



HAL
open science

Évolutions et involutions dans la biomédecine. Thérapie phagique et traitement des infections bactériennes antibiorésistantes

Charlotte Brives, Rémy Froissart

► To cite this version:

Charlotte Brives, Rémy Froissart. Évolutions et involutions dans la biomédecine. Thérapie phagique et traitement des infections bactériennes antibiorésistantes. *Revue d'Anthropologie des Connaissances*, 2021, Un tournant microbien ?, 15 (3), 10.4000/rac.24239 . halshs-03375004

HAL Id: halshs-03375004

<https://shs.hal.science/halshs-03375004v1>

Submitted on 3 Jan 2022

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License



Évolutions et involutions dans la biomédecine

Thérapie phagique et traitement des infections bactériennes
antibiorésistantes

*Evolutions and involutions in biomedicine. Phage therapy and the treatment of
antibiotic-resistant bacterial infections*

*Evoluciones e involuciones en biomedicine. Fagoterapia y tratamiento de
infecciones bacterianas resistentes a los antibióticos*

Charlotte Brives et Rémy Froissart



Édition électronique

URL : <https://journals.openedition.org/rac/24239>

ISSN : 1760-5393

Éditeur

Société d'Anthropologie des Connaissances

Ce document vous est offert par Centre national de la recherche scientifique (CNRS)



Référence électronique

Charlotte Brives et Rémy Froissart, « Évolutions et involutions dans la biomédecine », *Revue d'anthropologie des connaissances* [En ligne], 15-3 | 2021, mis en ligne le 01 septembre 2021, consulté le 03 janvier 2022. URL : <http://journals.openedition.org/rac/24239>

Ce document a été généré automatiquement le 3 janvier 2022.



Les contenus de la *Revue d'anthropologie des connaissances* sont mis à disposition selon les termes de la Licence Creative Commons Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale - Pas de Modification 4.0 International.

Évolutions et involutions dans la biomédecine

Thérapie phagique et traitement des infections bactériennes antibiorésistantes

Evolutions and involutions in biomedicine. Phage therapy and the treatment of antibiotic-resistant bacterial infections

Evoluciones e involuciones en biomedicine. Fagoterapia y tratamiento de infecciones bacterianas resistentes a los antibióticos

Charlotte Brives et Rémy Froissart

- 1 L'organisation Mondiale de la Santé considère, depuis le rapport O'Neill publié en 2014, la résistance antimicrobienne (AMR pour AntiMicrobial Resistance) comme l'un des fléaux majeurs auxquels la santé publique devra faire face au cours du XXI^e siècle (O'Neill, 2014). Sous cet acronyme, AMR, ce sont en fait les capacités de nombreux microbes différents (bactéries, virus, champignons...) à résister à des molécules chimiques diverses, qui sont regroupées. Un unique acronyme pour désigner des phénomènes d'acquisition d'une grande variété de compétences chez des entités biologiques très diverses. Alors que les innovations technologiques dans le domaine du séquençage de l'ADN conduisent à une réévaluation et une refonte partielle des catégories, de la diversité, de la place, des rôles et des fonctions des microorganismes, que les données disponibles peinent à être intégrées dans des réseaux de causalité, c'est par un simple acronyme que sont capturées les multiples potentialités des microorganismes. Et ceci parce qu'elles sont réduites à un terme, celui de résistance. Résistance aux antimicrobiens, mais aussi et surtout résistance aux stratégies de certains humains pour tenter de contrôler ou maîtriser ce qui, et ils l'apprennent à leur dépens, ne peut l'être en totalité. L'affaire est complexe, et nous n'avons aucune prétention à dresser un état des lieux précis et exhaustif, qui ne serait de toute façon qu'un instantané. Seulement de souligner que la formulation d'un problème n'est jamais neutre¹ : l'apparente simplicité d'un terme peut conduire à envisager une simplicité des solutions, là où, dans notre cas, il s'agirait pourtant de prendre le temps

de poser et de re-poser sans cesse les tenants et les aboutissants des problèmes soumis aux humains par les relations qu'ils entretiennent avec les microbes. Comment prendre au sérieux les capacités évolutives de ces derniers ? Que cela requiert-il ?

- 2 Dans cet article, nous souhaitons penser avec les virus bactériophages (littéralement « mangeurs de bactéries »). Des virus qui ont pour hôtes des bactéries, avec lesquelles ils coévoluent au travers de relations riches et complexes. L'utilisation de virus bactériophages pour traiter les infections bactériennes est une pratique centenaire qui connaît un regain d'intérêt depuis le début des années 2000, moment où le spectre de l'AMR a commencé à s'étendre, exhortant ainsi les scientifiques à envisager des alternatives parfois audacieuses aux traitements disponibles. L'utilisation des phages pour traiter les maux infligés par certaines bactéries aux humains, aux animaux ou aux plantes est désormais envisagée et/ou mise en œuvre par un nombre croissant de personnes dans le monde, selon des stratégies variées, et avec plus ou moins de difficultés. Ce sont certaines de ces stratégies qui nous intéressent ici, ce sur quoi elles reposent, ce à quoi elles s'articulent, et ce qu'elles peuvent faire advenir. Plus précisément, il s'agit, avec les acteurs et actrices de la thérapie phagique, d'explorer finement les relations entre microbes, et entre microbes, humains et milieux, pour mieux se demander avec eux comment envisager une médecine jouant de et avec les capacités évolutives des phages et des bactéries.
- 3 Une innovation thérapeutique n'est pas en soi 'bonne' ou 'mauvaise'. Les conséquences de ses usages sont variables et dépendent de la façon dont elle prend en compte les spécificités des entités qu'elle met en relation, mais aussi du contexte matériel, scientifique, politique et social dans lequel elle se déploie. Il est ainsi impossible de comprendre le développement actuel de la thérapie phagique sans revenir sur l'histoire des antibiotiques et le développement de l'AMR. Cette histoire est particulièrement précieuse, tant par ses enseignements que par la manière dont elle structure le soin, la production de savoirs et d'éventuelles nouvelles thérapies dont la thérapie phagique. En revenant sur cette histoire, nous rappelons comment, bien plus qu'une thérapie, les antibiotiques, en raison de leur facilité de production et d'administration, sont devenus une véritable infrastructure (Chandler, 2018). Sur cette dernière, reposent en partie certains des développements du capitalisme de la seconde moitié du XX^e siècle. Elle a permis, notamment, l'intensification de la production et de la consommation de masse. Ces changements dans la qualité des relations entre vivants ont contribué à la transformation durable des microorganismes, créant de nouveaux problèmes de santé publique et rendant dans le même mouvement visibles les rôles fondamentaux que remplissent les antibiotiques dans nos sociétés. Mettre en œuvre des solutions thérapeutiques implique donc non seulement de prendre en compte les matérialités propres aux différentes entités, leurs capacités d'adaptation, mais également les infrastructures de nos sociétés et les modes d'exploitation et de production du vivant qui les sous-tendent (partie 1).
- 4 Contrairement aux antibiotiques, molécules chimiques dénuées de capacités évolutives intrinsèques, les phages entretiennent avec les bactéries des relations complexes et dynamiques. L'une de nous a proposé le concept de pluribiose pour rendre compte de l'existence de spectres relationnels multiples entre des entités, phages et bactéries, toujours en devenir, constamment façonnées et transformées par leurs interactions avec d'autres vivants (Brives, 2021). Si les phages et les antibiotiques semblent faire la même chose, tuer des bactéries, leurs modes d'existence, et ce faisant, leurs

potentialités, sont ainsi radicalement différents. Des spécificités qui permettent d'envisager avec les phages le développement d'une thérapie 'sur-mesure', adaptée à chaque infection, qui permettrait de lutter contre les bactéries pour lesquelles l'action des antibiotiques est fortement altérée. Le modèle dominant de développement des anti-infectieux, conçu principalement pour et par les molécules chimiques, ralentit cependant considérablement le développement de la thérapie phagique tout en imposant une stratégie d'utilisation peu adaptée aux spécificités des phages. Les antibiotiques, comme infrastructure, empêchent ainsi en partie l'avènement d'une solution (partielle) au problème qu'ils contribuent pourtant à créer (partie 2).

- 5 Face à ces difficultés, des alternatives sont en train d'émerger qui prennent en compte les spécificités des phages et leurs potentialités pluribiotiques. Nous en documentons très rapidement deux et montrons comment, en proposant des déplacements inédits et pour le moins contre-intuitifs, elles permettent de tenir compte des matérialités des microbes et laissent présager la possibilité d'autres types d'infrastructures. Des infrastructures qui, loin d'imposer une solution de type « *one-size-fits-all* », pourraient permettre de reconnaître et d'explorer la spécificité de chaque situation, de construire et d'appréhender les problèmes dans leur singularité et d'envisager la ou les solutions à y apporter (partie 3).
- 6 Ces infrastructures ne pourront être produites que par un travail d'articulation et de compréhension de longue haleine entre différentes disciplines. Le travail présenté ici repose précisément sur une collaboration entre une anthropologue des sciences et de la biomédecine et un biologiste travaillant sur la biologie évolutive. Elle mêle donc des savoirs, des données et des compétences différents, qu'il a fallu patiemment articuler, traduire, retravailler pour les rendre compréhensibles. Comment rendre la thérapie phagique accessible à toutes tout en respectant les potentialités des phages, des bactéries et des humains ? Telle est la question, toujours ouverte, qui nous a réunis il y a quatre ans, lors de notre rencontre au colloque qui célébrait le centenaire de la « découverte » des virus bactériophages. Mobilisant des approches et des perspectives différentes, nous avons tour à tour déplié, dénoué, ce qui pour l'autre semblait de l'ordre de l'évidence, et avons été guidés et accompagnés dans cette tâche par les acteurs et actrices de ce champ des études sur les phages dont nous faisons partie. Le chemin est tortueux, fait de tours et de détours, d'impasses, de rencontres et de devenirs. Loin de conduire à une conception de nos savoirs et pratiques qui tendraient vers toujours plus de certitudes, le développement de la thérapie phagique nous oblige au contraire à prendre acte de la pluribiose, à déplier les différents types et modes de relations que les humains ont avec les microbes, jouant des incertitudes pour imaginer de nouveaux possibles.
- 7 Si, dans cet article, il est question d'évolutions, il y est également question d'involutions, et ce dans les trois sens proposés par Hannah Landecker, Gilles Deleuze et Félix Guattari, et Isabelle Stengers. Trois acceptions de l'involution qui, bien que différentes, procèdent cependant d'un geste identique : celui de pointer le caractère transformateur des relations entre vivants, de reconnaître que les entités *deviennent* par les relations. L'involution chez Landecker pointe la façon dont des états antérieurs des savoirs microbiologiques ont contribué à la transformation des bactéries, participant de la construction des futurs dans lesquels nous vivons désormais (partie 1). L'involution chez Deleuze et Guattari renvoie à la nécessité de penser non seulement les filiations mais aussi les alliances « contre nature », entre espèces différentes, pour

comprendre les vivants dans leur devenir (partie 2). Enfin, Isabelle Stengers fait de l'involution une invitation à questionner les évidences, à nous défaire de vieux réflexes, pour nous rendre attentifs à la singularité de ces devenirs et transformations et ainsi faire émerger de nouveaux possibles (partie 3). Pris ensemble, ces trois gestes dessinent la trame de cet article, écrit lui-même par involutions successives, dans lequel nous montrons comment l'ouverture d'une question, à savoir le développement d'une médecine pluribiotique, attentive aux capacités évolutives (et involutives) des phages, ne peut advenir sans repenser certaines des infrastructures matérielles de nos sociétés, mais également le statut ontologique accordé aux microorganismes.

