



Programme des produits thérapeutiques  
Holland Cross, Tour "B"  
2ième étage, 1600, rue Scott  
Indice de l'adresse 3102D1  
OTTAWA (Ontario)  
K1A 1B6

99-020710

Voir la liste des destinataires ci-jointe

Je tiens à vous remercier pour le temps et l'attention consacrés à examiner l'ébauche du document « Facteurs à considérer au moment d'examiner des régimes thérapeutiques visant à éradiquer *Helicobacter pylori* dans les maladies gastro-intestinales ». Les commentaires reçus ont été considérés et leur analyse peut être disponible sur demande. Veuillez aussi prendre note du fait que le titre du document final a changé et que son nom est dès maintenant "Guide pour le développement des régimes thérapeutiques visant à éradiquer *Helicobacter pylori* dans les maladies gastrointestinales".

Selon certains, le document serait trop restrictif, tandis que d'autres, on recommande de développer davantage certaines sections. Il convient cependant de rappeler que, même si certaines des observations qui nous ont été transmises sont justes lorsqu'il s'agit de soigner les patients en clinique, il faut user de plus de rigueur dans le cas des essais cliniques, pour qu'ils soient aussi robustes et fiables que possible. Il importe par ailleurs de réitérer l'intention du document. On y présente des éléments dont il faut tenir compte au moment de concevoir des essais cliniques axés sur l'éradication de *Helicobacter pylori* dans les maladies gastro-intestinales. Nous avons accordé une attention particulière aux essais cliniques réalisés auprès de patients présentant un ulcère duodénal. Il faut aussi consulter les lignes directrices ou les

.../2

recommandations dans ce domaine. Vous trouverez dans la bibliographie du document des mentions renvoyant aux directives de la FDA à l'intention des fabricants (Ébauche, Indication n° 25), au groupe de travail européen sur *H. pylori* et aux articles publiés traitant de certains sujets précis. De plus, le document décrit les critères sur lesquels le PPT se fonde pour évaluer ces demandes d'une façon uniforme.

À la lumière des commentaires reçus, des modifications ont été apportées au document et quelques notes en bas de page ont été ajoutées pour clarifier certains points.

Ce guide sera affiché sous peu au site Web du Programme des produits thérapeutiques (<http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut>).

Le directeur général  
Dann M. Michols

P.J.

Programme des produits thérapeutiques  
GUIDE <sup>1</sup>

## **Guide pour le développement des régimes thérapeutiques visant à éradiquer *Helicobacter pylori* dans les maladies gastro-intestinales**

### **1. INTRODUCTION**

#### **1.1 BUT**

Le document que voici vise à suggérer des éléments qu'il faut prendre en considération au moment de concevoir des essais cliniques visant l'éradication de *Helicobacter pylori* dans les maladies gastro-intestinales et à énumérer des éléments qu'il faudrait examiner quand un de ces régimes fait part d'un dossier de médicament. Il donne plus de précisions sur la conception d'essais cliniques menés auprès d'une population comprenant des sujets souffrant d'un ulcère duodéal actif. Dans le cas des autres pathologies gastro-intestinales associées à *H. pylori*, le guide décrit les éléments devant être pris en considération dans le plan d'étude. Ce document n'a pas la prétention d'épuiser le sujet, mais il vise à garantir l'homogénéité des études et de

---

<sup>1</sup> Les Guides visent à donner des conseils sur certaines questions liées à l'élaboration et à l'évaluation de produits thérapeutiques. En règle générale, les Guides permettent de documenter des approches qui satisfont aux exigences réglementaires dans des domaines dont l'évolution rapide et constante rend impossible l'élaboration de guides officiels. Ils seront remaniés à la lumière des avancées scientifiques.

On peut consulter ce guide et d'autres sur le site Internet du Programme des produits thérapeutiques (PPT) (<http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut>). Les lignes directrices indiquées sur le *Bon de commande de lignes directrices* de la Direction n'existent qu'en version papier; on peut les obtenir en s'adressant aux Éditions du gouvernement du Canada. Le *Bon de commande* se trouve sur le site Internet des PT, sous la rubrique « Formules » et aux Éditions du gouvernement du Canada (Tél. : 819-956-4800; Fax : 819-994-1498; Internet : <http://publications.pwgsc.gc.ca>).

leur analyse subséquente.

Dans l'ensemble, la conception d'essais cliniques devrait être conforme aux lignes directrices consolidées sur les bonnes pratiques cliniques (*Guidelines for Good Clinical Practice*)<sup>2</sup> de la Conférence internationale sur l'harmonisation. On présente ici des considérations précises touchant la méthodologie, les paramètres mesurés dans le cadre de l'étude, la définition de l'issue du traitement, la définition de l'infection et la sélection des sujets.

