

Etude pharmacocinétique et de sécurité du Pylera® en pratique courante en France : ETUDE SAPHARY

P. Blin¹, B. Lelièvre², M. Rouyer¹, F. Zerbib³, B. Diquet², F. Mégraud³, F. Tison³, E. Guiard¹, E. Bignon¹, V. Barbet¹, R. Lassalle¹, C. Droz-Perroteau¹, N. Moore^{1,4}

¹Bordeaux PharmacoEpi, INSERM CIC1401, Université de Bordeaux, Bordeaux, France – ²CHU d'Angers, Angers, France – ³CHU de Bordeaux, Bordeaux, France – ⁴INSERM U1219, Bordeaux, France

Contexte

- **Pylera®** : triple association bismuth, métronidazole et tétracycline, indiqué en association à l'oméprazole dans l'éradication de *Helicobacter Pylori* (*H. pylori*) et la prévention des récurrences d'ulcères gastro-duodénaux chez les patients ayant un ulcère actif ou un antécédent d'ulcère associé à *H. pylori*.
- **AMM** le 10 avril 2013.
- Le **bismuth (Bi) a été retiré du marché** en France en 1975 pour un **risque d'encéphalopathie**.
- Compte-tenu de ce potentiel risque d'encéphalopathies bismuthiques, lors de l'AMM du Pylera®, l'Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de Santé (ANSM) a demandé la mise en place d'études de sécurité post-marketing sur trois ans incluant une **étude pharmacocinétique du bismuth chez des patients traités par Pylera® en vie réelle**.

Objectifs

- **Objectif principal** : Vérifier l'absence d'accumulation de bismuth chez les patients traités par Pylera® en vie réelle.
- **Objectifs secondaires** : Evaluer le profil de tolérance des patients traités par Pylera® et l'efficacité du traitement en vie réelle.

Liens d'intérêts

Etude réalisée par la Plateforme Bordeaux PharmacoEpi à la demande des Autorités de Santé, avec un financement inconditionnel des laboratoires successifs Axcan, Forest, Actavis, Aptalis, Allergan, et supervisée par un comité scientifique constitué d'experts indépendants.

Méthode

- **Schéma de l'étude** : Cohorte observationnelle à faible intervention avec 200 patients attendus traités en pratique courante par Pylera® pour une infection à *H. pylori*.
 - ✓ Patients inclus et suivis par des gastro-entérologues (GE) et des médecins généralistes (MG).
 - ✓ Signature d'un consentement éclairé.
 - ✓ 3 visites : inclusion (Jour 0), fin de traitement (Jour 10), fin d'étude (Jour 28 après l'arrêt du traitement).
 - ✓ 2 prélèvements sanguins : avant la première prise de Pylera® et 24h après la dernière prise (Jour 11).
 - ✓ Dosages centralisés au CHU d'Angers.
 - ✓ Seuil de toxicité du bismuth fixé à 50 µg/L de bismuth dans le sang total ; 3^{ème} prélèvement en cas de 2^{ème} dosage [Bi] > 50 µg/L.
 - ✓ Population d'étude : ensemble des patients inclus analysables ayant consommé du Pylera®.
 - ✓ Population Per Protocole : ensemble des patients de la population d'étude ayant réalisé les deux prélèvements sanguins pour le dosage du bismuth.

Résultats

Population étudiée

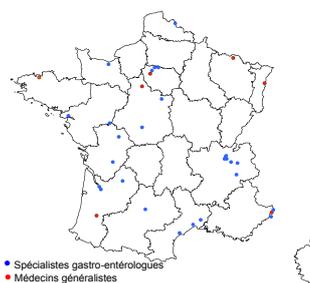
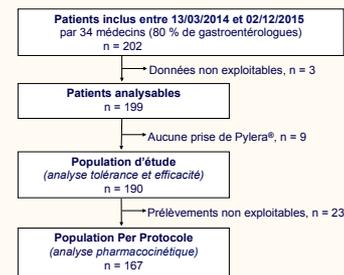


Figure 2 : Identification de la population d'étude

Figure 3 : Répartition des médecins participants

Caractéristiques des patients et conditions d'utilisation du Pylera®

- ✓ Les deux populations (population d'étude et Per Protocole) présenteraient des caractéristiques et des conditions d'utilisation du Pylera® identiques.

