

La quadrithérapie bismuthée est supérieure au traitement séquentiel pour l'éradication de *Helicobacter pylori* : résultats d'une étude comparative en routine

Bismuth-Containing Quadruple Therapy is Superior to Sequential Treatment for the Eradication of *Helicobacter Pylori*: Results of a Comparative Study in Daily Practice

H. Lamouliatte · F. Zerbib · G. Fotsing · E. Chabrun · F. Mégraud · R. Cayla · S. Cazorla · P. Talbi

Reçu le 23 septembre 2015 ; accepté le 28 septembre 2015
© Lavoisier SAS 2015

Résumé Objectifs : L'objectif de l'étude est de comparer, en pratique quotidienne, le traitement séquentiel standard (inhibiteur de la pompe à protons [IPP] + amoxicilline puis clarithromycine-métronidazole) à la quadrithérapie bismuthée (oméprazole + bismuth-tétracycline-métronidazole) dans une population non sélectionnée atteinte d'infection à *Helicobacter pylori*.

Patients et méthodes : Trente-sept patients recevant le traitement séquentiel ont été comparés à 43 patients recevant la quadrithérapie bismuthée. L'objectif principal était le taux d'éradication de *H. pylori*. Les objectifs secondaires étaient d'analyser le niveau de résistance aux antibiotiques et les effets secondaires du traitement.

Résultats : En intention de traiter, les taux d'éradication obtenus avec la quadrithérapie bismuthée et le traitement séquentiel sont respectivement de 86 % et 67,6 % ($p=0,048$), et de 90,2 % et 71,4 % en analyse per protocole ($p=0,035$). Avec le traitement séquentiel, les échecs thérapeutiques sont liés dans 66,7 % des cas à une résistance à la clarithromycine et/ou au métronidazole et, avec la quadrithérapie bismuthée, dans

75 % des cas à une résistance au métronidazole. Aucun effet secondaire lié à l'utilisation du bismuth n'est survenu.

Conclusions : Dans cette étude française réalisée en routine, la quadrithérapie bismuthée s'avère significativement supérieure au traitement séquentiel. Ces résultats en font le traitement de première intention des infections à *H. pylori*.

Mots clés *Helicobacter pylori* · Quadrithérapie bismuthée · Traitement séquentiel

Abstract Purpose: The purpose of the study was to compare, in routine practice, the standard sequential treatment (proton pump inhibitor [PPI] + amoxicillin followed by clarithromycin-metronidazole) to a bismuth-containing quadruple therapy (omeprazole + bismuth-tetracycline-metronidazole) in non-selected patients suffering from an infection due to *H. pylori*.

Patients and methods: Thirty-seven patients receiving the sequential treatment were compared to 43 patients receiving the quadruple therapy. The primary objective was the eradication rates of *H. pylori*. The secondary objectives were to analyze the resistance to antibiotics and the occurrence of adverse events.

Results: In the intent-to-treat analysis, the obtained eradication rates with quadruple therapy and sequential treatment were respectively of 86% and 67.6% ($p=0.048$), and of 90.2% and 71.4% in the per-protocol analysis ($p=0.035$). With the sequential treatment, the treatment failures were related to a resistance to clarithromycin and/or metronidazole in 66.7% of cases, and, with the quadruple therapy, in 75% of cases to a resistance to metronidazole. No adverse events were related to the use of bismuth.

Conclusions: In this French study that was performed in routine practice, the bismuth-containing quadruple therapy showed a statistically significant superiority compared to the sequential treatment. These results lead to consider the

H. Lamouliatte (✉) · F. Zerbib · G. Fotsing · E. Chabrun
Service d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive,
centre hospitalier universitaire Saint-André, 1 rue Jean Burguet,
F-33075 Bordeaux
e-mail : herve.lamouliatte@chu-bordeaux.fr

F. Mégraud
Centre national de référence des Campylobacters
et Helicobacters, laboratoire de bactériologie,
université de Bordeaux 2, Bordeaux

R. Cayla
Cabinet de gastroentérologie, Biarritz

S. Cazorla · P. Talbi
Service d'hépatogastroentérologie, hôpital Bagatelle, Talence

bismuth-containing quadruple therapy as the first-intent treatment of infections due to *H. pylori*.

