



HAL
open science

Optimisation de l'exploitation de PYLERA® par la société Juvisé Pharmaceuticals dans la prise en charge des patients atteints d'ulcères gastriques et duodénaux causés par *Helicobacter pylori*

Basma Berrada

► To cite this version:

Basma Berrada. Optimisation de l'exploitation de PYLERA® par la société Juvisé Pharmaceuticals dans la prise en charge des patients atteints d'ulcères gastriques et duodénaux causés par *Helicobacter pylori*. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04427234

HAL Id: dumas-04427234

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04427234>

Submitted on 30 Jan 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

THESE
pour le
DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Basma BERRADA

Présentée et soutenue publiquement le 20/10/2023

Optimisation de l'exploitation de PYLERA® par la société Juvisé Pharmaceuticals dans la prise en charge des patients atteints d'ulcères gastriques et duodénaux causés par *Helicobacter pylori*.

Président : Mr Jean Michel ROBERT, Professeur de Chimie Thérapeutique, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

Directeur : Mr Marc Antoine BAZIN, Maître de conférences en Chimie Thérapeutique, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

Membres du jury : Mme Fiona LECRINIER, Pharmacien filière industrie, Strategy and Corporate Development Manager chez Juvisé Pharmaceuticals, Paris

| | |
|--|----|
| Liste abréviation : | 5 |
| Introduction : | 7 |
| 1. <i>Helicobacter pylori</i> : la bactérie spiralée qui a révolutionné la gastroentérologie | 8 |
| 1.1. Généralité sur <i>Helicobacter pylori</i> | 8 |
| 1.2. Épidémiologie | 8 |
| 1.3. Vulnérabilité à l'infection par <i>Helicobacter pylori</i> durant l'enfance | 12 |
| 1.4. Méthodes de diagnostic d' <i>Helicobacter pylori</i> | 13 |
| 1.4.1. Méthodes non invasives | 13 |
| 1.4.1.1. Test respiratoire à l'urée marquée | 13 |
| 1.4.1.2. Sérologie | 14 |
| 1.4.1.3. Dans les selles | 14 |
| 1.4.2. Méthodes invasives | 14 |
| 1.4.2.1. Test rapide à l'uréase | 14 |
| 1.4.2.2. Examen anatomo-pathologique | 15 |
| 1.4.2.3. Examen bactériologique | 15 |
| 1.4.2.4. PCR | 15 |
| 1.4.3. Stratégie de diagnostic : approche adaptée au contexte clinique | 16 |
| 1.4.3.1. Avant traitement | 16 |
| 1.4.3.2. Après traitement | 17 |
| 1.5. Pathologies associées à <i>Helicobacter pylori</i> | 17 |
| 1.5.1. Les ulcères gastriques et duodénaux | 17 |
| 1.5.1.1. Le tractus gastro-intestinal | 17 |
| 1.5.1.2. Les mécanismes de défense du tractus gastro-intestinal | 18 |
| 1.5.1.3. La genèse des ulcères « peptiques » | 19 |
| 1.5.1.3.1. Mécanismes pathogéniques d' <i>Helicobacter pylori</i> | 19 |
| 1.5.1.3.2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens | 20 |
| 1.5.1.4. Sémiologie | 20 |
| 1.5.2. Complications des ulcères gastriques et duodénaux | 20 |
| 1.5.2.1. Hémorragie digestive | 20 |
| 1.5.2.2. Perforation de la muqueuse digestive | 21 |
| 1.5.2.3. Sténoses | 21 |
| 1.5.2.4. Cancer gastrique et colorectal | 21 |
| 1.6. Autres maladies associées à <i>Helicobacter pylori</i> | 22 |
| 1.6.1. Lymphome du MALT | 22 |
| 1.6.2. Dyspepsie | 23 |
| 1.6.3. Anémie par carence en fer | 23 |

| | | |
|----------|---|----|
| 1.6.4. | Carence en vitamine B12..... | 23 |
| 1.6.5. | Purpura thrombopénique chronique idiopathique (PTCI)..... | 23 |
| 1.7. | L'importance de l'éradication d' <i>H. pylori</i> | 24 |
| 1.7.1. | Directives mondiales de la World Gastroenterology Organisation sur <i>Helicobacter pylori</i> : Qui tester et traiter ?..... | 24 |
| 1.7.2. | Nécessité de diagnostiquer | 25 |
| 1.7.3. | Nécessité d'éradiquer <i>H. pylori</i> | 25 |
| 1.8. | Prise en charge thérapeutique d' <i>Helicobacter pylori</i> | 26 |
| 1.8.1. | Antibiorésistance | 26 |
| 1.8.2. | Recommandations cliniques pour le traitement d' <i>H.pylori</i> de première intention | 30 |
| 1.9. | L'importance des directives locales dans l'éradication efficace d' <i>Helicobacter pylori</i> | 32 |
| 2. | Présentation de PYLERA [®] , un médicament prometteur avec un fort potentiel médical | 33 |
| 2.1. | Introduction à PYLERA [®] et son mécanisme d'action dans l'éradication d' <i>Helicobacter pylori</i> 33 | |
| 2.1.1. | Homologation | 33 |
| 2.1.2. | Posologie et administration..... | 33 |
| 2.1.3. | Mécanisme d'action..... | 33 |
| 2.2. | Efficacité de PYLERA [®] dans l'éradication d' <i>Helicobacter pylori</i> face aux autres stratégies thérapeutiques Profil d'efficacité et de sécurité de PYLERA [®] | 34 |
| 2.2.1. | Essais cliniques majeurs | 34 |
| 2.2.1.1. | Étude Nord-Américaine (HPST99-CUS01) ⁷⁶ | 34 |
| 2.2.1.2. | Étude Européenne (PYLHp07-01) | 35 |
| 2.2.1.3. | Étude non comparative (HPST99-INT01) ⁷⁷ | 36 |
| 2.2.2. | Revue de la littérature | 36 |
| 2.2.2.1. | Trithérapie et son efficacité | 36 |
| 2.2.2.2. | Trithérapie avec l'oméprazole..... | 37 |
| 2.2.2.3. | Méta-Analyse (1995-2011) - Quadrithérapie vs. trithérapie à base de clarithromycine..... | 38 |
| 2.2.1. | PYLERA [®] en pratique clinique - Registre Hp-EuReg..... | 41 |
| 2.2.2. | Durée optimale de traitement..... | 42 |
| 2.2.2.1. | Utilisation de PYLERA [®] en seconde intention thérapeutique..... | 42 |
| 2.2.2.2. | Surmonter l'antibiorésistance, le rôle pivot de PYLERA [®] | 43 |
| 2.2.2.3. | Profil de sécurité de PYLERA [®] | 45 |
| 2.3. | Un médicament attractif pour Juvisé Pharmaceuticals..... | 45 |
| 3. | Intégration de PYLERA [®] dans le portefeuille de Juvisé Pharmaceuticals, une opportunité stratégique..... | 46 |

| | | |
|--------|---|----|
| 3.1. | Mise en contexte : les transactions stratégiques au sein de l'industrie pharmaceutique vers une optimisation des portefeuilles..... | 46 |
| 3.1.1. | Optimiser la rentabilité des médicaments matures : le rôle des cessions/acquisitions..... | 47 |
| 3.1.2. | L'expansion géographique et le défi des licences d'exploitation (out-licensing)..... | 52 |
| 3.1.3. | Les « specialty pharma » | 56 |
| 3.2. | Juvisé Pharmaceuticals, exemple de construction d'une société française spécialisée dans l'acquisition de médicaments..... | 58 |
| 3.3. | Intégration de PYLERA® dans le portefeuille de Juvisé Pharmaceuticals | 60 |
| 3.3.1. | Le processus d'acquisition de PYLERA® par Juvisé Pharmaceuticals..... | 60 |
| 3.3.2. | PYLERA®, un médicament sous-exploité, une opportunité stratégique pour Juvisé Pharmaceuticals | 62 |
| 3.3.3. | Développement d'un réseau d'experts KOL | 64 |
| 3.3.4. | Campagnes Promotionnelles Ciblées | 64 |
| 3.3.5. | Expansion des zones de vente via le « Licensing-Out »..... | 66 |
| | Conclusion : | 68 |
| | TABLE DES FIGURES : | 69 |
| | TABLE DES TABLEAUX : | 69 |
| | BIBLIOGRAPHIE : | 70 |

Remerciements :

La réalisation de cette thèse d'exercice marque la fin d'une étape cruciale de mon parcours académique. Je tiens à exprimer ma sincère reconnaissance pour les connaissances acquises, les souvenirs précieux et les opportunités exceptionnelles que ces années passées à la Faculté de Pharmacie de Nantes m'ont offertes.

Je souhaite adresser mes remerciements les plus chaleureux à Monsieur Jean-Michel ROBERT, mon président de thèse. Merci d'avoir accepté de présider ma thèse.

À Monsieur Marc -Antoine BAZIN, mon directeur de thèse, je souhaite exprimer ma profonde gratitude pour votre accompagnement dans la rédaction de ma thèse. Votre dévouement, vos précieux conseils et la qualité de vos cours ont grandement contribué à ma formation.

Un grand merci à Madame Fiona LECRINIER, ma maîtresse de stage chez Juvisé Pharmaceuticals, pour la transmission de savoir tout au long de mon stage. Ce stage m'a apporté des connaissances techniques et pratiques essentielles, ainsi qu'une précieuse rigueur. L'opportunité d'apprendre les tenants et aboutissants d'une opération de cession-acquisition a été inestimable. Je tiens également à remercier le reste de l'équipe M&A, Gaël CHAVLON et Arthur FLEURY, avec qui j'ai eu l'occasion d'apprendre énormément.

À mes parents, je dois un immense merci pour leur soutien indéfectible depuis mon plus jeune âge. Vous m'avez encouragé à donner le meilleur de moi-même, offert une éducation exceptionnelle, et m'avez permis de toujours croire en moi. Vos valeurs et principes sont devenus les miens, et votre amour inconditionnel est ma plus grande source de motivation. J'espère vous avoir rendu fiers et continuer à le faire dans le futur. Je vous aime profondément.

À mon petit frère Mehdi, merci pour ton soutien constant et ta capacité à me remonter le moral quand j'en avais besoin. Je t'aime.

À ma famille, je tiens à exprimer ma gratitude pour la richesse de ma double culture, qui a façonné la personne que je suis aujourd'hui, dotée de valeurs et de principes profonds.

À ma meilleure amie et binôme, Chaïma HARAMI, merci d'avoir été à mes côtés dès les premiers jours de nos études. De binôme de TP, tu es rapidement devenue bien plus que cela. Ces années ont été le témoin de nos plus grands fous rires, mais surtout, grâce à toi, sont devenues plus douces. Ta personnalité exceptionnelle, tant sur le plan humain qu'intellectuel, m'a profondément enrichie, et je chéris chaque instant passé à tes côtés. Je suis convaincue que l'avenir réserve encore de merveilleux moments à notre amitié, peu importe la direction que nos vies prendront.

Enfin, je dédie cette thèse à la mémoire de mon oncle défunt, Youssef BENCHOKROUN, que j'espère être fier de mes réalisations. 27 ans plus tard, je soutiens ma thèse à mon tour, empruntant le chemin qu'il avait tracé. J'espère avoir suivi ses pas de la meilleure manière possible et réaliser ce que le temps ne lui a malheureusement pas permis d'accomplir.

Avec toute ma gratitude,

Liste abréviation :

| | |
|------------------------------|---|
| ADN | Acide désoxyribonucléique |
| AINS | Anti Inflammatoire Non Stéroïdien |
| AMM | Autorisation de mise sur le marché |
| ANSM | Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé |
| ARNt | Acide ribonucléique de transfert |
| ARNm | Acide ribonucléique messenger |
| AST | Antimicrobial Susceptibility Testing |
| ATP | Adénosine triphosphate |
| BQT | Quadrithérapie à base de bismuth |
| CMO | Contract Manufacturing Organizations |
| CNP HGE | Consultation nationale de pharmacologie en hépato-gastroentérologie |
| CNRH | Centre de Recherche en Nutrition Humaine |
| COGS | Cost of goods sold (coût des marchandises vendues) |
| COX-1 | Cyclooxygénase-1 |
| COX-2 | Cyclooxygénase-2 |
| CSO | Contract Sales Organizations |
| CTT | Classic Triple Therapy, |
| DCP | Decentralized Procedure |
| EMEA | European Medicines Agency |
| FDA | Food and Drug Administration |
| GEFH | Groupe d'Étude Français des Helicobacters |
| Gène CagA | Gène « Cytotoxin associated gene A » |
| Gène frxA | Gène « Flavin reductase » |
| Gène gyrA et gyrB | Gènes "Gyrase A, gyrase B" |
| Gène pbp | Gène « penicillin-binding protein » |
| Gène rdxA | Gène « oxygen-insensitive NADPH nitroreductase » |
| <i>H. pylori</i> | <i>Helicobacter pylori</i> |
| HCl | Acide chlorhydrique |
| HAS | Haute Autorité de Santé |
| Hp-EuReg | Registre européen <i>H. pylori</i> |
| IgG | Immunoglobuline G |
| IPP | Inhibiteurs de la pompe à protons |
| JFHOD | Journées Francophones d'Hépato-gastroentérologie et d'Oncologie Digestive |
| KOL | Key Opinion Leader |
| MALT | Mucosa-associated lymphoid tissue |
| MDR | Multi Drug Resistance |
| OAC | Oméprazole, Amoxicilline et Clarithromycine |
| OBMT | Oméprazole, Bismuth, Métronidazole et Tétracycline |

| | |
|-----------------------------------|--|
| OMS | Organisation Mondiale de la Santé |
| OTC | Over the Counter |
| PPI-AC | Proton pump inhibitor - Amoxicillin - Clarithromycin |
| PPI-ACM | Proton pump inhibitor - Amoxicillin - Clarithromycin - Metronidazole |
| PPI-AL | Proton pump inhibitor - Amoxicillin - Levofloxacin |
| PPI-BTM | Proton pump inhibitor - Bismuth - Tetracyclin - Metronidazole |
| Patients traités (ITT) | Intention to treat (Analyse en intention de traiter) |
| PTCI | Purpura thrombopénique chronique idiopathique |
| PCR | Polymerase chain reaction |
| RCP | Résumé des caractéristiques du produit |
| R&D | Recherche et développement |
| Patients traités (PP) | Analyse en population per-protocole |
| UBT | Urea Breath Test (Test respiratoire à l'urée marquée) |
| UE | Union Européenne |

Introduction :

La présente thèse s'attache à explorer en profondeur les mécanismes qui entourent l'acquisition et l'optimisation de PYLERA® par la société Juvisé Pharmaceuticals, un médicament au potentiel médical prometteur dans la prise en charge des patients atteints d'ulcères gastriques et duodénaux causés par *Helicobacter pylori*. Au cœur de cette investigation, se trouve une réalité médicale indéniable : *Helicobacter pylori*, une bactérie qui touche près de la moitié de la population mondiale, est devenue une menace de plus en plus complexe à contrer en raison de l'émergence de l'antibiorésistance. Cette résistance croissante aux traitements antibiotiques place la gestion de son infection au cœur des enjeux de santé publique. Son implication directe dans les ulcères gastriques et duodénaux, ainsi que son rôle potentiellement dévastateur dans le développement du cancer gastrique, soulignent l'urgence de solutions thérapeutiques efficaces.

Dans ce contexte, PYLERA® émerge comme un médicament à fort potentiel, se démarquant par son efficacité remarquable, même face à l'antibiorésistance, et par son profil de sécurité éprouvé. Son rôle dans la gestion de cette pathologie complexe et répandue a suscité l'intérêt de Juvisé Pharmaceuticals, une entreprise qui incarne le modèle émergent des "specialty pharma". Ces acteurs de l'industrie pharmaceutique adoptent des approches novatrices pour relever les défis auxquels l'industrie pharmaceutique est confrontée ces dernières années.

Le processus de cession d'actif de plus en plus utilisé par les industriels pharmaceutiques pour optimiser leur portefeuille, a trouvé sa place dans cette démarche. Les "specialty pharma" saisissent ces opportunités en acquérant des actifs prometteurs comme PYLERA® et en les intégrant habilement à leur portefeuille. Cela s'inscrit dans une tendance émergente visant à rationaliser et à dynamiser l'offre pharmaceutique, tout en répondant aux besoins médicaux spécifiques des patients.

Ainsi, cette thèse dévoilera, dans un premier temps, les aspects médicaux essentiels liés à *Helicobacter pylori*, les enjeux de santé publique qui en découlent, ainsi que l'importance de solutions thérapeutiques efficaces. Par la suite, elle se penchera sur les mécanismes entourant l'acquisition de PYLERA® par Juvisé Pharmaceuticals, depuis le processus d'acquisition jusqu'à son intégration dans le portefeuille, en explorant des stratégies prometteuses telles que le "licensing-out". Cette investigation vise à apporter un éclairage scientifique et stratégique précis sur l'optimisation de l'exploitation de PYLERA®, dans le but ultime de répondre aux besoins médicaux des patients et d'améliorer la santé publique.

1. *Helicobacter pylori* : la bactérie spiralée qui a révolutionné la gastroentérologie

1.1. Généralité sur *Helicobacter pylori*

Identifiée au début des années 1980, *Helicobacter pylori*, une bactérie en forme de spirale, a rapidement pris une place centrale dans les débats et études scientifiques. Ce micro-organisme est reconnu pour son implication dans différentes affections gastro-intestinales, notamment les ulcères et certains types de cancers de l'estomac.

L'image emblématique de Napoléon Bonaparte, la main droite sur son estomac, a même été évoquée pour symboliser les douleurs associées à cette bactérie. En effet, des études suggèrent que l'illustre Empereur pourrait avoir souffert d'un ulcère, voire d'un cancer, potentiellement induit par *H. pylori*¹.

Dès le XIXe siècle, plusieurs chercheurs, dont G. Bottcher, M. Letulle, Klebs et Bizzozero, avaient soulevé la possibilité de la présence de bactéries dans l'estomac². Pourtant, malgré l'importance de ces premières observations, elles furent longtemps négligées au profit d'idées préconçues concernant les ulcères gastriques. Tout changea en 1982 lorsque J. Robin Warren et Barry J. Marshall, deux chercheurs australiens, parvinrent à isoler *H. pylori* et à établir son rôle dans la genèse des ulcères³. Pour cette découverte pionnière, ils reçurent le prix Nobel de médecine en 2005⁴.

À l'origine connue sous le nom de *Campylobacter pyloridis*, cette bactérie a été reclassée en 1989 parmi les Epsilon-protéobactéries et renommée *Helicobacter pylori*, en lien avec sa structure spiralée. Elle est caractérisée par son gram négatif, sa mobilité due à ses flagelles et son importante activité enzymatique uréasique. Elle présente aussi d'autres marqueurs biochimiques tels que la catalase, la cytochrome oxydase et la gammaglutamyl transpeptidase. Plusieurs variantes d'*H. pylori* ont été détectées, dont cinq, provenant d'animaux comme les chats ou les cochons, qui peuvent également coloniser le tube digestif humain¹.

Presque la moitié de la population mondiale est infectée par *H. pylori*, la plupart du temps de façon asymptomatique. Néanmoins, sa présence tend à diminuer, en partie grâce aux avancées socio-économiques et sanitaires et à l'utilisation d'antibiotiques.

1.2. Épidémiologie

La sous-section consacrée à la prévalence d'*Helicobacter pylori* explore en détails les résultats de trois études distinctes, chacune apportant une perspective éclairante sur l'épidémiologie mondiale de cette infection.

L'étude pionnière dirigée par Hooi *et al.*, intitulée "Prévalence mondiale de l'infection par *Helicobacter pylori* : Revue systématique et méta-analyse", offre un aperçu exhaustif de l'évolution de la prévalence d'*Helicobacter pylori* à l'échelle mondiale. En respectant scrupuleusement les directives méthodologiques de PRISMA, les chercheurs ont effectué une recherche systématique dans les bases de données MEDLINE et EMBASE, sélectionnant et analysant attentivement 184 articles complets portant sur la prévalence de l'infection dans 62 pays différents⁵.

Les conclusions de cette étude mettent en évidence une remarquable diversité dans la prévalence d'*Helicobacter pylori* à travers les différentes régions du globe. Bien que les tendances globales soient généralement stables ou en déclin, elles sont marquées par des disparités significatives. À titre d'exemple, l'Afrique présente une prévalence notablement élevée, atteignant 70,1 %, tandis que l'Océanie enregistre un taux plus modéré de 24,4 %. Dans les pays industrialisés tels que les États-Unis, la Chine et le Japon, des baisses récentes de la prévalence sont souvent attribuées à des améliorations des conditions de vie, de l'assainissement et de l'accès à l'eau potable. En contraste, les pays en développement continuent de faire face à des défis qui maintiennent la prévalence à des niveaux plus élevés⁵.

Ces variations se manifestent également à l'échelle nationale. L'étude révèle que les populations autochtones dans les pays développés présentent souvent une prévalence nettement supérieure d'*Helicobacter pylori* par rapport à la population générale. Par exemple, les autochtones d'Alaska aux États-Unis affichent une prévalence élevée de 75,0 %⁶. De même, la communauté Martu en Australie occidentale présente une prévalence extrêmement élevée de 91,0 %⁷. Alors que ces disparités régionales et nationales semblent résulter d'un mélange complexe de facteurs socio-économiques, environnementaux et sanitaires, d'autres éléments tels que les facteurs génétiques peuvent également avoir un impact significatif sur la transmission de cette bactérie. Par exemple, en Malaisie, les taux de prévalence d'*Helicobacter pylori* varient considérablement entre les groupes ethniques malais (19,6 %), chinois (40,0 %) et indiens (50,7 %), malgré l'absence de différences socio-économiques significatives⁸.

La deuxième étude majeure dirigée par Ebrahimitabar et Zamani, "Prévalence mondiale de l'infection à *Helicobacter pylori* : revue systématique avec méta-analyse", amplifie ces conclusions en rassemblant les données de 183 études distinctes sur une période de 17 ans (2000 à 2017). Cette méta-analyse, impliquant plus de 410 879 participants de 73 pays sur six continents, offre une estimation globale de la prévalence d'*Helicobacter pylori* à environ 44,3 %⁹.

Les chercheurs ont confirmé les conclusions de Hooi *et al.*, mettant en évidence des disparités significatives entre les groupes démographiques, les régions et les niveaux de développement économique. Ainsi l'étude montre aussi que les pays en développement présentent des taux nettement plus élevés que les pays développés, avec un taux de 50,8 % dans les pays en développement contre 34,7 % dans les pays développés. En Afrique subsaharienne, la prévalence atteint souvent des niveaux supérieurs à 70 %, tandis que dans certaines régions d'Amérique du Nord et d'Europe, elle peut être inférieure à 30 %. Enfin, la prévalence d'*Helicobacter pylori* est plus élevée dans les zones rurales d'un pays en développement d'Asie, où l'accès aux services médicaux peut être limité, par rapport aux zones urbaines plus développées du même pays. Cette étude confirme ainsi le rôle crucial des inégalités socio-économiques et de l'accès aux soins de santé dans la propagation de l'infection⁹.

Enfin, l'étude révèle que les taux d'infection sont souvent plus élevés chez les adultes que chez les enfants (48,6 % contre 32,6 %), et des différences entre les sexes sont également apparentes⁹.

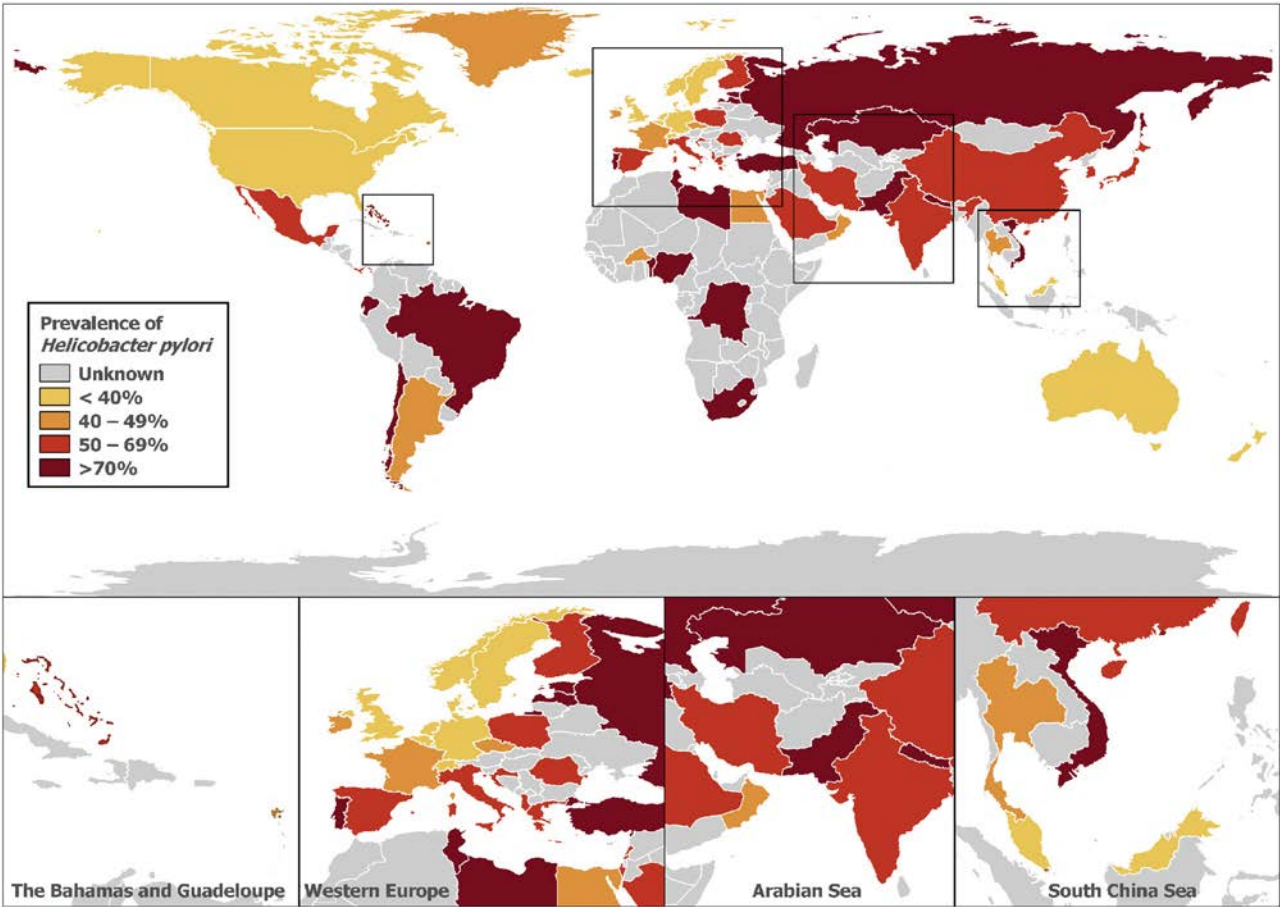


Figure 1 : Graphique présentant la prévalence d'*Helicobacter pylori* dans le monde⁹

| Pays | Groupe d'âge | Prévalence |
|--------------------------|--------------|------------|
| Afrique | | |
| Ethiopie | 2-4 | 48% |
| Ethiopie | 6 | 80% |
| Ethiopie | Adultes | > 95% |
| Nigéria | 5-9 | 82% |
| Nigéria | Adultes | 91% |
| | Adultes | 70-90% |
| Amérique Centrale | | |
| Guatemala | 5-10 | 51% |
| Guatemala | Adultes | 65% |
| Mexique | 5-9 | 43% |
| | Adultes | 70-90% |
| Amérique du Nord | | |
| Canada | 5-18 | 7.1% |
| Canada | 50-80 | 23.1% |
| Etats-Unis et Canada | Adultes | 30% |
| Amérique du Sud | | |
| Bolivie | 5 | 54% |
| Brésil | 6-8 | 30% |
| Brésil | 10-19 | 78% |
| Brésil | Adultes | 82% |
| Chili | 3-9 | 36% |
| Chile | Adultes | 72% |
| | Adultes | 70-90% |
| Asie | | |
| Bangladesh | 0-2 | 50-60% |
| Bangladesh | 0-4 | 58% |
| Bangladesh | 8-9 | 82% |
| Bangladesh | Adultes | > 90% |
| Hong Kong | 6-19 | 13.1% |
| Inde | 0-4 | 22% |
| Inde | 10-19 | 87% |
| Inde | Adultes | 88% |
| Inde, sud | 30-79 | 80.0% |
| Japon, 3 régions | 20-70+ | 55.4% |
| Japon, ouest | Adultes | 70.1% |
| Sibérie | 5 | 30% |
| Sibérie | 15-20 | 63% |
| Sibérie | Adultes | 85% |
| Corée du Sud | 16 | 56.0% |
| Corée du Sud | ≥ 16 | 40.6% |
| Sri Lanka | 6-19 | 67% |
| Sri Lanka | Adultes | 72% |
| Taiwan | 9-12 | 11.0% |
| Taiwan | 13-15 | 12.3% |
| Taiwan | ≥ 25 | 45.1% |
| | Adultes | 50-80% |
| Australasie | | |
| Australie | 1-59 | 15.4% |
| | Adultes | 20% |
| Europe | | |
| (de l'Est) | Adultes | 70% |
| (de l'Ouest) | Adultes | 30-50% |
| Albanie | 16-64 | 70.7% |
| Bulgarie | 1-17 | 61.7% |
| République Tchèque | 5-100 | 42.1% |
| Estonie | 25-50 | 69% |
| Allemagne | 50-74 | 48.8% |
| Islande | 25-50 | 36% |
| Pays Bas | 2-4 | 1.2% |
| Serbie | 7-18 | 36.4% |
| Suède | 25-50 | 11% |
| Suisse | 18-85 | 26.6% |
| Suisse | 18-85 | 11.9% |
| Moyen Orient | | |
| Egypte | 3 | 50% |
| Egypte | Adultes | 90% |
| Libye | 1-9 | 50% |
| Libye | 10-19 | 84% |
| Libye | Adultes | 94% |
| Arabie Saoudite | 5-9 | 40% |
| Arabie Saoudite | Adultes | 80% |
| Turquie | 6-17 | 64% |
| Turquie | Adultes | 80% |

Tableau 1: Infection à *Helicobacter pylori* sur le plan mondial¹⁰

L'étude intitulée "Prévalence mondiale et facteurs de risque de l'infection à *Helicobacter pylori* chez les enfants", revêt une importance cruciale pour appréhender la propagation de cette infection au sein des populations juvéniles¹¹.