- 8 Les données anthropologiques mobilisées sont issues de quatre années d'enquête sur la thérapie phagique, au cours de laquelle l'une d'entre nous s'est rendue dans les colloques et workshops dédiés aux phages et à leur utilisation thérapeutique (souvent en compagnie de l'autre), ainsi que dans plusieurs laboratoires de recherche (en France, en Suisse et en Belgique). Au cours de ces quatre années, de nombreux entretiens ont été réalisés avec des chercheurs et des chercheuses, des praticien·nes, des pharmacienn·es, des membres d'agences de réglementation et des personnes malades. Les données biologiques sont issues pour une part de la littérature scientifique disponible, pour l'autre de l'expérience professionnelle de Rémy Froissart.

Les futurs produits par ce que nous pensions savoir

- 9 Dans un article dont la version française est publiée dans le présent numéro de la Revue d'Anthropologie des Connaissances, l'historienne des sciences Hannah Landecker retrace l'intrication profonde de ce que l'on peut considérer comme deux formes de matérialité : celle des microorganismes et celle de nos sociétés. Parcourant l'histoire de la résistance bactérienne aux antibiotiques, en mobilisant tant les sciences sociales que les sciences du vivant, elle fait la démonstration de ce qu'elle nomme une involution : la rencontre de la microbiologie contemporaine avec les microorganismes que les états antérieurs des savoirs en microbiologie ont contribué à façonner, nous conduisant à vivre « dans le futur matériel que nous avons produit sur la base de ce que nous pensions savoir » (Landecker, 2021, § 50).
- 10 L'argument est subtil, et ses implications pour la question qui nous intéresse sont complexes. Car il n'est pas question pour l'historienne de dire que les phénomènes de résistances et d'adaptation des bactéries à leur environnement n'ont pas été pensés. Très tôt dans l'histoire de l'antibiothérapie, les microbiologistes et les soignants ont souligné ces capacités d'adaptation (Gradmann, 2017). C'est plutôt qu'ils étaient pensés différemment, en fonction des savoirs disponibles à l'époque.

De l'antibiothérapie...

- 11 Ce changement de nature de la résistance apparaît clairement dans le décalage entre le discours délivré en 1945 par Alexander Fleming suite à l'obtention du Prix Nobel de médecine pour sa découverte de la pénicilline, et l'utilisation qui est faite de ce discours dans les rapports et articles sur l'antibiorésistance depuis le début des années 2000. De ces derniers nous apprenons que le grand homme aurait mis en garde contre une utilisation massive des antibiotiques et prédit le marasme dans lequel l'humanité se

retrouverait quelques décennies plus tard. Un appel à la prudence présent dans les derniers paragraphes de son discours :

Il n'est pas difficile de rendre les microbes résistants à la pénicilline en laboratoire en les exposant à des concentrations insuffisantes pour les tuer, et la même chose s'est parfois produite dans l'organisme. Le temps viendra peut-être où la pénicilline pourra être achetée par n'importe qui dans le commerce. Le danger sera alors que l'homme ignorant s'administre une dose insuffisante de pénicilline et, en exposant ses microbes à des quantités non mortelles, les rendent résistants. Voici une illustration hypothétique. M. X. a mal à la gorge. Il achète de la pénicilline et s'en administre, pas assez pour tuer les streptocoques mais assez pour les éduquer à résister à la pénicilline. Il infecte ensuite sa femme. Mme X contracte une pneumonie et est traitée à la pénicilline. Comme les streptocoques sont maintenant résistants à la pénicilline, le traitement échoue. Mme X meurt. Qui est le principal responsable du décès de Mme X ? M. X, dont l'utilisation négligente de la pénicilline a changé la nature du microbe. Moralité : si vous utilisez de la pénicilline, utilisez-en suffisamment (Fleming, 1945, notre traduction).

- 12 Deux aspects sont importants à retenir. En premier lieu, si Fleming parle bien d'un mauvais usage des molécules chimiques, son discours est orienté sur les risques liés à un sous-dosage (« si vous utilisez la pénicilline, utilisez-en suffisamment »), et non, comme cela est souvent sous-entendu, sur les risques liés à une utilisation trop importante. En second lieu, ces risques sont associés à des individus, « ignorants » ou « négligents », mais « responsables » de leurs actes. La résistance est alors présentée comme le fruit d'interactions ponctuelles entre des humains et des bactéries, des interactions qui, si elles n'éradiquent pas l'un des deux termes – les bactéries – peuvent conduire à les « éduquer », à « changer leur nature ».
- 13 La résistance dont parle Fleming n'a en fait que très peu à voir avec ce qu'on appelle AMR aujourd'hui. Et pour cause : en 1945, l'antibiothérapie débutait. Elle était ponctuelle, située, encore utilisée au cas par cas dans les hôpitaux. L'état des savoirs n'incluait pas la connaissance que nous avons aujourd'hui de la fréquence des transferts horizontaux de gènes entre bactéries², qui sont devenus des objets d'étude en épidémiologie dans les années 1980 précisément en partie en raison du développement de l'antibiorésistance, elle-même causée par une massification de l'utilisation des antibiotiques difficilement envisageable par Fleming au moment de l'obtention de son Prix.
- 14 Faciles d'utilisation, possédant généralement un large spectre d'action (les antibiotiques sont le plus souvent efficaces sur plusieurs espèces bactériennes à la fois), ils sont en effet devenus la « *magic bullet* » de la médecine du XX^e siècle, permettant une réduction drastique de la gravité des infections et une baisse considérable du taux de mortalité (et principalement du taux de mortalité infantile). Leur usage ne s'est cependant pas limité à la santé humaine. Très rapidement utilisés à titre préventif dans les élevages et les cultures, de façon à éviter des épidémies, ils ont également été employés dès les années 1950 comme promoteurs de croissance dans les filières de production carnée, les antibiotiques à dose dite infra-thérapeutique accélérant le gain de masse musculaire chez les animaux, et ainsi la rentabilité des exploitations (Bud, 2007).
- 15 Ainsi, comme le souligne Landecker, le développement de la production de masse des antibiotiques a également favorisé/entretenu la production en masse d'autres biens, que l'on parle de la santé ou de l'alimentation (viandes, poissons, fruits, etc.) par exemple. Leurs usages se généralisant à tous les secteurs, ils sont devenus, pour les

anthropologues Laurie Denyer Willis et Clare Chandler, des « *quick-fix* », des solutions rapides :

Ils constituent une solution rapide pour soigner dans des systèmes de santé défaillants, une solution rapide pour la productivité des humains, des animaux et des cultures à l'échelle locale et mondiale, une solution rapide pour la préservation de l'hygiène dans des contextes où les ressources sont réduites au minimum, et une solution rapide pour la lutte contre les inégalités dans des paysages marqués par la violence politique et économique (Denyer Willis & Chandler, 2019, p. 1, notre traduction).

- 16 L'anthropologue Anna Tsing nomme la scalabilité la « capacité d'un projet à changer d'échelle sans problème, c'est-à-dire sans que se modifie en aucune manière le cadre qui définit ce projet » (Tsing, 2018, p. 78). L'intensification de l'élevage et de l'agriculture et l'homogénéisation des cheptels et des variétés de plantes par la sélection génétique et/ou le clonage ont pour conséquence une fragilisation de ces populations face à l'irruption de microorganismes pathogènes. Les antibiotiques, utilisés en préventif ou en curatif, permettent de limiter drastiquement les risques d'infection et donc d'augmenter la taille, la productivité et la rentabilité des exploitations. L'histoire des antibiotiques nous apprend ainsi que ceux-ci ont été et sont toujours une condition de possibilité de la scalabilité de la reproduction et de l'exploitation des êtres vivants, qu'ils soient humains, animaux ou végétaux. Au point que l'on peut parler d'un couplage réussi entre une solution thérapeutique, les antibiotiques (et plus globalement l'industrie pharmaceutique), et les développements du capitalisme reposant après la Seconde Guerre Mondiale sur la production et la consommation de masse, et sur la standardisation – des procédures, des produits, des dispositifs, mais aussi des goûts – les rendant possibles. Les antibiotiques, produits et consommés en masse, rendent possibles l'intensification et la massification de la production, laquelle implique une augmentation de leurs usages.

...à l'antibiorésistance

- 17 L'irruption de l'antibiorésistance vient cependant révéler les conditions matérielles qui l'ont rendue possible. Dans un article publié en 2018, Clare Chandler, reprenant les travaux de Bowker et Star sur les systèmes de classification comme infrastructure, considère d'ailleurs les antibiotiques comme une infrastructure rendue visible par les débordements qu'elle produit :
- Une telle infrastructure comprend des matériaux, des informations, des instructions. Par exemple, la disponibilité et la facilité d'utilisation des instruments et des sujets de recherche façonnent la construction de la science ; la chaîne d'approvisionnement, les techniques et les méthodes de traitement des sujets sont inventées en même temps que le cadre conceptuel de la biologie (Chandler, 2018, p. 9).
- 18 Une infrastructure de plus en plus étudiée par les sciences sociales par des travaux portant sur l'usage vétérinaire des molécules chimiques (Fortané, 2019), l'histoire des réglementations dans le domaine de l'agro-alimentaire (Kirchhelle, 2018), ou encore le secteur de l'aquaculture de la crevette au Bangladesh (Hinchliffe, Butcher & Rahman, 2019) pour ne citer que ces exemples³.
- 19 L'utilisation des antibiotiques sur les 80 dernières années met ainsi en tension deux conceptions des maladies infectieuses : une approche, souvent réduite à la théorie des germes, qui fait du microorganisme l'agent causal de l'infection, et du contrôle (et de

l'éradication) de certains microorganismes un objectif, pour lequel les antibiotiques apparaissent comme une solution miracle; des approches « écologiques » ou « physiologiques », qui reconnaissent les microbes comme une des composantes seulement d'un état pathologique, et prêtent attention aux relations entre les différentes entités biologiques. Des approches qui ont toujours existé (Anderson, 2004), mais qui prennent un nouvel essor en raison notamment des changements structuraux induits par les logiques de contrôle. Dans ces approches écologiques :

le souci est moins d'empêcher les choses d'entrer que d'être attentif aux multiples relations qui font la maladie. La façon dont ces relations sont configurées dans l'espace devient le principal sujet de préoccupation. Ce qui retient notre attention est la constellation de choses qui tordent et transforment des corps de toutes formes et de toutes tailles en des relations pathologiques. En ce sens, toute vie est plus ou moins pathologique. C'est la qualité des relations qui rend ces vies plus ou moins supportables (Hinchliffe *et al.*, 2017, p. 7).