Keywords *Helicobacter pylori* · Bismuth-containing quadruple therapy · Sequential treatment

Introduction

Helicobacter pylori (*H. pylori*) est une bactérie retrouvée dans l'estomac d'environ la moitié de la population mondiale [1]. C'est au cours des années 1980 que le rôle de *H. pylori* dans la survenue des gastrites chroniques et des ulcères gastroduodénaux a été démontré [2]. Les modalités de transmission ne sont pas totalement élucidées mais les pistes privilégiées sont une transmission de type orofécale amplifiée dans la sphère familiale si celle-ci est nombreuse dans une faible surface avec des conditions d'hygiène déficiente [3]. Même si la très grande majorité des personnes infectées sont asymptomatiques, la colonisation de l'estomac par *H. pylori* est la cause de 80 % des ulcères gastriques, de 90 % des ulcères duodénaux, ainsi que la cause principale de gastrites [2,3]. Par ailleurs, *H. pylori* est un carcinogène à l'origine de cancer de l'estomac [4]. Cependant, la très grande majorité des infections à *H. pylori* ne conduira pas à un cancer de l'estomac : on estime à 1 % l'évolution d'une infection vers un cancer gastrique [3,4].

Le traitement des infections gastriques à *H. pylori* est basé sur une antibiothérapie associée à un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) réduisant l'acidité gastrique et permettant, ainsi, une élévation de la concentration des antibiotiques dans les sucs gastriques [5]. Le traitement habituellement recommandé est une trithérapie séquentielle comportant deux antibiotiques (clarithromycine plus métronidazole ou amoxicilline) associé à un IPP [5-7]. Toutefois, la résistance aux antibiotiques, particulièrement à la clarithromycine, est devenue une cause majeure d'échec de ce schéma thérapeutique [7,8]. Les taux d'éradication d'*H. pylori* se situent à environ 70 % avec la trithérapie [5,6]. Le niveau de résistance à la clarithromycine a atteint un niveau supérieur à 20 % dans la plupart des pays européens, pouvant atteindre 30 % chez les enfants [6,8]. C'est pourquoi la 4^e conférence de consensus de Maastricht et l'*American College of Gastroenterology* recommande une quadrithérapie contenant du bismuth associé à deux antibiotiques non macrolides (tels que tétracycline et métronidazole) et à un IPP tel qu'oméprazole en cas de résistance à la clarithromycine [6,7].

Une combinaison sous-citrate de bismuth, chlorhydrate de tétracycline, métronidazole (Pylera[®], Aptalis Pharma) sous forme de gélules a été développée. Cette association a été commercialisée aux États-Unis en mai 2007 et a reçu l'autorisation de mise sur le marché en France en avril 2013. Des

préoccupations soulevées par l'utilisation de sels de bismuth en France dans les années 1970 avec des risques d'atteintes neurologiques, dont des encéphalopathies, ont été particulièrement prises en compte pour mettre en place un plan de gestion des risques. Cependant, il est à noter que les données de sécurité provenant des États-Unis sont rassurantes et qu'il existe des différences essentielles entre les sels de bismuth utilisés il y a une quarantaine d'années et la formulation actuelle. En effet, le sous-citrate de bismuth potassique est différent du sel incriminé dans les encéphalopathies observées dans les années 1970, à savoir des sels insolubles ; la quantité totale de sel de bismuth administrée est 1 680 mg/j vs 5 à 20 g/j pour les anciens sels de bismuth ; la durée de traitement est de dix jours vs 4 semaines à 30 ans auparavant.