Leurs recherches scrutent les taux de prévalence chez les enfants à travers différents continents, mettant en évidence des variations significatives entre les continents. En Amérique, la prévalence globale de l'infection tourne autour de 50 %, et des facteurs de risque majeurs se dessinent, dont le sexe masculin, la faible adhérence au traitement, l'accès limité aux soins et l'absence d'accès à l'eau potable à domicile. En Afrique, la prévalence reste élevée, atteignant même 70 %. Parmi les facteurs de risque régionaux, on peut citer l'hygiène insuffisante, la pauvreté, l'ordre de naissance, la source d'eau potable et le statut d'agriculteur. Notons que chez les enfants sans problèmes gastro-intestinaux détectés par dépistage, la prévalence d'*Helicobacter pylori* est nettement plus basse, à seulement 14,2 %¹¹.

En Asie, où la prévalence d'*Helicobacter pylori* présente des écarts marqués, des facteurs de risque tels que le faible revenu, la surpopulation, le tabagisme et la consommation d'aliments épicés sont identifiés. Les conditions de vie et d'assainissement précaires contribuent également à la propagation d'*Helicobacter pylori* en Asie. En Europe, la prévalence de l'infection chez les enfants avoisine les 25 %. Les facteurs de risque en Europe incluent la vie en zone rurale, la consommation d'aliments non lavés et le niveau d'éducation limité des parents. Récemment, une diminution de la prévalence de l'infection à *Helicobacter pylori* chez les enfants a été observée dans les pays développés d'Europe, entraînant une réduction notable des cas de cancer gastrique et de la mortalité associée. Alors que les pays qui maintiennent une prévalence élevée à l'image du Portugal, avec une prévalence de 66.2% dès l'âge de 13 ans – qui reste élevée à l'âge adulte- maintient un taux élevé de cancer gastrique¹¹.

Ainsi, l'étude met en lumière l'importance de l'âge au moment de l'acquisition de l'infection à *Helicobacter pylori*, avec des conséquences gastro-intestinales plus graves chez ceux qui l'acquièrent à un jeune âge, augmentant le risque de cancer gastrique par rapport à une acquisition plus tardive. Cela souligne la nécessité d'un diagnostic et d'un traitement précoces chez les enfants, en particulier dans les régions où la prévalence est élevée.

Ces trois études convergent pour dresser une image complexe et nuancée de la prévalence d'*Helicobacter pylori* à l'échelle mondiale. Elles mettent en avant l'interaction dynamique et interdépendante entre les facteurs sociaux, économiques et environnementaux qui sont impliqués dans la propagation de cette infection. Alors que les pays industrialisés connaissent une tendance à la baisse de la prévalence, les régions en développement maintiennent souvent des taux plus élevés. Les populations vulnérables, telles que les populations autochtones et les enfants, nécessitent une attention particulière. Ces conclusions appellent à une action continue en matière de prévention, de diagnostic précoce et de gestion, visant à réduire l'impact négatif d'*Helicobacter pylori* sur la santé mondiale.

1.3. Vulnérabilité à l'infection par *Helicobacter pylori* durant l'enfance

L'étude "Age de l'acquisition de l'infection à *Helicobacter pylori* : suivi de l'enfance à l'adulte" dirigée par Malaty *et al.* en 2002, se concentre sur l'infection par *Helicobacter pylori* pendant la petite enfance¹².

Elle révèle que la plupart des personnes touchées contractent cette maladie avant l'âge de dix ans. L'enfance est donc une période essentielle pour envisager des mesures préventives. Cette infection précoce pourrait également expliquer les complications gastro-intestinales survenant plus tard¹².

Les données démographiques montrent une prévalence notablement plus élevée chez les enfants noirs que chez les blancs, soulignant l'influence potentielle de la génétique et des facteurs environnementaux¹².

Un pic de séroconversion est observé à l'âge de 4-5 ans, mais l'âge médian de séroconversion est de 7,5 ans pour les deux races¹².

De manière surprenante, l'étude montre que certains enfants peuvent éliminer naturellement l'infection en grandissant, indiquant un rôle du système immunitaire. Les variations de taux d'infection et d'élimination avec l'âge illustrent les changements dans la sensibilité à l'infection et la capacité à l'éliminer¹².

Ces conclusions appellent à une vigilance accrue sur les périodes de vulnérabilité, en particulier durant les premières années de vie. Les interventions préventives et thérapeutiques doivent donc cibler spécifiquement les enfants âgés de 1 à 10 ans pour réduire les impacts de cette infection sur leur santé digestive à long terme¹².

1.4. Méthodes de diagnostic d'*Helicobacter pylori*

1.4.1. Méthodes non invasives

L'évolution de la prévalence de l'infection par *H. pylori* a entraîné une remise en question des méthodes de diagnostic utilisées. Alors que les tests sérologiques étaient autrefois largement répandus, la hausse des faux positifs dans de nombreux pays et régions a jeté une ombre sur leur fiabilité. De ce fait, des méthodes non invasives alternatives, telles que le test respiratoire à l'urée et le test antigénique dans les selles, sont désormais privilégiées pour le diagnostic initial de l'infection^{13-15,15-17}.

1.4.1.1. Test respiratoire à l'urée marquée

Le test respiratoire à l'urée marquée est basé sur la capacité unique d'*H. pylori* à dégrader l'urée. Lorsqu'un patient ingère de l'urée marquée par un isotope non radioactif, le ¹³C, en présence d'une infection active par *H. pylori*, ce dernier transforme l'urée en CO₂ marqué, qui est ensuite expiré et quantifiable. Ce test se distingue par sa grande fiabilité, avec une sensibilité et une spécificité dépassant les 95%. Pour garantir l'exactitude des résultats, il est essentiel que le test soit effectué plusieurs semaines après l'arrêt des traitements antibiotiques ou des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)^{13,14,17}.

1.4.1.2. Sérologie

Dans la recherche et la gestion de l'infection à *Helicobacter pylori*, la sérologie est une technique de diagnostic prépondérante qui se base sur la détection des anticorps IgG spécifiques dans le sérum. Les tests doivent impérativement s'appuyer sur des kits ELISA, reconnus pour présenter une sensibilité et une spécificité d'au moins 90 %¹⁷.

Cette technique présente plusieurs avantages : sa rentabilité, son omniprésence dans les laboratoires, ainsi que son exécution rapide. Elle permet aussi d'épargner les patients sans infection une gastroscopie inutile, tout en orientant ceux qui sont positifs vers un bilan plus approfondi. Si la sérologie révèle une infection, une gastroscopie est vivement conseillée non seulement pour confirmer la présence de la bactérie, mais aussi pour repérer d'éventuelles lésions induites par celle-ci.

Toutefois, elle ne convient pas pour le suivi après-traitement, étant donné que les anticorps peuvent persister longtemps après l'éradication¹⁶.

Enfin, la sérologie est particulièrement privilégiée dans certaines situations cliniques. En effet, elle est préconisée lorsque d'autres tests diagnostiques risquent d'être moins fiables, comme dans les cas d'ulcère hémorragique, d'atrophie glandulaire, de lymphome du MALT ou lorsque le patient a récemment eu recours à des antibiotiques ou des IPP¹⁶.

1.4.1.3. Dans les selles

La recherche d'antigènes d'*H. pylori* dans les selles est une autre approche non invasive, permettant la détection d'un anticorps monoclonal spécifique à cette bactérie. Bien que cette méthode présente des taux de sensibilité, de spécificité et de valeur prédictive négative avoisinant 90%, son adoption est limitée en raison de la contrainte liée au recueil des selles et du non-remboursement par certains systèmes d'assurance santé, comme en France^{13,14,17}.

1.4.2. Méthodes invasives

Le diagnostic invasif de l'infection par *Helicobacter pylori* repose principalement sur des prélèvements de biopsies gastriques effectués lors d'une endoscopie. Plusieurs méthodes sont alors disponibles pour évaluer la présence de cette bactérie dans le tissu gastrique¹⁸.

1.4.2.1. Test rapide à l'uréase

Le RUT est une méthode rapide qui détecte la présence de l'enzyme uréase, produite par *H. pylori*. Si la bactérie est présente dans la biopsie, elle va décomposer l'urée en ammoniac, entraînant un changement de couleur du milieu de test en moins d'une heure. Malgré une sensibilité et spécificité dépassent 90%, un résultat négatif ne peut pas totalement écarter une infection, en raison des limites associées à l'usage des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) pendant l'endoscopie. De plus, d'autres facteurs peuvent fausser le résultat comme le pH gastrique, la présence de sang dans l'estomac ou la consommation récente d'antibiotiques.

Son utilisation a donc diminué et il n'est pas recommandé pour vérifier l'éradication post-traitement^{13,16-18}.

1.4.2.2. Examen anatomo-pathologique

Cette démarche implique une analyse détaillée des biopsies gastriques, prélevées méticuleusement puis colorées afin d'être scrutées sous microscope. Elle permet de repérer la présence de la bactérie, mais également à évaluer l'étendue et la nature des lésions gastriques associées à l'infection. Ces lésions peuvent varier d'une simple inflammation à des états plus complexes, tels que l'atrophie et la métaplasie^{13,16-18}.

Pour assurer un diagnostic d'une exactitude irréprochable, il est impératif de prélever au minimum cinq biopsies de diverses zones de l'estomac. En effet, la bactérie *H. pylori* peut se loger de manière inégale dans la muqueuse gastrique, rendant certaines zones plus densément peuplées que d'autres^{13,16-18}.

Deux procédés de coloration dominent la pratique : la Giemsa, qui permet de distinguer *H. pylori* sous forme de minuscules bacilles d'une teinte bleutée, et la coloration H&E, principalement utilisée pour souligner les structures tissulaires tout en ayant la capacité de révéler la présence de la bactérie. A noter que la qualité de l'examen dépend beaucoup de la façon dont on colore les échantillons, du nombre de bactéries dans l'échantillon et des compétences de l'expert qui analyse les échantillons^{13,16-18}.

Pour renforcer la sensibilité de la détection, particulièrement dans les cas où la densité bactérienne n'est pas suffisante, le recours à des techniques d'immunohistochimie peut s'avérer précieux^{13,16-18}.

1.4.2.3. Examen bactériologique

La culture bactérienne est le gold standard pour l'identification d'*H. pylori*. Cependant, elle est complexe en raison de la nature microaérophile de la bactérie et de sa sensibilité à la compétition d'autres micro-organismes^{13,16-18}.

La culture d'*H. pylori* est complexe en raison de sa fragilité et des exigences spécifiques du milieu de croissance, avec des préférences pour des milieux tels que la gélose Pylori®. Le succès repose fortement sur le prélèvement adéquat des biopsies et leur transport approprié, ainsi que sur une incubation précise mimant les conditions gastriques^{13,16-18}.

Pour détecter le germe, les colonies suspectées d'être *H. pylori* sont soumises à divers tests, notamment l'activité uréasique. Des tests biochimiques additionnels peuvent également être employés pour la confirmation^{13,16-18}.

1.4.2.4. PCR

La réaction en chaîne par polymérase (PCR) est une méthode de diagnostic moléculaire offrant une détection directe et précise de l'ADN d'*H. pylori* à partir de biopsies gastriques. Pour effectuer cette analyse, l'ADN est extrait des échantillons biopsiques, amplifié en ciblant des

régions spécifiques de l'ADN d'*H. pylori* et, par la suite, analysé pour confirmer la présence de la bactérie ou identifier des mutations^{13,16-18}.

Cette méthode se distingue du fait de sa sensibilité et sa spécificité supérieures par rapport à la culture, mais aussi par sa capacité à identifier des mutations responsables de l'antibiorésistance, telles que celles liées à la clarithromycine, fournissant des indications cruciales sur le choix du traitement. Toutefois, bien que la PCR soit un outil diagnostique puissant, d'autres techniques telles que l'histologie, la sérologie et le test respiratoire à l'urée continuent d'être utilisées en complément pour un diagnostic complet de *H. pylori*^{13,16-18}.

Tableau 2: Résumé des principales méthodes diagnostiques de l'infection à *H. pylori*

| Test diagnostique | Anatomie pathologique | Culture | Amplification Génique (PCR) | Sérologie | Test respiratoire à l'urée ¹³ C |
|-------------------------|--|---|--|---|---|
| Avant traitement | | | | | |
| Sensibilité | +++ | ++ | +++ | +++ | +++ |
| Spécificité | ++ | +++ | ++ | ++ | +++ |
| Après traitement | | | | | |
| Sensibilité | ++ | ++ | Données insuffisantes | Test inadapté (persistance anticorps) | +++ |
| Spécificité | ++ | +++ | | | +++ |
| Avantages | <ul style="list-style-type: none"> • Disponibilité • Remboursement • Typage gastrite | <ul style="list-style-type: none"> • Test de référence • Remboursement • AntibioGramme • Génotypage | <ul style="list-style-type: none"> • Conservation biopsie • Détection résistance : macrolides quinolones | <ul style="list-style-type: none"> • Disponibilité • Faible coût • Remboursement • Sensibilité indépendante charge bactérienne | <ul style="list-style-type: none"> • Disponibilité • Infection active • Remboursement contrôle d'éradication |
| Inconvénients | <ul style="list-style-type: none"> • Gastroskopie • Sensibilité dépendante pathologiste et biopsies (n ≥ 5) • Sensibilité dépendante charge bactérienne | <ul style="list-style-type: none"> • Gastroskopie • Milieu transport biopsies • Centre spécialisé • Sensibilité dépendante charge bactérienne | <ul style="list-style-type: none"> • Gastroskopie • Centre spécialisé • Non remboursé | <ul style="list-style-type: none"> • Pas de détection infection active • Performances kit ELISA • Sensibilité insuffisante tests rapides | <ul style="list-style-type: none"> • Sensibilité dépendante charge bactérienne • Non réalisable si estomac opéré |

Pour conclure, bien que les méthodes invasives offrent une grande précision dans le diagnostic de l'infection par *H. pylori*, elles sont généralement réservées aux cas où l'endoscopie est pratiquée pour d'autres raisons médicales. Dans d'autres situations, les méthodes non invasives, moins coûteuses et moins risquées pour le patient, sont préférées.

1.4.3. Stratégie de diagnostic : approche adaptée au contexte clinique

1.4.3.1. Avant traitement

Pour les patients dyspeptiques de moins de 45 ans sans symptômes alarmants, l'approche "test and treat" est privilégiée. Elle consiste à tester la présence de la bactérie à l'aide d'un test non invasif avant de prescrire un traitement d'éradication si nécessaire. Cette stratégie a démontré son efficacité en Europe grâce à la détection fréquente d'ulcères gastriques parmi les patients dyspeptiques traités^{4,15,16,19}. Le Test Respiratoire à l'Urée (UBT) est le test de premier choix en raison de sa précision, de sa commodité et de sa disponibilité. Si l'UBT n'est pas accessible, le test antigène dans les selles est une alternative. Des kits de sérologie hautement précis peuvent également être utilisés, en particulier lorsque le patient a déjà pris des inhibiteurs de la pompe à protons avant la consultation⁴.

Cependant, pour les patients de plus de 45 ans ou présentant des symptômes alarmants, une endoscopie est indispensable, accompagnée de biopsies. La pertinence du test uréase réside dans sa rapidité, fournissant un résultat en une heure. Néanmoins, un test plus sensible, comme une histologie ou une culture, est recommandé, surtout en présence d'une forte prévalence de résistance à la clarithromycine. Le choix du test dépend également de la sensibilité du patient à ce médicament^{4,15,16,19}.

1.4.3.2. Après traitement

Les protocoles d'élimination de première intention affichent une réussite d'environ 90 %. Ainsi, près de 10 % des traitements proposés ne parviennent pas à leur objectif. Indépendamment de la thérapie administrée, une vérification de l'élimination est essentielle, à réaliser « au moins 4 semaines après l'arrêt des antibiotiques ou 2 semaines sans utilisation d'IPP »¹⁷. L'UBT (test respiratoire) est le test de choix pour ce suivi. En son absence, le test de recherche d'antigène d'*H. pylori* dans les selles avec des anticorps monoclonaux est une alternative. La sérologie, bien que généralement non recommandée pour le suivi, peut être utilisée si une comparaison quantitative avant et après le traitement est possible⁴.

1.5. Pathologies associées à *Helicobacter pylori*

1.5.1. Les ulcères gastriques et duodénaux

Le tractus gastro-intestinal (TGI) constitue un système élaboré, indispensable aux fonctions digestives de l'organisme. Sa nature intrinsèquement complexe et son rôle central dans la digestion le rendent sujet à diverses dysfonctionnements et pathologies, dont l'ulcère peptique, une affection étroitement associée à la colonisation par la bactérie *Helicobacter pylori*.

Pour appréhender avec rigueur la genèse et la physiopathologie de l'ulcère peptique, une analyse minutieuse de la physiologie du TGI sera entreprise dans cette partie, mettant en lumière, en particulier, les rôles physiologiques et pathologiques de l'estomac et du duodénum. Ces régions gastroduodénales, essentielles à la digestion mécanique et chimique, sont également les sites prédominants d'action pathogène d'*H. pylori*. Cette bactérie, omniprésente dans le TGI de nombreux patients atteints d'ulcères, est la principale instigatrice de la perturbation de l'équilibre entre les mécanismes de défense de la muqueuse gastrique et les facteurs d'agression endogènes, tels que l'acide et la pepsine²⁰.

1.5.1.1. Le tractus gastro-intestinal

Le tractus gastro-intestinal est un système complexe et essentiel pour le processus de digestion des aliments et l'absorption des nutriments nécessaires à la survie et au bon fonctionnement de notre corps.

Au cœur de ce processus, on trouve l'estomac, un organe sacculaire musculaire qui joue un rôle majeur dans la digestion des aliments. Lors de l'ingestion, les aliments arrivent dans

l'estomac où ils sont confrontés au suc gastrique. Ce liquide, hautement acide grâce à la présence de l'acide chlorhydrique (HCl), est crucial pour la décomposition des aliments²⁰.

L'une des principales enzymes présentes est la pepsine, responsable de la décomposition des protéines. Cependant, elle est initialement sécrétée sous une forme inactivée, le pepsinogène, qui ne devient actif, transformé en pepsine, que lorsqu'il est en présence de HCl. Le rôle du HCl ne s'arrête pas là. Il intervient dans plusieurs autres fonctions digestives, notamment dans la digestion des protéines et dans la stimulation de la libération d'hormones qui régulent le flux de bile et d'enzymes pancréatiques. À la fin de ce processus digestif intra-gastrique, le résultat est une mixture semi-liquide appelée chyme^{20,21}.

Après l'estomac, le chyme est ensuite transféré vers le duodénum, la première partie du petit intestin. C'est à ce niveau que la bile et le suc pancréatique entrent en jeu, aidant à la décomposition finale des aliments. Ces sécrétions, combinées à l'action mécanique et enzymatique du duodénum, assurent une digestion optimale permettant l'absorption maximale des nutriments. Ces nutriments, une fois détachés de la masse alimentaire, traversent la paroi intestinale pour se retrouver dans le sang. Ils sont ensuite redistribués dans tout l'organisme, fournissant l'énergie et les éléments essentiels pour soutenir toutes nos fonctions vitales^{20,21}.

1.5.1.2. Les mécanismes de défense du tractus gastro-intestinal

Le tractus gastro-intestinal, une structure anatomique et physiologique complexe, est principalement dédié à la digestion et à l'absorption des macronutriments. Néanmoins, en plus de ces rôles fondamentaux, il est constamment exposé à une diversité de molécules, allant des substrats nutritionnels essentiels tels que glucides, protéines et lipides, à des agents potentiellement pathogènes ou toxiques. Face à cette variabilité moléculaire, le tractus gastro-intestinal a développé une série de mécanismes de défense intrinsèques pour préserver son intégrité et assurer sa fonctionnalité optimale²⁰⁻²³.

C'est dans ce contexte que la structure histologique spécifique de l'estomac et du duodénum prend tout son sens. Ces organes sont structurés en quatre couches distinctes : la muqueuse, la sous-muqueuse, la musculuse et la séreuse. La muqueuse, étant la plus interne, est en contact direct avec l'environnement gastrique extrêmement acide, dont le pH oscille entre 1 et 3,5. Cette acidité est essentielle pour les fonctions digestives, principalement attribuable à la sécrétion de HCl par les cellules pariétales. Par ailleurs, la pepsine, une enzyme protéolytique, est également sécrétée sous forme de pepsinogène inactif, et elle est activée en présence du HCl²⁰⁻²³.

Malgré l'importance de cet environnement acide pour la dégradation alimentaire, il représente une menace potentielle pour l'intégrité des tissus du tractus gastro-intestinal. Afin de contrer cela, l'organisme a développé une série de mécanismes de défense sophistiqués. Parmi ceux-ci, le mucus, sécrété par les cellules caliciformes, forme une couche épaisse et adhérente qui sert de première ligne de défense. Cette barrière mucoale neutralise

efficacement l'acide, tout en empêchant l'action corrosive de la pepsine et du HCl sur l'épithélium²⁰⁻²³.

Un autre mécanisme de défense pré-épithélial est la sécrétion de bicarbonate par les cellules épithéliales du duodénum. Cette substance chimique agit comme un tampon, neutralisant l'acidité du suc gastrique et préservant ainsi l'intégrité de la muqueuse duodénale²⁰⁻²³.

Au niveau épithélial et sous-épithélial, la muqueuse est intrinsèquement imperméable au HCl, prévenant ainsi la diffusion acide vers les tissus sous-jacents. Les cellules épithéliales, interconnectées par des jonctions serrées, limitent la perméabilité et empêchent le passage de substances nocives. En outre, le flux sanguin dense qui irrigue le tractus gastro-intestinal offre non seulement les substrats énergétiques nécessaires, mais participe également à l'élimination des agents pathogènes²⁰⁻²³.

En conclusion, ces mécanismes garantissent non seulement la protection de la muqueuse contre les agents agressifs, mais aussi la régénération tissulaire et la préservation de l'intégrité fonctionnelle du système digestif face aux défis biochimiques continus qu'il rencontre²⁰⁻²³.

1.5.1.3. La genèse des ulcères « peptiques »

L'ulcère gastroduodéal se définit comme une érosion de la muqueuse gastrique ou duodénale. Les érosions localisées au niveau de l'estomac sont dénommées ulcères "gastriques", tandis que celles du duodénum portent le nom d'ulcères "duodénaux". Pris ensemble, ces phénomènes sont regroupés sous le terme d'ulcères "peptiques"²³.

La pathogenèse de ces ulcères repose sur un déséquilibre entre les mécanismes de défense mucoale (production de mucus, sécrétion de bicarbonate, régénération épithéliale, et flux sanguin mucoale) et les facteurs agressifs tels que l'acide chlorhydrique et la pepsine²³.

1.5.1.3.1. Mécanismes pathogéniques d'*Helicobacter pylori*

L'agent étiologique majeur des ulcères gastroduodénaux est la bactérie *Helicobacter pylori*. Sa présence est documentée chez au moins 75 % des patients souffrant d'ulcères¹⁷. La capacité d'*H. pylori* à coloniser l'estomac humain repose sur des adaptations uniques qui lui permettent de survivre dans cet environnement fortement acide.

Pour se protéger de l'acidité gastrique, *H. pylori* produit une enzyme nommée uréase, qui catalyse la dégradation de l'urée en ammoniac et en bicarbonate. Ces produits neutralisent l'acidité environnante, créant ainsi un microenvironnement moins acide autour de la bactérie. De plus, grâce à sa morphologie spiralée et à ses flagelles, *H. pylori* est capable de se frayer un chemin dans la couche épaisse de mucus qui tapisse l'estomac, lui permettant d'atteindre la muqueuse gastrique où le pH est plus neutre²⁴⁻²⁹.

Une fois au contact de l'épithélium gastrique, *H. pylori* établit une relation pathogène. Elle se fixe fermement aux cellules épithéliales à l'aide de structures spécialisées, les adhésines. À la suite de cette adhérence, *H. pylori* libère une série de facteurs de virulence, dont la cytotoxine

associée au gène A (CagA) et la vacuolating cytotoxin A (VacA), qui induisent des altérations cellulaires et provoquent une réponse inflammatoire. Cette inflammation chronique de la muqueuse, en réponse à l'infection, peut favoriser le développement d'ulcères en affaiblissant les mécanismes de défense de la muqueuse et en augmentant la sécrétion d'acide²⁴⁻²⁹.

1.5.1.3.2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont régulièrement impliqués dans l'étiologie des ulcères gastroduodénaux. Les études épidémiologiques indiquent que 1 à 4 % des patients sous thérapie AINS chronique manifestent un ulcère symptomatique ou d'autres complications gastro-intestinales, telles que des hémorragies ou des perforations³⁰.

Contrairement à une croyance répandue, la pathogenèse des ulcères associés aux AINS ne résulte pas principalement d'une irritation directe de la muqueuse gastro-intestinale par ces agents pharmacologiques. La mécanistique précise repose sur l'inhibition des isoenzymes cyclo-oxygénases (COX-1 et COX-2) par les AINS, conduisant à une réduction de la biosynthèse des prostaglandines. Ces eicosanoïdes sont essentiels pour la modulation de la sécrétion gastrique de mucus et de bicarbonate, composants cruciaux pour la neutralisation des effets nocifs de l'acide gastrique. De plus, les prostaglandines jouent un rôle vital dans la régulation du débit sanguin mucosal, garantissant ainsi l'intégrité et la régénérescence de la muqueuse gastroduodénale. En conséquence, l'inhibition des prostaglandines par les AINS compromet ces mécanismes de défense, accentuant la susceptibilité de la muqueuse à l'acidité gastrique et provoquant des lésions épithéliales³⁰.

Face à cette iatrogénie, la cessation des AINS est souvent recommandée. Pour les individus nécessitant une continuation de la modulation inflammatoire, des alternatives pharmacologiques telles que les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, qui présentent un profil gastro-intestinal plus favorable, peuvent être considérées³⁰.

Face à ce constat, il est primordial d'adopter une démarche clinique rigoureuse pour prévenir et gérer les ulcères, particulièrement chez les patients exposés simultanément à *H. pylori* et aux AINS. Une éradication efficace de la bactérie combinée à une évaluation prudente de l'utilisation des AINS permet de réduire significativement le risque d'ulcération et ses complications associées³⁰.

1.5.1.4. Sémiologie

1.5.2. Complications des ulcères gastriques et duodénaux

Les ulcères gastriques et duodénaux, bien qu'assez courants, peuvent entraîner diverses complications s'ils ne sont pas traités rapidement et efficacement.