20 La « qualité des relations », voilà ce qui a radicalement changé dans les dernières décennies. Mais pas seulement. Les mutations majeures dans les systèmes de production de la seconde moitié du XX^e siècle, en partie rendus possible par les antibiotiques, ont reconfiguré de nombreux rapports, entre humains, mais aussi entre vivants. Elles ont de ce fait provoqué une intensification des *forces évolutives* au fil du temps, transformant massivement et durablement les bactéries :

- Augmentation des taux de mutation naturelle et artificielle grâce à la circulation d'autres facteurs de mutation tels que les mutagènes chimiques, le stress, d'autres antibiotiques agissant au niveau de l'ADN, etc. ;
- Utilisation de concentrations élevées et diversification des antibiotiques (Holmes *et al.*, 2016) et sélection de mécanismes moléculaires permettant la résistance à plusieurs molécules antibiotiques (Davies & Davies, 2010 ; Diaz Högberg *et al.*, 2010) ;
- Accroissement de la taille des populations bactériennes sous pression de sélection due à l'utilisation massive d'antibiotiques dans différents écosystèmes – avec très souvent les mêmes antibiotiques utilisés en santé humaine et animale, en particulier pour les 28 milliards d'animaux d'élevage de la planète (Moulin *et al.*, 2008 ; Tang *et al.*, 2017) ;
- Accroissement du taux de migration de souches mutantes en raison de l'intensification des échanges commerciaux (Holmes *et al.*, 2016), permettant avant même que leur phénotype ne soit exprimé la dissémination de mutants qui auraient pu apparaître et disparaître localement (par effet aléatoire ou en raison d'un coût sélectif trop important lié au changement de phénotype) ;
- Accroissement des échanges génétiques intra- et interspécifiques par recombinaison et/ou intégration de différents éléments génétiques mobiles comme les plasmides, ces derniers permettant une concentration et une accumulation des gènes de résistance aux antibiotiques.

21 Ce n'est donc pas seulement la qualité des relations qui change, induisant de nouveaux rapports entre vivants et faisant par exemple d'une entité commensale une entité pathogène. Ce sont aussi les entités biologiques elles-mêmes (nous revenons sur ce point dans la seconde partie).

22 Depuis le discours de Fleming, l'échelle et la compréhension des mécanismes de la résistance bactérienne ont changé, et les bactéries et les sociétés humaines se sont massivement transformées. Pour autant, les appels à la responsabilité individuelle (des prescripteurs et des consommateurs) restent de mise, au travers de plans visant à « éduquer » les individus, à les « responsabiliser », pour qu'ils arrêtent d'« éduquer »

leurs bactéries, à encadrer l'usage des antibiotiques, sans pour autant considérer directement les causes systémiques de l'antibiorésistance. Pourtant, cette (très) brève histoire de l'utilisation des antibiotiques et de ses conséquences révèle comment matérialités des microbes et matérialités des sociétés humaines doivent être pensées ensemble.

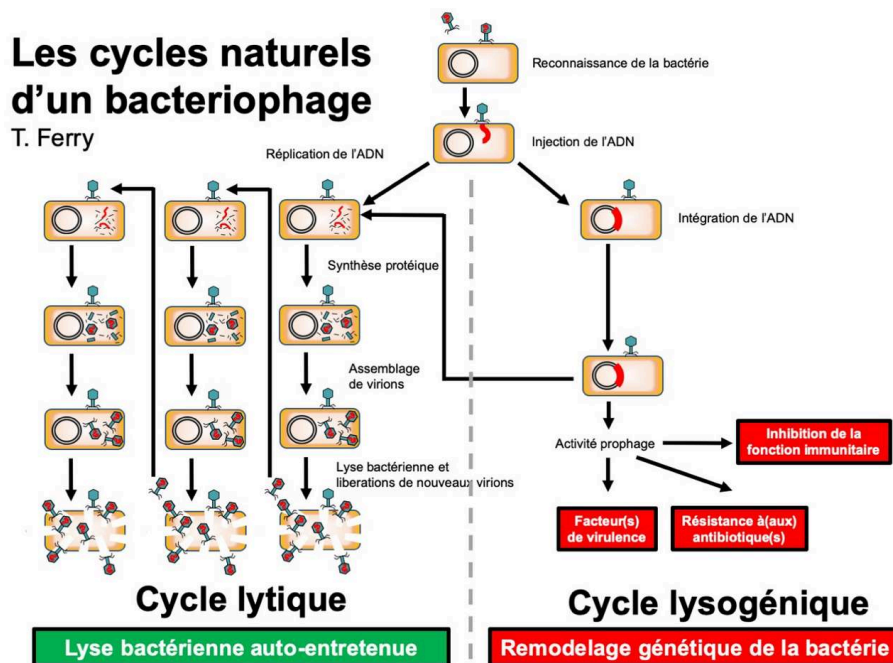
- 23 Mettre en œuvre des solutions, que ce soit par le développement de nouveaux agents antimicrobiens ou d'alternatives thérapeutiques, implique donc d'inclure dans ces réflexions tant les matérialités propres aux différentes entités thérapeutiques que les infrastructures de nos sociétés et les impératifs de scalabilité de production et d'exploitation du vivant qui les sous-tendent.

La thérapie phagique au prisme de l'antibiorésistance

Pluribiose et involution

- 24 Les bactériophages (ou phages) sont des virus qui co-évoluent avec les bactéries depuis leur origine. Les microbiologistes considèrent que partout où il y a des bactéries, on trouve des phages et estiment qu'à tout moment, 40 % des bactéries porteraient en elles des virus. Si les relations entre ces deux entités se traduisent par des cycles biologiques variés et complexes, les plus fréquemment observés, et ceux sur lesquels les scientifiques ont acquis le plus de connaissances, sont les cycles lysogénique et lytique.

Figure 1 : Schéma des cycles lytique et lysogénique des bactériophages



Crédit : Tristan Ferry. <https://www.crioac-lyon.fr/phagothérapie-bacteriophage/>

- 25 Les relations entre bactériophages et bactéries peuvent être hautement spécifiques. Ainsi, certains bactériophages ne sont capables d'infecter qu'une seule espèce

bactérienne voire, pour les espèces bactériennes présentant une forte diversité, certains variants génétiques (ou souches) de cette espèce.

- 26 Lorsqu'un phage entre en relation avec une population de bactéries clonales (c'est-à-dire homogène génétiquement), les conséquences ne sont pas toujours les mêmes (une population n'étant jamais totalement clonale). Dans certains cas, le virus intégrera son matériel génétique à celui de son hôte, qui persistera alors sous forme de prophage (cycle lysogénique). Cette intégration permettra une transmission verticale des prophages des cellules mères aux cellules filles. De longue date, les génomes bactériens ont été modelés par les bactériophages. Ainsi, on trouve des prophages fonctionnels, d'autres « cryptiques » (c'est-à-dire qui ont perdu leur capacité à se désolidariser du génome bactérien, on parle d'excision). Ces prophages peuvent porter des gènes non strictement nécessaires à leur propre cycle, conférant à leur hôte de nouvelles compétences, comme la possibilité de résister à certains antibiotiques ou de synthétiser des toxines. Les phages dits « tempérés », capables de réaliser ce cycle lysogène, sont aussi considérés par de nombreux scientifiques comme des brasseurs de gènes, permettant notamment à certaines populations bactériennes des adaptations rapides à des changements environnementaux.
- 27 Cette relation intime entre bactérie et virus peut cependant n'être que transitoire, étant fortement dépendante du milieu dans lequel elle se déroule. Elle peut notamment être interrompue si certains changements environnementaux se produisent (comme la présence d'antibiotiques ou des variations dans les conditions de pH ou de salinité). Suite à ce type de stress, le (ou les) prophage(s) vont alors être excisés par la machinerie cellulaire, c'est-à-dire se désolidariser de l'ADN bactérien et se circulariser, et entrer dans un cycle lytique. Cette excision peut ne pas être parfaite : parfois le virus emportera avec lui un morceau d'ADN bactérien (on parlera de transduction). Parfois au contraire il laissera une partie du sien. Dans le cycle lytique, la machinerie cellulaire bactérienne va être utilisée pour répliquer l'ADN puis exprimer et assembler les différentes protéines virales. Plusieurs dizaines voire centaines de particules virales vont ainsi être produites et se disperser dans l'environnement suite à la lyse bactérienne, libres d'interagir avec d'autres bactéries.
- 28 Certains phages, ne disposant pas des gènes nécessaires à la lysogénie, ne peuvent qu'effectuer des cycles lytiques. Ils sont dits « virulents ». Et ce sont ceux-ci, précisément, qui sont actuellement préférés dans le cadre de la thérapie phagique.
- 29 L'une de nous a proposé récemment que loin de se cantonner à une « course à l'armement » dans une lutte évolutive sans fin, la richesse et la complexité des relations entre phages et bactéries permettaient de penser la pluribiose : la reconnaissance de spectres de relations interspécifiques plurielles et situées entre des entités toujours en devenir, travaillées, transformées par leurs rencontres avec d'autres vivants. Les phages peuvent s'intégrer dans des bactéries, formant des chimères dotées de compétences inédites. Mais ils peuvent également se désolidariser en laissant une partie d'eux-mêmes ou au contraire en emportant une partie de l'ADN bactérien, les deux entités s'en trouvant ainsi profondément changées. Dans la pluribiose, les relations sont dynamiques, dépendantes des milieux dans lesquels elles se déroulent et qu'elles contribuent à modeler, et transforment les entités biologiques qui se rencontrent. C'est donc la reconnaissance d'une absence de fixité tant des relations que des entités elles-mêmes, toujours en devenir (Brives, 2021). C'est ici qu'il nous semble important de mobiliser, après Landecker, une deuxième acception de l'involution, que nous devons à

Deleuze et Guattari. Pour ces auteurs, la notion d'évolution ne permet pas complètement de penser le devenir, car elle repose sur la filiation, et empêche de penser l'alliance. « Nous préférerions alors appeler 'involution' cette forme d'évolution qui se fait entre hétérogènes, à condition que l'on ne confonde surtout pas l'involution avec une régression » (1981, pp. 291-292). Si Deleuze et Guattari ne mentionnent pas les comportements 'viro-bactériens', leur définition de l'involution trouve ici une incarnation dans les alliances interspécifiques permettant le devenir des phages et des bactéries. La pluribiose peut ainsi être conçue comme la reconnaissance des puissances évolutives et involutives dans le devenir des entités, et du caractère situé (historiquement, spatialement) de chaque interaction. Dans ce cadre, l'antibiorésistance est une manifestation spécifique, située, de la dimension fondamentalement relationnelle du vivant capturée par la notion de pluribiose : le vivant agit et réagit, se transforme, en raison de la qualité des relations multiples entre vivants.