L'objectif de l'étude était de comparer, en pratique quotidienne, le traitement séquentiel standard à la quadrithérapie bismuthée pour l'éradication de *H. pylori* dans une population non sélectionnée.

Patients et méthodes

Critères d'inclusion

Les patients inclus dans cette étude présentaient une infection gastrique à *H. pylori* prouvée par examen histologique et, si possible, par culture sur biopsies gastriques ou, plus rarement, par test respiratoire à l'urée (TRU). Sur le plan clinique, les patients avaient un ulcère gastroduodéal, une dyspepsie non ulcéreuse et/ou un antécédent familial de cancer gastrique.

La population étudiée n'était pas sélectionnée. Les patients ont été inclus consécutivement dès qu'ils remplissaient les critères d'inclusion.

Traitement

Dans le groupe traitement séquentiel standard, les patients ont reçu un IPP pendant dix jours (double dose) associé pendant les cinq premiers jours à l'amoxicilline (1 gramme, matin et soir), puis les cinq jours suivants à la clarithromycine (500 mg, matin et soir) et au métronidazole (50 mg, matin et soir).

Dans le groupe quadrithérapie bismuthée, les patients ont reçu pendant dix jours de l'oméprazole (double dose) associé à une combinaison sous-citrate de bismuth 140 mg, chlorhydrate de tétracycline 125 mg, métronidazole 125 mg, trois gélules, quatre fois/jour.

Évaluation de la résistance et de l'efficacité

L'étude de la sensibilité aux antibiotiques a été réalisée par la méthode de diffusion en milieu solide utilisant des disques d'antibiotiques.

Le contrôle de l'éradication de *H. pylori* était réalisé par TRU au moins six semaines après la fin du traitement ou par endoscopie et biopsies gastriques pour examens histologique et bactériologique en cas d'ulcère gastrique. Un deuxième TRU de contrôle était programmé trois à six mois plus tard.

Méthodologie de l'étude et analyse des données

L'étude comparait des patients recevant soit le traitement séquentiel standard, soit la quadrithérapie bismuthée. L'objectif principal de l'étude était d'analyser le taux d'éradication de *H. pylori*. Les objectifs secondaires étaient d'analyser le niveau de résistance aux antibiotiques et les effets indésirables des deux traitements.

Les variables ont été comparées en utilisant le test du Chi-2 ; les différences étaient considérées comme statistiquement significatives pour une valeur du p inférieure ou égale à 0,05.

Résultats

Population étudiée

L'inclusion des patients s'est déroulée entre mars 2013 et juillet 2014. Quatre-vingt patients ont été inclus : 37 ont reçu le traitement séquentiel et 43 ont reçu la quadrithérapie bismuthée. Les deux groupes étaient comparables en termes d'âge, de sexe et de pathologie traitée.

Éradication de *Helicobacter pylori*

Les taux d'éradication de *H. pylori* (EHP) sont présentés dans le Tableau 1. Deux patients de chaque groupe ont été exclus de l'analyse per-protocole pour violation du protocole. Les taux d'EHP pour les patients traités par quadrithérapie bismuthée sont de 86 % en intention de traiter et de 90,2 % en analyse per protocole vs 67,6 % et 71,4 %, respectivement, pour les patients ayant reçu le traitement séquentiel. L'analyse comparative montre que la quadrithérapie bismuthée permet d'obtenir des taux significativement supérieurs au traitement séquentiel quelle que soit la population analysée (Tableau 1).

| Tableau 1 Taux d'éradication d' <i>Helicobacter pylori</i> en fonction du traitement. | | | |
|---|----------------|------------|-------|
| | Quadrithérapie | Séquentiel | p |
| Intention de traiter, n | 43 | 37 | |
| Éradication, n (%) | 37 (86,0) | 25 (67,6) | 0,048 |
| Per protocole, n | 41 | 35 | |
| Éradication, n (%) | 37 (90,2) | 25 (71,4) | 0,035 |

Résistance aux antibiotiques

Douze patients ayant reçu le traitement séquentiel étaient en échec thérapeutique ; chez les neuf patients ayant eu un antibiogramme, 6 (66,7 %) étaient porteurs d'une souche résistante à la clarithromycine et/ou au métronidazole. Sur les six patients en échec thérapeutique ayant reçu la quadrithérapie bismuthée, quatre ont eu un antibiogramme montrant que trois patients sur quatre (75 %) étaient porteurs d'une souche résistante au métronidazole avant traitement.