1.5.2.1. Hémorragie digestive

L'une des complications les plus redoutées est l'hémorragie digestive. Elle représente une part significative des hémorragies digestives hautes, à hauteur de 30 à 40 %. Ce phénomène est

particulièrement préoccupant chez les personnes âgées ou chez celles sous traitement par AINS ou anticoagulants, où le risque est exacerbé. L'hémorragie peut se manifester de différentes manières, allant d'une anémie ferriprive causée par un saignement chronique à un choc hémorragique dû à un saignement aigu, souvent identifiable par la présence de méléna³⁰.

1.5.2.2. Perforation de la muqueuse digestive

Une autre complication majeure est la perforation ulcéreuse. L'utilisation d'AINS est un facteur favorisant, et les symptômes peuvent parfois être masqués par une corticothérapie. La perforation peut se présenter sous deux formes distinctes. La première, la perforation en péritoine libre, se caractérise par une douleur soudaine et intense, accompagnée de signes de choc et de contracture abdominale. Si une radiographie est effectuée, elle pourrait révéler un pneumopéritoine, signe de la présence d'air dans la cavité péritonéale. La seconde forme, la perforation au contact d'un organe voisin, est plus insidieuse. La douleur initiale peut s'atténuer avec le temps, sans présence de pneumopéritoine, mais avec un risque d'abcédation³⁰.

1.5.2.3. Sténoses

La sténose ulcéreuse est une complication plus rare. Elle concerne principalement les ulcères situés au niveau bulbaire et pré-pylorique. Les patients présentent des vomissements post-prandiaux tardifs et risquent une déshydratation. D'autres symptômes comme une acidose hyperchlorémique, une hypokaliémie, un clapotage gastrique à jeun ou des ondes péristaltiques visibles peuvent également être observés³⁰.

1.5.2.4. Cancer gastrique et colorectal

Le cancer gastrique occupe la troisième place en termes de mortalité par cancer digestif en France, avec un taux de survie d'environ 20% à 5 ans. L'association entre les ulcères gastriques et l'augmentation du risque de cancer gastrique est un sujet d'intérêt majeur dans la recherche médicale³⁰.

La bactérie *Helicobacter pylori* est identifiée comme un facteur de risque significatif pour le développement du cancer gastrique, qu'il s'agisse des types intestinaux ou diffus. Des études épidémiologiques basées sur des analyses sérologiques ont confirmé cette association. Un élément clé est l'antigène bactérien CagA. Les variantes de *H. pylori* portant CagA sont liées à une probabilité accrue de voir apparaître des affections avant et après la formation de tumeurs. En interagissant avec les cellules de la paroi gastrique, CagA peut altérer leurs fonctions, poussant vers une mutation maligne³⁰.

L'atrophie de l'estomac, souvent causée par une infection persistante par *H. pylori*, est vue comme une étape préliminaire dans la cascade vers le cancer gastrique. La métaplasie intestinale qui peut s'ensuivre est un indicateur de transformation qui exacerbe les chances d'une affection néoplasique³⁰.

Les gènes associés à la virulence jouent un rôle dans l'ajustement de l'environnement gastrique, dans l'instauration de l'inflammation et des anomalies génétiques, instaurant ainsi un contexte propice à la tumorigénèse³⁰.

Il convient de mentionner que même si une grande partie des individus porteurs d'*H. pylori* ne développent pas de cancer, l'association avec d'autres éléments à risque, comme des antécédents familiaux ou une prédisposition génétique, peut multiplier les risques³⁰.

1.6. Autres maladies associées à *Helicobacter pylori*

1.6.1. Lymphome du MALT

Le lymphome du MALT (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue), un cancer des tissus lymphoïdes, est couramment observé dans l'estomac. Il est étroitement lié à l'infection par *H. pylori*, avec 92% des patients atteints de ce lymphome étant infectés^{31,32}. L'éradication de cette bactérie a conduit à une régression du lymphome chez 60 à 90% des patients, avec des taux de rémission durables impressionnants³²⁻³⁶. Une vaste analyse de plusieurs études a confirmé une régression notable des lésions chez les patients traités contre l'infection³⁷. Cependant, certains facteurs, comme des adénopathies péri-gastriques et une mutation génétique précise, peuvent influencer négativement la réponse au traitement^{38,39}. Malgré ces défis, l'élimination d'*H. pylori* est fortement recommandée pour les personnes atteintes de lymphome du MALT⁴⁰.

1.6.2. Dyspepsie

La dyspepsie, communément connue sous le nom d'indigestion, se manifeste par des douleurs ou malaises dans l'estomac. Bien que le rôle d'*H. pylori* dans la dyspepsie soit débattu, certains suggèrent un bénéfice à éradiquer la bactérie, en particulier dans les zones à forte prévalence d'infection. D'autres sont sceptiques, surtout dans des zones à faible prévalence comme la France³⁰. Néanmoins, des méta-analyses montrent un avantage clinique modeste mais significatif en éradiquant *H. pylori* par rapport au placebo ⁴¹⁻⁴³. Le traitement d'environ 15 patients infectés est nécessaire pour résoudre la dyspepsie chez une personne⁴².

1.6.3. Anémie par carence en fer

H. pylori peut être une cause sous-jacente de l'anémie ferriprive. Plusieurs mécanismes pourraient expliquer ce lien : la bactérie pourrait provoquer des micro-saignements dans la muqueuse gastrique, consommer directement le fer ou interférer avec son absorption⁴⁴⁻⁴⁷. Éliminer l'infection par *H. pylori* peut aider à résoudre l'anémie ferriprive, surtout si d'autres causes ont été exclues⁴⁸.

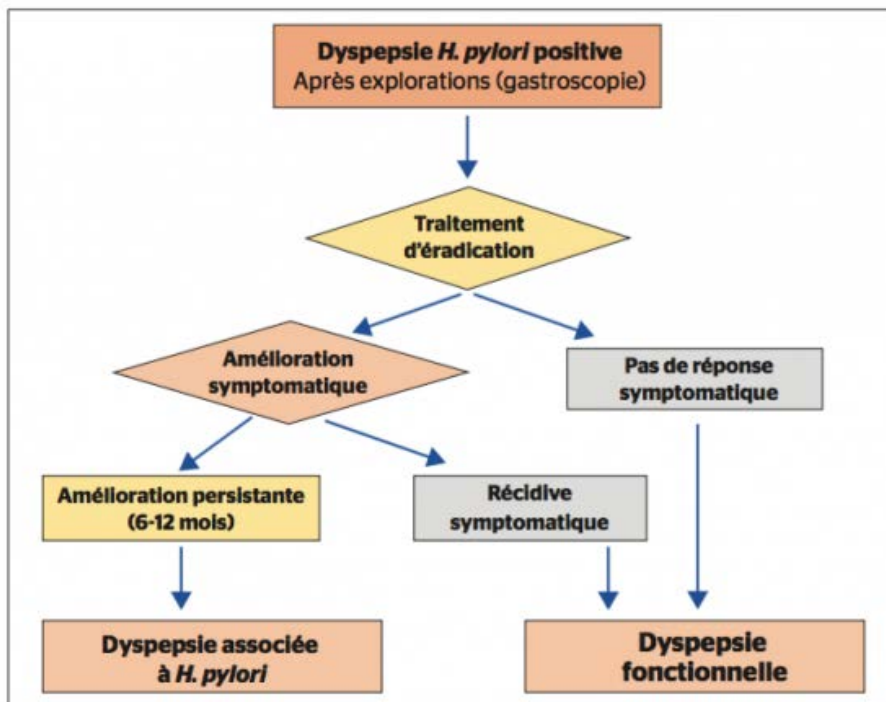


Figure 2: Algorithme de prise en charge de la dyspepsie fonctionnelle et de l'infection à *H. pylori*^{45,46}

1.6.4. Carence en vitamine B12

L'infection chronique par *H. pylori* peut provoquer une gastrite atrophique, où les cellules productrices d'acide de l'estomac sont endommagées ou détruites. Cette diminution de la sécrétion d'acide peut entraver la libération de la vitamine B12 de la nourriture, conduisant à une malabsorption. Cela peut potentiellement mener à une carence en vitamine B12⁴⁹.

1.6.5. Purpura thrombopénique chronique idiopathique (PTCI)

Le purpura thrombopénique chronique idiopathique (PTCI) est un trouble sanguin où le système immunitaire détruit les plaquettes, nécessaires à la coagulation. Il y a eu des rapports suggérant une amélioration du PTCI après l'éradication d'*H. pylori*. La relation exacte entre la bactérie et le PTCI n'est pas claire, mais il semble que *H. pylori* pourrait jouer un rôle dans la modulation de la réponse immunitaire, influençant ainsi le cours du PTCI⁵⁰.

1.7. L'importance de l'éradication d'*H. pylori*

1.7.1. Directives mondiales de la World Gastroenterology Organisation sur *Helicobacter pylori* : Qui tester et traiter ?

La décision de traiter une infection à *H. pylori* doit être activement prise en considérant les circonstances et les risques spécifiques à chaque patient. Il est recommandé de ne tester la présence d'*H. pylori* que si l'intention est de traiter l'infection par la suite⁵¹.

La nécessité de diagnostiquer et de traiter l'infection à *H. pylori* est soutenue par de solides preuves scientifiques. Toutefois, l'importance de ces raisons peut varier selon la région du monde. Par exemple, la prévalence de l'infection, les ressources disponibles, et d'autres facteurs locaux peuvent influencer la décision. Dans la plupart des pays, la maladie ulcéreuse peptique est la principale préoccupation. Le traitement à court terme pour cette maladie chronique s'est avéré bénéfique à la fois cliniquement et économiquement. Dans les zones à ressources limitées, traiter cette infection devrait être considéré comme une priorité⁵¹.

Selon les recommandations mondiales établies par la World Gastroenterology Organisation, il existe d'autres indications pour lesquelles un traitement de l'infection à *H. pylori* est recommandé. Voici la liste⁵¹ :

- Présence passée ou actuelle d'ulcère duodéal et/ou gastrique, avec ou sans complications
- Lymphome du tissu lymphoïde associé à la muqueuse gastrique (MALT)
- Atrophie de la muqueuse gastrique et/ou métaplasie intestinale
- Après résection d'un cancer gastrique
- Les patients ayant des proches parents atteints de cancer gastrique
- Dyspepsie fonctionnelle
- Réduire le risque d'ulcère peptique et de saignement gastrique chez les patients n'ayant jamais utilisé d'AINS
- Avant de commencer un traitement prolongé par aspirine pour les patients à haut risque d'ulcères
- Patients sous aspirine à faible dose à long terme ayant des antécédents de saignement ou de perforation gastrique

- Patients souffrant de reflux gastro-œsophagien nécessitant des inhibiteurs de la pompe à protons à long terme
- Pour prévenir le cancer gastrique dans les communautés à forte incidence
- Anémie ferriprive inexplicée ou purpura thrombopénique idiopathique

Lors de la sélection d'une thérapie appropriée pour éradiquer l'infection à *Helicobacter pylori*, plusieurs éléments clés doivent guider le choix. Tout d'abord, il est essentiel d'évaluer la prévalence de l'infection à *H. pylori* dans la région concernée, ainsi que le taux d'incidence du cancer gastrique. La résistance aux antibiotiques peut également influencer la décision, car elle peut limiter les options de traitement disponibles. Le budget alloué et les coûts liés au traitement jouent également un rôle déterminant. Par ailleurs, la disponibilité de ressources comme le bismuth et les tests spécifiques pour détecter *H. pylori* est cruciale. Les infrastructures médicales, comme la disponibilité des services d'endoscopie, peuvent influencer la capacité à diagnostiquer et à traiter efficacement. De plus, des considérations individuelles telles que l'ethnicité du patient, ses allergies médicamenteuses et sa tolérance aux traitements sont primordiales. Enfin, il est important de prendre en compte les traitements antérieurs subis par le patient, leur degré de réussite et l'efficacité prouvée des thérapies locales. Ces facteurs combinés offrent un cadre complet pour une prise de décision éclairée.

1.7.2. Nécessité de diagnostiquer

L'éradication d'*H. pylori* est cruciale pour la gestion des ulcères : après son élimination, le taux de récurrence chute à 10%, tandis qu'il atteint 70% si l'on traite uniquement par inhibition de la sécrétion acide¹⁷.

Une enquête de 2014 auprès des gastroentérologues américains a montré des écarts entre les pratiques courantes et les recommandations de l'American College of Gastroenterology concernant le traitement de l'*Helicobacter pylori*. Sur 582 répondants, 59% utilisaient une biopsie gastrique lors d'une endoscopie comme principal moyen de dépistage et post-traitement, seulement 58% vérifiaient l'éradication de la bactérie⁵². Ces différences soulignent la nécessité d'une meilleure sensibilisation, notamment en ce qui concerne les résistances de *H. pylori*¹⁷.

1.7.3. Nécessité d'éradiquer *H. pylori*

L'association entre l'infection par *Helicobacter pylori* et le cancer gastrique a propulsé cette question au cœur des débats en gastroentérologie. Étant donné le spectre de pathologies gastro-intestinales liées à cette bactérie, son éradication est devenue un pivot dans la prise en charge clinique³⁰.

Les enquêtes épidémiologiques actuelles mettent en avant une réduction potentielle des lésions précancéreuses après élimination d'*H. pylori*. D'autre part, la mise en lumière de l'importance de la prévention précoce est primordiale. En effet, éradiquer *H. pylori* pourrait

s'avérer inefficace pour prévenir le cancer gastrique une fois certaines lésions précoces en place. Il est donc vital d'agir rapidement³⁰.

Dans le contexte chirurgical, notamment lors du bypass gastrique, l'importance de cette éradication est soulignée. Bien que l'élimination d'*H. pylori* avant une telle opération ne soit pas directement liée à la prévention des ulcères postopératoires, elle est préconisée du fait du risque oncologique augmenté lié à cette bactérie³⁰.

Sur le volet de la santé publique, les assises de consensus, en particulier françaises, ont affirmé le lien entre *H. pylori* et diverses affections, dont les ulcères gastroduodénaux. De récentes études montrent une amélioration notable des taux de cicatrisation des ulcères après éradication de cette bactérie. Sa relation avec d'autres troubles, comme le lymphome du MALT ou la dyspepsie, est également documentée³⁰.

Par ailleurs, la complexité du rôle d'*H. pylori* dans le reflux gastro-œsophagien ne doit pas être négligée. Il est aussi admis que *H. pylori* peut être associé aux complications liées à la prise d'AINS, renforçant l'idée de son rôle dans les ulcères associés à ces médicaments³⁰.

Face à cette problématique, de nombreux consensus mondiaux recommandent un traitement d'éradication, souvent composé de plusieurs médicaments. Malheureusement, aucun vaccin n'est actuellement disponible contre *H. pylori*. Puisque la source précise de l'infection demeure incertaine, il est crucial de suivre des pratiques de santé publique, telles que le lavage des mains, la consommation d'eau potable et une préparation soignée des aliments⁵¹.

1.8. Prise en charge thérapeutique d'*Helicobacter pylori*

1.8.1. Antibiorésistance

L'antibiorésistance, phénomène par lequel des micro-organismes comme les bactéries développent une capacité à neutraliser les effets des médicaments conçus pour les détruire, est aujourd'hui un enjeu de santé publique majeur à l'échelle mondiale. Au cœur de cette problématique, se démarque par sa résistance accrue aux antibiotiques, ce qui complexifie grandement son éradication. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a mis en lumière la gravité de cette situation en 2017, classant *H. pylori* parmi les bactéries à "priorité élevée"⁵³. Le défi de traiter cette bactérie s'intensifie face à l'hétérogénéité de sa résistance qui varie sensiblement d'une région à l'autre. Par exemple, alors que l'Europe est confrontée à une prédominance de résistance au métronidazole, les États-Unis et l'Asie montrent une résistance croissante à la clarithromycine⁵⁴. Plusieurs raisons expliquent cette montée en puissance de l'antibiorésistance, et parmi elles, la surutilisation des antibiotiques figure en tête de liste⁵⁵.

Tableau 3: Tableau représentant la prévalence de l'antibiorésistance de 3 antibiotiques au niveau mondial⁵⁴

| Région / Pays | Clarithromycine | Métronidazole | Lévofloxacine | Autres |
|---------------|----------------------|---------------|---------------|---------------------|
| Europe | 18–21.4% | 11.0–16.3% | 39.1–56% | - |
| États-Unis | 10% | - | - | - |
| Chine | 8,9% | 63,8% | 28% | - |
| Tibet, Chine | 27,4% | 86,2% | 31,3% | Rifampicine : 73,2% |
| Portugal | 42% | 25% | 18% | - |
| Jordanie | 25,9% | 50% | 6,9% | - |
| Israël | 46,3% | 16,3% | - | - |
| Corée du Sud | Similaire à la Chine | - | - | - |

Une autre étude a examiné en profondeur l'antibiorésistance de cinq antibiotiques essentiels, en se basant sur des données recueillies de 14 pays entre 2018 et 2022⁵⁶.

L'**amoxicilline** est un antibiotique qui joue un rôle essentiel dans les protocoles d'éradication d'*H. pylori*. Si entre 2006 et 2016, sa résistance était faible⁵⁷, il est intéressant de noter qu'aucune évolution significative n'a été observée récemment dans plusieurs pays tels que la Belgique, la France et la Russie^{58,59}. Cependant, une résistance accrue est perceptible en Bulgarie, Chine, Iran et Vietnam^{55,60}. Les mutations, notamment dans le gène *pbp 1A*, ainsi que l'utilisation excessive d'amoxicilline/clavulanate, pourrait expliquer cette hausse⁵⁵.

Le **métronidazole** est un autre antibiotique crucial. Sa résistance mondiale entre 2006 et 2016 oscillait entre 23 et 56%⁵⁷. Or, des augmentations notables ont été rapportées récemment en Belgique, France et plusieurs autres pays⁵⁶. À l'opposé, une baisse de la résistance a été enregistrée au Chili et en Espagne. Les mutations des gènes *rdxA* et *frxA*⁵⁸ ainsi que les facteurs socio-économiques et migratoires semblent influencer sur cette résistance⁵⁹.

La **clarithromycine**, macrolide central dans la lutte contre *H. pylori*, voit sa résistance s'accroître, comme le démontre la méta-analyse de Mohammad Sholeh et son équipe : une résistance mondiale de 27,53%, avec une augmentation notable de près de 8% entre 2018 et 2021⁵⁵. Cette montée est attribuée à son usage répandu pour diverses infections et aux mutations génétiques spécifiques du pathogène⁶¹. A noter qu'il y a une très grande variabilité d'un pays à l'autre comme le démontre le graphique ci-dessous.

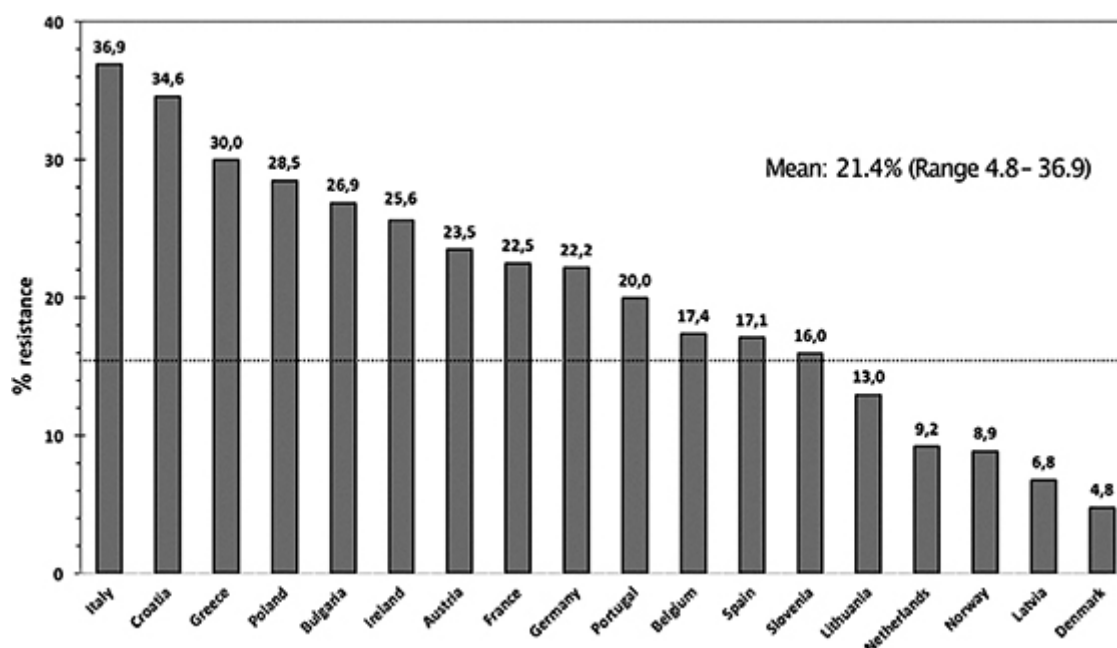


Figure 3: Taux de résistance primaire des souches d'*H. pylori* à la clarithromycine selon les pays européens en 2018^{62,63}

Source graphique

La **tétracycline**, quant à elle, agit en bloquant la synthèse protéique de la bactérie. Elle reste stable en termes de résistance, avec des taux généralement bas dans la majorité des pays étudiés. Cependant, certaines mutations et mécanismes d'efflux peuvent provoquer une résistance sporadique⁵⁹.

Enfin, la **lévofloxacine**, fluoroquinolone de troisième génération, agit en inhibant l'ADN gyrase d'*H. pylori*. Une résistance croissante à cette molécule a été constatée, notamment en Europe, en raison de mutations spécifiques dans les gènes *gyrA* et *gyrB* et de la surconsommation des quinolones. Bien que largement utilisée dans divers protocoles d'éradication, cette résistance émergente pose un défi significatif pour les soins cliniques. Deux études notables, celle de Tankovic *et al.* en 2003 et de Rimbara *et al.* en 2012, ont particulièrement mis en évidence cette corrélation entre mutations génétiques et résistance à la lévofloxacine. Une surveillance accrue et une utilisation judicieuse de cet antibiotique sont essentielles. A noter, que comme les autres antibiotiques, il y a une très grande variabilité d'un pays à l'autre comme le démontre le graphique ci-dessous^{62,63}.

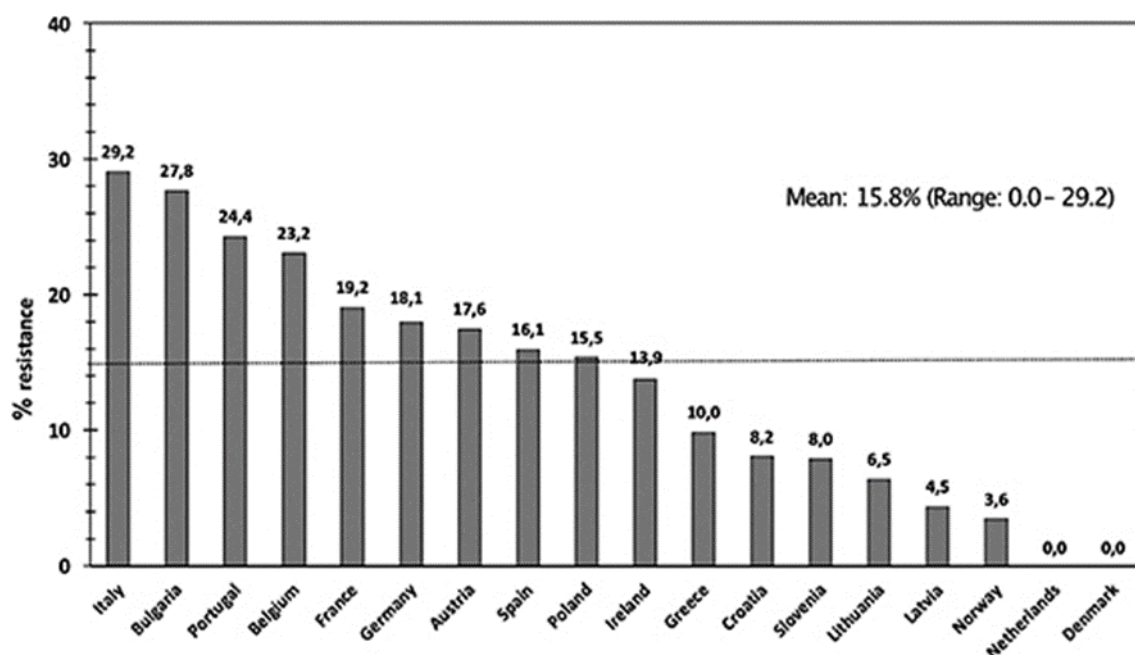


Figure 4: Taux de résistance primaire des souches de *H. pylori* à la lévofloxacine selon les pays européens en 2018^{62,63}

Outre la résistance simple, la double et la **multirésistance (MDR)** posent un défi majeur⁶⁴. La méta-analyse de Savoldi *et al.*⁶⁵ stipule que la double résistance primaire simultanée à la clarithromycine et au métronidazole varie mondialement de <10% à 19% et, est en augmentation dernièrement. Quant à la MDR, sa prévalence varie selon les régions allant de 40% au Pérou à moins de 10% en Autriche⁵⁶. La formation de biofilms et l'uprégulation des pompes d'efflux, combinées à d'autres mécanismes, peuvent intensifier cette résistance⁶⁶.

Pour conclure, la montée de la résistance d'*Helicobacter pylori* aux antibiotiques, notamment face à la clarithromycine et à la lévofloxacine⁵⁷, constitue un enjeu majeur pour la santé publique mondiale. Cette résistance s'explique non seulement par des mutations génétiques mais aussi par un ensemble de facteurs interdépendants comme les pratiques de prescription, l'adhésion des patients aux traitements, ainsi que des considérations socio-économiques⁶⁷.

Les directives médicales actuelles, telles qu'énoncées par le consensus de Maastricht VI, soulignent l'urgence d'ajuster les approches thérapeutiques en fonction de la sensibilité antibactérienne propre à chaque région³⁰.

Dans cette dynamique, avant d'entreprendre tout traitement, une caractérisation exacte de la résistance de la bactérie est primordiale pour assurer l'efficacité de la stratégie thérapeutique^{57,62,67}. Les avancées technologiques, en particulier les outils diagnostiques tels que la PCR en temps réel, les techniques FISH sur biopsies et le Test de Sensibilité Antimicrobienne (AST), se révèlent essentiels pour une personnalisation et une optimisation des soins⁶⁸.

De plus, l'ensemble des sociétés de santé françaises, à savoir le CNP HGE, la HAS et le GEFH, soulignent l'importance de prioriser un traitement d'éradication « orienté » dès la première ligne de traitement. Cette orientation permettrait non seulement de limiter l'escalade de

l'antibiorésistance, mais aussi d'améliorer l'efficacité et la tolérance des traitements prescrits. En effet, les données du CNRCH, mettant en lumière l'évolution du taux de résistance secondaire par rapport au taux primaire pour les souches d'*H. pylori*, renforcent la justesse de ces recommandations³⁰.

Tableau 4: évolution des taux de résistance primaire et secondaires aux antibiotiques pour *Helicobacter pylori* : données françaises du CNRCH pour la période 2018-2021⁶⁹

TABLEAU 1 • Évolution des taux de résistances primaires et secondaires aux antibiotiques pour *Helicobacter pylori* : données françaises du CNRCH pour la période 2018-2021.

| Résistance | 2018 | | 2019 | | 2020 | | 2021 | |
|------------------|---------------------|--------------------|---------------------|-------------------|---------------------|-------------------|---------------------|--------------------|
| | Primaire | Secondaire | Primaire | Secondaire | Primaire | Secondaire | Primaire | Secondaire |
| Clarithromycine* | 51/244 (20,9 %) | 62/110 (56,4 %) | 71/314 (22,4 %) | 55/94 (58,5 %) | 78/392 (19,9 %) | 44/92 (47,8 %) | 99/527 (18,8 %) | 49/109 (44,9 %) |
| Lévofoxacine | 43/244 (17,6 %) | 25/110 (22,7 %) | 43/263 (16,3 %) | 24/80 (30 %) | 45/291 (17,1 %) | 12/77 (15,6 %) | 45/323 (14 %) | 21/91 (23,1 %) |
| Rifampicine | 2/244 (0,9 %) | 1/110 (1,2 %) | 2/263 (0,8 %) | 3/80 (3,7 %) | 0/291 (0 %) | 2/77 (2,6 %) | 1/323 (0,31 %) | 0/91 (0 %) |
| Amoxicilline | 0/244 (0 %) | 0/110 (0 %) | 2/263 (0,8 %) | 0/80 (0 %) | 1/291 (0,4 %) | 3/77 (3,9 %) | 1/323 (0,31 %) | 2/91 (2,2 %) |
| Tétracycline | 0/244 (0 %) | 0/110 (0 %) | 1/263 (0,4 %) | 0/80 (0 %) | 0/291 (0 %) | 0/77 (0 %) | 0/323 (0 %) | 0/91 (0 %) |
| Métronidazole | 143/244 (58,6 %) | 96/110 (87,3 %) | 109/263 (41,4 %) | 59/80 (73,7 %) | 164/291 (62,4 %) | 64/77 (83,1 %) | 161/323 (48,9 %) | 70/91 (76,9 %) |

* Clarithromycine : résultats basés sur la PCR.