- 30 Les savoirs sur ces relations sont encore parcellaires, les virus étant le plus souvent étudiés en raison de leur caractère pathogène (que ce soit pour les humains, les animaux ou les végétaux). Mais les sciences du vivant jouent de ces potentialités pluribiotiques depuis des décennies. Les bactériophages virulents mais surtout tempérés (en raison de leurs capacités d'intégration à l'ADN bactérien) ont notamment permis le développement de la biologie moléculaire⁴ et sont considérés comme des outils de manipulation génétique incontournables. Les applications thérapeutiques potentielles des phages ont quant à elles été explorées dès leur découverte⁵. Cette pratique a cependant presque complètement disparu en Europe et en Amérique du Nord dans les années 1940, notamment en raison du développement des sulfamides et des antibiotiques, considérés comme plus efficaces et plus faciles d'utilisation. Employée sporadiquement dans les décennies suivantes pour tenter d'éradiquer des bactéries résistantes chez des personnes en échec thérapeutique (Bourgeois, 2020), ce n'est qu'au début des années 2000, notamment en raison de l'augmentation de la fréquence des phénomènes de résistance aux antibiotiques, que la thérapie phagique a suscité un intérêt renouvelé.
- 31 Si l'histoire de la thérapie phagique reste encore largement à écrire⁶, son développement actuel ne peut être compris que dans le cadre de l'antibiorésistance (à laquelle elle entend apporter une solution) et de l'antibiothérapie (qui constitue le *gold standard* en matière d'anti-infectieux). Les phages virulents et les antibiotiques semblent en effet tous les deux faire la même chose : tuer des bactéries. Leurs modes d'action, et ce faisant leurs potentialités, sont cependant extrêmement différents.

Les différences phages/antibiotiques

- 32 Le principe de la thérapie phagique est relativement simple, et proche, dans ses différentes étapes, de l'antibiothérapie : après avoir isolé la bactérie responsable de l'infection de la personne prise en charge, un ou plusieurs phages virulents actifs sur cet isolat bactérien sont recherchés grâce à la réalisation d'un phagogramme⁷, puis administrés au malade, au plus près de la bactérie pathogène de manière à déclencher le cycle lytique. Les phages vont ainsi infecter les cellules bactériennes pour s'y reproduire et les lyses entraîneront une forte diminution (voire l'extinction) de la population bactérienne.

- 33 Comme nous l'avons mentionné, certains phages ont un spectre d'hôte restreint, et ce en raison des différentes étapes du cycle lytique, qui constituent autant de mécanismes de reconnaissance/exclusion, que ce soit au niveau des récepteurs situés sur la surface externe des bactéries, de la capacité du bactériophage à faire pénétrer son matériel génétique à l'intérieur du cytoplasme, de la persistance de la matrice génétique dans le cytoplasme bactérien, ou encore de ses capacités de réplication pour ne citer que ces exemples. La capacité des bactériophages à accomplir chaque étape du cycle biologique détermine les capacités qualitatives (c'est-à-dire la gamme d'hôtes) et quantitatives d'infection (c'est-à-dire le nombre de descendants de phages résultant de l'infection) (Hyman & Abedon, 2010). En fonction des mécanismes moléculaires de l'infection, la gamme d'hôtes d'un bactériophage peut donc être spécifique à un seul génotype au sein d'une espèce bactérienne, tandis que d'autres bactériophages peuvent infecter des bactéries de différents genres (Koskella & Meaden, 2013 ; Meaden & Koskella, 2013 ; Cazares *et al.*, 2021).
- 34 Les antibiotiques quant à eux ciblent les mécanismes moléculaires fondamentaux présents dans de grandes classes de bactéries. Par exemple, les antibiotiques de la famille des β -lactames (comme la pénicilline) inhibent la synthèse de la paroi bactérienne tandis que les quinolones inhibent la synthèse de l'ADN. Ces antibiotiques présentent donc un spectre d'action relativement large et provoquent, lorsqu'ils sont appliqués, la mort de nombreuses espèces bactériennes non ciblées. Si de nouveaux antibiotiques sont mis au point pour cibler des caractéristiques plus spécifiques de l'une ou l'autre des espèces bactériennes (Wright & Sutherland, 2007), leur spectre d'hôte sera toujours plus large que celui d'un bactériophage.
- 35 Ces différences fondamentales dans les modes d'existence et d'action des antibiotiques (molécules chimiques) et des phages (entités biologiques) se traduisent dans des différences dans l'application, les effets secondaires et les résistances possibles des bactéries à ces thérapies. Les antibiotiques étant des molécules chimiques catabolisées par l'organisme (reins, foie, système immunitaire), leur application doit le plus souvent être répétée, parfois à plusieurs reprises au cours d'une même journée (en fonction de la pharmacodynamie et de la pharmacocinétique). Ces processus de dégradation des molécules chimiques sont généralement toxiques pour les organes concernés (foie et reins). La concentration et la durée pendant laquelle ils peuvent être appliqués sans trop endommager l'organisme est donc limitée. Les bactériophages, même s'ils sont partiellement dégradés par le système immunitaire, bénéficient quant à eux de leur amplification *in situ* par les bactéries mêmes qu'ils ciblent. Les données disponibles indiquent également une absence de toxicité après administration (Furfaro *et al.*, 2018 ; Jault *et al.*, 2019 ; Leitner *et al.*, 2020 ; Sarker *et al.*, 2016).
- 36 Contrairement aux molécules chimiques antibiotiques, la spécificité des bactériophages permet de cibler des populations bactériennes restreintes, préservant ainsi les autres bactéries (Wang *et al.*, 2019). Cette thérapie présenterait donc l'avantage de ne pas détruire des communautés microbiennes dont nous sommes bien en peine de savoir le rôle qu'elles peuvent jouer, pour les humains comme pour les autres vivants non-humains (nous pensons ici aux microbiotes humains mais aussi plus généralement aux microbes des différents écosystèmes affectés par les traitements anti-infectieux) et ainsi de limiter la probabilité d'apparition de résistances chez des bactéries non ciblées.
- 37 Malgré ces avantages indéniables, les phages ne sont cependant ni une solution miracle, ni une thérapie de substitution, ce que nos différents interlocuteurs et

interlocutrices n'ont de cesse de répéter, dans les entretiens, tout comme dans les colloques et workshops. C'est que ces derniers évoluent dans un milieu particulier : celui des bactéries résistantes, des infections longues, douloureuses, invalidantes, et parfois impossibles à traiter. C'est parce qu'ils et elles ont été confrontées à ces bactéries résistantes, à ces personnes meurtries pour lesquelles la seule issue possible était souvent l'amputation, qu'ils tiennent à préserver les antibiotiques, en les utilisant moins, en les utilisant au mieux. Ils et elles ont renoncé aux solutions uniques et massives, pour privilégier des approches qui tiennent compte de la spécificité de chaque situation. Ainsi, si les antibiotiques restent pour le moment la meilleure des solutions pour les infections aiguës (en raison notamment de leur spectre large qui permet d'agir sans connaître dans un premier temps la bactérie responsable de l'infection et donc de gagner un temps précieux dans la prise en charge), les phages présentent quant à eux des avantages certains dans le cas des infections chroniques, de plus en plus nombreuses en raison des bactéries antibiorésistantes et/ou de l'acquisition de résistances en cours de traitement.

- 38 Afin d'exploiter pleinement dans un schéma thérapeutique les capacités pluribiotiques (évolutives et involutives) des phages et des bactéries, des chercheurs et médecins ont proposé dans un article, paru en 2011, l'adoption d'une stratégie dite « sur mesure » par opposition à une stratégie dite « prêt-à-porter » qu'ils entendent contester (Pirnay *et al.*, 2011).
- 39 La stratégie « sur mesure » consiste à administrer, après réalisation d'un phagogramme, les seuls phages actifs contre la bactérie responsable de l'infection de la personne malade. La stratégie « prêt-à-porter » repose quant à elle sur la mise en place de cocktails, d'assemblages de divers bactériophages à large spectre d'hôte, qui permettrait ainsi d'assurer une « couverture » contre plusieurs espèces bactériennes et de mimer l'effet « large spectre » des antibiotiques (McCallin *et al.*, 2018 ; Villarroel *et al.*, 2017 ; Zschach *et al.*, 2015).
- 40 Alors que quelques cocktails peuvent être élaborés et produits à grande échelle dans le cadre de la stratégie « prêt-à-porter », la constitution de banques de phages suffisamment importantes pour couvrir la diversité des souches bactériennes pathogènes constitue, dans la stratégie « sur-mesure », un pré-requis à l'extension de cette pratique. Compte tenu du nombre et de la diversité des bactériophages sur notre planète (Dion *et al.*, 2020) particulièrement dans les milieux où se trouvent les bactéries ciblées, comme les matières fécales et les eaux usées (Weber-Dąbrowska *et al.*, 2016), de telles collections pourraient rapidement être constituées, et existent déjà dans certains laboratoires de recherche, qui constituent un précieux réservoir.
- 41 L'utilisation des seuls phages actifs présente qui plus est deux avantages : tout en assurant une efficacité accrue, la stratégie « sur-mesure » permettrait de limiter fortement l'apparition de résistants bactériens (Pirnay *et al.*, 2011). Les cocktails de la stratégie prêt-à-porter, parce qu'ils sont « probabilistes » et ne ciblent pas spécifiquement les génotypes bactériens pathogènes, peuvent ne présenter qu'une efficacité faible si les capacités d'interaction des phages qu'ils contiennent avec la bactérie ciblée sont limitées ou inexistantes, et favoriser l'apparition de résistances bactériennes, compromettant ainsi l'efficacité des futurs traitements.
- 42 Étant donné les savoirs disponibles, l'héritage historique de l'antibiothérapie et les potentialités des phages, cette proposition de stratégie « sur-mesure », situant chaque infection et adaptant les moyens de la combattre, pourrait apparaître comme du bon

sens, et comme une volonté de ne pas reproduire les erreurs commises avec les antibiotiques. Pourtant, il s'agissait bien pour les auteurs de l'article de 2011 de s'opposer à ce moment-là à une stratégie soutenue entre autres par l'*European Medicines Agency* (EMA).