Tableau 1. Caractéristiques des patients et durée du traitement par Pylera®

	Population d'étude n = 190	Population Per Protocole n = 167
Homme, n (%)	88 (46,3)	73 (43,7)
Age moyen, ans (± écart-type)	53,4 (14,3)	54,2 (14,1)
Traitements antérieurs prescrits pour éradication de <i>H. pylori</i> , n (%)	44 (23,2)	40 (24,0)
≥ un IPP prescrit ou en cours à l'inclusion, n (%)	190 (100,0)	167 (100,0)
IPP prescrit ou en cours à l'inclusion*, n (%)		
Oméprazole	132 (69,5)	117 (70,1)
Esomeprazole	34 (17,9)	29 (17,4)
Pantoprazole	13 (6,8)	10 (6,0)
Lansoprazole	6 (3,2)	6 (3,6)
Rabéprazole	6 (3,2)	6 (3,6)
Durée du traitement Pylera® (en jours)		
< 10	8 (4,2)	2 (1,2)
10	161 (84,7)	146 (87,4)
> 10	21 (11,1)	19 (11,4)

* parmi les patients ayant un IPP (Inhibiteur de la Pompe à Proton) prescrit ou en cours à l'inclusion

Concentration de bismuth [Bi] sang total

- ✓ 2 patients (1,2 %) ont eu une concentration de bismuth dans le sang total supérieure à 50 µg/L. Leurs caractéristiques sont présentées dans le Tableau 3.

Tableau 2. Concentrations de bismuth dans le sang total avant et après traitement par Pylera®

	Population Per Protocole n = 167	
	Avant traitement	Après traitement
[Bi] sang total en µg/L en classes, n (%)		
Données manquantes	1 (0,6)	3 (1,8)
[Bi] sang total < 1,2 µg/L	166 (99,4)	2 (1,2)
[Bi] sang total [1,2 µg/L ; 50,0 µg/L]		160 (95,8)
[Bi] sang total > 50,0 µg/L		2 (1,2)
[Bi] sang total en µg/L		
Efficatif (manquants)		163 (4)
Médiane		15,4
[p25% - p75%]		[11,2;21,7]
[Min - Max]		[0,0;56,0]
[IC 95 %]		[15,6;18,3]

Caractéristiques des patients avec concentration en bismuth > 50 µg/L

- ✓ Un des deux patients a présenté un événement neurologique (trouble de la mémoire), considéré comme non sérieux par le médecin.

Tableau 3. Caractéristiques des patients avec [Bi] sang total > à 50 µg/L

	Patient 1	Patient 2
Données cliniques		
Sexe	Masculin	Féminin
Age en année	82	83
Poids en kg	62	45
Indice de masse corporelle en kg/m ²	< 25	< 25
Traitements antérieurs pour éradication de <i>H. pylori</i>	aucun	1 ligne
Événements indésirables neurologiques durant la période d'étude	aucun	Troubles de la mémoire*
Données pharmacocinétiques		
[Bi] sang total après prise de Pylera® (2 ^{ème} prélèvement sanguin) en µg/L	50,9	56,0
[Bi] sang total au 3 ^{ème} prélèvement sanguin en µg/L	37,7	25,9
Temps estimé pour revenir [Bi] sang total < 50 µg/L en heures	9,9	50,0
Délai en heures entre 2 ^{ème} et 3 ^{ème} prélèvement sanguin	167,0	340,0

* du 2^{ème} au 10^{ème} jour de prise de Pylera®

Tolérance au Pylera® et réponse thérapeutique

- ✓ 20 % des patients ont présenté un événement indésirable (EI) neurologique dont 95 % liés au Pylera®, et 24,7 % un EI non neurologique dont 88 % liés au Pylera®, tous non graves (Tableau 4).

Tableau 4. Survenue des EI durant la période d'étude

	Population d'étude n = 190
EI neurologiques, n (%)	38 (20,0)
Natures des EI neurologiques (fréquence > 2 %), n (%)	
Céphalées	11 (5,8)
Troubles du sommeil	7 (3,7)
Dysgueusie	5 (2,6)
EI non neurologiques, n (%)	47 (24,7)
Natures des EI non neurologiques (fréquence > 2 %), n (%)	
Troubles de la fonction digestive	33 (17,4)
Asthénie	13 (6,8)
Infection et infestation	4 (2,1)

- ✓ L'éradication de *H. pylori* a été confirmée pour 71 % des patients (Tableau 5).

Tableau 5. Réponse au traitement par Pylera®

	Population d'étude n = 190
Test diagnostic positif à <i>H. pylori</i> avant traitement par Pylera®, n (%)	
Non fait	5 (2,6)
Oui	185 (97,4)
Eradication de <i>H. pylori</i>	
Indéterminée*	46 (24,2)
Non	10 (5,3)
Oui	134 (70,5)
[IC 95 %]	[64,0 ; 77,0]

* indéterminée : si aucun test réalisé (ou tests réalisés mais résultats des tests non disponibles) ; ou tous tests réalisés moins de 28 jours après la fin du traitement par Pylera® ; ou seulement test de sérologie positif en fin d'étude

Conclusion

- **Accumulation de bismuth > 50 µg/L** : environ 1 % des patients, sans effet neurologique grave ni symptôme d'encéphalopathie,
- **Tolérance** : profil en pratique courante similaire au RCP
 - ✓ 20 % des patients avec EI neurologiques non graves
 - ✓ 24,7 % des patients avec EI non-neurologiques non graves, principalement digestifs
- **« Efficacité » en vie réelle** : taux d'éradication de *H. pylori* d'au moins 71 %, similaire à celui de la littérature.