Les pourcentages de résistance aux autres antibiotiques sont calculés pour les cas où la culture était positive et l'antibiogramme complet.

Source tableau : référence 69

Ces positions sont d'autant plus étayées par la méta-analyse dirigée par Vincenzo De Francescon et ses collaborateurs, regroupant les résultats de 51 études. Cette étude démontre que les thérapies adaptées à la sensibilité antibiotique parviennent à éradiquer la bactérie chez 89,9% des patients, tandis que pour les thérapies empiriques seulement à 77,6%. Cependant, il souligne que l'efficacité de ces thérapies sur mesure peuvent excéder 90% uniquement lorsqu'elles sont administrées lors des premières voire deuxièmes lignes thérapeutiques⁷⁰.

En conclusion, face à cette antibiorésistance grandissante, la mise en place d'une stratégie thérapeutique claire, soutenue par des outils diagnostiques avancés et des politiques d'antibiothérapie rigoureuse, est primordiale pour anticiper et contrer efficacement les défis posés par *H. pylori*. L'hétérogénéité observée dans la résistance d'*H. pylori* à travers le monde témoigne de l'efficacité de politiques d'antibiothérapie bien orchestrées et démontre l'importance d'une surveillance en continu⁵⁵.

1.8.2. Recommandations cliniques pour le traitement d'*H.pylori* de première intention

La gestion de l'infection par *Helicobacter pylori* est au premier plan des discussions médicales en raison de l'augmentation alarmante de l'antibiorésistance. Historiquement, la combinaison d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP), d'amoxicilline et de clarithromycine, abrégé PPI-AC, était la référence en raison de son efficacité⁵¹.

Néanmoins, la réussite de cette combinaison est menacée par la montée de l'antibiorésistance à la clarithromycine. Dans plusieurs régions du monde où la clarithromycine a été préalablement administrée de manière isolée pour traiter diverses infections, l'antibiorésistance s'est révélée croissante, compromettant ainsi l'efficacité du PPI-AC. Le seuil d'éradication souvent considéré comme acceptable est d'au moins 80%. Or, atteindre ce taux s'avère problématique dans les zones où la résistance à la clarithromycine excède 15-20%⁷¹⁻⁷⁴.

Face à ces défis, des alternatives thérapeutiques ont été explorées. Bien que la trithérapie PPI-AC demeure une option, sa durée suscite des débats, avec une préférence croissante pour un traitement de 14 jours dans les zones à forte résistance, malgré les implications économiques potentielles. Cette évolution vers un traitement prolongé est guidée par la nécessité de contrer la résistance croissante des bactéries à certains antibiotiques, ce qui peut compromettre l'efficacité des traitements plus courts. Cependant, il est important de noter que cela peut avoir des conséquences financières significatives⁷¹⁻⁷⁴.

En l'absence d'évaluation de la sensibilité aux antibiotiques, le traitement reste essentiellement « probabiliste ». Il repose impérativement sur une quadrithérapie associant un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) et trois antibiotiques. Parmi les quadrithérapies, celles à base de bismuth, notées PPI-BTM, ont gagné en popularité en tant qu'alternative efficace. Cependant, leur administration est plus contraignante et elles peuvent entraîner des effets secondaires. Parmi les quadrithérapies bismuthées, on retrouve l'association fixe de tétracycline, de métronidazole et de bismuth, administrée sous forme de 3 gélules, 4 fois par jour, en combinaison avec de l'oméprazole pendant 10 jours. Elle est à privilégier en cas d'allergie à la pénicilline ou en cas de prise antérieure de clarithromycine⁷¹⁻⁷⁴.

D'autre part, les quadrithérapies sans bismuth, ou PPI-ACM, sont également envisageables, bien que leur efficacité puisse être réduite en cas de résistance multiple des souches. La quadrithérapie concomitante, qui associe de l'amoxicilline, de la clarithromycine, du métronidazole et un IPP en deux prises par jour pendant 14 jours, est un exemple d'association⁷¹⁻⁷⁴.

Lorsque la sensibilité aux antibiotiques a été testée, conformément aux recommandations des sociétés savantes, le traitement repose généralement sur une trithérapie, combinant un IPP et deux antibiotiques, pendant 10 à 14 jours. L'amoxicilline est généralement le premier choix, suivi de la clarithromycine, et en dernier recours, de la rifabutine (cette dernière devant être réservée aux situations validées en réunion de concertation pluridisciplinaire)⁷¹⁻⁷⁴.

La trithérapie à base de lévofloxacine, ou PPI-AL, est aussi une option, mais son utilisation chez les patients âgés demeure controversée. D'autres alternatives, comme la furazolidone, sont à l'étude mais manquent encore de validation clinique⁷¹⁻⁷⁴.

La tendance actuelle est à l'adoption d'une démarche personnalisée, appuyée par des tests adaptés, en particulier dans les zones à forte résistance à la clarithromycine. Cela permet de

mieux cibler le traitement en fonction de la sensibilité des souches bactériennes, améliorant ainsi l'efficacité thérapeutique⁷¹⁻⁷⁴.

En conclusion, le traitement de l'infection à *Helicobacter pylori* requiert une adaptation constante aux évolutions de la résistance et aux ressources disponibles⁷¹⁻⁷⁴.

1.9. L'importance des directives locales dans l'éradication efficace d'*Helicobacter pylori*

Le traitement de l'infection par *H. pylori* constitue un défi du fait de la montée de l'antibiorésistance. Il a été démontré que l'adaptation des protocoles thérapeutiques en fonction des données épidémiologiques locales multiplie les chances d'éradication de cette bactérie tenace⁵¹.

En outre, face à la montée de l'antibiorésistance, le traitement de l'infection par *H. pylori* représente un défi majeur pour la médecine moderne. Le document de consensus de Maastricht/Florence, paru en 2012, pose une ligne directrice claire : éviter la trithérapie si la résistance à la clarithromycine excède 15-20%. Il plaide en faveur de la quadrithérapie à base de bismuth, surtout lorsque le traitement est décidé empiriquement⁶².

L'Australie en est un exemple parlant. Malgré une résistance notable au métronidazole, elle a enregistré des taux d'éradication impressionnants, entre 80 et 87%, en utilisant une trithérapie standard. Cela a été possible grâce à la faible résistance locale à la clarithromycine. De manière similaire, l'Asie du Sud-Est, bien que confrontée à une forte résistance au métronidazole, a atteint des taux d'éradication dépassant les 90% en adoptant la quadrithérapie PPI-BTM, une formule alliant un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) à une combinaison de Bismuth, Tétracycline et Métronidazole⁵¹.

Cependant, d'autres régions montrent des nuances dans l'approche de traitement. L'Europe, par exemple, présente un paysage plus hétérogène. En Allemagne, où les taux de résistance à la clarithromycine restent faibles, les traitements reposant sur cet antibiotique sont privilégiés. À l'opposé, en Italie, avec une résistance plus marquée à la clarithromycine, la quadrithérapie à base de bismuth a permis de répondre à ce défi en affichant une éradication efficace⁵¹.

Face à cette variabilité européenne, des études ont été menées, dont celle du Registre Européen sur la gestion d'*Helicobacter pylori* (Hp-EuReg). Cette étude exhaustive, ayant porté sur les données de 21 533 patients issus de 27 pays entre 2013 et 2018, a mis en évidence des taux de résistance à la clarithromycine atteignant 23% et au métronidazole 32% dans certains territoires. Malgré ces chiffres, la trithérapie associant amoxicilline et clarithromycine demeure une option courante sur l'ensemble du territoire, avec des taux d'éradication avoisinant les 81,5%. Toutefois, Lors de la transition vers la quadrithérapie à base de bismuth pendant 10 jours, on a constaté une hausse des taux d'éradication, dépassant les 90%⁷⁵.

En Amérique du Nord, la situation est tout aussi nuancée. Malgré des taux variables de résistance à la clarithromycine, les recommandations locales préconisant la quadrithérapie à base de bismuth ont conduit à des résultats d'éradication très satisfaisants⁵¹.

En conclusion, le succès du traitement contre *H. pylori* dépend largement de la connaissance approfondie de l'antibiorésistance locale. Les recommandations régionales, lorsqu'elles sont respectées et adaptées, peuvent considérablement optimiser l'éradication de cette bactérie. La quadrithérapie émerge comme une solution universellement prometteuse, particulièrement dans un contexte d'antibiorésistance⁵¹.

2. Présentation de PYLERA[®], un médicament prometteur avec un fort potentiel médical

2.1. Introduction à PYLERA[®] et son mécanisme d'action dans l'éradication d'*Helicobacter pylori*

2.1.1. Homologation

Aux États-Unis, la FDA a donné son approbation à PYLERA[®] le 28 septembre 2006. Ce médicament combine le métrónidazole, un antimicrobien nitroimidazolé, la tétracycline, un antimicrobien de classe tétracycline, et le sous-citrate de bismuth potassique. Lorsqu'il est utilisé en conjonction avec l'oméprazole, PYLERA[®] est indiqué pour le traitement des patients souffrant d'une infection à *H. pylori* et d'une maladie ulcéreuse duodénale, qu'elle soit active ou historique dans les cinq dernières années, dans le but d'éradiquer *H. pylori*⁷⁶.

En Europe, PYLERA[®] a reçu son autorisation de mise sur le marché (AMM) le 16 janvier 2012 par le biais d'une procédure décentralisée, avec l'Allemagne comme pays rapporteur et la France comme l'un des pays destinataires. Selon cette AMM, PYLERA[®], associé à l'oméprazole, est préconisé pour éradiquer *H. pylori* et prévenir la récurrence des ulcères gastroduodénaux chez les patients ayant un ulcère actif ou des antécédents d'ulcères liés à *H. pylori*⁷⁷.

2.1.2. Posologie et administration

Chaque gélule de PYLERA[®] contient une combinaison de 140 mg de sous-citrate de bismuth potassique, 125 mg de métrónidazole et 125 mg de chlorhydrate de tétracycline. Les patients doivent prendre 3 de ces gélules, quatre fois par jour, pendant une période de 10 jours. Plus précisément, cela comprend 3 gélules après le repas du soir et 3 gélules au coucher. Parallèlement à cette posologie, une gélule ou un comprimé d'oméprazole 20 mg doit être pris deux fois par jour, coïncidant avec les doses de PYLERA[®] pour le petit déjeuner et le dîner.⁷⁷

2.1.3. Mécanisme d'action

Le caractère innovant de PYLERA[®] réside dans sa combinaison de principes actifs conçus pour traiter efficacement l'infection à *H. pylori*

Le bismuth : Bien que son mécanisme exact dans le traitement des infections à *H. pylori* demeure incertain, on pense que le bismuth agit en perturbant la fonction membranaire, inhibe la synthèse des protéines, interagit avec la production d'ATP et intervient dans le transport du fer⁷⁷.

Le métrónidazole : Cet antimicrobien agit une fois réduit, en endommageant l'ADN bactérien une fois réduit, provoquant ainsi la mort des cellules bactériennes⁷⁷.

La tétracycline : Elle pénètre dans les cellules bactériennes et bloque la synthèse des protéines. Elle le fait en se liant au ribosome 30S du ribosome bactérien, empêchant ainsi l'ARNt d'accéder au complexe ARNm-ribosome⁷⁷.

Inhibiteur de pompes à protons : L'oméprazole, par exemple, réduit la quantité d'acide produit par l'estomac. En association avec PYLERA[®], ils agissent conjointement pour traiter l'infection et réduire l'inflammation de la paroi de l'estomac⁷⁷.

2.2. Efficacité de PYLERA[®] dans l'éradication d'*Helicobacter pylori* face aux autres stratégies thérapeutiques Profil d'efficacité et de sécurité de PYLERA[®]

2.2.1. Essais cliniques majeurs

Helicobacter pylori est une bactérie qui a longtemps défié la communauté médicale en raison de sa persistance et de sa résistance à de nombreux traitements conventionnels. C'est dans ce contexte que le médicament PYLERA[®], en combinaison avec l'oméprazole, s'est révélé comme une alternative thérapeutique particulièrement prometteuse. Dans cette section, nous explorerons les conclusions de trois études majeures réalisées sur ce sujet, mettant en lumière la performance de PYLERA[®] face aux autres stratégies thérapeutiques.

Enfin, nous verrons que la littérature scientifique existante a permis de solidifier davantage la confiance en les résultats positifs dérivés de ces essais.

2.2.1.1. Étude Nord-Américaine (HPST99-CUS01)⁷⁶

L'objectif principal de cette étude réalisée aux États-Unis et au Canada était de comparer l'efficacité de l'oméprazole et du PYLERA[®] (OBMT) à celle du régime oméprazole/amoxicilline/clarithromycine (OAC), un traitement approuvé contre *H. pylori*. Les patients, tous diagnostiqués positifs pour *H. pylori* avec soit un ulcère duodéal actif soit un antécédent d'ulcère duodéal, ont été répartis au hasard entre ces deux traitements pendant 10 jours^{76,77}.

Selon les résultats, les taux d'éradication d'*H. pylori* étaient de 92,5% pour le groupe OBMT et de 85,7% pour le groupe OAC, en suivant le protocole à la lettre. En conditions plus "réelles" (intention de traiter), ces taux étaient respectivement de 87,7% et 83,2%. Cela suggère une légère supériorité de PYLERA[®] combiné à l'oméprazole par rapport à la combinaison OAC⁷⁶.

Tableau 5: Tableau représentant les résultats de l'étude HPST99-CUS01

| Groupe de traitement | Taux d'éradication (per protocole) | Taux d'éradication (intention de traiter) | Effets secondaires majeurs |
|----------------------|------------------------------------|---|----------------------------|
| OBMT | 92,5% | 87,7% | 2,5% |
| OAC | 85,7% | 83,2% | 5,0% |

- OBMT : oméprazole + PYLERA[®] (biskalcitrates / métronidazole / tétracycline HCl)
- OAC : oméprazole + amoxicilline + clarithromycine

2.2.1.2. Étude Européenne (PYLHp07-01)

Conduite à travers 39 sites en Europe, cette étude a comparé l'efficacité d'une quadrithérapie (PYLERA® + oméprazole) par rapport à une trithérapie standard. Les résultats étaient remarquables. Dans les conditions idéales, 80% des patients sous quadrithérapie ont éradiqué *H. pylori* contre seulement 55% avec la trithérapie⁷⁷⁻⁷⁹.

Tableau 6: Résultats de l'étude (PYLHp07-01)

| Groupe de traitement | Taux d'éradication | Récidive dans les 30 jours | Effets secondaires majeurs |
|----------------------|--------------------|----------------------------|----------------------------|
| Quadrithérapie | 80% | 4% | 3,5% |
| Trithérapie standard | 55% | 10% | 6,0% |

La différence entre les deux groupes était statistiquement très significative avec une valeur $p < 0,0001$

Les analyses post-hoc, (c'est-à-dire des analyses effectuées après la collecte des données), ont montré que si un seul test respiratoire négatif était utilisé comme critère de succès, les taux d'éradication augmentaient respectivement à 92% et 69% pour la quadrithérapie et la trithérapie.

De plus, une analyse des résistances aux médicaments a révélé que la présence de résistance au métronidazole ou à la clarithromycine n'avait pas d'impact majeur sur l'efficacité de la quadrithérapie. Parmi les 204 patients du groupe suivant une quadrithérapie, 145 ont fait l'objet d'une étude de résistance. De même, parmi les 195 patients du groupe suivant une trithérapie standard, 131 ont été inclus dans l'étude⁷⁷⁻⁷⁹.

Tableau 7: Impact des résistances sur les résultats de traitement

| | | Taux d'éradication | |
|--|-----------------|--------------------|----------------------|
| | | Quadrithérapie | Trithérapie standard |
| Résistance au Métronidazole | Sans résistance | 95% | 71% |
| | Avec résistance | 91% | 68% |
| Résistance à la Clarithromycine | Sans résistance | 95% | 85% |
| | Avec résistance | 91% | 8% |

D'après les données présentées, on constate que la quadrithérapie maintient un taux élevé d'éradication, même en présence de résistances à la clarithromycine ou au métronidazole. Cependant, la résistance à la clarithromycine a un impact drastique sur l'efficacité de la trithérapie standard, avec une chute du taux d'éradication de 85% à seulement 8%. Ce résultat

suggère que la trithérapie standard pourrait être moins efficace en présence de résistances, en particulier à la clarithromycine, par rapport à la quadrithérapie.

2.2.1.3. Étude non comparative (HPST99-INT01)⁷⁷

Menée à la fois en Europe et en Amérique du Nord, cette étude a cherché à évaluer l'efficacité de PYLERA en combinaison avec l'oméprazole. Sur les 187 patients inclus, 92,9% ont réussi à éradiquer *H. pylori* après le traitement. On note que la résistance au métronidazole n'a pas affecté les résultats, et plus de 90% des patients ont éradiqué la bactérie, qu'ils présentent ou non un ulcère⁷⁷.

Ainsi, la convergence des données des études HPST99-CUS01, PYLHp07-01, et HPST99-INT01 montre que PYLERA®, en combinaison avec l'oméprazole, offre une alternative supérieure aux stratégies thérapeutiques standard pour l'éradication d'*Helicobacter pylori*.

2.2.2. Revue de la littérature

L'efficacité du médicament PYLERA® dans l'éradication d'*Helicobacter pylori* a aussi été soutenue par diverses études et publications.

2.2.2.1. Trithérapie et son efficacité

Une étude fondamentale dans ce domaine est celle de Chiba *et al.*⁸⁰ intitulée " Méta-analyse de l'efficacité de l'antibiothérapie dans l'éradication d'*Helicobacter pylori* ». Cette étude est fondée sur une méta-analyse de 27 essais cliniques publiés entre 1982 à 1990. Les résultats obtenus montre que l'efficacité de l'éradication d'*H. pylori* augmente avec l'association des traitements : un taux de 18,6% pour une monothérapie, une amélioration significative à 48,2% pour une bithérapie et de 82,3% pour une trithérapie⁸⁰.

L'étude offre également un aperçu comparatif des divers agents thérapeutiques. Tandis que les traitements basés sur l'amoxicilline et les composés de bismuth présentent des taux d'éradication voisins, à savoir 23,0% et 19,6% respectivement, c'est la combinaison de bismuth avec le métronidazole qui a démontré une supériorité par rapport à celle avec l'amoxicilline. Néanmoins, la combinaison la plus efficace est l'association de bismuth, le métronidazole et la tétracycline, atteignant un taux d'éradication remarquable de 94,1%⁸⁰.

Tableau 8: Résultats de la méta-analyse "Les premières preuves caractérisant les contributions individuelles des composants de la combinaison fixe du médicament PYLERA®"

| Type de traitement | Taux d'éradication | Commentaire |
|--------------------|--------------------|--|
| Monothérapie | 18,6% | - |
| Bithérapie | 48,2% | Statistiquement meilleure par rapport à la monothérapie (p < 0,0005) |
| Trithérapie | 82,3% | Statistiquement meilleure par rapport à la monothérapie |

| Type de traitement | Taux d'éradication | Commentaire |
|--|--------------------|---|
| Amoxicilline seule | 23,0% | - |
| Composés au bismuth | 19,6% | Équivalent à l'amoxicilline en monothérapie |
| Bithérapie : Bismuth + Métronidazole | 55,1% | Statiquement meilleur que bismuth + amoxicilline (p = 0,049) |
| Bithérapie : Bismuth + Amoxicilline | 43,7% | - |
| Trithérapie : Bismuth + Métronidazole + Tétracycline | 94,1% | Statistiquement meilleur que la combinaison bismuth + métronidazole + amoxicilline (p < 0,0005) |
| Trithérapie : Bismuth + Métronidazole + Amoxicilline | 73,1% | - |

2.2.2.2. Trithérapie avec l'oméprazole

L'introduction de l'oméprazole dans le schéma thérapeutique, comme suggéré par le régime PYLERA®, a aussi été examinée avec intérêt. Deux études notables se sont spécifiquement penchées sur cette question⁷⁶.

Etude menée par Boer *et al.* :

Dans l'article " Effet de la suppression de l'acidité sur l'efficacité du traitement de l'infection à *Helicobacter pylori* " de Boer *et al.*, l'introduction d'oméprazole à la triple thérapie a démontré une amélioration remarquable du taux d'éradication. Plus précisément, l'étude a trouvé un taux d'éradication de 98,1% pour le groupe avec oméprazole, contre 83,3% pour le groupe sans⁸¹.

Tableau 9: Comparaison de l'efficacité et des effets secondaires de la triple thérapie avec et sans Oméprazole dans l'éradication d'*H. pylori*

| Critère/Groupes de traitement | Triple thérapie + Oméprazole | Triple thérapie sans Oméprazole |
|--|------------------------------|---------------------------------|
| Nombre total de patients | 54 | 54 |
| Éradication d' <i>H. pylori</i> (nombre de patients) | 53 | 45 |
| Taux d'éradication d' <i>H. pylori</i> (%) | 98.1% | 83.3% |

| Critère/Groupes de traitement | Triple thérapie + Oméprazole | Triple thérapie sans Oméprazole |
|---------------------------------------|---|--|
| Différence d'efficacité (%) | +14.8% (comparé au groupe sans oméprazole) | - |
| Effets secondaires gastro-intestinaux | Moins fréquents | Plus fréquents |
| Résistance au métronidazole | Moins commune (7.7%) | - |
| Conclusion principale | Meilleur taux d'éradication et moins d'effets secondaires | Efficace, mais moins que la thérapie avec oméprazole |

Etude menée par Borody *et al.* :

Une autre étude significative est celle de Borody *et al.*, intitulée " L'oméprazole améliore l'efficacité de la trithérapie dans l'éradication d'*Helicobacter pylori*". Cette étude démontre les avantages d'ajouter de l'oméprazole à la trithérapie, avec un taux d'éradication impressionnant de 97,6%, comparativement à 88,7% pour une trithérapie classique accompagnée de famotidine, un bloqueur des récepteurs H2 utilisé pour réduire la production d'acide gastrique⁸².

L'ajout d'oméprazole, en modifiant le pH gastrique, offre un environnement défavorable à la survie et à la multiplication d'*H. pylori*, renforçant ainsi l'efficacité des agents antibiotiques⁸².

PYLERA[®], avec sa composition distinctive, s'affirme comme une solution efficace pour combattre *H. pylori*, surtout dans un cadre empirique. Bien que la trithérapie offre déjà un bon taux d'éradication, l'incorporation de l'oméprazole le renforce tout en restant bien toléré par les patients. Une méta-analyse d'études cliniques réalisées entre 1995 et 2011 corrobore ces conclusions sur la performance de PYLERA[®].

2.2.2.3. Méta-Analyse (1995-2011) - Quadrithérapie vs. trithérapie à base de clarithromycine

La méta-analyse s'est penchée sur les traitements disponibles pour éradiquer l'infection à *Helicobacter pylori*, en particulier dans les zones à forte résistance à la clarithromycine. Deux stratégies thérapeutiques ont été étudiées : la quadrithérapie (BQT) -à base de bismuth, de la tétracycline, du métronidazole, et un inhibiteur de la pompe à protons (IPP)- et la trithérapie classique (CTT) - à base de clarithromycine, un autre antibiotique (généralement de l'amoxicilline) et un IPP⁸³.

Lors de la première phase de la recherche, 89 articles potentiels ont été identifiés pour être inclus dans la méta-analyse, publiés entre 1995 et novembre 2011. Après un examen approfondi, seulement 12 essais cliniques randomisés, englobant un total de 2 753 patients, ont été retenus⁸⁴⁻⁹⁴.

Tableau 10: Tableau descriptif des 12 essais cliniques retenus pour la méta-analyse⁸³

| Author | Year | Location | Triple therapy | Quadruple therapy | Treatment duration, days | |
|---------------------------|------|--|---|---|--------------------------|-------------------|
| | | | | | triple therapy | quadruple therapy |
| Gomollon et al. [8] | 2000 | Spain | omeprazole 20 mg, b.i.d. amoxicillin 1 g, b.i.d. clarithromycin 500 mg, b.i.d. | omeprazole 20 mg, b.i.d. tetracycline 500 mg, t.i.d. metronidazole 250 mg, t.i.d. bismuth subcitrate 120 mg, t.i.d. | 7 | 7 |
| Calvet et al. [9] | 2002 | Spain | omeprazole 20 mg, b.i.d. amoxicillin 1 g, b.i.d. clarithromycin 500 mg, b.i.d. | omeprazole 20 mg, b.i.d. tetracycline 500 mg, t.i.d. metronidazole 500 mg, t.i.d. bismuth subcitrate 120 mg, t.i.d. | 7 | 7 |
| Katellaris et al. [10] | 2002 | Australia/ New Zealand | pantoprazole 40 mg, b.i.d. amoxicillin 1 g, b.i.d. clarithromycin 500 mg, b.i.d. | pantoprazole 40 mg, b.i.d. tetracycline 500 mg, q.i.d. metronidazole 200 mg, t.i.d./400 mg q.h.s. bismuth subcitrate 108 mg, q.i.d. | 7 | 7 |
| Mantzaris et al. [11] | 2002 | Greece | omeprazole 20 mg, b.i.d. amoxicillin 1 g, b.i.d. clarithromycin 500 mg, b.i.d. | omeprazole 20 mg, b.i.d. tetracycline 500 mg, q.i.d. metronidazole 500 mg, t.i.d. bismuth subcitrate 120 mg, q.i.d. | 10 | 10 |
| Laine et al. [12] | 2003 | United States/ Canada | omeprazole 20 mg, b.i.d. amoxicillin 1 g, b.i.d. clarithromycin 500 mg, b.i.d. | omeprazole 20 mg, b.i.d. tetracycline 375 mg, q.i.d. ¹ metronidazole 375 mg, q.i.d. ¹ bismuth biscalcitrates 420 mg, q.i.d. ¹ | 10 | 10 |
| Pai et al. [13] | 2003 | India | lansoprazole 30 mg, b.i.d. amoxicillin 500 mg, q.i.d. clarithromycin 500 mg, b.i.d. | lansoprazole 30 mg, b.i.d. tetracycline 500 mg, q.i.d. metronidazole 400 mg, t.i.d. tripotassium dicitrate bismuthate 120 mg, q.i.d. | 10 | 10 |
| Jang et al. [14] | 2005 | Korea | PPI, b.i.d. amoxicillin 1 g, b.i.d. clarithromycin 500 mg, b.i.d. | PPI, b.i.d. tetracycline 500 mg, q.i.d. metronidazole 500 mg, t.i.d. bismuth subcitrate 300 mg, q.i.d. | 7 | 7 |
| Uygun et al. [15] | 2007 | Turkey | lansoprazole 30 mg, b.i.d. amoxicillin 1 g, b.i.d. clarithromycin 500 mg, b.i.d. | lansoprazole 30 mg, b.i.d. tetracycline 500 mg, q.i.d. metronidazole 500 mg, t.i.d. bismuth subsalicylate 300 mg, q.i.d. | 14 | 14 |
| Ching et al. [16] | 2008 | UK | lansoprazole 30 mg, b.i.d. amoxicillin 1 g, b.i.d. clarithromycin 500 mg, b.i.d. | lansoprazole 30 mg, b.i.d. tetracycline 500 mg, q.i.d. metronidazole 500 mg, t.i.d. bismuth subcitrate 240 mg, b.i.d. | 7 | 7 |
| Songür et al. [17] | 2009 | Turkey | lansoprazole 30 mg, b.i.d. amoxicillin 1 g, b.i.d. clarithromycin 500 mg, b.i.d. | lansoprazole 30 mg, b.i.d. tetracycline 500 mg, q.i.d. metronidazole 500 mg, t.i.d. bismuth subcitrate 300 mg, q.i.d. | 14 | 10 |
| Zheng et al. [18] | 2010 | China | pantoprazole 40 mg, b.i.d. amoxicillin 1 g, b.i.d. clarithromycin 500 mg, b.i.d. | pantoprazole 40 mg, b.i.d. tetracycline 750 mg, b.i.d. metronidazole 400 mg, t.i.d. bismuth subcitrate 220 mg, b.i.d. | 7 | 10 |
| Malfertheiner et al. [19] | 2011 | France, Germany, Ireland, Italy, Poland, Spain, UK | omeprazole 20 mg, b.i.d. amoxicillin 1 g, b.i.d. clarithromycin 500 mg, b.i.d. | omeprazole 20 mg, b.i.d. tetracycline 375 mg, q.i.d. ¹ metronidazole 375 mg, q.i.d. ¹ bismuth subcitrate potassium 420 mg, q.i.d. ¹ | 7 | 10 |

b.i.d. = Twice a day; t.i.d. = three times a day; q.i.d. = four times a day; q.h.s. = nightly. ¹ The quadruple therapy consisted of three single-triple capsules, each containing 140 mg of the reported bismuth salt, metronidazole 125 mg, and tetracycline 125 mg, given q.i.d. plus one omeprazole 20-mg capsule b.i.d.