Effets secondaires

Des effets secondaires mineurs (nausées, vertiges, coloration des selles, douleurs abdominales) sont survenus chez 14 patients (32,6 %) du groupe « quadrithérapie bismuthée », et chez 13 patients (35,1 %) du groupe « traitement séquentiel ». Il n'y a pas de différence significative dans la survenue d'effets secondaires entre les deux traitements ($p=0,79$). Un seul arrêt prématuré du traitement est survenu pour effets indésirables dans le groupe « quadrithérapie bismuthée » (2,3 %).

Discussion

La trithérapie comportant un IPP, de la clarithromycine et de l'amoxicilline ou du métronidazole est devenue un traitement de référence international à l'issue de la première conférence de Maastricht sur le traitement des infections à *H. pylori* [9]. Les données les plus récentes ont montré une perte d'efficacité de ces associations pour lesquelles les taux d'éradication actuels atteignent difficilement les 70 % par rapport aux plus de 80 % obtenus initialement [10]. Plusieurs éléments peuvent expliquer cette diminution d'efficacité : une mauvaise observance toujours difficile à évaluer, une acidité gastrique élevée, une charge bactérienne importante, le type de souche, et surtout l'augmentation de la résistance de *H. pylori* à la clarithromycine. Le taux de résistance à la clarithromycine en Europe est passé de 9 % en 1998 à 17,6 % en 2008 [11,12]. Cette résistance a augmenté dans la plupart des pays européens atteignant des taux supérieurs à 20 % en Europe Centrale, en Europe de l'Ouest et en Europe du Sud, contrairement à l'Europe du Nord où les taux sont inférieurs à 10 % [13]. Une étude multicentrique française réalisée en 2014-2015 montre un taux de résistance de 22 % correspondant à une certaine stabilité, tout comme les taux de résistance au métronidazole de 45,7 % et ceux à la lévofloxacine de 15,5 % (14).

Dans la mesure où aucune nouvelle molécule n'a été développée dans cette indication, les études les plus récentes ont été réalisées en combinant des antibiotiques déjà existants. Dans ce cadre, la quadrithérapie non bismuthée

(trois molécules à action anti-*H. pylori* administrées simultanément et associés à un IPP) a été évaluée, montrant que cette approche représentait une alternative intéressante et moins complexe que le traitement séquentiel [15,16]. Enfin, la quadrithérapie bismuthée a été remise au goût du jour grâce à une nouvelle forme galénique intégrant dans une même gélule sel de bismuth, tétracycline et métronidazole [17-19].

Dans notre étude, les taux d'éradication de *H. pylori* par la quadrithérapie bismuthée sont d'environ 90 % et proches de ceux décrits dans la littérature qui vont de 80 à 93 % [16-18]. Une étude française évaluant le taux de réussite de la quadrithérapie bismuthée en pratique quotidienne dans une cohorte de 70 patients avait également montré des taux d'EHP de 85,7 % en intention de traiter et de 89,6 % per protocole, confirmant ainsi l'ensemble des données disponibles [20].