D'autres façons d'appliquer les principes et pratiques décrits dans le présent guide peuvent être acceptables, pourvu qu'elles reposent sur des justifications scientifiques adéquates. On invite les promoteurs de médicaments à discuter à l'avance de ces autres approches avec le Programme des Produits Thérapeutiques (PPT) pour éviter que leur présentation soit rejetée ou retirée.

## 1.2 INFORMATION GÉNÉRALE

C'est en 1980 que l'on a mis en évidence pour la première fois *H. pylori* dans des pièces de biopsie gastrique chez des sujets atteints de gastrite. Bien que l'association entre *H. pylori* et l'ulcère gastroduodéal soit désormais reconnue, l'implication de cette bactérie dans d'autres affections gastro-intestinales fait encore l'objet de recherches : par exemple: dyspepsie non ulcéreuse, ulcères induits par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) avec présence confirmée de *H. pylori*, cancer de l'estomac (adénocarcinome gastrique, tissu lymphoïde associé aux muqueuses et lymphome non hodgkinien).

Il est généralement admis que l'éradication de *H. pylori*, évaluée au moins quatre semaines après la fin du traitement, peut servir à évaluer indirectement la réduction de la récurrence de l'ulcère gastroduodéal. La guérison d'un ulcère duodéal est déterminée au moins quatre semaines après la fin du traitement; il n'est pas nécessaire de faire le suivi des patients pour démontrer la baisse de la récurrence des ulcères gastriques et duodénaux. Par contre, il n'existe pas assez de données (dans la littérature scientifique ou médicale) sur le sujet pour qu'on puisse accepter l'éradication de *H. pylori* comme marqueur de substitution pour évaluer la prévention de la récurrence d'autres maladies gastro-intestinales; par conséquent, il est toujours nécessaire, pour le moment, d'effectuer des études de suivi dans ces cas.

Le traitement d'une infection par *H. pylori* peut nécessiter l'association de deux, de trois, voire de quatre médicaments. Les trithérapies supposent l'association de trois médicaments dont, en règle générale, des antisécrétoires (IPP ou antagoniste des récepteurs H2), ainsi que des antimicrobiens. Ces thérapies ont mis en évidence un taux d'éradication d'au moins 80 % après une période de traitement relativement courte. Il reste cependant place pour de

---

<sup>2</sup>

Site Internet: <http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/htmlfrn/guide-ich.html#EFFICACY/>. Le nom du dossier est: "goodclin\_f".

l'amélioration. Toutes les trithérapies possibles n'ont pas été mises à l'épreuve dans le cadre d'essais cliniques; on ignore, par ailleurs, le rôle que pourraient éventuellement jouer les thérapies associant quatre médicaments. Enfin, il pourrait être possible de mettre au point dans l'avenir des régimes médicamenteux plus nombreux et meilleurs pour éradiquer *H. pylori*.

### 1.3 PORTÉE

Le présent guide porte expressément sur la conception d'essais cliniques visant à démontrer l'éradication de *H. pylori* chez des patients souffrant d'un ulcère duodénal. Il aborde également les exigences réglementaires qui s'appliquent à certains aspects de telles présentations.

Les points suivants ont été soulevés dans les commentaires reçus : (1) Tout essai clinique portant sur une maladie infectieuse comme *H. pylori* devrait être assorti de paramètres cliniques mesurables. (2) Le document ne couvre pas toutes les maladies imaginables, mais il aborde aussi, quoique brièvement, les antécédents d'ulcère gastroduodénal et la dyspepsie fonctionnelle (dyspepsie non ulcéreuse). (3) Différentes décisions concernant le plan d'étude peuvent être acceptables, si des documents convaincants sont présentés à l'appui.

Enfin, le PPT reconnaît que, pour traiter des patients en clinique, il est superflu de toujours demander deux épreuves diagnostiques. Cependant, pour que les essais cliniques soient aussi robustes et fiables que possible, il faut faire preuve de plus de rigueur, ce qui justifie l'exigence d'analyses supplémentaires.

## 2. MALADIES GASTRODUODÉNALES ET *HELICOBACTER PYLORI*

**Commentaires généraux sur le statut à l'égard de *H. pylori* :** Il est préférable diagnostiquer une infection par *H. pylori* à l'aide d'au moins deux méthodes distinctes (Hopkins et coll., 1996; Megraud, 1997). Jusqu'à maintenant, aucune technique particulière n'est considérée comme idéale pour détecter *H. pylori*. Le recours à au moins deux tests est donc encouragé : malgré une grande spécificité, une sensibilité de 90 % n'a pas été considérée comme suffisante pour qu'un seul test soit utilisé comme épreuve diagnostique après le traitement, tandis que la sensibilité s'élève à 99 % lorsque deux tests sont pratiqués (Mégraud, 1997). En outre, la sensibilité et la spécificité d'un test ne tiennent pas compte de la variabilité inhérente à la détermination de la valeur de nombreuses épreuves de laboratoire, ni de la fidélité des observations effectuées à divers moments par un même évaluateur ou par différents évaluateurs.