Tableau 11: Tableau regroupant les résultats des 12 essais cliniques retenus pour la méta-analyse⁸³

| Author | Therapy | Patients, n | Patients, n | ITT, % | Compliance, % | Side effects, % |
|---------------------------|-----------|-------------|-------------|--------|---------------|-----------------|
| Gomollon et al. [8] | triple | 49 | 40 | 81.6 | 98 | 40 |
| | quadruple | 48 | 33 | 68.8 | 100 | 42 |
| Calvet et al. [9] | triple | 171 | 132 | 77.0 | 94 | 59 |
| | quadruple | 168 | 139 | 83.0 | 91 | 59 |
| Katelaris et al. [10] | triple | 134 | 104 | 78.0 | 97 | NR |
| | quadruple | 134 | 110 | 82.0 | 94 | NR |
| Mantzaris et al. [11] | triple | 78 | 61 | 78.2 | 96 | 75 |
| | quadruple | 71 | 46 | 64.8 | 93 | 78 |
| Laine et al. [12] | triple | 137 | 114 | 83.2 | 94 | 59 |
| | quadruple | 138 | 121 | 87.7 | 91 | 59 |
| Pai et al. [13] | triple | 35 | 29 | 82.9 | 100 | 11 |
| | quadruple | 33 | 24 | 72.7 | 94 | 15 |
| Jang et al. [14] | triple | 75 | 59 | 78.7 | NR | 7 |
| | quadruple | 74 | 53 | 71.6 | NR | 10 |
| Uygun et al. [15] | triple | 120 | 69 | 57.5 | 96 | 11 |
| | quadruple | 120 | 84 | 70.0 | 91 | 13 |
| Ching et al. [16] | triple | 50 | 46 | 92.0 | 100 | 90 |
| | quadruple | 44 | 40 | 91.0 | 86 | 95 |
| Songür et al. [17] | triple | 113 | 37 | 32.7 | 91 | NR ¹ |
| | quadruple | 119 | 56 | 47.1 | 87 | NR ¹ |
| Zheng et al. [18] | triple | 85 | 54 | 63.5 | 100 | 60 |
| | quadruple | 85 | 76 | 89.4 | 100 | 42.3 |
| Malfertheiner et al. [19] | triple | 222 | 123 | 55 | >95 | 51 |
| | quadruple | 218 | 174 | 80 | >95 | 47 |

NR = Not reported. ¹ Frequency of single side effects was reported, but the percentage of patients presenting side effects was not.

La stratégie BQT a montré un taux d'éradication plus élevé par rapport à la CTT, surtout lorsqu'il s'agit d'un traitement de 10 jours. La résistance à la clarithromycine a affecté de manière significative l'efficacité de la CTT, tandis que le BQT n'était pas influencé par la résistance au métronidazole. Les patients souffrant de symptômes dyspeptiques et de dyspepsie non ulcéreuse ont mieux répondu au BQT qu'à la CTT, probablement en raison d'un taux de résistance à la clarithromycine plus élevé dans ce groupe. Cependant, pour les patients avec une maladie ulcéreuse, les deux traitements ont montré des taux d'éradication similaires⁸³.

Tableau 12: Tableau comparatif des résultats d'efficacités et de sécurités de la stratégie thérapeutique BQT vs CTT⁸³

| Critère | Quadrithérapie à base de bismuth (BQT) | Trithérapie à base de Clarithromycine (CTT) |
|---|---|---|
| Taux d'éradication global | 77.6% | 68.9% |
| Taux d'éradication (10 jours vs 7 jours) | Plus élevé pour BQT 10 jours | CTT 7 jours moins efficace |
| Effets secondaires | Similaires | Similaires |
| Adhérence au traitement | Similaire | Similaire |
| Impact de la résistance aux antibiotiques | Non affecté par résistance au métronidazole | Fortement affecté par résistance à la clarithromycine |
| Taux d'éradication chez patients dyspeptiques | Plus élevé pour BQT | Moins efficace pour CTT |
| Taux d'éradication chez patients ulcéreux | Similaire à CTT | Similaire à BQT |

2.2.1. PYLERA® en pratique clinique - Registre Hp-EuReg

La mise au point de la capsule trois-en-un BQT, commercialisée sous le nom de PYLERA®, constitue une avancée remarquable dans le cadre des traitements par quadrithérapie au bismuth destinés à combattre les infections dues à *Helicobacter pylori*. Grâce au registre européen Hp-EuReg, la pertinence de cette thérapie a été soigneusement étudiée⁹⁵.

Dans le cadre de leur étude intitulée "European Registry on *Helicobacter pylori* management: Single-capsule bismuth quadruple therapy is effective in real-world clinical practice", les chercheurs ont centralisé des données jusqu'en janvier 2020, de 2100 patients de différents pays européens traités par cette thérapie⁹⁵.

L'étude a révélé un taux d'éradication global impressionnant de 92%. Il est à souligner que ce taux excède 90% lorsque PYLERA® est utilisé comme première option de traitement, affirmant ainsi sa puissance dès les premières lignes de soin. Cette efficacité perdure même face à des souches résistantes. Ces résultats se distinguent particulièrement à l'heure où d'autres traitements rencontrent des taux d'éradication inférieurs, souvent à cause de la résistance bactérienne à certains médicaments⁹⁵.

Face à la montée de l'antibiorésistance mondiale, qui menace l'efficacité des traitements contre *H. pylori*, PYLERA® émerge ainsi comme une solution efficace. Un aspect notable de cette étude est le taux élevé d'adhésion au traitement par les patients. Malgré le protocole exigeant de PYLERA® - à savoir, trois capsules prises quatre fois par jour, en plus d'un inhibiteur

de la pompe à protons deux fois par jour - 97% des patients ont suivi le protocole à la lettre. Cette compliance a joué un rôle crucial dans les excellents résultats obtenus⁹⁵.

En conclusion, l'arrivée de PYLERA® dans le paysage thérapeutique offre une perspective prometteuse dans l'éradication d'*H. pylori*.

2.2.2. Durée optimale de traitement

La durée optimale du traitement par PYLERA® a fait l'objet d'études approfondies afin d'offrir aux patients la stratégie thérapeutique la plus adaptée. Dans le "Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht V/Florence Consensus Report", une revue systématique a évalué la meilleure durée pour les régimes d'éradication. Lorsqu'il s'agit de la quadrithérapie à base de bismuth, comprenant un inhibiteur de la pompe à protons (IPP), du bismuth, et deux antibiotiques, aucune différence notable en termes d'efficacité n'a été constatée entre les durées de 14 et 10 jours⁶².

Cette analyse révèle que pour la quadrithérapie à base de bismuth, l'impact de la durée du traitement pourrait être moins significatif que ce que l'on avait précédemment envisagé. En confrontant les protocoles de 14 jours à ceux de 10 jours, l'efficacité s'est avérée similaire. Il semble donc que, tout en cherchant à réduire les effets secondaires et la surutilisation d'antibiotiques, un traitement de 10 jours pourrait équivaloir à un traitement de 14 jours⁶².

Il convient cependant de préciser que cette conclusion provient d'un nombre restreint d'études. De plus, l'adaptation de la durée du traitement doit impérativement considérer des facteurs tels que la résistance locale aux antibiotiques, le profil des patients, ainsi que les potentiels effets secondaires⁶².

2.2.2.1. Utilisation de PYLERA® en seconde intention thérapeutique

Lors des Journées Francophones d'Hépatogastroentérologie et d'Oncologie Digestive en 2014, le Groupe d'Étude Français des Helicobacters (GEFH) a mis en avant une étude portant sur l'utilisation de PYLERA® en seconde intention. À la suite d'un échec de traitement initial avec le protocole oméprazole, amoxicilline, et clarithromycine (OAC), l'utilisation de PYLERA® a été adoptée, pour une durée de 10 jours. Selon les conclusions du rapport, l'utilisation de « PYLERA® avec l'oméprazole s'est avérée non seulement sûre, mais également extrêmement efficace dans l'éradication d'*H. pylori* » chez les patients non-répondeurs au traitement OAC. De plus, ce taux d'éradication coïncide avec les résultats antérieurement constatés pour l'usage de PYLERA® en première intention. Ce rapport renforce ainsi la position de PYLERA® comme traitement de premier choix dans le combat contre l'infection à *H. pylori*¹.

Tableau 13: Tableau représentant les résultats issus de l'essai étudiant l'utilisation de PYLERA® en deuxième intention¹

| Critères | Résultats |
|---|--------------------------|
| Patients traités (ITT) | 49 |
| Taux d'éradication (ITT) | 93,2% |
| Taux d'éradication (PP) | 94,7% |
| Effets indésirables courants | Digestifs, neurologiques |
| Pourcentage d'effets indésirables modérés | 57% (majoritairement) |
| Pourcentage d'effets indésirables sévères | 10,2% |
| Issue grave ou mortelle | Aucune signalée |

ITT: Intention-To-Treat; PP: Per Protocol

A noter que, le Groupe d'Etudes Français des *Helicobacter* (GEFH) est un groupe multidisciplinaire associant des gastroentérologues, des histopathologistes, des bactériologistes et des pédiatres. De plus, les JFHOD, Journées Francophones d'Hépatogastroentérologie et d'Oncologie Digestive, sont le congrès francophone de référence des maladies et cancers de l'appareil digestif et le second congrès européen de la spécialité en termes d'affluence.

La « European Registry on *Helicobacter pylori* management », à travers une de ses études, a également mis en évidence l'efficacité de PYLERA® comme alternative en seconde ligne de traitement⁹⁵. De plus, la World Gastroenterology Organisation, dans ses directives sur *Helicobacter pylori*, mentionne également PYLERA® comme une thérapie efficace en seconde ligne⁵¹.

2.2.2.2. Surmonter l'antibiorésistance, le rôle pivot de PYLERA®

L'antibiorésistance s'est imposée comme un défi majeur dans le traitement des infections par *Helicobacter pylori*. Dans ce contexte, l'association des substances actives du médicament PYLERA® se distingue par sa solidité microbiologique. De nombreuses études, y compris des études de phase III, ont mis en lumière l'efficacité remarquable de PYLERA® face à la résistance aux antibiotiques⁷⁷.

Dans la pratique clinique, il y a très peu de signalements d'*H. pylori* résistant à la tétracycline. De plus, Même si le métronidazole peut induire une certaine résistance chez *H. pylori*, les implications sont moins préoccupantes que celles associées à la clarithromycine, souvent privilégiée en première ligne⁷⁷. Enfin, conformément aux recommandations européennes énoncées lors de la conférence de Maastricht III en 2006, une quadrithérapie incluant le bismuth est mise en avant comme solution thérapeutique majeure pour surmonter l'antibiorésistance, notamment dans une démarche empirique⁷⁷.

Concernant les essais cliniques de phase III :

- L'étude **européenne** PYLHp07-01 a démontré que la résistance d'*H. pylori* aux antibiotiques exerçait une influence limitée sur l'efficacité PYLERA®. Les taux d'éradication des souches résistantes au métronidazole et à la clarithromycine étaient supérieurs avec cette association par rapport à une combinaison d'amoxicilline, clarithromycine et oméprazole⁷⁸.

Tableau 14: Pourcentage d'éradication d'HP (test négatifs 6 et 10) en fonction de la résistance aux antibiotiques⁸⁰

| Traitements | PYLERA | AC |
|--|-----------------|----------------|
| Sensibilité à l'inclusion | | |
| métronidazole - Résistant | 38/42 (90,5%) | 28/41 (68,3%) |
| métronidazole - Sensible | 98/103 (95,1%) | 64/90 (71,1%) |
| clarithromycine - Résistant | 30/33 (90,9%) | 2/25 |
| clarithromycine - Sensible | 106/112 (94,6%) | 90/106 (84,9%) |
| Sensibles au métronidazole et à la clarithromycine | 125/133 (94,0%) | 90/121 (74,4%) |

(AC = amoxicilline + clarithromycine) * les deux traitements étaient associés à l'oméprazole

77

- L'étude **nord-américaine** HPST99-CUS01 a révélé qu'il n'y avait pas de différence significative dans les taux d'éradication d'*H. pylori* avec PYLERA® chez les patients, qu'ils aient ou non un profil de résistance au métronidazole⁷⁷.

Tableau 15: Pourcentage d'éradication d'*H. pylori* lors de l'étude nord-américaine^{76,127}

| Population | mITT | | PP | |
|--|-----------------------|----------------|-----------------------|---------------|
| | PYLERA N= 138 | AC N=137 | PYLERA N=120 | AC N=124 |
| Traitements* | | | | |
| Durée du traitement | 10 jours | 10 jours | 10 jours | 10 jours |
| Pourcentage d'éradication, n (%) | 121 (87,7%) | 114 (83,2%) | 111 (92,5%) | 108 (87,1%) |
| différence [IC 95%] | 4,5% [- 3,9% ; 12,8%] | | 5,4% [- 2,1% ; 13,0%] | |
| p | 0,293 | | 0,164 | |
| Pourcentage d'éradication selon la sensibilité à l'inclusion | | | | |
| métronidazole - Résistant | 41/51 (80,4%) | ND | 38/44 (86,4%) | ND |
| métronidazole - Sensible | 68/74 (91,9%) | ND | 61/64 (95,3%) | ND |
| clarithromycine - Résistant | ND | 3/14 | ND | 3/13 |
| clarithromycine - Sensible | ND | 93/101 (92,1%) | ND | 88/93 (94,6%) |

source : ^{77,96}

Les tests de sensibilité aux antibiotiques, également appelés AST (Antibiotic Sensitivity Testing), permettent de choisir le traitement le plus adapté. Bien qu'ils soient généralement recommandés pour traiter *H. pylori* de manière optimale, une étude récente a souligné l'efficacité remarquable de PYLERA® associé à un inhibiteur de la pompe à protons (IPP), offrant un taux d'éradication de 92,7%, meilleur à celui d'un traitement AST-guidé (90,6%)⁹⁷.

Les conclusions tirées de ces recherches soutiennent fermement le potentiel de PYLERA® en tant qu'option thérapeutique de premier plan. Il offre l'avantage d'éviter systématiquement les AST, ce qui est particulièrement bénéfique là où l'accès à ces tests est limité.

En conclusion, PYLERA® se révèle être une alternative efficace, indépendamment du profil de résistance du patient. Sa performance dans un environnement marqué par l'antibiorésistance

en fait une solution thérapeutique empirique privilégiée, minimisant le recours systématique aux AST.

2.2.2.3. Profil de sécurité de PYLERA®

Pour combattre l'infection par *Helicobacter pylori*, on utilise fréquemment des traitements multi-antibiotiques. Même si cela pourrait susciter des préoccupations relatives aux effets secondaires, PYLERA®, associé à l'oméprazole, s'est montré majoritairement bien accepté, confortant son rôle essentiel dans le traitement clinique. Ces affirmations sont appuyées par diverses sources, allant des études cliniques à l'expérience après sa mise sur le marché. La commission de transparence, lors de l'examen de la demande d'autorisation de mise sur le marché de PYLERA® en France, a mis en lumière les points clés suivants⁷⁷.

Informations tirées des études de phase III : Ces analyses ont révélé certains effets secondaires. Toutefois, ils étaient pour la plupart mineurs ou modérés, démontrant une tolérabilité remarquable. Les troubles les plus courants concernaient le système gastro-intestinal (comme les nausées ou la diarrhée) et le système nerveux (tels que maux de tête ou vertiges). Bien que courants, ces symptômes étaient essentiellement mineurs, permettant à la majorité des patients de continuer leur traitement sans difficulté⁷⁷.

Retours après la commercialisation aux USA : Les retours sur PYLERA® aux États-Unis renforcent également son image de médicament bien toléré. De 2007 à 2010, parmi 120 000 patients traités, seuls 67 ont rapporté des effets indésirables, en phase avec les conclusions des études cliniques⁷⁷.

Étude comparative de cohortes : Cette analyse, axée sur le risque de neurotoxicité et d'infection par *C. difficile*, a donné un aperçu positif de la sécurité de PYLERA®. Néanmoins, il est à souligner que l'étude présente des restrictions, comme une taille d'échantillon réduite et une durée d'étude limitée⁷⁷.

Sécurité selon le RCP : Le document RCP valide la sûreté de PYLERA® en énumérant des effets secondaires courants qui correspondent à ceux des composants pris individuellement⁷⁷.

En conclusion, PYLERA® émerge comme une solution thérapeutique fiable face à l'infection par *Helicobacter pylori*, combinant puissance d'action et un profil sécuritaire convaincant⁷⁷.

2.3. Un médicament attractif pour Juvisé Pharmaceuticals

L'analyse et la préparation méticuleuses sont fondamentales pour assurer la réussite de toute acquisition d'envergure. Ces démarches revêtent une importance accrue lorsqu'il s'agit d'acquérir un médicament, étant donné que les implications s'étendent au-delà de la simple rentabilité financière, touchant directement à la santé et au bien-être des patients.

La section introductive traitant d'*Helicobacter pylori* est primordiale. Elle offre un éclairage précis sur le contexte médical de l'infection, ciblée par le médicament. Cette partie, en circonscrivant la population potentiellement infectée, permet d'anticiper la demande pour ce

traitement. L'analyse des directives médicales existantes offre également à Juvisé Pharmaceuticals un aperçu des orientations des autorités sanitaires vis-à-vis de PYLERA[®], influençant ainsi les décisions des organismes de remboursement et les stratégies de tarification.

Par ailleurs, la section consacrée au potentiel médical de PYLERA[®] s'est avérée déterminante pour la démarche de Juvisé Pharmaceuticals. Cette partie a non seulement détaillé l'efficacité de PYLERA[®] et son mécanisme d'action, mais elle a également mis l'accent sur son profil de sécurité. Un médicament dont l'efficacité est démontrée, qui est bien toléré par les patients et dont la sécurité est assurée, inspire confiance aux professionnels de santé, les encourageant ainsi à le prescrire. Par ailleurs, un médicament répondant aux attentes des patients assure sa pérennité sur le marché.

Grâce à cette analyse détaillée, Juvisé Pharmaceuticals a pu appréhender le potentiel commercial intrinsèque de PYLERA[®]. Cette vision claire de la part de marché potentielle que pourrait occuper le médicament permet à Juvisé pharmaceuticals d'estimer la valeur du médicament et donc le retour sur investissement envisageable. Fort de son positionnement avantageux par rapport aux alternatives existantes, PYLERA[®] présente toutes les caractéristiques d'un médicament prometteur avec une croissance dans les années à venir.

3. Intégration de PYLERA[®] dans le portefeuille de Juvisé Pharmaceuticals, une opportunité stratégique

Les sections antérieures ont conduit à une analyse approfondie de l'opportunité d'acquisition. Pour Juvisé Pharmaceuticals, l'analyse ne vise pas seulement à garantir la rentabilité de la transaction, mais surtout à s'assurer que le produit satisfait pleinement les besoins et les attentes des patients.

Dans ce segment, nous aborderons l'acquisition judicieuse de PYLERA[®] par Juvisé Pharmaceuticals, une initiative stratégique visant à diversifier les activités de la société dans le secteur des médicaments à fort potentiel médical. Nous débuterons par une mise en contexte sur les cessions et acquisitions au sein de l'industrie pharmaceutique, pour ensuite présenter en profondeur Juvisé Pharmaceuticals, une « specialty pharma française ». Nous explorerons ensuite les raisons pour lesquelles l'acquisition de PYLERA[®] représente une opportunité stratégique pour Juvisé Pharmaceuticals, en dévoilant son potentiel sous-développé malgré sa reconnaissance par les éminents spécialistes en gastroentérologie (KOL). Pour conclure, nous examinerons avec précision les tactiques employées par Juvisé pour maximiser le potentiel de PYLERA[®] à la suite de son intégration. Ces tactiques comprennent l'établissement d'un groupe d'experts KOL axé sur PYLERA[®], des initiatives promotionnelles dans certaines régions cibles, et l'extension des domaines de commercialisation via des accords de « licensing-out ».

3.1. Mise en contexte : les transactions stratégiques au sein de l'industrie pharmaceutique vers une optimisation des portefeuilles

La section suivante propose une mise en contexte détaillée des stratégies clés utilisées au sein de l'industrie pharmaceutique pour optimiser les portefeuilles. Au cœur de cette dynamique, Juvisé Pharmaceuticals, une "specialty pharma", s'est distinguée en utilisant avec succès deux concepts majeurs. Premièrement, les cessions et acquisitions sont employées comme des outils essentiels pour maximiser la rentabilité des médicaments matures. Deuxièmement, le "licensing-out" ou l'octroi de licences d'exploitation, s'avère crucial pour l'expansion géographique et pour atteindre de nouveaux marchés. Il est important de souligner que pour les "specialty pharma" comme Juvisé Pharmaceuticals, ces méthodes ne sont pas simplement des démarches stratégiques, mais elles forment le socle sur lequel elles bâtissent leur succès et leur croissance.

3.1.1. Optimiser la rentabilité des médicaments matures : le rôle des cessions/acquisitions

Le secteur pharmaceutique, dense et complexe, est rigoureusement réglementé. De la fabrication à la mise en vente, chaque étape de la vie d'un médicament est surveillée et encadrée. Les autorisations de mise sur le marché, la protection par brevet, le strict encadrement de la publicité et la régulation des prix illustrent cette surveillance des pouvoirs publics. À la lumière de ces réglementations, on distingue trois types de médicaments : princeps, génériques et OTC, résultant de diverses obligations allant de la R&D à la protection intellectuelle⁹⁸.

En 2008, les princeps dominaient le marché avec une part de 78%, mais avec l'expiration des brevets, la part des génériques, qui était de 10%, a augmenté^{98,99}. Les droits de propriété intellectuelle, renforcés par les accords ADPIC en 1994, garantissent un monopole de vingt ans, extensible à vingt-cinq. Mais à l'expiration, le phénomène du "Patent cliff"¹⁰⁰ s'installe, où les firmes perdent leur monopole sur les princeps, laissant place aux médicaments génériques à prix réduit⁹⁸.

Cette transition, débutée en 2010, a engendré une chute brutale des revenus des entreprises pharmaceutiques, touchant même certains médicaments vedettes, communément appelés "blockbusters"¹⁰⁰. Aujourd'hui, des médicaments de première ligne tels que Humira® d'AbbVie et Keytruda® de Merck & Co en sont des exemples¹⁰¹. Cette montée en puissance des médicaments génériques a mis à mal les chiffres d'affaires des entreprises, créant ainsi des défis économiques considérables¹⁰². Bien que cette concurrence puisse se révéler bénéfique pour les patients et les assureurs en réduisant les coûts, elle a instauré un climat d'incertitude pour l'industrie pharmaceutique⁹⁸.

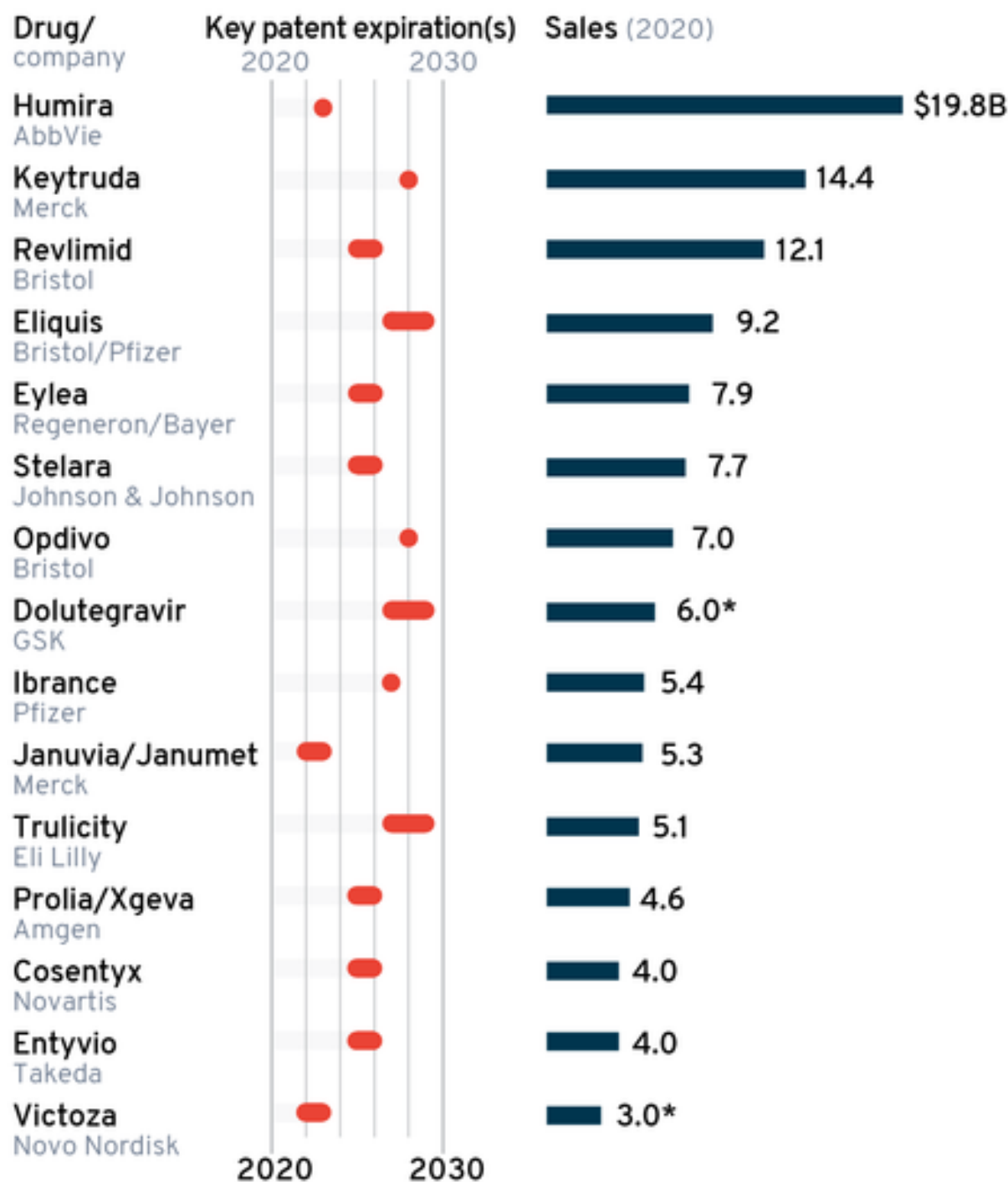
L'influence des politiques publiques, notamment en Europe, a amplifié cette tendance, les gouvernements cherchant activement à contenir les dépenses en matière de santé. Pour ce faire, les gouvernements mettent en place des initiatives encourageant la prescription de génériques¹⁰³, comme en France où, depuis 2019, la substitution par un générique est devenue la norme, sauf exception¹⁰⁴.

Un autre impact majeur est la chute des prix après la perte du brevet¹⁰⁵. Par exemple, après l'expiration du brevet d'un médicament, le prix des génériques peut être réduit de 80 à 85% par rapport au prix initial. Cela signifie que, pour un médicament coûtant initialement 100€, son équivalent générique pourrait être vendu autour de 15€ à 20€⁹⁸.

Le gouvernement français, cherchant à optimiser le budget de la Sécurité sociale, finance des traitements innovants en réduisant les prix des médicaments courants. "La forte rentabilité des produits innovants se construit au détriment des produits matures", comme l'indique un rapport du Sénat¹⁰⁶.