Les antibiotiques comme infrastructure : tension entre production et utilisation

- 43 L'article de 2011 opposant les deux stratégies, « sur-mesure » et « prêt-à-porter » (Pirnay *et al.*, 2011) a en effet été rédigé suite à la décision conjointe de l'EMA et de la Food and Drug Administration (FDA) américaine de catégoriser les phages comme « *medicinal product* », au même titre que les autres catégories d'anti-infectieux disponibles. Cette catégorie implique que : (i) les médicaments doivent être produits selon les bonnes pratiques de fabrication (BPF) ; (ii) leur composition doit être définie et stable dans le temps, tant en ce qui concerne la molécule active que les excipients ; (iii) ils doivent démontrer leur sécurité et leur efficacité dans des essais contrôlés randomisés (ECR) ; (iv) ils doivent faire l'objet d'une autorisation de mise sur le marché (AMM).
- 44 Cette catégorisation place de fait la thérapie phagique dans le cadre d'un modèle de développement dépendant des entreprises pharmaceutiques et des start-ups, impliquant des exigences de rentabilité.
- 45 Nous avons montré ailleurs (Brives & Pourraz, 2020) comment la réglementation faisant des phages des médicaments avait des implications à la fois ontologiques et épistémologiques : les réglementations imposent en effet la façon dont les phages doivent être conceptualisés, c'est-à-dire comme des molécules chimiques plutôt que comme des entités dynamiques, et ce faisant les modes de production des preuves de leur efficacité. Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) font partie du système d'assurance qualité garantissant la production de médicaments de manière systématique, standardisée et contrôlée selon les normes de qualité appropriées à leur utilisation. Les BPF imposent, dans le cas des phages, des lignes de production dédiées, équipées de salles blanches. Les protocoles des essais cliniques imposent le plus souvent, quant à eux, de façon à faire bénéficier les personnes recrutées du meilleur traitement disponible, l'utilisation des antibiotiques dans le bras contrôle et dans le bras interventionnel. Cette règle conduit alors à évaluer non pas l'efficacité des phages par comparaison avec celle des antibiotiques, mais seulement l'augmentation d'efficacité quand on utilise des phages en plus des antibiotiques⁸. Ces derniers étant encore la plupart du temps efficaces (l'antibiorésistance est certes un problème, mais surtout un problème en voie de généralisation), il est par conséquent difficile, long et coûteux de démontrer l'efficacité des phages. Une difficulté redoublée par la spécificité des relations entre virus et bactéries, qui implique le recrutement dans l'essai des seuls personnes infectées par une souche bactérienne sensible aux phages qui sont évalués (quand les infections sont le plus souvent poly-microbiennes). Ces différents aspects expliquent pour une grande part le désintérêt des industries pharmaceutiques. Il s'agit d'un investissement financier, matériel et temporel que seules les jeunes entreprises acceptent dans l'immédiat de faire, ce qui constitue un sérieux obstacle au développement de la thérapie par les bactériophages. Alors que Clare Chandler propose de considérer les antibiotiques comme une infrastructure, la catégorisation des phages

comme des médicaments, faisant de ces virus des équivalents des molécules chimiques, révèle ainsi le poids des antibiotiques comme infrastructure onto-épistémologique (Brives & Pourraz, 2020). La position de l'EMA est ainsi révélatrice de la façon dont les antibiotiques ont façonné l'infectiologie mais aussi les modèles de développement des médicaments, depuis les années 1940, dans un couplage production/utilisation très ajusté : un large spectre d'action des molécules chimiques permettant une utilisation massive et peu différenciée, allié à une standardisation très forte permettant une production de masse. Dans l'approche « prêt-à-porter », seule réellement envisageable si les phages sont catégorisés comme « *medicinal products* », les phages ne sont pas utilisés pour leurs capacités évolutives et involutives, mais conçus sur le même schéma que l'antibiothérapie. Ils deviennent, de fait, un énième antibiotique.

46 En plus des problèmes d'apparition de résistance, conduisant à la nécessité de renouveler régulièrement les cocktails, et des risques de détruire des populations bactériennes non pathogènes, ce cadrage par le marché, soumettant la production et l'utilisation des phages à des impératifs de rentabilité, conduit à deux risques supplémentaires :

1. Les investissements nécessaires pour l'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché pour un ou des phages ou cocktails de phages feront de ceux-ci des produits de santé très chers, avec pour conséquence un accès limité à des cas très particuliers et/ou aux personnes qui seront en mesure d'y accéder, principalement dans les pays du Nord.
2. L'utilisation des cocktails de phages pourrait être élargie à la santé animale, dans les élevages, ou en biocontrôle, et présenter un risque de pollution des écosystèmes, les données actuellement disponibles ne permettant pas d'évaluer les conséquences d'une utilisation et d'un relargage massif de phages dans l'environnement.

47 La médecine a été transformée par les antibiotiques. Mais nous assistons peut-être aux débuts d'une nouvelle transformation, cette fois en raison des conséquences de l'antibiothérapie : la nécessité de prendre en compte les compétences évolutives et surtout involutives du vivant (ou plutôt l'impossibilité, désormais, de les nier), le nouvel essor de la thérapie phagique, n'ont été rendus possibles que par la mise en échec croissante des formes de soin antérieures, par la chronicisation galopante des infections et par une augmentation de la mortalité due à des infections qui étaient encore considérées il y a peu comme bénignes.

48 Cependant, tout comme la résistance des années 1940 n'a que très peu en commun avec la résistance du début des années 2020, la thérapie phagique telle qu'elle se développe aujourd'hui n'est plus la même que celle pratiquée tout au long du XX^e siècle, tant en raison de l'évolution/involution des bactéries, que de l'inertie des infrastructures matérielles. Comme le soulignent en effet Bowker et Star :

Les systèmes de classification (et de normalisation) forment une jonction d'organisation sociale, d'ordre moral et de couches d'intégration technique. Chaque sous-système hérite, de plus en plus à mesure qu'il monte en puissance, de l'inertie de la base installée des systèmes qui l'ont précédé (Bowker & Star, 1999, p. 33).

49 L'antibiorésistance fait exister la thérapie phagique sur un mode nouveau, comme une pratique pouvant jouer de et avec la pluribiose, mobilisant les puissances évolutives et involutives du vivant. Les antibiotiques comme infrastructure, les conceptions du traitement et du médicament qu'ils véhiculent, les infrastructures matérielles qui sont nées de leur développement, en empêchant d'exprimer leurs potentialités, risquent de conduire à de nouveaux écueils. Entendons qu'il est impossible d'accueillir une pratique pluribiotique dans les cadres conçus dans et par des pratiques antibiotiques. Ce qu'il

s'agirait alors de penser seraient des infrastructures alternatives, qui permettent d'adapter le soin et la solution thérapeutique à chaque situation, des infrastructures qui permettent de proposer d'explorer les différentes dimensions d'un problème médical, et non d'imposer une solution « universelle ».

Articuler ensemble matérialité des microorganismes et matérialité des sociétés : involution des modèles de développement

- 50 Les réglementations en cours, conséquences de plusieurs décennies de politiques de santé publique déléguant graduellement la production des médicaments et des produits de santé au secteur de l'industrie pharmaceutique, constituent un frein au développement de la thérapie phagique, tout en imposant une conceptualisation qui, comme nous l'avons vu, s'avère, sur le long terme, être délétère.
- 51 D'autres alternatives sont cependant en train d'émerger, qui étaient en germe dans les prises de position des auteurs de l'article de 2011 en faveur d'un modèle « sur-mesure » de la thérapie phagique. Attentifs à la singularité des devenir et des transformations des entités vivantes dans leur ensemble, ainsi qu'aux conséquences des savoirs produits sur les microorganismes, certains acteurs et actrices rencontrés souhaitent faire émerger de nouveaux possibles. Des alternatives qui sont elles-mêmes des involutions, selon l'acception d'Isabelle Stengers :
- non pas une évolution de nos savoirs vers plus de sophistication mais une espèce de déshabitude, de désintoxication. Il s'agit de défaire les réflexes, les méthodes, les idéaux d'intelligibilité (...) pour que quelque chose de nouveau émerge » (Stengers, 2019, p. 22).
- 52 Nous souhaitons dans cette dernière partie en documenter deux. Nous montrerons notamment comment, en proposant des déplacements inédits, et pour le moins contre-intuitifs, elles permettent de tenir compte des matérialités des microbes et laissent deviner la possibilité d'autres types d'infrastructures, capables d'accueillir la pluribiose.

« *The magistral phage* »

- 53 Parmi les premières personnes que nous avons identifiées et que nous avons rencontrées pour cette recherche figure l'équipe de l'Hôpital Militaire de la Reine Astrid (HMRA), à Bruxelles, en Belgique. Un choix qui reposait principalement sur leur forte visibilité au sein du champ de la thérapie phagique, que ce soit par leurs présentations dans des colloques, leurs publications dans des revues scientifiques, ou leurs billets d'opinion sur la façon dont cette thérapie devait se développer (l'équipe étant à l'origine de l'article de 2011 cité ci-dessus). Identifiant l'inadéquation de la réglementation actuelle comme principal obstacle au développement de la thérapie phagique, ils venaient qui plus est conforter l'hypothèse principale de notre projet de recherche. Ils défendaient en effet une position particulière consistant à prôner un changement de statut des phages pour en faire non plus des spécialités pharmaceutiques, mais des ingrédients dans des préparations magistrales. Un travail de fond qui aboutit en 2018 à un changement effectif du cadre réglementaire en

Belgique, que les responsables détaillent dans un article majeur, *The Magistral Phage* (Pirnay et al., 2018).