Les épreuves faisant appel à l'endoscopie sont souhaitables, car les possibilités sont nombreuses (culture, histologie avec coloration spécifique de *H. pylori*, test rapide à l'uréase

[CLO Test]). La culture est considérée comme l'épreuve de choix<sup>3</sup> et, si elle est positive, cette épreuve à elle seule peut être suffisante (aucune autre épreuve n'est nécessaire). Si le test respiratoire à l'urée est choisi, la deuxième épreuve devrait être soit une culture, soit un examen histologique (à l'aide de la coloration de Warthin-Starry, de Genta ou de Giemsa). Il est souhaitable que les tests choisis (au moins deux) reposent sur différentes méthodologies.

Le test rapide à l'uréase et le test respiratoire à l'urée mesurent tous deux l'activité d'uréase dans l'estomac; le test rapide à l'uréase est une épreuve locale, tandis que le test respiratoire à l'urée est une épreuve globale. La spécificité des tests à l'uréase dans les cas où d'autres organismes producteurs d'uréase colonisent la muqueuse gastrique doit être clarifiée ou commentée davantage.

La concordance entre les résultats des différents tests administrés avant et après le traitement (sensibilité et spécificité comparatives) doit être décrite dans la présentation, analysée et commentée.

Bien que le CLO Test soit le premier test rapide à l'uréase que l'on ait mis au point, d'autres tests rapides à l'uréase offerts dans le commerce peuvent être utilisés. On déconseille l'utilisation de ces tests pour l'évaluation des sujets après le traitement, en raison de leur sensibilité relativement faible, surtout chez les patients traités par des inhibiteurs de l'uréase comme les IPP. En réalité, ils ne fournissent aucun renseignement utile et compromettent la réalisation à l'insu des tests de détection de *H. pylori*. Veuillez noter que cette recommandation à propos des tests rapides à l'uréase s'applique aux études sur l'éradication de *H. pylori*. Dans les cas où l'infection causée par *H. pylori* est un facteur intervenant dans l'établissement du pronostic pour d'autres maladies ou dans des enquêtes épidémiologiques, on peut utiliser le test rapide à l'uréase à moins que d'autres problèmes sérieux ne se manifestent dans l'avenir. L'épreuve retenue par le promoteur doit se fonder sur des bases scientifiques.

Le PPT a approuvé divers tests respiratoires à l'urée (13 C) et tests à l'uréase; par conséquent, il n'est pas nécessaire de valider ces instruments dans chaque site. Cependant, le respect des BPC et des lignes directrices définissant les méthodes acceptables est exigé et doit être démontré sur demande. Par centre de test on entend le centre où le test est effectué (du prélèvement de l'échantillon jusqu'à l'obtention des résultats définitifs). Dans le cas des essais multicentriques, il y a généralement un laboratoire central où l'analyse est effectuée; c'est ce laboratoire qui est considéré comme le lieu de validation. Cependant, le protocole de prélèvement et de transmission des échantillons au laboratoire central, à partir de chaque centre participant à l'essai, doit être clairement défini et présenté sur demande.

---

<sup>3</sup>

La culture est considérée comme l'épreuve de choix parce qu'elle présente une spécificité maximale et parce qu'elle permet de tester la sensibilité de *H. pylori* aux antibiotiques. Si la culture donne des résultats positifs, la présence de la bactérie est confirmée, mais des résultats négatifs n'indiquent pas l'absence de bactéries. Par conséquent, si les résultats sont négatifs, il est impossible de déterminer le statut du sujet à l'égard de *H. pylori*.

Les épreuves sérologiques sont considérées comme acceptables pour les études épidémiologiques ou pour le dépistage effectué avant la thérapie d'éradication, mais pas pour déterminer si les sujets sont infectés ou non, dans un essai clinique. Des tests de détection de *H. pylori* dans la salive ont été mis au point, mais ils ne sont pas encore acceptés.

Une épreuve autre que les deux tests prévus pour déterminer la présence de *H. pylori* après le traitement, peut être acceptable, pourvu que le régime d'éradication visé se soit avéré extrêmement efficace (MITT  $\geq$  80 %). Le test respiratoire à l'urée peut être administré deux fois dans un intervalle de 8 semaines, ce qui pourrait être considéré comme deux tests pourrait être (*Working Party of the European Helicobacter pylori Study Group*, 1997). Un intervalle plus court, un mois par exemple, pourrait être acceptable s'il est justifié par des données scientifiques. À l'heure actuelle, les deux tests respiratoires à l'urée pourraient être acceptables pour les essais cliniques sur la dyspepsie non ulcéreuse.