Figure 5: Les principaux médicaments dont les brevets ont expiré ou expireront au cours de la prochaine décennie

Les 15 blockbusters qui encourent une perte de leurs brevets cette dernière décennie¹⁰⁷



*Estimated

Source: Moody's and company filings

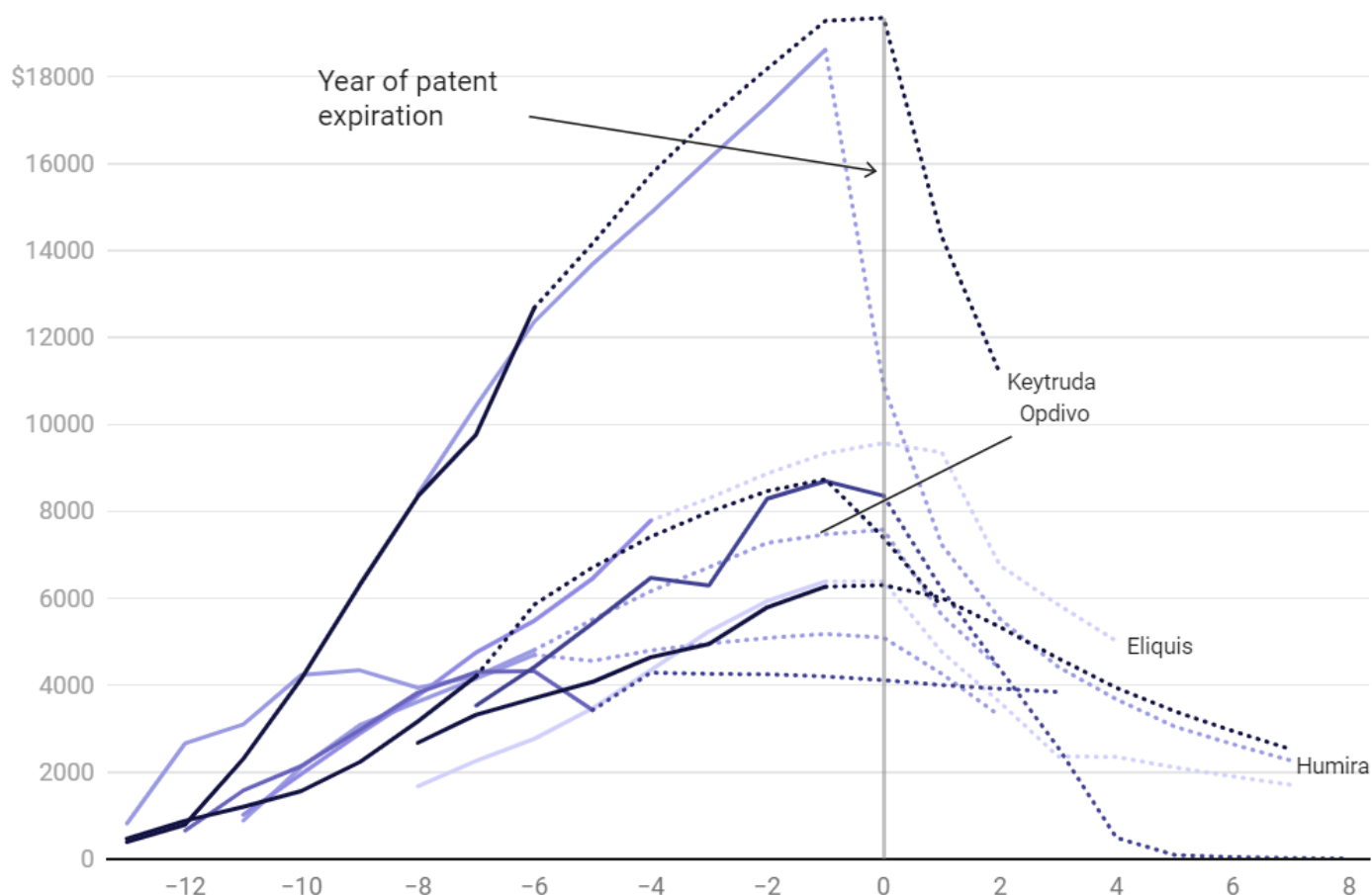
By Randy Leonard



Les estimations suggèrent qu'au cours des trois prochaines années, les 25 premières firmes pharmaceutiques pourraient voir une baisse de revenus d'environ 85 milliards de dollars suite à l'expiration des brevets¹⁰⁸.

Figure 6: Graphique représentant les pertes de revenus éventuels des blockbusters à la suite de la perte de leur brevet¹⁰¹

U.S. drug revenue by number of years from date of main patent expiration, which is set to Year 0.



Solid lines represent actual revenue, through 2021. Dotted lines represent projected revenue. Numbers in millions USD.

Chart: Julia Himmel / BioPharma Dive • Source: Companies, Evaluate Pharma • Created with [Datawrapper](#)

Les revenus US sont en nombre d'années à partir de la date d'expiration du brevet principal, fixée à l'année 0¹⁰¹

Les exemples du PROZAC® de Lilly et du LIPITOR® de Pfizer illustrent bien ces répercussions financières¹⁰⁰. Le PROZAC®, l'un des antidépresseurs les plus prescrits, a vu ses revenus passer de 1,3 milliard de dollars au premier semestre 2001 à 380 millions de dollars au premier semestre 2002 après l'arrivée des génériques¹⁰⁹. De même, le LIPITOR® de Pfizer, l'une des statines les plus vendues, a perdu près de 13 milliards de dollars par an après l'expiration de son brevet en 2011¹⁰⁰.

Face à ce nouveau paradigme, les acteurs de l'industrie pharmaceutique ont dû repenser leurs stratégies. Un rapport de la Commission européenne de 2008 a mis en évidence la nécessité pour les fabricants de médicaments de réinventer leur approche, notamment compte tenu du manque de nouveaux médicaments innovants prêts à remplacer ceux dont les brevets

arrivaient à échéance¹¹⁰. Dans cette optique, l'industrie pharmaceutique a orienté sa stratégie vers une simplification notable de son portefeuille d'actifs¹¹¹. Cette simplification, axée sur la réponse aux évolutions du marché tout en stimulant et diversifiant les sources de revenus, s'est notamment concentrée sur les opérations stratégiques liées aux médicaments matures¹¹².

Les grandes firmes pharmaceutiques revoient ainsi leur portefeuille d'actifs, éliminant ceux qui ne correspondent plus à leur vision d'avenir. Qu'il s'agisse de produits non rentables, difficiles à gérer, issus de transactions antérieures (ou non) ne s'alignant pas avec leur vision stratégique, l'objectif est de renforcer la rentabilité¹⁰⁸.

Sanofi constitue un exemple éloquent de cette mutation, cherchant à alléger son portefeuille pour améliorer sa profitabilité. Comme Olivier Charmeil, vice-président de Sanofi, l'a exprimé : "Les Produits Établis sont un moteur de croissance important pour Sanofi, mais dans le cadre de notre transformation globale, nous nous recentrons pour explorer de nouvelles opportunités en phase avec nos objectifs de santé"¹¹³.

Actuellement, environ deux tiers des entreprises pharmaceutiques envisagent de restructurer leur portfolio pour des motifs stratégiques¹¹⁴. L'oncologie, nécessitant d'importants investissements pour la création de traitements novateurs, s'établit comme une cible pour ces désinvestissements. La gastro-entérologie et la dermatologie sont aussi des domaines ciblés pour ces transactions¹¹⁴.

Ce mouvement de rationalisation, amorcé dans les années 2000, pousse les entreprises pharmaceutiques à affiner leurs spécialités. Ainsi, des firmes comme AstraZeneca se sont recentrées sur des classes thérapeutiques spécifiques, notamment la cardiologie et l'oncologie⁹⁸, ou encore Medtronic qui a cédé des segments d'activités pour 6,1 milliards de dollars en 2017, pour se concentrer sur des opportunités plus lucratives alignées sur leurs stratégies de croissance¹¹⁴. Dans une démarche similaire, Bristol-Myers Squibb a choisi de se concentrer sur des domaines thérapeutiques où les besoins restent insatisfaits.

Cette tendance de cessions de droits sur les médicaments matures, entraîne le transfert de la gestion complète d'un produit à un autre acteur. Ceci permet aux grandes entreprises de se focaliser sur l'innovation tout en assurant la disponibilité continue des médicaments pour les patients¹¹⁵.

A l'instar de Johnson & Johnson (J&J), qui depuis 2013, a activement réévalué et géré son portefeuille en cédant des actifs pour plus de 12 milliards de dollars, notamment les activités d'Ortho-Clinical Diagnostics et d'Advanced Sterilization Products. Parallèlement, J&J a investi environ 50 milliards de dollars dans l'acquisition d'actifs, dont le rachat entre autres d'Actelion¹¹⁴.

D'autres accords, tels que celui entre Bausch & Lomb Corp. et Novartis, démontrent comment les sociétés exploitent ces stratégies pour étoffer leur offre et optimiser la valeur de leurs portefeuilles. Bausch & Lomb Corp., filiale spécialisée dans les soins oculaires de Bausch

Health, a récemment conclu un accord décisif avec Novartis pour l'acquisition de XIIDRA[®], une solution ophtalmique. Cet accord a permis à Bausch & Lomb d'ajouter un produit mature à son portefeuille, renforçant ainsi sa position dans le marché des maladies de la surface oculaire¹¹⁶. Ces exemples concrets illustrent comment les entreprises spécialisées tirent parti des stratégies de concession de licences et d'acquisition de droits pour élargir leurs gammes de produits et maximiser la valeur de leurs portefeuilles.

D'autre part, cette approche s'avère efficace pour répondre aux défis de fabrication et de compétitivité. La production d'un médicament peut nécessiter jusqu'à 10 usines et impliquer jusqu'à 15 étapes complexes, ce qui peut engendrer des défis logistiques¹¹⁷, de coordination et des délais de production prolongés, avec un impact direct sur la compétitivité globale. Dans ce contexte, la cession d'actifs devient une solution stratégique. Les acquéreurs vont chercher à optimiser les coûts de production en faisant appel à des Contract Manufacturing Organizations (CMO), offrant ainsi une flexibilité accrue, une réduction des coûts de fabrication, une amélioration de l'efficacité des processus, et la possibilité de demeurer compétitif dans un marché pharmaceutique en constante évolution⁹⁸.

3.1.2. L'expansion géographique et le défi des licences d'exploitation (out-licensing)

La rentabilité des médicaments matures n'est pas le seul défi auquel l'industrie pharmaceutique est confrontée. L'expansion géographique est devenue un objectif majeur pour de nombreuses entreprises, qu'il s'agisse de médicaments matures ou innovants, dans le but de maximiser les revenus.

Les statistiques révèlent des opportunités considérables encore non exploitées à l'échelle mondiale. À titre d'exemple, en 2021, 37 % des produits n'ont été vendus qu'aux États-Unis, mettant en lumière un vaste potentiel non exploité dans les régions EMEA et au-delà. Parallèlement, 63 % des produits ont été lancés ailleurs, soit par la société initiale ou via des accords de licence. Ces données illustrent l'importance cruciale des accords de licence dans la diffusion internationale des produits¹¹⁷.

Graphique représentant la part des produits vendus uniquement aux USA¹¹⁷

37% of products sold in 2021 were only sold in the US, showing uncaptured potential in EMEA or in other geographies

Excluding generics, vaccines

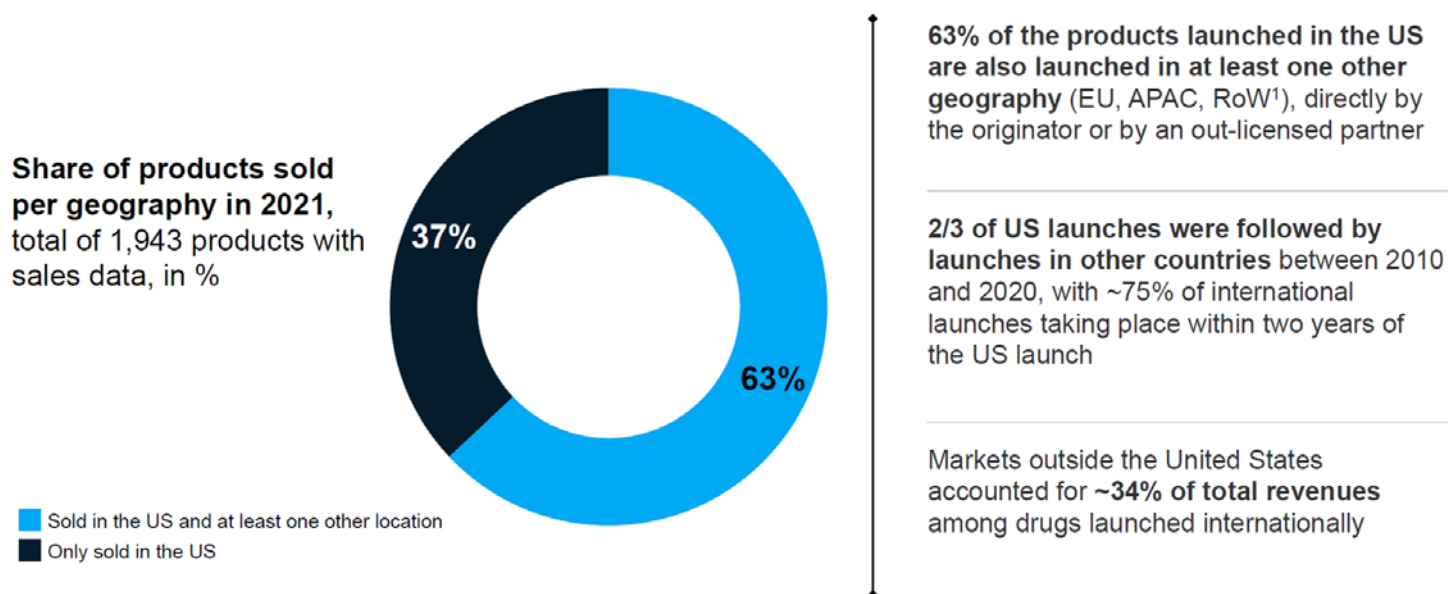


Figure 7: Part des produits vendus par géographie en 2021

L'expansion géographique et les stratégies d'« out-licensing » sont étroitement liées au dynamisme de l'industrie pharmaceutique, introduisant une nouvelle façon de maximiser le potentiel des produits. Ces stratégies permettant au titulaire des droits de propriété intellectuelle (licensor) de concéder à une tierce partie (licencié)¹¹⁸ certains droits d'exploitation tout en préservant la propriété intellectuelle fondamentale associée¹¹⁹. Les licences n'accordent pas autant de droits que la pleine propriété, mais elles permettent une utilisation coordonnée des avantages.

Dans le cadre de d'« out-licensing », les droits liés à la propriété intellectuelle, qu'il s'agisse de brevets, de marques ou de droits d'auteur, demeurent principalement sous la tutelle du concédant¹¹⁸. En échange, le licencié acquiert le droit d'utiliser cette propriété selon les modalités convenues, souvent définies par des critères géographiques et temporels¹²⁰.

Cette stratégie d'« out-licensing » s'avère particulièrement efficace pour l'expansion vers de nouveaux marchés et la maximisation de la valeur des médicaments, en capitalisant sur l'expertise locale des partenaires licenciés pour atteindre par exemple des marchés émergents¹¹⁹.

Cette stratégie est spécialement judicieuse lorsqu'il s'agit de conquérir de nouveaux marchés. En tirant profit de l'expertise locale des partenaires licenciés, elle ouvre la voie à des marchés en plein essor.

L'analyse des méthodes employées par les entreprises européennes montre que les acteurs intermédiaires et les entreprises naissantes favorisent cette démarche pour s'introduire, par exemple, sur les marchés émergents dont les marchés asiatiques. Cette stratégie, évitant la nécessité de créer des filiales, s'appuie sur les connaissances régionales et les réseaux de distribution des partenaires locaux. En combinant ces atouts, les entreprises peuvent ainsi répondre aux besoins locaux et peaufiner leurs stratégies de commercialisation, optimisant leur présence sur ces marchés en plein essor (cf. figure 6¹²¹).

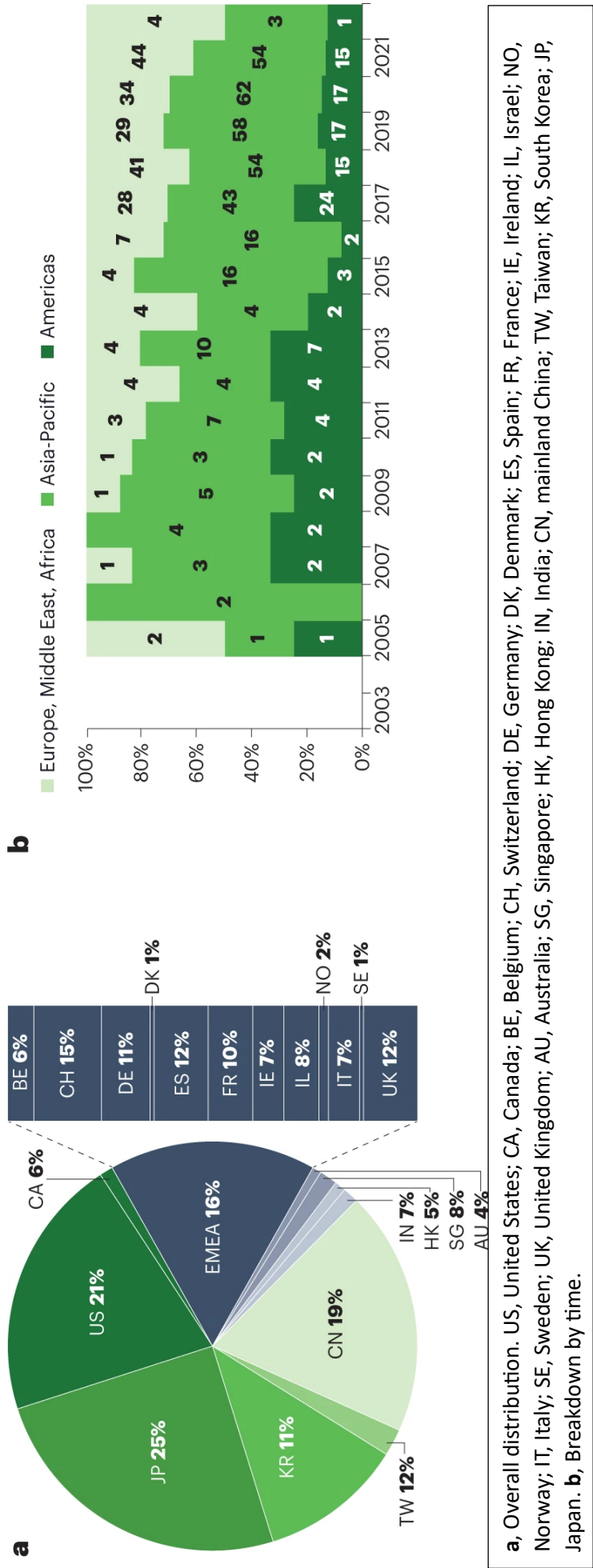


Figure 8: Ou l'Asie de l'Est a-t-elle obtenu ces licences d'exploitation de médicaments ?

En conclusion, face aux défis posés par la rentabilité, l'industrie pharmaceutique doit adopter des stratégies novatrices pour maintenir et étendre sa présence sur le marché mondial. Les accords d'«out-licensing » et l'expansion géographique se révèlent être des outils prometteurs pour répondre à cette exigence. En exploitant judicieusement les opportunités offertes par des régions encore inexplorées et en collaborant étroitement avec des partenaires locaux, les entreprises pharmaceutiques peuvent non seulement maximiser leurs revenus, mais aussi contribuer de manière significative à la santé globale, apportant des solutions adaptées à des millions de personnes à travers le monde.

3.1.3. Les « specialty pharma »

Les grandes firmes pharmaceutiques dominent le paysage de cette industrie comme Pfizer et GlaxoSmithKline. Cependant, à côté de ces géants, les " specialty pharma " se sont fait un nom. Malgré une taille plus réduite, ces entreprises adoptent une approche spécifique, se concentrant sur des domaines ou régions particuliers. Elles peuvent parfois ignorer certaines étapes, comme la R&D, mais elles progressent rapidement grâce aux fusions et acquisitions⁹⁸.

Ce qui distingue les " specialty pharma ", c'est leur flexibilité leur permettant de ne pas nécessairement couvrir toutes les étapes du processus pharmaceutique. Contrairement aux modèles intégrés des grandes entreprises pharmaceutiques, elles peuvent choisir de se concentrer sur des maillons spécifiques de la chaîne de valeur et délaissés les autres, tels que la recherche et développement, le marketing ou la fabrication, en fonction de leur expertise et de leurs avantages concurrentiels. Cette approche ciblée leur permet de s'imposer significativement sur l'échiquier pharmaceutique tout en évitant certains des défis complexes auxquels font face les entreprises opérant à une plus grande échelle⁹⁸.

Ainsi, leur structure intrinsèquement flexible leur octroie l'agilité nécessaire pour saisir des opportunités que les grandes entreprises pharmaceutiques pourraient négliger. Leur modèle de développement unique repose sur des opérations stratégiques bien définies, telles que l'acquisition de droits de licences prometteurs, l'achat de médicaments orphelins à fort potentiel, le démarrage en tant qu'entreprise générique, ou encore l'acquisition de médicaments matures. Ces processus, soigneusement orchestrés, leur permettent de se spécialiser de manière poussée dans des domaines clés, qu'il s'agisse d'une aire thérapeutique spécifique, d'une zone géographique délimitée, ou encore d'un type de médicament particulier, qu'il soit mature ou orphelin¹⁰⁰.

En résultat de cette flexibilité stratégique, les entreprises de " specialty pharma " sont souvent en mesure d'accroître rapidement leurs profits¹⁰⁰.

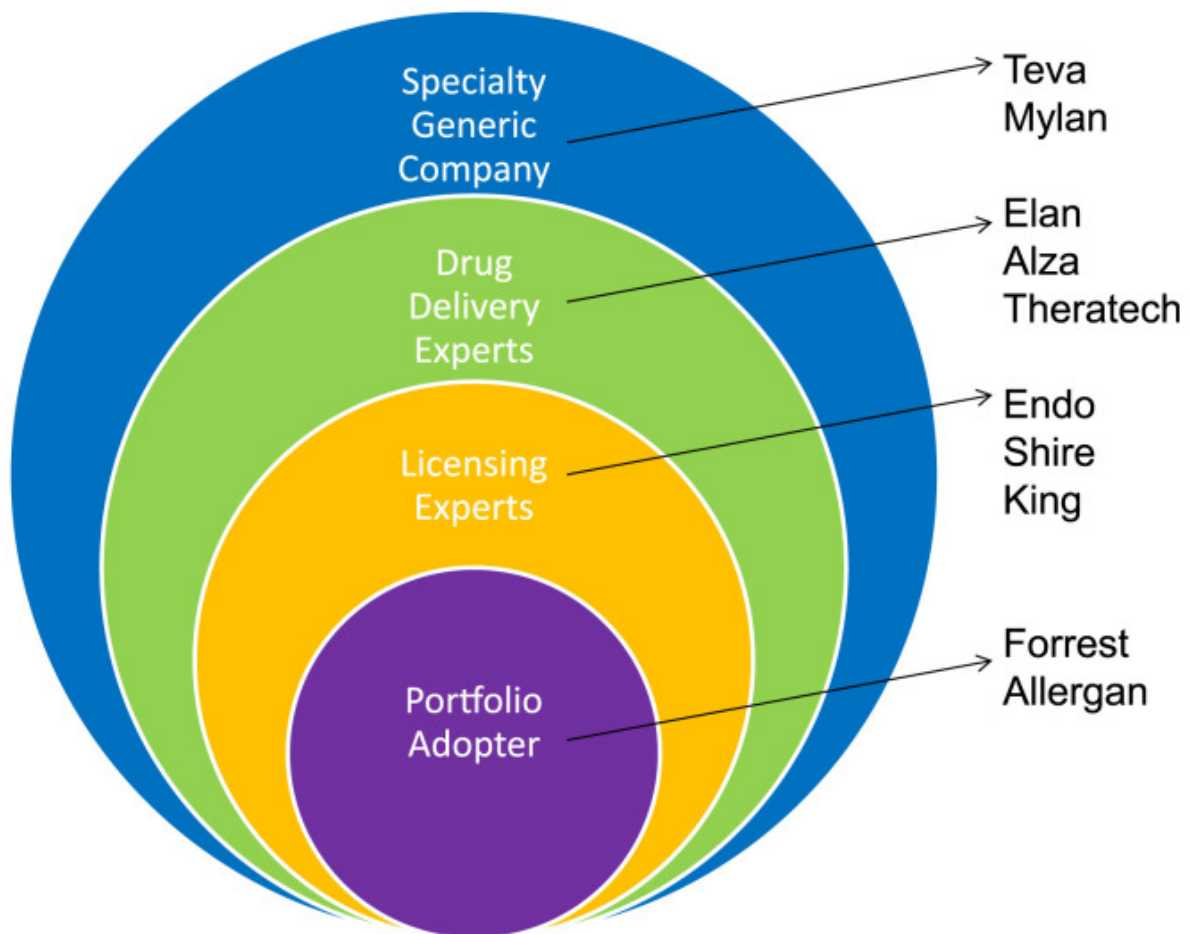


Figure 9: Les différents business model des « specialty pharma »¹⁰⁰

Par exemple, l'intégration de médicaments matures dans leur portefeuille offre une source de revenus stable et fiable. De plus, cela donne à ces entreprises l'opportunité de renforcer leur présence sur le marché ou d'élargir leur empreinte géographique. Ces médicaments, bien qu'ils ne bénéficient plus de la croissance explosive qu'offre un médicament innovant, assurent une valeur sûre de revenue¹⁰⁰.

Forest Labs et Shire Pharmaceuticals illustrent parfaitement cette tendance. Tandis que Forest Labs a misé sur une stratégie d'acquisition de licences, Shire plc s'est orientée vers des médicaments pour le système nerveux central et les troubles gastro-intestinaux, reprenant des molécules initialement négligées par les grandes entreprises pharmaceutiques¹⁰⁰. Le succès de Shire a été si remarquable qu'elle a été rachetée par Takeda en 2018 pour 52 milliards d'euros. De la même manière, Forest Labs a été acquis par Actavis Allergan en 2014 pour 18 milliards d'euros, créant ainsi un géant pharmaceutique avec un portefeuille de plus de 15 milliards de dollars. En 2020, ce groupe a été à son tour racheté par Abbvie pour 58 milliards d'euros¹²²⁻¹²⁴.

Des entreprises comme Cheplapharm et Grünenthal démontrent également l'efficacité de l'approche des "specialty pharma". Cheplapharm, une entité mondiale d'origine allemande, a

élaboré un portefeuille solide en incorporant des médicaments de renom. En explorant activement des domaines comme la cardiologie ou la gynécologie, ils ont annoncé un chiffre d'affaires de 6,940 millions d'euros en 2021. En outre, Cheplapharm a démontré une agilité stratégique en effectuant des acquisitions importantes, telles que l'acquisition, d'un portefeuille de plus de 10 produits matures cette même année. D'autre part, Grünenthal, s'est distinguée dans des domaines spécifiques comme la douleur post-opératoire, atteignant 1,500 millions d'euros de ventes en 2021.

La sous-traitance est un élément clé de la croissance de ces entreprises spécialisées. En collaborant avec des Contract Manufacturing Organizations (CMO), elles obtiennent un éventail de services, du développement à la fabrication, sans oublier le packaging. Parallèlement, l'externalisation s'étend à la phase de distribution. Les Contract Sales Organizations (CSO) deviennent des facilitateurs essentiels pour une mise sur le marché efficace, en orchestrant la distribution à travers plusieurs canaux⁹⁸.

Pour conclure, les « specialty pharma » grâce à leur capacité à se spécialiser, à capitaliser sur des opportunités délaissées par les grandes firmes, et à externaliser efficacement certaines fonctions, ont su tirer un avantage concurrentiel distinct. En collaborant avec des CMO et CSO, elles démontrent la puissance de l'adaptabilité et de l'innovation dans un secteur en constante évolution. En somme, ces entreprises redéfinissent la façon dont les médicaments sont développés, produits et distribués, en établissant un nouveau paradigme dans l'industrie pharmaceutique.

3.2. Juvisé Pharmaceuticals, exemple de construction d'une société française spécialisée dans l'acquisition de médicaments

Fondée en 2008 par Frédéric MASCHA, Juvisé Pharmaceuticals a brillamment su tirer son épingle du jeu dans le paysage pharmaceutique français et international. Plutôt que de partir de zéro, l'entreprise a opté pour une stratégie d'acquisition stratégique de spécialités pharmaceutiques matures, souvent négligées par d'autres laboratoires cherchant à recentrer leurs activités. Cette approche, associée à une gestion rigoureuse, a permis à Juvisé de croître avec intelligence et pertinence dans le secteur¹²⁵.

Le portefeuille de médicaments de Juvisé compte désormais plus de 11 produits, couvrant des domaines thérapeutiques essentiels tels que la gastro-entérologie, la cardiologie, l'hématologie, l'oncologie et la neuro-psychiatrie¹²⁵.

En 2008, un partenariat avec les laboratoires Thera a marqué un tournant décisif pour Juvisé, conduisant à l'acquisition de Lumirelax[®] et Extovyl[®], une étape inaugurale dans son parcours d'expansion¹²⁵.