D'autre part, les taux d'EHP obtenus avec le traitement séquentiel correspondent au niveau de résistance actuellement décrit avec la clarithromycine, à savoir de l'ordre de 70 % [10-12]. En effet, il est difficile d'obtenir une EHP sur une souche résistante à la clarithromycine en utilisant une association comportant cet antibiotique. Dans ces conditions, le taux de succès est réduit à 10 % ou moins. En France, les taux de résistance à la clarithromycine de 22 % signifient qu'une association en comportant fait prendre le risque d'un taux d'échec de 20 %, ceci sans tenir compte des échecs liés aux autres antibiotiques, comme le métronidazole, ni à une mauvaise observance. En l'absence d'étude comparative française entre quadrithérapie bismuthée et traitement séquentiel, il est difficile de s'appuyer sur les résultats d'études internationales où les taux d'EHP sont souvent plus élevés. En effet, les taux d'EHP sont souvent supérieurs à 95 % pour les deux approches thérapeutiques, pouvant atteindre 99 % pour la quadrithérapie bismuthée [21]. Ceci ne correspond pas à la situation française.

Ces résultats obtenus en pratique quotidienne chez des patients non sélectionnés confirment l'efficacité de la quadrithérapie bismuthée. Cette efficacité supérieure peut s'expliquer par la concomitance des traitements évitant de recevoir une bithérapie puis une trithérapie sur cinq jours pouvant ainsi améliorer la couverture antibiotique, et par le remplacement de la clarithromycine par une tétracycline pour laquelle aucune résistance n'a encore été décrite.

Concernant la résistance au métronidazole, il avait été décrit précédemment qu'elle n'avait que peu d'impact sur la sensibilité à la quadrithérapie bismuthée puisque le taux d'éradication en intention de traiter était de 95 % pour les souches sensibles au métronidazole et de 93 % pour les souches résistantes [19]. Dans notre étude, il apparaît que la plupart des échecs de la quadrithérapie bismuthée sont retrouvés chez les patients présentant une résistance au métronidazole. Une étude plus large du taux d'EHP par la quadrithérapie bismuthée des souches résistantes au métronidazole est donc

souhaitable puisque le taux d'EHP des souches sensibles tend vers 100 %.

En termes de tolérance, les données présentées dans cette étude, celles de la littérature [17-19], et celles de la pharmacovigilance nord-américaine sont toutes en faveur d'une bonne tolérance du bismuth puisqu'aucune atteinte du système nerveux central n'a été retrouvée. Les principaux effets secondaires sont liés à l'antibiothérapie avec des troubles gastro-intestinaux, les incidences étant similaires pour les deux modalités thérapeutiques.

Concernant l'observance au traitement, si le traitement séquentiel est plus complexe que la quadrithérapie bismuthée, cette dernière présente cependant l'inconvénient du nombre de 120 gélules à avaler en dix jours, sans compter l'oméprazole.

Les recommandations actuelles préconisent d'utiliser le traitement séquentiel en première ligne puis la quadrithérapie bismuthée en deuxième ligne dans les zones où la sensibilité à la clarithromycine est conservée, c'est-à-dire moins de 10 % de résistance. Dans les zones où la sensibilité à la clarithromycine est inconstante (10 à 50 % de résistance) ou mauvaise (> 50 % de résistance), la quadrithérapie bismuthée doit être considérée dès la première ligne de traitement. À l'exception de l'Europe du Nord, les pays européens, dont la France, rentrent dans la catégorie des zones à sensibilité inconstante avec des taux de l'ordre de 20 % de résistance [11-14].

De ce fait, en France, le traitement de première intention des infections à *H. pylori* devient la quadrithérapie bismuthée qui, dans notre étude, confirme sa supériorité sur le traitement séquentiel. Les échecs seront le plus souvent liés à une résistance de la souche au métronidazole. Les résultats décevants du traitement séquentiel incitent à ne pas choisir cette approche en deuxième ligne, d'autant qu'elle comporte du métronidazole. En cas d'échec à la quadrithérapie bismuthée, une trithérapie à base de quinolones est recommandée, sachant que le taux de résistance doit être pris en considération. Dans la dernière étude multicentrique française, ce taux est stable à environ 15 % ce qui permet d'espérer un taux d'EHP de 80 à 85 % avec une trithérapie de dix jours par IPP-amoxicilline-quinolone [14]. Le choix des lignes ultérieures reposera si possible sur les résultats d'un antibiogramme sur la souche de *H. pylori* isolée sinon sur l'utilisation d'antibiotiques a priori efficaces, par exemple l'amoxicilline et la rifabutine dont le taux de résistance est bas, inférieur à 1 % [14].