## 2.1 Exigences minimales pour les essais cliniques: Ulcère duodéal actif.

**Plan d'étude :** Les études de base doivent être des essais comparatifs randomisés et multicentriques, réalisés en double insu, et la population étudiée doit, au besoin, être stratifiée selon la taille de l'ulcère. Il est difficile de définir *à priori* le traitement de référence le plus approprié pour n'importe quel nouveau régime thérapeutique. On peut utiliser des antisécrétoires seulement ou recourir à un traitement associé déjà approuvé au Canada. Nous déconseillons le recours aux régimes de référence dont on sait qu'ils risquent d'entraîner l'émergence de souches résistantes en raison de leur faible efficacité d'éradication. Cependant, l'étude doit être conçue de manière à démontrer la nécessité de l'association médicamenteuse qui fait l'objet de la recherche. La consultation de l'organisme réglementaire est encouragée.

**Objectif de l'étude :** L'étude doit avoir pour objectif premier l'éradication de *H. pylori*, évaluée au moins quatre semaines après la fin du traitement. Les objectifs secondaires sont la guérison de l'ulcère duodéal au moins quatre semaines après la fin du traitement et la disparition des symptômes.

**Critères d'inclusion :** Pour participer à l'essai clinique, les patients doivent avoir un ulcère duodéal actif et être porteurs de *H. pylori*. Cependant, si on inclut aussi des sujets ayant des antécédents récents d'ulcère duodéal, il faudra, au moment d'analyser les résultats de l'essai, stratifier l'échantillon en deux groupes : les sujets qui présentent un ulcère duodéal actif et ceux qui ont des antécédents d'ulcère duodéal remontant à deux ans.

**Critères d'exclusion :** En plus de respecter les critères d'exclusion qui s'appliquent habituellement à de telles études, il faut également exclure les sujets suivants :

- Patients ayant déjà pris des médicaments capables d'éliminer *H. pylori* (antibiotiques, antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> de l'histamine, bismuth, IPP, etc.). On pourra cependant inclure ces patients pourvu qu'une période de sevrage suffisante ait été prévue (minimum de

- deux semaines, mais de préférence quatre semaines. Tout écart doit être signalé et justifié).
- Sujets allergiques à n'importe quel médicament de la polythérapie.
  - Patients ayant déjà subi une chirurgie gastrique.
  - Patients ayant déjà pris des médicaments contre *H. pylori*, sauf si on laisse s'écouler quatre semaines après la fin de la thérapie d'éradication précédente.

**Définition de l'ulcère :** Les ulcères sont définis comme des lésions de la muqueuse gastroduodénale, qui pénètrent la musculaire muqueuse et ont au moins 5 mm de diamètre. La présence d'un ulcère devrait être confirmée par endoscopie. Comme il est difficile d'évaluer par endoscopie la profondeur d'un ulcère (l'opération est encore plus difficile si l'ulcère est petit), le PPT a décidé de fonder l'analyse d'efficacité sur la présence d'une lésion de 5 mm, ce qui semble le critère le plus fiable. Le fabricant jugera peut-être bon d'envisager la réalisation d'une analyse secondaire pour les lésions plus petites (> 3 mm mais < 5 mm).

**Définition de la guérison :** Réparation complète de l'épithélium, avec ou sans érythème, avec rétablissement de la continuité de la muqueuse.

**Définition de la récurrence ulcéreuse :** Réapparition d'une lésion profonde d'une étendue d'au moins 5 mm, selon la définition donnée ci-dessus.

#### **Définition du statut à l'égard de *H. pylori***

Avant le traitement : Est « infectée » et, par conséquent, évaluable, toute personne chez qui l'on obtient des résultats positifs à **deux tests**. Dans le cas contraire, le sujet est « négatif » et non évaluable. À l'heure actuelle, seuls les résultats des cultures l'emportent sur les résultats d'autres tests. Si la culture est positive, tandis que l'autre test indique que le sujet est négatif ou non évaluable, le sujet est considérée comme « infecté ».

Après le traitement : Si le sujet obtient des résultats négatifs à **deux tests endoscopiques ou respiratoires à l'urée** et qu'aucun test ne donne des résultats positifs, *H. pylori* est considéré comme « éradiqué » aussi bien dans l'analyse de la population à traiter modifiée (*Modified Intent to Treat: MITT*) que dans celle de la population traitée selon le protocole (*Per Protocol: PP*) ». Si un test donne des résultats positifs, même si d'autres tests donnent des résultats négatifs ou n'ont pas donné de résultats, l'infection est considérée comme « persistante »<sup>4</sup>. Si un test est négatif, alors que l'autre manque ou n'est pas évaluable, l'état du sujet est classé comme « non évaluable » et le sujet est exclu de l'analyse de la population traitée selon le protocole, mais est compris dans les cas « d'échec » dans l'analyse de la population à traiter modifiée. Il faut décrire clairement le diagnostic fondé sur les résultats obtenus.