Les partenariats conclus avec Novartis en 2011 et 2016 (les deuxième et troisième accords) sont également des jalons significatifs. Ces collaborations ont permis l'intégration de médicaments tels qu'Entumin[®], un antipsychotique atypique, et Insidon[®], un antidépresseur tricyclique. Non seulement ces médicaments ont enrichi le portefeuille de la société, mais ils

ont également renforcé sa réputation dans des segments thérapeutiques clés. Des traitements tels que Calmixene, Esidrex®, Sintrom®, et Digoxin® ont également été ajoutés, consolidant ainsi la présence de Juvisé dans ces domaines thérapeutiques stratégiques¹²⁵.

La collaboration avec AstraZeneca en 2019 (le quatrième accord) met en lumière la vision stratégique de Juvisé. L'acquisition des droits d'Arimidex®, destiné au traitement du cancer du sein chez les femmes post-ménopausées, et de Casodex®, axé sur le cancer de la prostate, en pleine période de crise sanitaire, témoigne de la résilience de Juvisé. Ces médicaments ont non seulement élargi le catalogue de l'entreprise, mais ont également renforcé sa crédibilité auprès des professionnels de la santé et des patients¹²⁵.

La stratégie élaborée par Juvisé Pharmaceuticals à travers ces quatre transactions successives repose sur la construction d'une plateforme solide, principalement axée sur la région EMEA (Europe, Moyen-Orient et Afrique). Ces accords ont été minutieusement conçus pour atteindre plusieurs objectifs stratégiques¹²⁵.

Les trois premières transactions ont été soigneusement orchestrées pour établir une présence significative et étendue dans la région EMEA. Elles ont entraîné la mise en œuvre méthodique d'activités promotionnelles indirectes, couvrant des canaux numériques aux médias traditionnels, ainsi que la promotion directe par le biais de partenariats stratégiques. Cette approche multicanale vise à revitaliser les marques de l'entreprise et à consolider solidement sa notoriété. De plus, ces accords ont permis de coordonner les efforts promotionnels indirects et de guider habilement la force de vente à travers une plateforme de distribution parfaitement optimisée¹²⁵.

Le quatrième accord représente une étape cruciale dans la stratégie globale de Juvisé Pharmaceuticals. Il consiste en l'établissement d'une couverture complète de tous les pays de la région EMEA. Cette initiative ambitieuse ouvre la voie à une concentration stratégique de l'équipe de vente, mettant particulièrement l'accent sur des stratégies thérapeutiques complexes, avec un intérêt particulier pour des domaines d'expertise tels que le cancer du sein et de la prostate¹²⁵.

L'accord conclu en 2022 avec Abbvie, marqué par l'ajout de PYLERA®, souligne la croissance stratégique continue de Juvisé. Cette acquisition a renforcé sa présence commerciale en Europe occidentale et élargi son influence en EMEA¹²⁵.

Au fil des années, Juvisé a bâti une présence solide, étendant ses activités à plus de 76 pays. Des marchés clés comme la France, l'Italie et l'Espagne comptent à eux seuls pour 41% de ses ventes totales. Cette portée mondiale a été orchestrée par des partenariats judicieusement choisis, une présence affirmée en EMEA et une quête constante d'innovation¹²⁵.

En conclusion, le parcours de Juvisé Pharmaceuticals, marqué par des choix stratégiques avisés et une capacité remarquable d'adaptation, a permis à l'entreprise de renforcer sa position en tant qu'acteur majeur français dans le paysage pharmaceutique. Ces transactions témoignent de la façon dont une entreprise pharmaceutique spécialisée, édifie progressivement sa

réputation, étend son influence et s'impose avec succès au sein du dynamique paysage du secteur pharmaceutique¹²⁵.

3.3. Intégration de PYLERA® dans le portefeuille de Juvisé Pharmaceuticals

3.3.1. Le processus d'acquisition de PYLERA® par Juvisé Pharmaceuticals

La réalisation d'un accord de cession et d'acquisition dans l'industrie pharmaceutique implique plusieurs étapes cruciales. En examinant le cas du partenariat entre Juvisé Pharmaceuticals et AbbVie pour l'achat des droits de PYLERA®, nous pouvons illustrer ces étapes de manière générale.

Toutes les phases de ce processus sont hautement confidentielles, ce qui nécessite la signature d'un accord de confidentialité (NDA) avec les acquéreurs potentiels. Cet accord implique des engagements tels que l'utilisation exclusive des informations à des fins d'évaluation, la non-divulgaration à des tiers et la restitution des documents fournis¹²⁶.

Le processus commence par répertorier (« le sourcing ») des opportunités de deals, soit de manière proactive en analysant les portefeuilles des acteurs de l'industrie pharmaceutique, soit en réaction à la décision préalable de l'entreprise vendeuse. Lorsque l'opportunité est identifiée, des discussions préliminaires peuvent être entamées avec le détenteur des droits. Si l'intérêt est réciproque, un processus de cession peut être enclenché. Dans certains cas, l'entreprise vendeuse annonce sa volonté de céder des actifs, lançant ainsi le contact avec les acquéreurs potentiels par l'envoi d'un teaser pour susciter leur intérêt¹²⁶.

Pour PYLERA®, Juvisé Pharmaceuticals a adopté une approche proactive, reconnaissant le potentiel du médicament à travers des études préliminaires sur le médicament. AbbVie, l'ancien propriétaire, a réagi en créant un processus de cession où d'autres concurrents ont été invités à participer. Les acheteurs potentiels mènent ensuite des recherches internes pour évaluer l'opportunité, en utilisant des outils comme IQVIA pour estimer les ventes passées, les essais cliniques, le positionnement dans la stratégie thérapeutique, la concurrence...

À la suite de cela, le Mémoire d'Information est transmis¹²⁶, soit la synthèse d'informations complémentaires qui est envoyée aux acheteurs potentiels ayant manifesté leur intérêt après la réception du teaser¹²⁷.

Les acheteurs soumettent ensuite une offre non engageante, la Non-Binding Offer (NBO), confirmant leur intérêt et décrivant leurs conditions préliminaires. Cette offre comprend la valorisation de l'actif en question, basée sur une analyse minutieuse des données financières, des prévisions de ventes, des coûts de fabrication, des projections de croissance et d'autres facteurs pertinents en leur possession. Cette évaluation permet à l'acheteur de déterminer une offre qui garantit un rendement satisfaisant et qui se démarque auprès des concurrents¹²⁶.

Les candidats présélectionnés ayant soumis les meilleures offres sont autorisés à entrer en due diligence. Cette phase joue un rôle crucial dans le processus de cession d'actifs en offrant à l'acquéreur potentiel une perspective éclairée. L'objectif majeur est de lui fournir une

opportunité d'évaluer l'actif dans son ensemble, de vérifier la validité des informations fournies par le vendeur précédemment et de détecter tout éventuel risque associé à la transaction¹²⁸.

Ainsi, plusieurs domaines clés sont scrutés au microscope pendant la due diligence, permettant d'acquérir une connaissance approfondie de l'actif¹²⁷ :

- Evaluation clinique : une étude approfondie, similaire aux deux premières parties de cette thèse, est réalisée visant à estimer la valeur médicale du médicament, déterminant ainsi son potentiel clinique.
- Domaine Financier : Une analyse minutieuse des états financiers, des flux de trésorerie, des coûts et des revenus permet d'évaluer la rentabilité et la stabilité financière de l'actif.
- Volet Commercial : Une plongée approfondie dans le marché, la concurrence, la clientèle et les perspectives de croissance aide à évaluer le potentiel commercial de l'actif.
- Aspect Réglementaire : Une vérification rigoureuse de la conformité aux réglementations en vigueur, des autorisations de mise sur le marché, des approbations réglementaires et des dossiers d'essais cliniques est entreprise.
- Prisme Juridique : Les contrats, les litiges en cours, les droits de propriété intellectuelle et toutes les questions juridiques pertinentes sont examinés.
- Volet Opérationnel : L'analyse des chaînes d'approvisionnement, de la qualité, des processus de fabrication et d'autres aspects opérationnels est entreprise.

Cette étape clé vise à renforcer et affiner l'offre présentée par les acquéreurs potentiels en ajustant leur proposition en fonction des informations et des découvertes découlant de la due diligence. Elle permet à l'acheteur potentiel de réagir à des opportunités cachées ou des risques imprévus, comme dans le cas de Juvisé Pharmaceuticals qui a découvert des problèmes de production susceptibles de provoquer des ruptures de stock.

À la suite de ces évaluations, les offres fermes sont soumises, définissant le périmètre de l'acquisition, le prix proposé, les modalités financières et les garanties. L'entreprise vendeuse sélectionne ensuite le candidat privilégié pour entrer en négociation et conclure un accord¹²⁷.

Vient ensuite la période d'exclusivité, durant laquelle se déroulent les négociations contractuelles. L'approbation finale de l'offre par la direction est obtenue, suivie de négociations finales avec l'acquéreur sélectionné. Les contrats sont établis, et la clôture de la transaction est réalisée.

Enfin, la phase d'attente du transfert effectif débute. Pendant cette période, la vente des stocks de produits finis est amorcée. Ce dernier devient effectif après approbation des autorités compétente, telle que l'ANSM pour la France. Cette étape s'étire sur environ six mois à un an¹²⁷.

En somme, les étapes clés du processus de cession de produits pharmaceutiques nécessitent des analyses minutieuses, des négociations expertes et des transitions en douceur pour garantir le succès d'une transaction complexe comme le deal PYLERA® entre Juvisé Pharmaceuticals et AbbVie.

3.3.2. PYLERA®, un médicament sous-exploité, une opportunité stratégique pour Juvisé Pharmaceuticals

Lorsqu'une entreprise telle que Juvisé Pharmaceuticals prend la décision d'acquérir un actif, cette démarche est le fruit d'une analyse rigoureuse et stratégique. La récente acquisition de PYLERA® s'inscrit parfaitement dans cette logique. Alors, quels éléments ont poussé Juvisé Pharmaceuticals à percevoir en PYLERA® une opportunité incontournable sur le marché pharmaceutique actuel¹¹⁷?

PYLERA® permet de répondre à la problématique croissante de l'antibiorésistance. Comme vu précédemment, selon les directives de 2021, il est recommandé d'éviter l'utilisation de la trithérapie à base de clarithromycine et de privilégier la quadrithérapie au bismuth dans la plupart des régions du monde, y compris aux États-Unis, en raison de la montée de la résistance aux antibiotiques¹¹⁷.

PYLERA®, avec sa composition 3-en-1 unique, est idéalement positionné pour répondre à ce besoin. Il est la première et la seule combinaison fixe incluant la tétracycline et le métronidazole, tous deux recommandés comme première option par l'OMS, ainsi que le seul à inclure le bismuth, qui a démontré son efficacité dans l'éradication de *H. pylori*. De plus, cette combinaison fixe facilite l'observance des patients, ce qui limite encore la résistance aux antibiotiques. Ce qui positionne PYLERA® comme un choix thérapeutique de premier plan¹¹⁷.

De plus, le soutien de leaders d'opinion de renom en gastroentérologie, renforcent la crédibilité et le potentiel de PYLERA®, facilitant ainsi son adoption par un spectre plus large de professionnels de santé. Ceci confère à Juvisé Pharmaceuticals un levier significatif pour promouvoir une solution médicale solidement recommandé¹¹⁷.

Cependant, le potentiel de PYLERA® va au-delà de ses qualités intrinsèques. Malgré ses atouts indéniables, ce médicament est demeuré sous-exploité sur le marché, depuis son lancement en 2011. En raison d'une succession de quatre acquisitions, PYLERA® a fini par représenter moins de 1% du chiffre d'affaires des trois derniers laboratoires qui l'ont précédemment possédé. Ce constat est d'autant plus surprenant que le médicament a généré tout de même un chiffre d'affaires de 53,1 millions € en 2022, avec une croissance impressionnante de 33% depuis 2020, et ce, sans campagnes promotionnelles majeures. Pour Juvisé Pharmaceuticals, cela s'est révélé être une opportunité stratégique : une solution médicale, prête à être pleinement valorisée¹¹⁷.

Graphique représentant les changements de propriétaire de PYLERA® à l'issue de processus de fusion acquisition¹¹⁷

In less than 10 years from launch, Pylera's ownership has changed 4 times while always representing a negligible part of the transactions

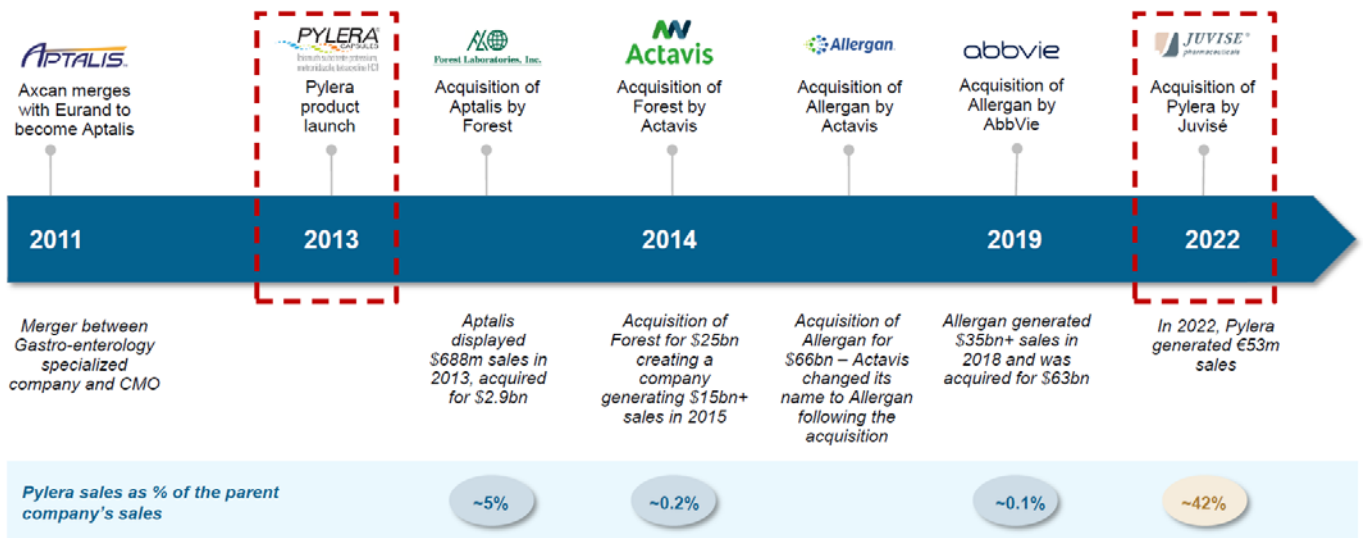


Figure 10: Depuis 2011 et les multiples changements de propriétaires, des ressources limitées ont été investies dans le développement du PYLERA®

PYLERA® a été lancé avec succès en 2006 aux États-Unis, ainsi que dans une dizaine de territoires européens et du Moyen-Orient. Cependant, son potentiel global n'a pas été pleinement exploité. De plus, l'intérêt croissant des professionnels de santé de régions telles que le Royaume-Uni, l'Irlande, ou l'Égypte illustre le potentiel d'expansion du produit. Face à cette opportunité, Juvisé Pharmaceuticals envisage d'expander la solution géographiquement, dont l'Europe par le biais de la procédure DCP, ainsi qu'au Canada où une autorisation de mise sur le marché est déjà obtenue mais non encore exploitée. L'entreprise compte aussi sur ses partenaires locaux pour développer sa présence en Asie-Pacifique et en Amérique latine¹¹⁷.

Enfin, une des autres sources de motivation derrière l'acquisition de PYLERA® par Juvisé Pharmaceuticals était la capacité de production du fabricant de PYLERA®. Celle-ci était par le passé limitée, entraînant des problèmes d'approvisionnement et une hausse significative des coûts. Cette contrainte a été une autre des motivations clés. Avec l'aide de ses partenaires, Juvisé Pharmaceuticals a vu une opportunité non seulement de résoudre ces problèmes d'approvisionnement, mais également d'optimiser les coûts de production. Cette nouvelle capacité de production assurera une disponibilité continue de PYLERA®, offrant ainsi une valeur ajoutée aussi bien à l'entreprise qu'aux patients¹¹⁷.

En conclusion, en optant pour l'acquisition de PYLERA®, Juvisé Pharmaceuticals ne s'est pas contentée d'intégrer un nouvel actif à son portefeuille. Elle a, avec discernement, saisi une opportunité permettant de capitaliser sur une solution répondant à des besoins médicaux pressants. Il s'agit d'une démarche visionnaire qui confirme l'ambition et la perspicacité de l'entreprise¹¹⁷.

3.3.3. Développement d'un réseau d'experts KOL

Afin de renforcer sa position sur le marché et assurer le succès de PYLERA®, Juvisé Pharmaceuticals a mis en place une stratégie élaborée pour établir un réseau d'experts influents, les KOL (Key Opinion Leaders). L'objectif est d'instaurer des partenariats forts et continus avec ces professionnels médicaux qui jouent un rôle déterminant dans les décisions relatives aux thérapies¹¹⁷.

La première action majeure de cette initiative est de définir une cartographie précise des KOL. Juvisé mène des recherches rigoureuses pour comprendre l'arrière-plan, les spécialités et les intérêts de chaque KOL. Cette démarche assure une adéquation entre les objectifs des KOL et ceux de l'entreprise¹¹⁷.

Après avoir solidifié sa présence en France, Juvisé planifie d'élargir son réseau au niveau européen. Des entretiens sont orchestrés avec des KOL influents de pays clés tels que l'Allemagne, l'Espagne, la Pologne, l'Italie, et le Royaume-Uni. Ces rencontres servent de plateforme d'échange de connaissances et de renforcement de la confiance¹¹⁷.

La collaboration entre Juvisé et les KOL va au-delà d'une simple introduction. Il s'agit de développer des alliances durables. L'accent est mis sur l'éducation des KOL concernant PYLERA®, leur fournissant tous les outils nécessaires pour représenter efficacement le produit¹¹⁷.

Les conseils médicaux constituent une autre facette de cette stratégie. Ces sessions servent à recueillir des opinions expertes sur diverses thématiques. C'est aussi une opportunité pour Juvisé de se positionner comme un acteur central dans l'industrie¹¹⁷.

Des événements tels que les symposiums et les congrès sont également intégrés dans cette démarche, permettant à Juvisé de promouvoir davantage PYLERA®. Ces plateformes sont utilisées pour souligner les propriétés distinctives de PYLERA®¹¹⁷.

En complément, Juvisé se consacre à la recherche et aux études cliniques. En soutenant des recherches pertinentes, la société accède à des informations récentes pour étayer les bénéfices de PYLERA®. Cela offre également une vision des futures tendances médicales, ajustant la stratégie en conséquence¹¹⁷.

3.3.4. Campagnes Promotionnelles Ciblées

Juvisé Pharmaceuticals a déployé des efforts considérables pour promouvoir PYLERA® sur le marché européen. Pour les pays de l'Europe centrale et de l'Est (CEE), l'entreprise a choisi de collaborer avec des partenaires pharmaceutiques locaux tels que Magna ou Swixx, tandis que pour les sept pays clés, à savoir le Portugal, l'Allemagne, l'Espagne, la France, l'Italie, la Suisse, et la Belgique, elle a mis en place des stratégies promotionnelles spécifiques. La section suivante se penchera sur la manière dont Juvisé Pharmaceuticals a mis en œuvre cette stratégie dans les pays clés.

La première étape de cette stratégie a consisté à estimer la croissance potentielle du marché. À cet égard, Juvisé a analysé les tendances du marché des IPP (Inhibiteurs de la Pompe à Protons) grâce aux données fournies par IQVIA. Le marché des IPP a été ciblé spécifiquement car il offre un indicateur pertinent des variations de prévalence des maladies ulcéreuses provoquées par *H. pylori* entre les différents pays¹¹⁷.

Juvisé s'est ensuite appuyé sur le registre de l'UE pour comprendre comment PYLERA® pénétrait ces marchés. L'examen des tendances de prescription en première intention, couvrant plus de 21 000 patients sur une période de cinq ans, a permis d'apporter des insights cruciaux. Les données issues de ces deux sources ont été ensuite consolidées pour affiner le plan d'affaires initial de PYLERA®¹¹⁷.

Dans le cadre de sa stratégie promotionnelle, Juvisé a adopté une approche proactive. En Allemagne, en Italie et en Espagne, la société a misé sur une promotion directe par le biais des CSO. Dans d'autres pays, comme la Belgique, elle a opté pour la collaboration avec des partenaires locaux pour diffuser des matériaux promotionnels. Les visiteurs médicaux (VM) jouent également un rôle clé dans cette démarche, notamment en Italie et en Allemagne, où ils ciblent des régions spécifiques représentant une grande partie du marché¹¹⁷.

Cependant, la simple promotion ne suffit pas. Juvisé a pris les devants pour assurer que les données recueillies par les VM étaient correctement gérées. Ces données, une fois compilées par les CSO, étaient transmises à Juvisé pour une analyse approfondie, permettant une meilleure évaluation des performances¹¹⁷.

Confrontée aux défis du transport parallèle, notamment en Allemagne, Juvisé a élaboré des stratégies pour inciter les pharmacies à stocker davantage de produits PYLERA®. Cela a été réalisé grâce à des remises en fonction des volumes et à des accords spécifiques avec certaines mutuelles allemandes¹¹⁷.

Les outils marketing ont également été au cœur de cette stratégie. Non seulement ces outils ont été conçus pour être pertinents et informatifs, mais ils ont aussi été adaptés à chaque marché cible pour garantir une efficacité maximale¹¹⁷.

Juvisé a également pris conscience de la nécessité de revitaliser le marché et a élaboré un plan de relance axé sur trois piliers essentiels : les directives cliniques, l'efficacité du produit et la sécurité du patient¹¹⁷.

L'identité visuelle de PYLERA®, incarnée par l'image de la guerrière Athéna, a renforcé la présence du produit sur le marché. Parallèlement, des outils de formation ont été élaborés pour équiper les représentants des compétences nécessaires à la promotion efficace du produit¹¹⁷.

En somme, à travers une approche holistique, combinant une analyse approfondie du marché, une promotion ciblée, et des outils marketing pertinents, Juvisé anticipe une croissance significative de la part de marché de PYLERA® en Europe.

3.3.5. Expansion des zones de vente via le « Licensing-Out »

Juvisé Pharmaceuticals envisage une expansion géographique pour la distribution de PYLERA® en adoptant une approche de "Licensing-Out". Cette stratégie est en parfaite adéquation avec la philosophie de Juvisé, axée sur la délégation, tout en exploitant les avantages inhérents à cette démarche.

Des analyses minutieuses ont mis en lumière l'énorme potentiel de PYLERA® dans 18 nouveaux pays. En tête de liste, les pays catégorisés comme "Quick Win" se distinguent. Le Canada, la République tchèque et la Slovaquie se démarquent par leur capacité à lancer rapidement le produit, en bénéficiant d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) préexistante. Cependant, la mise en œuvre effective de la commercialisation dans ces pays est encore à finaliser. Il est essentiel pour des nations européennes, comme la Slovaquie et la République tchèque, d'établir rapidement des partenariats pour éviter la caducité de leur AMM (3 ans après l'obtention de l'AMM sans ventes).

D'autres pays, ayant démontré un fort potentiel, ont été choisis sur la base de critères tels que la prévalence de *H. pylori*, l'ampleur du marché des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et les réglementations propres à chaque région. À titre illustratif, une demande d'AMM pour PYLERA® est en cours d'évaluation au Royaume-Uni, anticipant une mise sur le marché imminente après validation.

Juvisé Pharmaceuticals porte également son attention sur des pays européens, notamment de l'Est, où des relations partenariales solides ont été établies. Le dispositif "Repeat Use" de l'EMA constitue un pilier stratégique pour cette expansion. Il permet à Juvisé de capitaliser sur une AMM préalablement obtenue dans un État membre de l'UE pour solliciter la même autorisation dans un autre, sans nécessiter d'essais cliniques supplémentaires. Si cette procédure offre des avantages considérables en termes de temps et de coûts, elle exige néanmoins une rigueur méticuleuse à chaque étape du processus réglementaire. Il est en effet possible d'initier par une procédure décentralisée (DCP) puis, si nécessaire, d'opter pour la procédure de reconnaissance mutuelle (MRP), un parcours qui nécessite un suivi attentif sur environ 150 jours après la soumission, impliquant diverses validations et phases de consensus.

Dans cette catégorie de pays, l'objectif principal de Juvisé est d'assurer une couverture complète du territoire européen. Grâce à la synergie entre ses partenariats actuels et la facilité offerte par des démarches comme "Repeat Use", Juvisé est idéalement positionné pour renforcer sa présence en Europe.

Par ailleurs, outre ces deux premières catégories, une troisième englobe les pays où Juvisé Pharmaceuticals est déjà implanté, avec des ambitions d'expansion. Des territoires comme la Turquie, l'Afrique du Sud, le Mexique et l'Argentine témoignent de cette présence, et l'entreprise vise à étendre son influence en nouant de nouveaux partenariats dans des pays tels que l'Indonésie, la Thaïlande et le Vietnam.

Néanmoins, en raison de défis inhérents à certains marchés, des pays comme la Chine, le Japon, la Corée du Sud et le Brésil ont été provisoirement exclus du plan initial de PYLERA®. Bien que prometteurs, les obstacles tels que la nécessité d'études cliniques additionnelles et d'investissements significatifs ont dicté cette décision. Cependant, des régions à forte prévalence d'*Helicobacter pylori*, telles que l'APAC et les marchés de la CEI, demeurent des cibles potentielles pour les futures initiatives de Juvisé.

En matière de partenariats, Juvisé Pharmaceuticals établit des critères rigoureux quant à la sélection de ses collaborateurs. Il est impératif que ces derniers soient aptes à gérer de manière efficace la stratégie de tarification et l'accessibilité sur le marché. De surcroît, le partenaire idéal devra assumer la responsabilité de la distribution, de la gestion des appels d'offres, de l'accessibilité en milieu hospitalier et posséder l'expertise requise pour mener des campagnes marketing et promotionnelles visant à optimiser le potentiel de PYLERA®.

Quant à sa politique de redevances, Juvisé fait preuve de flexibilité en proposant deux schémas principaux de paiement. L'entreprise peut choisir de vendre PYLERA® au coût de production (COGS) tout en partageant les marges bénéficiaires avec le partenaire. Alternativement, elle peut fixer un prix de vente supérieur au COGS, dégageant ainsi sa marge de cette majoration.

Conclusion :

En conclusion, cette thèse a exposé en détail les mécanismes qui ont conduit à l'acquisition et à l'optimisation de PYLERA® par Juvisé Pharmaceuticals. En éclairant les enjeux médicaux liés à *Helicobacter pylori*, une bactérie posant un défi majeur en matière de santé publique, notamment en raison de la prévalence croissante de l'antibiorésistance, elle a révélé l'importance cruciale de PYLERA® dans ce contexte.

Le parcours de PYLERA® et son rôle central dans la lutte contre *Helicobacter pylori* ont été minutieusement décrits, mettant en avant son efficacité et sa sécurité. L'acquisition de ce médicament par Juvisé Pharmaceuticals s'inscrit dans la tendance des "specialty pharma", reflétant la volonté de l'entreprise de relever les défis actuels de l'industrie pharmaceutique.

Cette acquisition a marqué un tournant stratégique pour Juvisé Pharmaceuticals, qui a su reconnaître le potentiel inexploité de PYLERA®, alors que ce médicament avait été négligé par ses précédents propriétaires malgré la croissance continue de la demande, comme l'ont démontré les premières parties, où *Helicobacter pylori* est devenue une menace majeure, accentuée par l'antibiorésistance.

Pour saisir cette opportunité, Juvisé Pharmaceuticals a déployé un éventail de stratégies novatrices visant à maximiser la valeur de PYLERA®. Cela a englobé la création d'un réseau d'experts Key Opinion Leaders (KOL) en gastro-entérologie, la conception de campagnes promotionnelles ciblées pour mettre en exergue les avantages de PYLERA®, ainsi que l'expansion de sa disponibilité grâce au "Licensing-Out". Cette démarche d'optimisation complète témoigne de l'engagement résolu de Juvisé Pharmaceuticals envers l'amélioration de la santé publique et de son expertise dans la gestion stratégique de médicaments prometteurs.