Remerciements Nous remercions Isabelle Chapelle-Marcillac pour sa contribution dans l'élaboration du manuscrit.

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Messages clés

Messages connus

L'antibiothérapie associée à un IPP est la base du traitement des infections gastriques à *H. pylori*.

Le traitement séquentiel contenant de la clarithromycine était le traitement de référence de ces infections.

Les résistances à la clarithromycine sont en constante augmentation en Europe.

Nouveaux messages

Le taux d'éradication de *H. pylori* avec la quadrithérapie bismuthée est de l'ordre de 90 %, comparé à environ 70 % avec le traitement séquentiel.

La quadrithérapie bismuthée sans clarithromycine représente une nouvelle option pour le traitement de 1^{ère} ligne des infections à *H. pylori*.

La tolérance au bismuth est bonne.

Références

- Brown LM. *Helicobacter pylori*: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev* 2000;22:283–97.
- Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984;1:1311–5.
- Khalifa MM, Sharaf RR, Aziz RK. *Helicobacter pylori*: a poor man's gut pathogen? *Gut Pathog* 2010;2:2–12.
- The EUROGAST Study Group. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Lancet* 1993;341:1359–62.
- Vakil N, Vaira D. Treatment for *H. pylori* infection: new challenges with antimicrobial resistance. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:383–8.
- Malferteiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012;61:646–64.
- Chey WD, Wong BC; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1808–25.
- Mégraud F. Current recommendations for *Helicobacter pylori* therapies in a world of evolving resistance. *Gut Microbes* 2013; 4:541–8.
- Malferteiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current European concepts in the management of *helicobacter pylori* infection: the Maastricht consensus report. The European *helicobacter pylori* study group (EHPSG). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:1–2.
- Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut* 2010;59:1143–53.
- Glupczynski Y, Megraud F, Lopez-Brea M, et al. European multicentre survey of in vitro antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:820–3.
- Megraud F, Coenen S, Versporten A, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut* 2013;62:34–42.
- Megraud F. *Helicobacter pylori* and antibiotic resistance. *Gut* 2007;56:1502.
- Mégraud F. Étude multicentrique de la résistance aux antibiotiques des souches de *H. pylori* en 2015 (Communication personnelle).
- Essa AS, Kramer JR, Graham DY, Treiber G. Meta-analysis: four-drug, three-antibiotic, non-bismuth-containing “concomitant therapy” versus triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2009;14:109–18.
- Gisbert JP, Calvet X. Review article: non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:604–17.
- Laine L, Hunt R, El-Zimaity H, et al. 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;98:562–7.
- Malferteiner P, Bazzoli F, Delchier JC, et al. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomized, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:905–13.
- O'Morain C, Borody T, Farley A, 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;17:415–20.
- Lamouliatte H, Zerbib F, Fotsing G, et al. Le traitement anti *Helicobacter pylori* par la quadrithérapie bismuthée en routine : le début d'une nouvelle ère. Résultats d'une étude prospective multicentrique. Journées Francophones d'Hépatogastroentérologie et d'Oncologie Digestive, Paris, 19-22 mars 2015:P339.
- Liu KS, Hung IF, Seto WK, et al. Ten day sequential versus 10 day modified bismuth quadruple therapy as empirical first-line and second-line treatment for *Helicobacter pylori* in Chinese patients: an open label, randomized, crossover trial. *Gut* 2014; 63:1410–5.