---

4

Le sujet est alors considéré comme « infecté ».



**Examens endoscopiques :** Avant et après le traitement, tous les patients qui ont un ulcère duodéal doivent subir une endoscopie pour qu'on puisse prélever des échantillons de muqueuse gastrique à des fins de biopsie et déterminer la présence, la taille et l'emplacement d'ulcères duodénaux ou d'autres lésions.

**Biopsies :** Il faut prélever un nombre suffisant d'échantillons au niveau de l'antrum et du corps pour déterminer, à la suite d'une biopsie, si le sujet est infecté et pour évaluer la sensibilité aux antimicrobiens (déterminer si le régime médicamenteux contient un antibiotique auquel *H. pylori* pourrait être résistant), du moins chez les sujets où le traitement a échoué. Le nombre et le site des prélèvements doivent être indiqués dans la présentation. À l'heure actuelle, des biopsies effectuées sur au moins deux échantillons prélevés dans l'antrum et le corps peuvent suffire pour les études sur l'ulcère duodéal.

**Retrait du patient :** Les raisons pour lesquelles un patient est retiré de l'étude doivent être indiquées. Les patients qui se retirent en raison de réactions indésirables aux médicaments administrés dans le cadre de l'étude ou en raison de l'évolution de leur maladie doivent être **comptés dans les cas « d'échec » dans l'analyse de la population traitée selon le protocole.**

**Toute dérogation au protocole doit être signalée.** La dérogation est considérée comme majeure lorsque le sujet :

- a reçu moins de 80 % des médicaments prévus par l'étude.
- a été traité pendant moins de 80 % de la durée prévue du traitement.

Des chiffres variant de 70 à 80 % peuvent être jugés acceptables après un examen approfondi du dossier : non-observance du traitement à cause des effets indésirables des médicaments, risque que le régime entraîne l'apparition d'une résistance microbienne, degré d'efficacité du régime employé, etc.

**Populations :** Population à traiter (*Intent to Treat Population*) : Tous les patients présentant un ulcère duodéal confirmé et ayant été répartis au hasard dans l'un des groupes de traitement, qu'ils soient ou non porteurs de *H. pylori*.

Population à traiter modifiée (*Modified Intent to Treat Population*)(MITT) : **Sous-ensemble** de la population à traiter, formée des patients atteints d'un ulcère duodéal qui, avant le début de

l'étude, étaient des porteurs confirmés de *H. pylori*<sup>5</sup>.

Population évaluable ou population traitée selon le protocole (*Per Protocol Population*) : Sous-ensemble de la population à traiter modifiée qui se conforme au protocole pendant toute l'étude.

### **Analyse des données :**

#### Analyses d'efficacité primaires :

- Le taux d'éradication de *H. pylori* est le pourcentage des patients de la population à traiter modifiée ou de la population traitée selon le protocole qui ne sont pas porteurs de *H. pylori* au moins 4 semaines après la fin du traitement.

Aux fins de l'analyse de la population à traiter modifiée, les cas d'échec correspondent aux patients chez qui *H. pylori* est mis en évidence au moins 4 semaines après la fin du traitement (sujets infectés), aux patients qui ont été retirés prématurément de l'étude, à ceux qui ont abandonné en cours de route et à ceux qui ont subi un examen de contrôle moins de 4 semaines après la fin du traitement. Ces patients sont comptés parmi les cas d'échec dans l'analyse portant sur la population à traiter modifiée. L'analyse de la population à traiter modifiée présente le pire des scénarios.

Aux fins de l'analyse de la population traitée selon le protocole, sont comptés parmi les cas d'échec les patients chez qui *H. pylori* est mis en évidence 4 semaines ou plus après la fin du traitement (sujets infectés), ceux qui abandonnent l'étude en raison des effets des médicaments qu'on leur a prescrits ou de l'évolution de la maladie et ceux qui subissent moins de 4 semaines après la fin du traitement un examen de contrôle qui révèle la présence de *H. pylori*. Un test dont les résultats sont positifs moins de 4 semaines après la fin du traitement dénote une infection persistante, et les patients doivent être comptés parmi les cas d'échec dans l'analyse de la population traitée selon le protocole. Inversement, si les résultats du test sont négatifs moins de 4 semaines après la fin du traitement, le patient est considéré comme non évaluable et il doit être exclu au moment de l'analyse de la population traitée selon le protocole. De la même manière, le fait que le statut d'un test soit controversé à cause de l'administration, hors protocole d'un médicament antisécrétoire (IPP) ou d'un antibiotique, fait de sorte que le patient ne soit pas évaluable et le sujet doit être exclu de l'analyse par protocole.