TABLE DES FIGURES :

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Graphique présentant la prévalence d' <i>Helicobacter pylori</i> dans le monde ⁹ | 10 |
| Figure 2: Algorithme de prise en charge de la dyspepsie fonctionnelle et de l'infection à <i>H. pylori</i> ^{45,46} | 23 |
| Figure 3: Taux de résistance primaire des souches d' <i>H. pylori</i> à la clarithromycine selon les pays européens en 2018 ^{62,63} | 28 |
| Figure 4: Taux de résistance primaire des souches de <i>H. pylori</i> à la lévofloxacine selon les pays européens en 2018 ^{62,63} | 29 |
| Figure 5: Les principaux médicaments dont les brevets ont expiré ou expireront au cours de la prochaine décennie | 49 |
| Figure 6: Graphique représentant les pertes de revenus éventuels des blockbusters à la suite de la perte de leur brevet ¹⁰¹ | 50 |
| Figure 7: Part des produits vendus par géographie en 2021..... | 53 |
| Figure 8: Où l'Asie de l'Est a-t-elle obtenu ces licences d'exploitation de médicaments ? | 55 |
| Figure 9: Les différents business model des « specialty pharma » ¹⁰⁰ | 57 |
| Figure 10: Depuis 2011 et les multiples changements de propriétaires, des ressources limitées ont été investies dans le développement du PYLERA® | 63 |

TABLE DES TABLEAUX :

| | |
|---|----|
| Tableau 1: Infection à <i>Helicobacter pylori</i> sur le plan mondial ¹⁰ | 11 |
| Tableau 2: Résumé des principales méthodes diagnostiques de l'infection à <i>H. pylori</i> | 16 |
| Tableau 3: Tableau représentant la prévalence de l'antibiorésistance de 3 antibiotiques au niveau mondial ⁵⁴ | 27 |
| Tableau 4: évolution des taux de résistance primaire et secondaires aux antibiotiques pour <i>Helicobacter pylori</i> : données françaises du CNRCH pour la période 2018-2021 ⁶⁹ | 30 |
| Tableau 5: Tableau représentant les résultats de l'étude HPST99-CUS01..... | 34 |
| Tableau 6: Résultats de l'étude (PYLHp07-01)..... | 35 |
| Tableau 7: Impact des résistances sur les résultats de traitement..... | 35 |
| Tableau 8: Résultats de la méta-analyse "Les premières preuves caractérisant les contributions individuelles des composants de la combinaison fixe du médicament PYLERA®" | 36 |
| Tableau 9: Comparaison de l'efficacité et des effets secondaires de la triple thérapie avec et sans Oméprazole dans l'éradication d' <i>H. pylori</i> | 37 |
| Tableau 10: Tableau descriptif des 12 essais cliniques retenus pour la méta-analyse ⁸³ | 39 |
| Tableau 11: Tableau regroupant les résultats des 12 essais cliniques retenus pour la méta-analyse ⁸³ | 40 |
| Tableau 12: Tableau comparatif des résultats d'efficacité et de sécurité de la stratégie thérapeutique BQT vs CTT ⁸³ | 41 |
| Tableau 13: Tableau représentant les résultats issus de l'essai étudiant l'utilisation de PYLERA® en deuxième intention ¹ | 43 |
| Tableau 14: Pourcentage d'éradication d'HP (test négatifs 6 et 10) en fonction de la résistance aux antibiotiques ⁸⁰ | 44 |
| Tableau 15: Pourcentage d'éradication d' <i>H. pylori</i> lors de l'étude nord-américaine ^{76,127} | 44 |

BIBLIOGRAPHIE :

1. fascicule-definitif-pour-le-site-gefh-2014.pdf.
2. Kidd, M. & Modlin, I. M. A Century of *Helicobacter pylori*. *Digestion* **59**, 1–15 (1998).
3. Marshall, B. J. & Warren, J. R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet Lond. Engl.* **1**, 1311–1315 (1984).
4. Mégraud, F. & Lehours, P. *Helicobacter pylori* Detection and Antimicrobial Susceptibility Testing. *Clin. Microbiol. Rev.* **20**, 280–322 (2007).
5. Hooi, J. K. Y. *et al.* Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* **153**, 420–429 (2017).
6. Parkinson, A. J. *et al.* High Prevalence of *Helicobacter pylori* in the Alaska Native Population and Association with Low Serum Ferritin Levels in Young Adults. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* **7**, 885–888 (2000).
7. Windsor, H. M. *et al.* Prevalence of *Helicobacter pylori* in Indigenous Western Australians: comparison between urban and remote rural populations. *Med. J. Aust.* **182**, 210–213 (2005).
8. Goh, K. L. & Parasakthi, N. The racial cohort phenomenon: seroepidemiology of *Helicobacter pylori* infection in a multiracial South-East Asian country. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **13**, 177–183 (2001).
9. Zamani, M. *et al.* Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **47**, 868–876 (2018).
10. World Gastroenterology Organisation (WGO). *World Gastroenterology Organisation (WGO)* <https://www.worldgastroenterology.org>.
11. Borka Balas, R., Meliț, L. E. & Mărginean, C. O. Worldwide Prevalence and Risk Factors of *Helicobacter pylori* Infection in Children. *Children* **9**, 1359 (2022).

12. Malaty, H. M. *et al.* Age at acquisition of *Helicobacter pylori* infection: a follow-up study from infancy to adulthood. *The Lancet* **359**, 931–935 (2002).
13. SABRI, Z. *Helicobacter pylori* : Étude rétrospective sur l'efficacité de Pylera®.
14. Diagnostic : Tests non invasifs. *Helicobacter* <https://www.helicobacter.fr/acces-aux-professionnels-de-la-sante/diagnostic-traitement-et-suivi-deradication/diagnostic-tests-non-invasifs/>.
15. Alicia, A. Evaluation des actes de biologie médicale relatifs à la prise en charge de l'infection à *Helicobacter pylori*, Rapport d'évaluation technologique, Haute Autorité de santé. (2019).
16. [helicobacter_fiche_pertinence_diagnostic.pdf](#).
17. *Helicobacter pylori* : diagnostic, indications et modalités d'éradication. *FMC-HGE* <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2022/helicobacter-pylori-diagnostic-indications-et-modalites-deradication/>.
18. Diagnostic : tests invasifs. *Helicobacter* <https://www.helicobacter.fr/acces-aux-professionnels-de-la-sante/diagnostic-traitement-et-suivi-deradication/diagnostic-test-invasif/>.
19. García-Morales, N. *et al.* *Helicobacter pylori* Diagnostic Tests Used in Europe: Results of over 34,000 Patients from the European Registry on *Helicobacter pylori* Management. *J. Clin. Med.* **12**, 4363 (2023).
20. Go, V. L. W. & Summerskill, W. H. J. Digestion, maldigestion, and the gastrointestinal hormones. *Am. J. Clin. Nutr.* **24**, 160–167 (1971).
21. Muller, M. J. & Hunt, R. H. Inflammation, acid and ulcers. *Yale J. Biol. Med.* **67**, 135–144 (1994).
22. Gaboriau-Routhiau, V. & Cerf-Bensussan, N. Microbiote intestinal et développement du système immunitaire. *médecine/sciences* **32**, 961–967 (2016).

23. Peptic Ulcers (Stomach and Duodenal Ulcers) - NIDDK. *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases* <https://www.niddk.nih.gov/health-information/digestive-diseases/peptic-ulcers-stomach-ulcers>.
24. Mahdavi, J. *et al.* Helicobacter pylori SabA adhesin in persistent infection and chronic inflammation. *Science* **297**, 573–578 (2002).
25. Ilver, D. *et al.* Helicobacter pylori adhesin binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging. *Science* **279**, 373–377 (1998).
26. Kirschner, D. E. & Blaser, M. J. The dynamics of Helicobacter pylori infection of the human stomach. *J. Theor. Biol.* **176**, 281–290 (1995).
27. Scott, D., Weeks, D., Melchers, K. & Sachs, G. The life and death of Helicobacter pylori. *Gut* **43 Suppl 1**, S56-60 (1998).
28. Hazell, S. L., Lee, A., Brady, L. & Hennessy, W. Campylobacter pyloridis and gastritis: association with intercellular spaces and adaptation to an environment of mucus as important factors in colonization of the gastric epithelium. *J. Infect. Dis.* **153**, 658–663 (1986).
29. Marshall, B. J., Barrett, L. J., Prakash, C., McCallum, R. W. & Guerrant, R. L. Urea protects Helicobacter (Campylobacter) pylori from the bactericidal effect of acid. *Gastroenterology* **99**, 697–702 (1990).
30. Lamarque, D., Courillon-Mallet, A., de Korwin, J.-D. & Delchier, C. Révision des recommandations françaises sur la prise en charge de l'infection par Helicobacter pylori. *Hépatogastro.* **19**, 475–502. **19**, (2012).
31. Wotherspoon, A. C., Ortiz-Hidalgo, C., Falzon, M. R. & Isaacson, P. G. Helicobacter pylori-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet Lond. Engl.* **338**, 1175–1176 (1991).

32. Isaacson, P. G. Recent developments in our understanding of gastric lymphomas. *Am. J. Surg. Pathol.* **20 Suppl 1**, S1-7 (1996).
33. Ruskoné-Fourmestraux, A. *et al.* EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Gut* **60**, 747–758 (2011).
34. Chen, L.-T. *et al.* Long-term results of anti-*Helicobacter pylori* therapy in early-stage gastric high-grade transformed MALT lymphoma. *J. Natl. Cancer Inst.* **97**, 1345–1353 (2005).
35. Nakamura, S. *et al.* Long-term clinical outcome of *Helicobacter pylori* eradication for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with a reference to second-line treatment. *Cancer* **104**, 532–540 (2005).
36. Wündisch, T. *et al.* Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **23**, 8018–8024 (2005).
37. Zullo, A. *et al.* Eradication therapy for *Helicobacter pylori* in patients with gastric MALT lymphoma: a pooled data analysis. *Am. J. Gastroenterol.* **104**, 1932–1937; quiz 1938 (2009).
38. Lévy, M. *et al.* Prognostic value of translocation t(11;18) in tumoral response of low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type to oral chemotherapy. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **23**, 5061–5066 (2005).
39. Lévy, M. *et al.* Endoscopic ultrasonography for the initial staging and follow-up in patients with low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue treated medically. *Gastrointest. Endosc.* **46**, 328–333 (1997).
40. Zucca, E. *et al.* Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **24 Suppl 6**, vi144-148 (2013).

41. Talley NJ, Vakil N. Guidelines for the management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2005 ; 100 : 2324-37.
42. Moayyedi, P., Deeks, J., Talley, N. J., Delaney, B. & Forman, D. An update of the Cochrane systematic review of *Helicobacter pylori* eradication therapy in nonulcer dyspepsia: resolving the discrepancy between systematic reviews. *Am. J. Gastroenterol.* **98**, 2621–2626 (2003).
43. Moayyedi, P. *et al.* Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD002096 (2006) doi:10.1002/14651858.CD002096.pub4.
44. Baggett, H. C., Parkinson, A. J., Muth, P. T., Gold, B. D. & Gessner, B. D. Endemic iron deficiency associated with *Helicobacter pylori* infection among school-aged children in Alaska. *Pediatrics* **117**, e396-404 (2006).
45. Qu, X.-H. *et al.* Does *Helicobacter pylori* infection play a role in iron deficiency anemia? A meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* **16**, 886–896 (2010).
46. Muhsen, K. & Cohen, D. *Helicobacter pylori* infection and iron stores: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* **13**, 323–340 (2008).
47. DuBois, S. & Kearney, D. J. Iron-deficiency anemia and *Helicobacter pylori* infection: a review of the evidence. *Am. J. Gastroenterol.* **100**, 453–459 (2005).
48. Goddard, A. F., James, M. W., McIntyre, A. S., Scott, B. B., & British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut* **60**, 1309–1316 (2011).
49. Marino, M. C. A. *et al.* Long-term effect of *Helicobacter pylori* eradication on plasma homocysteine in elderly patients with cobalamin deficiency. *Gut* **56**, 469–474 (2007).
50. Stasi, R. *et al.* Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood* **113**, 1231–1240 (2009).

51. World Gastroenterology Organisation (WGO). *World Gastroenterology Organisation (WGO)* <https://www.worldgastroenterology.org>.
52. Murakami, T. T. *et al.* Management of Helicobacter Pylori in the United States: Results from a national survey of gastroenterology physicians. *Prev. Med.* **100**, 216–222 (2017).
53. Antibiotic resistance. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>.
54. Medakina, I. *et al.* Helicobacter pylori Antibiotic Resistance: Molecular Basis and Diagnostic Methods. *Int. J. Mol. Sci.* **24**, 9433 (2023).
55. Sholeh, M. *et al.* The prevalence of clarithromycin-resistant Helicobacter pylori isolates: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ* **11**, e15121 (2023).
56. Boyanova, L., Hadzhiyski, P., Gergova, R. & Markovska, R. Evolution of Helicobacter pylori Resistance to Antibiotics: A Topic of Increasing Concern. *Antibiotics* **12**, 332 (2023).
57. Savoldi, A., Carrara, E., Graham, D. Y., Conti, M. & Tacconelli, E. Prevalence of Antibiotic Resistance in Helicobacter pylori: A Systematic Review and Meta-analysis in World Health Organization Regions. *Gastroenterology* **155**, 1372-1382.e17 (2018).
58. Trend of changes in antibiotic resistance in Helicobacter pylori from 2013 to 2019: a multicentre report from Taiwan - Chih-Ming Liang, Wei-Chen Tai, Pin-I Hsu, Deng-Chyang Wu, Chao-Hung Kuo, Feng-Woey Tsay, Chia-Long Lee, Kuan-Yang Chen, Seng-Kee Chuah, 2020.
<https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1756284820976990>.
59. Miendje Deyi, V. Y. *et al.* Update of primary Helicobacter pylori resistance to antimicrobials in Brussels, Belgium. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* **95**, 114875 (2019).

60. Wang, D., Guo, Q., Yuan, Y. & Gong, Y. The antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* to five antibiotics and influencing factors in an area of China with a high risk of gastric cancer. *BMC Microbiol.* **19**, 152 (2019).
61. Schubert, J. P. *et al.* Increasing *Helicobacter pylori* clarithromycin resistance in Australia over 20 years. *Intern. Med. J.* **52**, 1554–1560 (2022).
62. Malfertheiner, P. *et al.* Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* **66**, 6–30 (2017).
63. Megraud, F. *et al.* *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe in 2018 and its relationship to antibiotic consumption in the community. *Gut* **70**, 1815–1822 (2021).
64. Dascălu, R. I. *et al.* Multidrug resistance in *Helicobacter pylori* infection. *Front. Microbiol.* **14**, (2023).
65. Savoldi, A., Carrara, E., Graham, D. Y., Conti, M. & Tacconelli, E. Prevalence of Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori*: A Systematic Review and Meta-analysis in World Health Organization Regions. *Gastroenterology* **155**, 1372-1382.e17 (2018).
66. Kadkhodaei, S., Siavoshi, F. & Akbari Noghabi, K. Mucoid and coccoid *Helicobacter pylori* with fast growth and antibiotic resistance. *Helicobacter* **25**, e12678 (2020).
67. Srisuphanunt, M. *et al.* Molecular Mechanisms of Antibiotic Resistance and Novel Treatment Strategies for *Helicobacter pylori* Infections. *Trop. Med. Infect. Dis.* **8**, 163 (2023).
68. Mégraud, F. *et al.* Rates of Antimicrobial Resistance in *Helicobacter pylori* Isolates From Clinical Trial Patients Across the US and Europe. *Off. J. Am. Coll. Gastroenterol. ACG* **118**, 269 (2023).
69. Masson, E. Surveillance de la résistance de *Helicobacter pylori* aux antibiotiques en France et évolution durant les 5 dernières années. *EM-Consulte* <https://www.em-consulte.com/article/1383405/surveillance-de-la-resistance-de-helicobacter-pylo>.

70. Francesco, V. D. *et al.* Culture-based antibiotic susceptibility testing for *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Ann. Gastroenterol.* **35**, 127–134 (2022).
71. Suzuki, S., Kusano, C., Horii, T., Ichijima, R. & Ikehara, H. The Ideal *Helicobacter pylori* Treatment for the Present and the Future. *Digestion* **103**, 62–68 (2021).
72. Matsumoto, H., Shiotani, A. & Graham, D. Y. Current and Future Treatment of *Helicobacter pylori* Infections. *Adv. Exp. Med. Biol.* **1149**, 211–225 (2019).
73. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report | Gut. <https://gut.bmj.com/content/71/9/1724>.
74. Shah, S. *et al.* Diagnosis and treatment patterns among patients with newly diagnosed *Helicobacter pylori* infection in the United States 2016–2019. *Sci. Rep.* **13**, 1375 (2023).
75. Nyssen, O. P. *et al.* European Registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg): patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 21 533 patients. *Gut* **70**, 40–54 (2021).
76. NDA 50-786, PYLERA Treatment of *H. pylori* infection - Center for drug Evaluation and Research.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2006/050786s000_MedR.pdf.
77. Avis de la HAS sur PYLERA dans le traitement des infection d'*Helicobacter pylori* dossier numéro 12234 (2012).
78. Peter Malfertheiner, Franco Bazzoli, Jean-Charles Delchier, Krysztof Celiński, Monique Giguère, Marc Rivière, Francis Mégraud, for the Pylera Study Group *Lancet* 2011 Mar 12;377(9769):905-13.
79. Forest Laboratories. *Efficacy and Safety of Quadruple Therapy by Bismuth Subcitrate Potassium, Metronidazole, and Tetracycline Given X 10 Days With Omeprazole in Eradication of Helicobacter Pylori: A Comparison to Omeprazole, Amoxicillin and Clarithromycin Given X 7 Days*. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00669955> (2017).

80. Chiba, N., Rao, B. V., Rademaker, J. W. & Hunt, R. H. Meta-analysis of the efficacy of antibiotic therapy in eradicating *Helicobacter pylori*. *Am. J. Gastroenterol.* **87**, 1716–1727 (1992).
81. de Boer, W. A., Driessen, W. M. M., Jansz, A. R. & Tytgat, G. N. J. Effect of acid suppression on efficacy of treatment for *Helicobacter pylori* infection. *The Lancet* **345**, 817–820 (1995).
82. Borody, T. J. *et al.* Omeprazole enhances efficacy of triple therapy in eradicating *Helicobacter pylori*. *Gut* **37**, 477–481 (1995).
83. Venerito, M., Krieger, T., Ecker, T., Leandro, G. & Malfertheiner, P. Meta-Analysis of Bismuth Quadruple Therapy versus Clarithromycin Triple Therapy for Empiric Primary Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Gastroenterologia* **88**, 33–45 (2013).
84. Katelaris, P. H., Forbes, G. M., Talley, N. J. & Crotty, B. A randomized comparison of quadruple and triple therapies for *Helicobacter pylori* eradication: The QUADRATE Study. *Gastroenterology* **123**, 1763–1769 (2002).
85. Laine, L. *et al.* Bismuth-based quadruple therapy using a single capsule of bismuth biscaltrate, 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.* **98**, 562–567 (2003).
86. Zheng, Q., Chen, W. J., Lu, H., Sun, Q. J. & Xiao, S. D. Comparison of the efficacy of triple versus quadruple therapy on the eradication of *Helicobacter pylori* and antibiotic resistance. *J. Dig. Dis.* **11**, 313–318 (2010).
87. Gomollón, F. *et al.* [Cost-effectiveness analysis of 2 strategies of *Helicobacter pylori* eradication: results of a prospective and randomized study in primary care]. *Med. Clin. (Barc.)* **115**, 1–6 (2000).

88. Jang, H. J. *et al.* Effectiveness of triple therapy and quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Korean J. Gastroenterol. Taehan Sohwagi Hakhoe Chi* **46**, 368–372 (2005).
89. Mantzaris, G. J. *et al.* Omeprazole triple therapy versus omeprazole quadruple therapy for healing duodenal ulcer and eradication of *Helicobacter pylori* infection: a 24-month follow-up study. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **14**, 1237–1243 (2002).
90. Calvet, X. *et al.* One-week triple vs. quadruple therapy for *Helicobacter pylori* infection - a randomized trial. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **16**, 1261–1267 (2002).
91. Pai, C. G., Thomas, C. P., Biswas, A., Rao, S. & Ramnarayan, K. Quadruple therapy for initial eradication of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer: comparison with triple therapy. *Indian J. Gastroenterol. Off. J. Indian Soc. Gastroenterol.* **22**, 85–87 (2003).
92. Uygun, A., Kadayifci, A., Safali, M., Ilgan, S. & Bagci, S. The efficacy of bismuth containing quadruple therapy as a first-line treatment option for *Helicobacter pylori*. *J. Dig. Dis.* **8**, 211–215 (2007).
93. Ching, S. S., Sabanathan, S. & Jenkinson, L. R. Treatment of *Helicobacter pylori* in surgical practice: A randomised trial of triple versus quadruple therapy in a rural district general hospital. *World J. Gastroenterol. WJG* **14**, 3855–3860 (2008).
94. Songür, Y., Senol, A., Balkarli, A., Baştürk, A. & Cerçi, S. Triple or quadruple tetracycline-based therapies versus standard triple treatment for *Helicobacter pylori* treatment. *Am. J. Med. Sci.* **338**, 50–53 (2009).
95. Nyssen, O. P. *et al.* European Registry on *Helicobacter pylori* management: Single-capsule bismuth quadruple therapy is effective in real-world clinical practice. *United Eur. Gastroenterol. J.* **9**, 38–46 (2021).
96. Malfertheiner, P. *et al.* *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. *Lancet* **377**, 905–913 (2011).
97. Bonoso Criado, R. *et al.* Prospective comparative study of the treatment of *Helicobacter pylori* with antibiotic susceptibility testing-guided triple therapy compared to quadruple therapy with bismuth-metronidazole-tetracycline subcitrate. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* **113**, 597–601 (2021).
98. Abecassis, P. & Coutinet, N. Caractéristiques du marché des médicaments et stratégies des firmes pharmaceutiques. *Horiz. Strat.* **7**, 111–139 (2008).
99. Generic Drugs Market Size, Share & Demand Forecast, 2023-2030. *P&S Intelligence* <https://www.psmarketresearch.com/market-analysis/generic-drugs-market-outlook>.
100. Ku, M. S. Recent trends in specialty pharma business model. *J. Food Drug Anal.* **23**, 595–608 (2015).
101. Big pharma’s looming threat: a patent cliff of ‘tectonic magnitude’. *BioPharma Dive* <https://www.biopharmadive.com/news/pharma-patent-cliff-biologic-drugs-humira-keytruda/642660/>.
102. Abecassis, P. & Coutinet, N. Médicaments génériques : pivot de la reconstruction de l’industrie pharmaceutique. *Rev. Régulation Capital. Inst. Pouvoirs* (2015) doi:10.4000/regulation.11143.
103. Gagnon, M.-A. & Volesky, K. D. Merger mania: mergers and acquisitions in the generic drug sector from 1995 to 2016. *Glob. Health* **13**, 62 (2017).
104. Parkinson, B. Stratégies de désinvestissement des produits pharmaceutiques : une revue de littérature internationale. Irdes, Questions d’économie de la santé, n° 220. (2016).
105. Drug shortages prompt question: are some medicines too cheap? *Reuters* (2016).

106. Robin, C. Les labos menacent de retirer 700 médicaments du marché pour gonfler les prix. *Capital.fr* <https://www.capital.fr/economie-politique/les-labos-menacent-de-retirer-700-medicaments-du-marche-pour-gonfler-les-prix-1473504> (2023).
107. Higgins-Dunn, N. The top 15 blockbuster patent expirations coming this decade. *Fierce Pharma* <https://www.fiercepharma.com/special-report/top-15-blockbuster-patent-expirations-coming-decade> (2021).
108. What drives pharma m&a | McKinsey. <https://www.mckinsey.com/capabilities/strategy-and-corporate-finance/our-insights/whats-behind-the-pharmaceutical-sectors-m-and-a-push>.
109. Alabama, J. D., PhD Professor, Pharmacal Sciences Harrison School of Pharmacy Auburn University, Auburn, Alabama Pamela L. Holston, RPh, BS, BA Health Information Designs Inc Auburn. Drug Patent Expirations and the “Patent Cliff”. <https://www.uspharmacist.com/article/drug-patent-expirations-and-the-patent-cliff>.
110. Feldman et al. Pharmaceutical Pipeline Divestitures Study : Preliminary Results. SSRN Journal (2021) <https://www.ssrn.com/abstract=3861975>.
111. As M&A Activity and Divestitures Continue, Life Sciences Companies Shouldn’t Overlook Product Transfers | Deloitte US. *Deloitte United States* <https://www2.deloitte.com/us/en/blog/health-care-blog/2020/ma-activities-diversities-continue.html>.
112. PricewaterhouseCoopers. The power of portfolio renewal and the value in divestitures. *PwC* <https://www.pwc.com/us/en/services/consulting/deals/corporate-divestiture-study.html>.
113. Sanofi continues streamlining of established products with sale of anti-inflammatory drugs to Fidia Farmaceutici. <https://www.sanofi.com/en/media-room/press->

- releases/2021/1vynd53k72.execute-api.us-east-1.amazonaws.com/en/media-room/press-releases/2021/2021-03-23-09-00-00-2197396.
114. How divestments can fund digital growth in life sciences.
https://www.ey.com/en_gl/divestment-study/life-sciences.
115. Weintraub, A. Big Pharma aims to cast off old drugs to raise \$42B for higher-profit R&D efforts. *Fierce Pharma* <https://www.fiercepharma.com/financials/big-pharma-aims-to-cast-off-old-drugs-to-raise-42b-for-higher-profit-r-d-efforts> (2014).
116. BMT Deal Profile. <https://www.biomedtracker.com/DealReport.cfm?DealID=74499>.
117. Document interne à Juvisé Pharmaceuticals, étude menée par McKinsey.
118. Accord de license - Monsieur Christophe Fabregue.
119. In/Out licensing : boostez vos bénéfices via l'exploitation de licences. *Alcimed* <https://www.alcimed.com/fr/explorations/in-out-licensing/> (2023).
120. Life Sciences Licensing Agreements: Comprehensive Guide.
<https://www.excedr.com/blog/life-sciences-licensing-agreements-guide>.
121. Huang, J. Drug licensing as evidence of evolution, diffusion and catch-up in East Asia. *Nat. Biotechnol.* **41**, 189–192 (2023).
122. Nouvelle, L. Actavis s'offre Forest pour 25 Mrds \$. (2014).
123. Bollard, S. Allergan racheté par AbbVie. *GROUPE ECOMEDIA* <https://groupe-ecomedia.com/allergan-rachete-par-abbvie/> (2020).
124. Allergan, un groupe bâti à coup d'acquisitions. *Les Echos* <https://www.lesechos.fr/2015/11/allergan-un-groupe-bati-a-coup-dacquisitions-1109119> (2015).
125. Accueil - Juvisé. <https://juvisepharmaceuticals.com/fr/>,
<https://juvisepharmaceuticals.com/fr/> (2020).

126. Fabregue Christophe. Introduction to acquisitions & divesture - ESCP Buisness School.
(2023).
127. Fabregue Christophe. Due Dealligence Process - ESCP Business School. (2023).
128. media-publications.bcg.com/flash/PDF/Due_Diligence.pdf.

BERRADA Basma

Titre de la thèse :

Optimisation de l'exploitation de PYLERA® par la société Juvisé Pharmaceuticals dans la prise en charge des patients atteints d'ulcères gastriques et duodénaux causés par *Helicobacter pylori*

Résumé de la thèse :

Cette thèse, en se penchant en profondeur sur les mécanismes entourant l'acquisition et l'optimisation de PYLERA® par Juvisé Pharmaceuticals, met en lumière l'importance cruciale de ce médicament dans la gestion des ulcères gastriques et duodénaux causés par *Helicobacter pylori*, une infection touchant près de la moitié de la population mondiale. Face à l'émergence de l'antibiorésistance, qui aggrave le défi de cette infection, PYLERA® se distingue par son efficacité et sa sécurité, attirant ainsi l'attention du laboratoire Juvisé Pharmaceuticals, un acteur des "specialty pharma". L'acquisition de cet actif a incité l'entreprise à mettre en place des mécanismes d'optimisation visant à intégrer PYLERA® de manière stratégique à son portefeuille, avec des approches telles que le "licensing out".

MOTS CLES

HELICOBACTER PYLORI, PYLERA, ACQUISITION, LICENSING-OUT, ANTIBIORESITANCE, SPECIALTY PHARMA

JURY

Président : Mr Jean-Michel ROBERT, Professeur de Chimie Thérapeutique, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

Directeur : Mr Marc Antoine BAZIN, Maître de conférences en Chimie Thérapeutique, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

Membre du jury : Mme Fiona LECRINIER, Pharmacien filière industrie, Strategy and Corporate Development Manager chez Juvisé Pharmaceuticals, Paris