- 54 Dans la réglementation européenne, la préparation magistrale est définie comme « tout produit médicamenteux préparé dans une pharmacie conformément à une prescription médicale pour un patient » (Article 3 of Directive 2001/83). Elle est réalisée à partir de deux types de produits : 1) les ingrédients autorisés, inscrits dans la pharmacopée, nationale ou européenne. De nouveaux ingrédients peuvent intégrer la pharmacopée, après avis de la Commission Nationale (et dans le cas de la Belgique, après approbation du Ministère de la Santé Publique) ; 2) Les ingrédients « non autorisés », c'est-à-dire non-inscrits à la pharmacopée mais pouvant être employés si leur production répond à une monographie précise et leur qualité biologique est certifiée par un laboratoire indépendant (« Belgian Approved Laboratory ») qui peut être public ou privé.
- 55 Afin de tenir compte de la très grande diversité des phages, d'autant plus nécessaire dans le soutien d'une stratégie « sur-mesure », le gouvernement Belge, sur avis de l'équipe de l'HMRA et de juristes, a donc décidé de classer les phages comme « ingrédients non-autorisés ». Cette classification permet de mettre en place des collections de phages sous forme de lots. Ainsi, désormais lorsqu'une personne infectée se présente, l'équipe réalise un phagogramme sur la bactérie pathogène de façon à déterminer et à quantifier l'activité des phages de la banque sur cette souche. Les seuls phages actifs sont produits selon la monographie puis envoyés au laboratoire de certification pour validation. Ils sont ensuite administrés sous la responsabilité du médecin prescripteur et du pharmacien.
- 56 Ce changement de réglementation, qui pourrait donc à première vue paraître mineur, revêt une importance capitale, et ouvre de nouvelles possibilités. Le modèle des préparations magistrales, parce qu'il permet de répondre rapidement aux spécificités de chaque infection, tient compte des puissances évolutives des phages. Il permet également de pallier le manque de préparations commerciales disponibles.
- 57 C'est ici cependant qu'une tension se fait jour, ici que les obstacles au développement de la thérapie phagique identifiés plus haut deviennent une force. La réglementation est très précise sur un point : ne peuvent être produites dans le cadre de préparations magistrales que des thérapies qui ne sont pas disponibles sous forme commerciale. S'il existait déjà des AMM pour des phages ou des cocktails de phages, les phages à façon pourraient éventuellement être produits par l'HMRA, mais cette dernière stratégie n'aurait pas nécessairement bénéficié de l'appui du gouvernement. Ainsi, les phages et les bactéries, par leur récalcitrance à intégrer les catégories réglementaires créées pour des molécules chimiques, paralysent en partie un modèle pourtant parfaitement rodé, et obligent les acteurs et actrices de la recherche, de la clinique et des agences de réglementation à imaginer de nouvelles voies, mais surtout à repenser des relations la plupart du temps non questionnées et apparaissant ainsi comme immuables.
- 58 Si la taille réduite de l'équipe de l'HMRA ne permet pas (à l'heure où nous écrivons) une production importante de phages, les avancées réalisées sont majeures : le changement de statut, parce qu'il ne fait plus du marché un point de passage obligé, rend possible l'existence d'un modèle de développement alternatif à celui en vigueur aujourd'hui. Ce qui a poussé à leur tour d'autres équipes à envisager un modèle entièrement public.

Phage In Lyon

- 59 Il y a trois ans, l'une de nous a rencontré Tristan Ferry, chef adjoint du service d'Infectiologie, puis Frédéric Laurent et Gilles Leboucher, respectivement chefs du service du laboratoire de Bactériologie et du service de Pharmacie de l'hôpital de la Croix-Rousse à Lyon. À cette époque, l'équipe des Hospices Civiles de Lyon (HCL) débutait dans la thérapie phagique mais bénéficiait déjà d'une réputation de rigueur et de sérieux. Tristan Ferry intervenait régulièrement dans différents workshops et colloques pour présenter les quelques cas qu'ils avaient pris en charge, de véritables prouesses qui avaient demandé un engagement important des différents acteurs impliqués. L'équipe a en effet choisi d'utiliser la thérapie phagique, lorsque celle-ci s'avérait adaptée, dans le cadre des infections ostéo-articulaires complexes. Ces infections sont parmi les plus difficiles à traiter, entre autres en raison de leur localisation, rendant les bactéries difficiles à atteindre par les traitements antibiotiques, et aboutissent très souvent à des amputations ou des pertes de fonction importantes. Elles nécessitent, pour leur prise en charge, l'intervention de différentes spécialités médicales, parmi lesquelles la microbiologie, l'infectiologie, et la chirurgie. L'utilisation de thérapies innovantes pour lesquelles il n'existe pas d'Autorisation de Mise sur le Marché ou d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)⁹ est placée sous la responsabilité juridique du médecin prescripteur et du pharmacien administrateur. Dans ce contexte, le recours à la thérapie phagique doit reposer sur un consensus fort de l'ensemble des spécialistes concernés, assorti d'une acceptation de la prise en charge de la personne malade et des risques afférents par le médecin et le pharmacien. En février 2021, l'équipe traitait par injection de phages réalisée sous échographie une 20^{ème} personne, atteinte d'une infection ostéo-articulaire complexe, montrant ainsi sa solidité et son engagement plein et entier pour l'intégration des phages au registre des thérapies anti-infectieuses. Les phages utilisés ont diverses provenances : certains ont été fournis par une start-up française, qui travaille sur le développement de ces virus depuis plusieurs années. Mais le nombre limité de phages qu'ils sont en mesure de produire a souvent conduit à faire appel à des laboratoires de recherche en Europe pour trouver des phages actifs, et à les envoyer à une équipe en charge de leur production et de leur purification, impliquant ainsi des délais parfois importants pour leur obtention.
- 60 Au cours des nombreuses discussions, formelles et informelles, que nous avons pu avoir, l'équipe nous a progressivement confié sa volonté de penser un modèle intégrant la production des phages, de façon à faire face à un certain nombre d'obstacles (notamment le manque de phages de qualité pharmaceutique assurée pour répondre au nombre croissant de personnes éligibles à un tel traitement), mais aussi à anticiper certains aspects que nous avons développés dans la seconde partie de cet article, concernant principalement le coût des traitements et les risques associés à une utilisation insuffisamment encadrée de ces derniers.
- 61 Durant les trois dernières années, l'équipe s'est consolidée, mais s'est également agrandie, de façon à proposer un modèle de thérapie phagique que l'on pourrait qualifier d'intégré : le projet *Phage in Lyon* (voir Figure 2) propose en effet de réaliser l'ensemble des activités nécessaires au développement de phages à usage thérapeutique, depuis leur étude in vitro en laboratoire jusqu'à leur administration aux malades, en passant par leur production selon les standards de qualité en vigueur. Ceci

a été rendu possible par la présence, au sein des HCL, d'une plateforme de production pharmaceutique disposant des infrastructures matérielles nécessaires, et répondant aux normes des Bonnes Pratiques de Préparation (BPP).

Figure 2 : Le projet « Phage In Lyon »

OBJECTIFS DU PROJET
<p>1 – Exploiter la capacité naturelle des virus bactériophages à détruire des bactéries pour apporter une solution innovante de traitement aux patients en échec thérapeutique.</p> <p>2 – Initier la production de phages thérapeutiques ciblant les bactéries les plus fréquemment impliquées dans les infections résistantes aux antibiotiques</p> <p>3 – Mener des essais cliniques visant à optimiser l'utilisation et l'efficacité des phages afin de contrôler, voire d'éradiquer ces infections, et in fine améliorer la qualité de vie, voire les chances de survie des patients.</p> <p>4 - Créer à terme, à Lyon, un Etablissement Français du Phage capable de fournir l'ensemble des hôpitaux français en bactériophages pour traiter les patients en impasse thérapeutique.</p>
PLAN D'ACTION
<p>Pour atteindre les objectifs du projet PHAGEinLYON, il s'agit, au cours des 3 prochaines années :</p> <ul style="list-style-type: none"> • D'isoler des phages actifs sur les espèces bactériennes les plus fréquentes et constituer une "phagobanque" comportant au moins 100 phages ; • De développer des outils innovants permettant de déterminer les caractéristiques de ces phages et de tester leur activité sur les souches cliniques de bactéries identifiées sur des patients infectés : phagogramme, microscopie électronique, séquençage de génomes phagiques ; • De produire des premiers lots de phages thérapeutiques dans des conditions optimales, selon un processus sécurisé répondant aux exigences des autorités de santé (GMP – Good Manufacturing Product) : purification et préparation sous forme de médicaments utilisables chez l'Homme pour traiter des patients en échec thérapeutique. • D'implémenter des essais cliniques qui permettront de valider la place et l'impact de la phagothérapie dans l'arsenal thérapeutique chez les patients infectés, en premier lieu dans les infections de prothèses articulaires, avant d'envisager une extension à l'ensemble des infections complexes.

Source : <https://fondationhcl.fr/projet/!/sujet/projet-phageinlyon-contre-la-resistance-aux-antibiotiques-des-virus-mangeurs-de-bacteries-24/> (consultée le 2 mars 2021)

- 62 L'histoire du projet « Phage In Lyon », les ressorts, logiques et motivations des acteurs, le rôle des institutions, des rencontres, l'importance d'une véritable interdisciplinarité et d'un respect des savoirs et savoir-faire de chacune, feront l'objet d'un autre article, d'autant plus que cette histoire ne fait que commencer, et est encore largement à écrire. Car il s'agit maintenant pour cette équipe de faire vivre, de produire les conditions nécessaires pour pérenniser un nouveau modèle, ce qui implique notamment des ajustements et négociations avec de nombreux acteurs du domaine biomédical, à commencer par les agences de réglementations des médicaments et des produits de santé. Nous souhaitons seulement reproduire ici les objectifs du projet « Phages In Lyon », car ils illustrent comment la prise en compte des compétences pluribiotiques du vivant, des leçons de l'histoire de l'antibiothérapie, et d'une certaine conception des missions de santé publique, peuvent conduire à refuser les contraintes d'une infrastructure rigide et inadéquate pour en imaginer de nouvelles. Cette convergence de vues entre des acteurs et actrices, parfaitement contre-intuitive tant dans le cadre de l'infrastructure formée par l'antibiothérapie que dans la logique néolibérale dans laquelle est pris l'hôpital public, est remarquable. « Un alignement de planètes », comme le dit souvent Tristan Ferry. « Ce à quoi les phages nous obligent si nous les prenons au sérieux », avons-nous envie de rétorquer. Ou encore « la

matérialisation de moments d'involution », l'invention de modèles permettant d'accueillir la pluribiose.