---

<sup>5</sup>

Le terme *Population à traiter modifiée*, de même que l'acronyme anglais *MITT*, sont utilisés dans les essais cliniques sur les ulcères duodénaux si les sujets présentant un ulcère duodéal confirmé sont répartis au hasard dans les différents groupes étudiés et si la présence de *H. pylori* est confirmée après la répartition au hasard. Il faut utiliser de prudence pour prévenir tout déséquilibre entre les groupes quand la prévalence de l'infection à *H. pylori* est plus faible que la prévalence de lésions duodénales. Quant au terme *Population à traiter* et à l'acronyme anglais correspondant, *ITT*, il désigne les sujets répartis entre les différents groupes de traitement. On peut cependant utiliser tout autre terme à la condition de le définir clairement.

Une description claire des sujets inclus dans l'analyse et exclus de celle-ci doit être donnée dans la présentation, dans la partie du document choisie par le ou les chercheurs.

#### Analyses d'efficacité secondaires :

- Le taux de guérison des ulcères duodénaux correspond au pourcentage de la population à traiter modifiée et de la population traitée selon le protocole dont l'ulcère est guéri d'après les résultats d'une endoscopie réalisée au moins 4 semaines après la fin du traitement.
- Symptômes gastro-intestinaux : La disparition ou l'atténuation significative des symptômes après le traitement doit être confirmée à l'aide d'un questionnaire validé d'évaluation des symptômes.  
Une attention particulière doit être portée aux constatations connexes relatives aux pathologies de la muqueuse gastro-intestinale associées à *H. pylori*. La présence d'une gastrite, d'une atrophie de la muqueuse ou d'une métaplasie intestinale doit être signalée<sup>6</sup>. Pour l'instant, il faut, dans la mesure du possible, signaler la présence d'un reflux œsophagien observé à n'importe quel moment de la réalisation de l'essai clinique.

**Sensibilité de *H. pylori* à l'antibiotique co-prescrit :** Cette analyse doit être effectuée à tout le moins dans le cas des patients dont le traitement aboutit à un échec (présence persistante de *H. pylori*). Pour plus de précisions d'ordre microbiologique, consulter les lignes directrices de la FDA (février 1997, pages 81-85).

## **2.2 Essais cliniques visant d'autres objectifs**

- **Antécédents d'ulcère gastroduodéal :** Les patients qui présentent un ulcère gastroduodéal inactif (guéri) et qui n'ont pas suivi de thérapie d'éradication font partie d'une population hétérogène au chapitre du risque de récurrence ulcéreuse. Ce risque est plus élevé chez les patients dont la guérison est récente (de un à deux ans) que chez ceux dont la guérison remonte à un certain temps. Par conséquent, on recommande de répartir en deux strates les patients ayant des antécédents d'ulcère gastroduodéal (ulcère d'estomac ou ulcère duodéal), selon la durée d'inactivité de leur ulcère. L'utilisation d'autres méthodes d'analyse validées peut aussi être acceptable, pourvu qu'elle repose sur des données scientifiques suffisantes.

Dans le cas des patients qui ont déjà fait l'objet d'un diagnostic d'ulcère, il faut déterminer si le diagnostic se fondait uniquement sur des symptômes ou sur soit une endoscopie, soit un transit oeso-gastro-duodéal. À l'heure actuelle, il existe peu de données associant l'éradication de *H.*

---

<sup>6</sup>

La définition de l'atrophie gastrique devrait être normalisée, de préférence (voir Genta, 1998)

*pylori* à une plus faible récurrence des ulcères chez les patients ayant des antécédents d'ulcère gastroduodénal et n'ayant pas suivi de thérapie d'éradication.

Il importe que le plan d'étude prévoie la réalisation d'une endoscopie avant et après le traitement, pour déterminer à la fois la présence de *H. pylori* et celle d'un ulcère; il doit également prévoir une épreuve histologique permettant de détecter une gastrite associée à *H. pylori*, selon les modalités décrites pour les essais cliniques sur les ulcères duodénaux actifs (deux épreuves, dont une endoscopie).

Si l'on utilise un régime thérapeutique approuvé<sup>7</sup> pour l'éradication de *H. pylori*, on peut administrer un placebo, un antagoniste des récepteurs H2 de l'histamine ou un IPP au groupe témoin. Ces patients ne devraient pas avoir besoin d'un traitement antisécrétoire d'entretien pendant la période de suivi.

La période de suivi doit être d'au moins 6 mois après la fin du traitement d'éradication de *H. pylori*. Pendant cette période, aucun antisécrétoire n'est prescrit.

L'inclusion de patients qui suivent un traitement antisécrétoire d'entretien motivé par un risque élevé d'accidents gastro-intestinaux graves (p. ex., les patients âgés qui prennent des AINS et qui ont des antécédents d'accidents gastro-intestinaux comme des perforations ulcéreuses ou des hémorragies) pose des problèmes, parce qu'il serait contraire à l'éthique d'interrompre le traitement d'entretien, pour des raisons de sécurité.

