin et soir, de 1 g d'amoxicilline + 500 mg de clarithromycine + 20 mg d'oméprazole. De manière à se calquer sur les recommandations officielles, la durée de traitement était de 7 jours. Un test respiratoire à l'urée C13 était réalisé au moins 28 jours avant la fin du traitement et un deuxième test devait être réalisé au moins 56 jours après la fin du traitement. Étaient déclarés traités de leur infection *Helicobacter pylori* les patients ayant les deux tests négatifs.

## ■ Résultats

Deux cent quatre (204) malades étaient randomisés dans le bras quadrithérapie *versus* 195 dans le bras trithérapie standard. Les résultats étaient clairement en faveur de la quadrithérapie bismuthée et faisaient changer le mode d'analyse d'une analyse de non infériorité à une analyse de supériorité. Lorsque l'on s'en tenait aux critères préalablement définis d'éradication, c'est-à-dire deux tests respiratoires effectivement réalisés et négatifs, et que l'on considérait les patients n'ayant eu qu'un seul test respiratoire réalisé comme des échecs, l'analyse en intention de traiter donnait 80 % d'éradication dans le groupe quadrithérapie *versus* 55 % dans le groupe trithérapie classique. Lorsque l'on considérait, dans une analyse post-hoc, les malades comme efficacement traités même lorsqu'ils n'avaient eu qu'un seul test respiratoire réalisé mais qu'il était négatif, les résultats en intention de traiter étaient de 92 % *versus* 69 %. La différence était hautement significative ( $p < 0,0001$ ). L'étude des résistances à la clarithromycine et au métronidazole pouvait être réalisée chez 145 et 131 des malades qui recevaient respectivement la quadrithérapie ou la thérapie standard. Les taux de résistance étaient semblables dans les deux groupes. En revanche, l'impact des résistances sur les résultats du traitement était très différent. La résistance au métronidazole était observée chez 30 % des malades. La résistance à la clarithromycine était observée chez 20 % des malades. La résistance au métronidazole ne modifiait pas les résultats, ni de la quadrithérapie, ni de la thérapie standard. Ceux-ci étaient de 91 % *versus* 95 % et de 68 % *versus* 71 %. La résistance à la clarithromycine n'avait pas d'impact sur le résultat de la quadrithérapie standard (91 % *versus* 95 %). En revanche, elle diminuait de façon très importante le taux de succès de la trithérapie standard (8 % *versus* 85 %). L'étude des effets indésirables montrait un taux d'observation d'au moins un effet indésirable proche de 50 % dans les deux groupes de traitement. Il n'y avait pas de différence d'effets secondaires selon les groupes de traitement, notamment pas d'effet secondaire de type neurologique observé avec la quadrithérapie bismuthée.

## ■ Discussion

Cette étude multicentrique est la première étude randomisée contrôlée menée en Europe comparant la quadrithérapie bismuthée avec la gélule triple et la trithérapie classique IPP,

amoxicilline, clarithromycine pour 7 jours en première ligne de traitement. Cette étude montre, sans ambiguïté, des résultats d'éradication de l'infection *Helicobacter* très supérieurs avec la quadrithérapie bismuthée. Ils confirment par ailleurs que les résultats obtenus avec la trithérapie classique en Europe actuellement sont insuffisants pour garder cette trithérapie comme une trithérapie de référence. La raison de l'inefficacité de cette trithérapie est très clairement la résistance à la clarithromycine. Les résultats de la quadrithérapie bismuthée ne semblent, en revanche, pas affectés ni par la résistance à la clarithromycine (ce qui est logique), ni par la résistance au métronidazole. La quadrithérapie bismuthée ne semble pas, dans cette étude, entraîner un taux d'effets indésirables supérieur à celui de la trithérapie classique. Les effets indésirables observés sont du type de ceux que l'on peut attendre en cas d'utilisation d'une bi-antibiothérapie.

## ■ Conclusion

Cette étude montre donc que la quadrithérapie bismuthée utilisant la gélule triple se pose en alternative à la trithérapie classique dans le traitement de première ligne de l'infection *Helicobacter pylori*. La trithérapie classique doit clairement être abandonnée, notamment dans les pays comme la France où le taux de résistance à la clarithromycine est au moins égal à 20 % [2]. La place de la quadrithérapie bismuthée par rapport au traitement séquentiel qui permet également de surpasser les problèmes de résistance liés à la clarithromycine, reste à préciser par des études ultérieures. La tolérance de la quadrithérapie dans la population

européenne et en particulier française reste à confirmer. Cependant, sur la base des études réalisées et de la pharmacovigilance des pays où le médicament est commercialisé, en particulier les États-Unis depuis 2007, le profil de tolérance est favorable. Les autorités réglementaires françaises et européennes devraient se prononcer prochainement sur la possibilité de mise sur le marché de la quadrithérapie bismuthée.

## ■ Références

1. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection - The Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007.
2. Raymond J, Lamarque D, Kalach N, Chaussade S, Burucoa C. High level of antimicrobial resistance in French *Helicobacter pylori* isolates. *Helicobacter* 2010;15(1):21-7.
3. Laine L, Hunt R, El-Zimaity H, Nguyen B, Osato M, Spenard J. Bismuth-based quadruple therapy using a single capsule of bismuth biskalcitrate, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer patients: a prospective, randomized, multicenter, North American trial. *Am J Gastroenterol* 2003;98(3):562-7.
4. O'Morain C, Borody T, Farley A, De Boer WA, Dallaire C, Schuman R, et al. Efficacy and safety of single-triple capsules of bismuth biskalcitrate, metronidazole and tetracycline, given with omeprazole, for the eradication of *Helicobacter pylori*: an international multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17(3):415-20.