Conclusion

- 63 L'histoire de l'utilisation des antibiotiques enseigne comment matérialités des microbes et matérialités des sociétés sont indubitablement liées, démontrant une fois de plus l'artificialité des frontières que les savoirs s'emploient souvent à tracer, entre nature et culture, entre les humains et les autres espèces, entre social et biologique, mais aussi (et surtout) les conséquences de ces dichotomies. La multiplication des bactéries antibiorésistantes est venue rappeler aux humains qu'ils partagent leurs écosystèmes, qu'ils sont en relation (que celles-ci soient pensées ou non) avec les autres vivants. Un discours qui commence à faire florès, mais qui peut aussi s'avérer stérile s'il s'arrête à ce constat, et c'est sur ce dernier point que nous aimerions conclure.
- 64 L'utilisation thérapeutique des phages nous montre que reconnaître la dimension fondamentalement relationnelle du devenir de toute chose ne peut constituer qu'un point de départ. Car si tout est relation, toutes les relations ne sont pour autant pas bonnes à prendre, et toutes, s'inscrivant dans un milieu donné, ne peuvent s'épanouir de la même façon. Les phages, nous l'avons vu, sont riches de potentialités dans leurs relations avec les bactéries (et encore n'avons-nous mentionné que celles qui nous intéressent pour leur utilisation en thérapie humaine). Par leur mode d'existence même, par leur récalcitrance à entrer dans les catégories pré-établies des molécules chimiques, par l'affirmation de leurs puissances pluribiotiques, évolutives et involutives, ces virus obligent cependant les actrices et les acteurs de la thérapie phagique à effectuer à leur tour un moment d'involution : à se déshabituer, à défaire les réflexes, les idéaux d'intelligibilité qui sont les leurs, afin que quelque chose de nouveau émerge. Car l'expression de ces potentialités dépend certes des objectifs de ceux qui les utilisent, mais aussi, et surtout, des infrastructures matérielles, elles aussi souvent impensées, dans lesquelles la thérapie phagique se déploie. Entendons que si les phages, par leurs matérialités spécifiques, conduisent à penser de nouveaux modes de production et d'administration, ils n'imposent, par eux-mêmes, absolument rien. C'est aux humains de se saisir de ces potentialités, à eux de dresser les milieux susceptibles de les faire émerger, un point qui nous semble important quand les débats actuels tournent souvent autour de la nécessité de faire des non-humains des acteurs politiques. Les non-humains ne sont pas politiques par et en eux-mêmes, mais les relations que les humains entretiennent avec eux le sont indubitablement, même lorsqu'elles ne sont pas pensées comme telles. Ce qui se dessine avec la thérapie phagique est alors un choix politique.
- 65 Reconnaître que les entités deviennent par les relations qu'elles engagent pourrait impliquer de bien choisir celles qu'un collectif souhaite privilégier. Mais cela ne fait sens que dans un monde relativement fixe, quand la pluribiose conduit au contraire à penser le caractère situé de toute relation, et donc également de tout savoir. Nous avons montré que l'utilisation des phages au cas par cas, « sur-mesure », était la voie privilégiée par la majorité des acteurs et actrices que nous avons rencontrés, notamment en raison des risques liés à l'utilisation des cocktails. Ce qui ne signifie pas forcément qu'ils et elles considèrent qu'il s'agit de la seule voie possible. Peut-être que d'ici quelques années, en fonction de l'état des savoirs, de l'expérience acquise, de

l'évolution des phénomènes d'antibiorésistance, le développement de cocktails fera également sens dans certaines situations. Nous ne pouvons en aucun cas le prédire. D'où la nécessité de penser une autre infrastructure, une autre médecine, qui n'impose pas un type de relation parmi d'autres, mais qui permette une véritable écologie des pratiques (Stengers, 2006), de façon à ne pas reproduire les mêmes erreurs. Le développement d'une telle infrastructure, attentive aux relations, à leurs spécificités, va à contresens des modèles de santé publique qui ont longtemps considéré les relations des humains aux microbes sous le signe de l'éradication, quand la possibilité d'un « devenir avec » (Haraway, 2018 ; Brives, 2018) semble, dans le cas des infections chroniques notamment, plus adapté au respect du spectre de relations toujours fluctuant et dynamique que les humains entretiennent avec eux. À contre-sens également de la standardisation et de l'homogénéisation imposées par l'intrusion du néo-management et du gouvernement par les chiffres. À contre-sens enfin de toutes les politiques d'austérité menées depuis des décennies, conduisant à la privatisation de la santé (à commencer par la production des médicaments), quand celle-ci aurait toujours dû rester un bien commun.

Nous remercions l'Agence Nationale de la Recherche (ANR-18-CE36-0001) et la Région Nouvelle-Aquitaine (2018-1R40218). Nous remercions les évaluateur-riche-s anonymes pour leurs commentaires et suggestions, qui nous ont permis de préciser certains des concepts utilisés. Nous exprimons toute notre gratitude à Alexis Zimmer et François Thoreau pour leurs relectures attentives, leurs conseils avisés et leurs encouragements. Enfin, nous remercions les acteur-riche-s pour l'accueil chaleureux qui nous a été réservé dans les différents lieux d'enquête, pour les discussions riches, passionnées, et critiques que nous avons eues et continuons d'avoir.

BIBLIOGRAPHIE

- Anderson, W. (2004). Natural histories of infectious disease: ecological vision in Twentieth-Century biomedical science. *Osiris*, 19, 39-61.
- Barrangou, R., Fremaux, C., Deveau, H., Richards, M., Boyaval, P., Moineau, S., Romero, D.A. & Horvath, P. (2007). CRISPR Provides Acquired Resistance Against Viruses in Prokaryotes. *Science*, 315, 1709-1712.
- Borin, J. M., Avrani, S., Barrick, J.E., Petrie, K.L. & Meyer, J.R. (2020). Coevolutionary Phage Training Leads to Greater Bacterial Suppression and Delays the Evolution of Phage Resistance. *BioRxiv*, 2020.11.02.365361.
- Bourgeois, G. (2020). *Histoire de la phagothérapie à Lyon*. Thèse d'exercice en médecine, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon.
- Bowker, G. & Star, S.L. (1999). *Sorting Things Out: Classification and Its Consequences*. Cambridge, MA: The MIT Press.
- Brives, C. (2018). From Fighting against to becoming with, virus as companion species. Dans J.-D. Vigne & C. Stépanoff (Dir.), *Hybrid Communities: Biosocial Approaches to Domestication and Other Trans-species relationships*. London: Routledge.

- Brives, C. (2020). Pluribiose. Vivre avec les virus, mais comment ? *Terrestres*, 14. <https://www.terrestres.org/2020/06/01/pluribiose-vivre-avec-les-virus-mais-comment/>
- Brives, C. (2021). Pluribiosis and the never-ending microgeohistories. Dans C. Brives, M. Rest & S. Sariola (Dir.), *With Microbes*. Mattering Press.
- Brives, C. & Pourraz, J. (2020). Phage Therapy as a potential solution in the fight against AMR: obstacles and possible futures. *Palgrave Communications*, 6, 100. <https://www.nature.com/articles/s41599-020-0478-4>
- Brouns, S.J.J., Jore, M.M., Lundgren, M., Westra, E.R., Slijkhuis, R.J.H., Snijders, A.P.L., Dickman, M.J., Makarova, K.S., Koonin, E.V. & van der Oost, J. (2008). Small CRISPR RNAs Guide Antiviral Defense in Prokaryotes. *Science*, 321, 960–964.
- Bud, R. (2009). *Penicillin: Triumph and tragedy*. Oxford: Oxford University Press.
- Cazares, D., Cazares, A., Figueroa, W., Guarneros, G., Edwards, R.A. & Vinuesa, P. (2021). A Novel Group of Promiscuous Podophages Infecting Diverse Gammaproteobacteria from River Communities Exhibits Dynamic Intergenous Host Adaptation. *MSystems*, 6(1).
- Chandler, C. (2019). Current accounts of antimicrobial resistance: stabilisation, individualisation and antibiotics as infrastructure. *Palgrave Communications*, 5(53). <https://doi.org/10.1057/s41599-019-0263-4>
- Davies, J. & Davies, D. (2010). Origins and Evolution of Antibiotic Resistance. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 74, 417–433.
- Deleuze, G. & Guattari, F. (1980). *Capitalisme et schizophrénie 2. Mille Plateaux*. Paris : Éditions de Minuit.
- Denyer Willis, L. & Chandler C. (2019). Quick fix for care, productivity, hygiene and inequality: reframing the entrenched problem of antibiotic overuse. *BMJ Global Health*, 4, e001590. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2019-001590>
- Diaz Högberg, L.D., Heddini, A. & Cars, O. (2010). The global need for effective antibiotics: challenges and recent advances. *Trends in Pharmacological Sciences*, 31, 509–515.
- Dion, M.B., Oechslin, F. & Moineau, S. (2020). Phage diversity, genomics and phylogeny. *Nat Rev Microbiol*, 18(3), 125–138.
- Dublanchet, A. (2017). *Autobiographie de Félix d'Hérelle*. Paris : Editions Médicales Internationales.
- Fleming, A. (1945). *Penicillin*. Nobel Lecture. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1945/fleming/lecture/>
- Fortané, N. (2019). Veterinarian ‘responsibility’: conflicts of definition and appropriation surrounding the public problem of antimicrobial resistance in France. *Palgrave Communications*, 5, 67. <https://doi.org/10.1057/s41599-019-0273-2>
- Fruciano, E. (2011) *La Phagothérapie, émergence d'une idée controversée et logique d'un échec (1917-1949)*. Thèse de Doctorat en Histoire et Civilisation, EHESS, Paris. <http://www.theses.fr/2011EHES0140>
- Furfaro, L.L., Payne, M.S. & Chang, B.J. (2018). Bacteriophage Therapy: Clinical Trials and Regulatory Hurdles. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 8, 376. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00376>