- **La dyspepsie non ulcéreuse ou la dyspepsie fonctionnelle** désigne une affection chronique ou récurrente caractérisée par la douleur ou des malaises dans l'épigastre. En règle générale, les symptômes existent depuis au moins trois mois et l'endoscopie œso-gastro-duodénale a permis d'exclure l'ulcération gastroduodénale, le reflux œsophagien et la présence d'une tumeur maligne. Cette catégorie comprend les patients atteints de gastrite confirmée par un examen histologique et associée à *H. pylori* en l'absence d'ulcères ou d'érosions. La présence ou l'absence de maladie de la vésicule biliaire doit être confirmée par échographie. Cependant, comme la dyspepsie non ulcéreuse est diagnostiquée par l'exclusion d'autres pathologies organiques connues caractérisées par des symptômes épigastriques semblables, les critères d'exclusion d'autres maladies (dont le syndrome du côlon irritable) doivent être décrits, documents à l'appui, dans la présentation. Un suivi de longue durée après le traitement devrait normalement dissiper toute inquiétude à ce sujet.

Les patients souffrant de reflux gastro-œsophagien ne sont pas compris dans les cas de dyspepsie non ulcéreuse (même s'ils n'ont pas d'œsophagite visible à l'endoscopie). Si les symptômes comme les brûlures d'estomac et le reflux prédominent chez des patients dyspepsiques, ceux-ci sont considérés comme présentant un reflux gastro-œsophagien. Les patients souffrant de dyspepsie non ulcéreuse peuvent eux aussi présenter des brûlures d'estomac

7

Par traitement approuvé, on entend un traitement offert au Canada, qui a une efficacité d'éradication de plus de 80 % et qui présente peu de risques de développement de résistance microbienne.

et une régurgitation, ainsi que divers autres symptômes, mais ce n'est que dans les cas où ces symptômes prédominent que l'on doit les attribuer à un reflux gastro-œsophagien.

Sur le plan de la méthodologie retenue, les études portant sur la dyspepsie non ulcéreuse doivent être des essais comparatifs randomisés réalisés en double insu; elles doivent en outre comporter l'administration d'un placebo aux témoins. Le principal paramètre mesuré par l'étude est le soulagement des symptômes. Il faut déterminer la présence de *H. pylori* avant et après le traitement au moyen des deux méthodes décrites plus haut. Cependant, lorsqu'un traitement approuvé<sup>7</sup> est utilisé, on peut effectuer un seul test pour déterminer l'éradication de la bactérie après le traitement, notamment le test respiratoire à l'urée réalisé deux fois, à deux mois d'intervalle. Une fois l'éradication confirmée, il peut être acceptable d'effectuer un seul test respiratoire à l'urée pendant la période de suivi. Cette période de suivi - ou d'observation post-thérapeutique - doit être assez longue pour confirmer la non-récurrence des symptômes (6-12 mois).

Les méthodes ou instruments utilisés pour évaluer les symptômes doivent être validés (voir Talley, 1994). On pourra aussi consulter des articles passant en revue des plans d'essais cliniques sur la dyspepsie non ulcéreuse. (Voir Veldhuyzen van Zanten et coll., 1996, 1997).

Enfin, il serait important d'inclure dans certaines études une évaluation de la qualité de vie. Ce n'est cependant pas obligatoire.

### 3. Autres questions

**Bioéquivalence** : Lorsqu'on prévoit associer différents médicaments à des fins thérapeutiques (polythérapie), il est souhaitable de ne choisir que des formulations canadiennes approuvées. Si l'étude se déroule dans d'autres pays, si elle est multinationale et si les médicaments utilisés ne sont pas des formulations pharmaceutiques canadiennes, le promoteur doit garantir que tous les médicaments non canadiens sont aussi efficaces et sans danger que leurs produits de référence canadiens. Pour offrir cette garantie, on peut réaliser des études comparatives sur la biodisponibilité. Cependant, le Programme des produits thérapeutiques (PPT) est disposé à examiner les preuves indirectes d'équivalence fondées sur des données du domaine public. Le promoteur peut justifier la substitution de formulations ou de produits en se fondant sur des essais cliniques publiés, s'il montre que l'issue du traitement (c.-à-d. les taux de réponse indiqués) est sensiblement la même dans les différentes études. Les essais cliniques publiés doivent constituer des preuves de classe 1<sup>8</sup> et reposer sur la même méthodologie; seule la formulation des

---

<sup>8</sup> En règle générale, des preuves de classe 1 sont les résultats d'essais cliniques comparatifs randomisés et réalisés en double insu. Dans le cas des études portant sur *H. pylori*, la méthodologie doit également respecter les recommandations minimums proposées dans ce guide (notamment : au moins deux tests de détection de *H. pylori*, une population bien définie et des paramètres cliniques quantitatifs appropriés).

médicaments utilisés doit varier.

Si l'on songe à effectuer des études directes de bioéquivalence, il faut demander l'avis de la Division de l'équivalence des produits pharmaceutiques (DEPP). Les fabricants sont invités à consulter le PPT avant de décider du genre de preuves qu'ils entendent présenter à l'appui de la bioéquivalence des médicaments.

**Posologie :** Les doses proposées dans le cadre de polythérapies ne devraient pas excéder la posologie recommandée dans la monographie de chaque médicament. Des doses plus importantes peuvent avoir des effets complexes qui risquent de compromettre l'innocuité du ou des médicaments. Ce facteur est particulièrement important si, dans le cadre de la polythérapie, les médicaments sont métabolisés par le même système enzymatique. Les fabricants doivent tenir compte de ces facteurs au moment d'élaborer des régimes thérapeutiques pour éradiquer *H. pylori*.

Un dilemme particulier se pose lorsque les concentrations des médicaments vendus sur le marché diffèrent de celles qui sont utilisées dans les essais cliniques de base (p. ex., du métronidazole en comprimés de 400 mg au lieu de 500 mg). La validité de ces essais cliniques est douteuse à moins que le fabricant ne démontre directement ou indirectement (à l'aide de données publiées équivalant à des preuves de classe 1 et fondées sur la même méthodologie) que cette substitution n'a aucun effet sur l'innocuité (ou l'efficacité) du régime thérapeutique proposé.

**Durée du traitement :** La période de traitement prévue doit être justifiée de façon concluante par des essais cliniques de base.

On observe la tendance à écourter la période du traitement d'éradication pour la ramener de 2 à 1 semaine et, plus récemment, à 3 jours, voire à un seul jour. *A priori*, rien ne s'oppose à la réalisation d'un essai clinique fondé sur une thérapie de courte durée. Cependant, ces traitements de courte durée (moins d'une semaine) comportent un risque de recrudescence de l'infection ou de développement d'une résistance secondaire aux antimicrobiens. Les patients recrutés pour des essais de courte durée doivent être suivis (épreuves de vérification de l'éradication et endoscopie) pendant au moins 12 semaines après la fin du traitement médicamenteux.

Il n'existe pas de données claires établissant si les patients qui répondent mal à un régime thérapeutique répondront également mal à un autre : la question reste à élucider.

**Études sur les interactions médicamenteuses :** Il faut effectuer des études distinctes sur la biodisponibilité de chacun des médicaments administrés dans le cadre d'une polythérapie et sur la combinaison posologique proposée.

Les études sur la biodisponibilité des médicaments visés par l'étude doivent être réalisées avec et sans administration concomitante d'autres médicaments (antibactériens). Dans le cas de bithérapies, l'antisécrétoire doit être évalué de façon comparative, avec et sans administration

simultanée d'un antibactérien. Idéalement, dans le cas d'une trithérapie (administration d'un antisécrétoire et de deux antibactériens), il faut comparer la biodisponibilité de l'antisécrétoire seul et en présence des deux antibactériens.

Dans la même veine, pour chaque antibactérien, on devrait comparer la biodisponibilité du médicament pris seul à sa biodisponibilité en présence des deux autres médicaments (antisécrétoire et antibactérien). Dans ces études, on devrait utiliser la posologie proposée dans les essais thérapeutiques.

#### 4. BIBLIOGRAPHIE

1. FDA: *Helicobacter pylori* -Associated Peptic Ulcer Disease- Indication # 25 (Draft- March 15, 1995).
2. Hopkins et al., Relationship between *Helicobacter pylori* eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: A review. *Gastroenterol* 1996;110:1244.
3. NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in Peptic ulcer Disease. *Jama* 1994;272:65.
4. Hunt et al., Canadian *Helicobacter pylori* Consensus Conference. *Can J Gastroenterol* 1998;12:31.
5. Working Party of the European *Helicobacter pylori* Study Group. Guidelines for clinical trials in *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1997;41:S2.
6. Veldhuyzen van Zanten. The role of *Helicobacter pylori* infection in non-ulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11 (Suppl. 1);:63.
7. FDA: Evaluating clinical studies of antimicrobials...(Draft- Feb 17, 1997).
8. Megraud F. Diagnosis and candidates for treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol* 1997;113:S93.
9. Genta RM. Review article: gastric atrophy and atrophic gastritis—nebulous concepts in search of a definition. *Aliment. Pharmacol Ther* 1998; 12 (Suppl. 1):17.
10. Veldhuyzen van Zanter et al., Drug Treatment of Functional Dyspepsia : A systematic analysis of trial methodology with recommendations for design of future trials. *Am J Gastroenterol.*, 1996; 91:660.
11. Talley N.J. A critique of therapeutic trials in *Helicobacter pylori*-positive functional dyspepsia. *Gastroenterol* 1994;108:1174.