- Gradmann, C. (2017). From lighthouse to hothouse: hospital hygiene, antibiotics and the evolution of infectious disease, 1950–1990. *History and Philosophy of Life Sciences*, 40(1), 8. <https://doi.org/10.1007/s40656-017-0176-8>
- Haraway, D. (2018). *Manifeste des espèces compagnes*. Paris : Flammarion.
- Hinchliffe, S., Bingham, N., Allen, J. & Carter, S. (2017). *Pathological lives, disease, space and biopolitics*. Malden, MA: John Wiley & Sons Inc.
- Hinchliffe, S., Butcher, A. & Rahman, M.M. (2018). The AMR problem: demanding economies, biological margins, and co-producing alternative strategies. *Palgrave Communications*, 4, 142. <https://doi.org/10.1057/s41599-018-0195-4>
- Holmes, A.H., Moore, L.S.P., Sundsfjord, A., Steinbakk, M., Regmi, S., Karkey, A., Guerin, P.J. & Piddock, L.J.V. (2016). Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *The Lancet*, 387, 176–187.
- Hyman, P. & Abedon, S.T. (2010). Bacteriophage Host Range and Bacterial Resistance. *Adv. Appl. Microbiology*, 70, 217–248. [https://doi.org/10.1016/S0065-2164\(10\)70007-1](https://doi.org/10.1016/S0065-2164(10)70007-1)
- Jacob, F. & Monod, J. (1961). Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins. *Journal of Molecular Biology*, 3, 318–356.
- Jault, P., Leclerc, T., Jennes, S., Pirnay, J.P., Que, Y.-A., Resch, G., Rousseau, A.F., Ravat, F., Carsin, H., Le Floch, R. *et al.* (2019). Efficacy and tolerability of a cocktail of bacteriophages to treat burn wounds infected by *Pseudomonas aeruginosa* (PhagoBurn): a randomised, controlled, double-blind phase 1/2 trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 19, 35–45.
- Keller, E.F. (2004). *Expliquer la vie, modèles, métaphores et machines en biologie du développement*. Paris : Gallimard.
- Kirchhelle, K. (2018). Pharming animals, a global history of antibiotics in food production (1935–2017). *Palgrave Communications*, 4, 96. <https://doi.org/10.1057/s41599-018-0152-2>
- Koskella, B. & Meaden, S. (2013). Understanding Bacteriophage Specificity in Natural Microbial Communities. *Viruses*, 5, 806–823.
- Kuchment, A. (2012). *The forgotten cure, the past and future of phage therapy*. New York: Copernicus Books.
- Landecker, H. (2021). Résistance aux antibiotiques et biologie de l'histoire. *Revue d'anthropologie des connaissances*. 15(3), URL : <http://journals.openedition.org/rac/22123>
- Leitner, L., Ujmajuridze, A., Chanishvili, N., Goderdzishvili, M., Chkonia, I., Rigvava, S., Chkhotua, A., Changashvili, G., McCallin, S., Schneider, M.P. *et al.* (2021). Intravesical bacteriophages for treating urinary tract infections in patients undergoing transurethral resection of the prostate: a randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 21(3), 427–436.
- Luria, S.E. & Delbrück, M. (1943). Mutations of Bacteria from Virus Sensitivity to Virus Resistance. *Genetics*, 28, 491–511.
- Lwoff, A. (1953). Lysogeny. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 17, 269–337.
- Martin, E. (1991). The egg and the sperm: how science has constructed a romance based on stereotypical male–female roles. *Journal of Women in Culture and Society*, 16(3), 485–501.
- Martin, E. (1995). *Flexible bodies*. Boston: Beacon Press.

- McCallin, S., Sarker, S.A., Sultana, S., Oechslin, F. & Brüssow, H. (2018). Metagenome analysis of Russian and Georgian Pyophage cocktails and a placebo-controlled safety trial of single phage versus phage cocktail in healthy *Staphylococcus aureus* carriers. *Environmental Microbiology* 20, 3278–3293.
- Meaden, S. & Koskella, B. (2013). Exploring the risks of phage application in the environment. *Front Microbiol*, 4.
- Moulin, G., Cavalié, P., Pellanne, I., Chevance, A., Laval, A., Millemann, Y., Colin, P. & Chauvin, C. (2008). A comparison of antimicrobial usage in human and veterinary medicine in France from 1999 to 2005. *J Antimicrob Chemother*, 62, 617–625.
- Myelnikov, D. (2018). An alternative cure: the adoption and survival of bacteriophage therapy in the USSR, 1922-1955. *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences*, 73(4), 385-411. <https://doi.org/10.1093/jhmas/jry024>
- Pirnay, J.P., De Vos, D., Verbeken, G., et al. (2011). The phage therapy paradigm: prêt-à-porter ou sur-mesure? *Pharm Res*, 28, 934-937.
- Pirnay, J.P., Verbeken, G., Ceysens, P.J., Huys, I., De Vos, D., Ameloot, C. & Fauconnier, A. (2018). The magistral phage. *Viruses*, 10(64). <https://doi.org/10.3390/v10020064>
- Sankaran, N. (Ed.) (2020). *Diversifying the Historiography of Bacteriophages*. Notes and Records: Special Issue, 74(4). London: The Royal Society Journal of the History of Science.
- Sarker, S.A., Sultana, S., Reuteler, G., Moine, D., Descombes, P., Charton, F., Bourdin, G., McCallin, S., Ngom-Bru, C., Neville, T. et al. (2016). Oral Phage Therapy of Acute Bacterial Diarrhea With Two Coliphage Preparations: A Randomized Trial in Children From Bangladesh. *EBioMedicine*, 4, 124–137.
- Stengers, I. (2006). *La vierge et le neutrino ; les scientifiques dans la tourmente*. Paris : Les Empêcheurs de Penser en Rond
- Stengers, I. (2019). *Résister au désastre*. Marseille : Wild Project.
- Summers, W. (1993). Cholera and Plague in India, the bacteriophage inquiry of 1927-1936. *Journal of the History and Medicine and Allied Sciences*, 48, 275-301.
- Summers, W. (2001). On the Origins of the Science in Arrowsmith: Paul de Kruif, Félix d'Hérelle and Phage. *Journal of the History and Medicine and Allied Sciences*, 46, 315-332.
- Tang, K.L., Caffrey, N.P., Nóbrega, D.B., Cork, S.C., Ronksley, P.E., Barkema, H.W., Polachek, A.J., Ganshorn, H., Sharma, N., Kellner, J.D., et al. (2017). Restricting the use of antibiotics in food-producing animals and its associations with antibiotic resistance in food-producing animals and human beings: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Planetary Health*, 1, e316– e327.
- Tsing, A. (2017). *Le champignon de la fin du monde, vivre dans les ruines du capitalisme*. Paris : La Découverte.
- Villarroel, J., Larsen, M.V., Kilstrup, M. & Nielsen, M. (2017). Metagenomic Analysis of Therapeutic PYO Phage Cocktails from 1997 to 2014. *Viruses*, 9, 328.
- Wang, X., Wei, Z., Yang, K., Wang, J., Jousset, A., Xu, Y., Shen, Q. & Friman, V.-P. (2019). Phage combination therapies for bacterial wilt disease in tomato. *Nat Biotechnol*, 37, 1513–1520.
- Weber-Dąbrowska, B., Jończyk-Matysiak, E., Żaczek, M., Łobocka, M., Łusiak-Szelachowska, M. & Górski, A. (2016). Bacteriophage Procurement for Therapeutic Purposes. *Front Microbiol*, 7.

Wright, G.D. & Sutherland, A.D. (2007). New strategies for combating multidrug-resistant bacteria. *Trends in Molecular Medicine*, 13, 260–267.

Zschach, H., Joensen, K.G., Lindhard, B., Lund, O., Goderdzishvili, M., Chkonia, I., Jgenti, G., Kvatadze, N., Alavidze, Z., Kutter, E.M. *et al.* (2015). What Can We Learn from a Metagenomic Analysis of a Georgian Bacteriophage Cocktail? *Viruses*, 7, 6570–6589.

NOTES

1. Nous renvoyons ici principalement aux Science and Technology Studies féministes, notamment en ce qui concerne les sciences du vivant aux travaux d'Emily Martin (1991 ; 1995) et d'Evelyn Fox Keller (2004).
2. Le transfert horizontal (ou latéral) de gènes, est un processus dans lequel un organisme intègre du matériel génétique provenant d'un autre organisme sans en être le descendant.
3. Pour une étendue des travaux réalisés et de la communauté de chercheuses et chercheurs travaillant sur ces questions, on peut visiter le site abrité par la London School of Hygiene and Tropical Medicine : <https://antimicrobialsinsociety.org/>
4. Grâce à des découvertes fondamentales telles que les opérons (Jacob & Monod, 1961 ; Lwoff, 1953), le développement des bases de la génétique et de l'évolution moléculaire par la démonstration des phénomènes de mutations aléatoires dans le temps (Luria & Delbrück, 1943), ou encore plus récemment le développement renouvelé du *gene editing* grâce à la découverte du système CRISPR (Barrangou *et al.*, 2007 ; Brouns *et al.*, 2008) et le récent prix Nobel de chimie décerné à Emmanuelle Charpentier et Jennifer Doudna.
5. Bien que la nature virale des phages n'ait été élucidée qu'au début des années 1930, suite à la mise en place du microscope électronique à transmission.
6. Parmi les travaux existants, voir Summers, 1993 ; 2001 ; Hausler, 2006 ; Fruciano, 2011 ; Kuchment, 2012 ; Dublanche, 2017. Voir également le numéro spécial dirigé par Neeraja Sankaran (2020). La thérapie phagique connaît un destin différent dans les pays du bloc soviétique durant la guerre froide, et est aujourd'hui largement pratiquée en Russie ou en Géorgie notamment (Myelnikov, 2018).
7. Un phagogramme repose sur le même principe qu'un antibiogramme : il s'agit de déposer plusieurs phages sur une boîte de pétri contenant la bactérie d'intérêt de façon à évaluer la sensibilité de cette dernière.
8. Il existe des exceptions, en fonction des infections traitées, comme par exemple l'essai phages contre placebo dans le cas du traitement des otites à *Pseudomonas aeruginosa* (Wright *et al.*, 2009). Dans le cas des infections complexes, les praticiens rencontrés considèrent indispensable l'usage combiné des phages et des antibiotiques, de façon à laisser au malade les meilleures chances de guérison/le meilleur confort de vie avec son infection (Tristan Ferry, entretien du 26/04/2019).
9. En France, les ATUs peuvent être délivrées par l'ANSM pour des spécialités médicales en voie d'obtenir une AMM.

RÉSUMÉS

La thérapie phagique, l'utilisation de virus bactériophages pour traiter les infections bactériennes, est une pratique centenaire méconnue qui connaît un regain d'intérêt depuis le début des années 2000 en grande partie en raison de l'augmentation de la résistance bactérienne aux molécules chimiques antibiotiques. Cet article, issu d'une collaboration de longue date entre une anthropologue et un biologiste, explore les possibilités de développement d'une thérapie prenant véritablement en compte les capacités évolutives et involutives des vivants. En revenant brièvement sur l'histoire du développement et de l'utilisation des antibiotiques, et en nous fondant sur plus de quatre années de terrain, nous montrons, avec les acteurs et actrices de la thérapie phagique, qu'un tel développement implique de repenser conjointement certaines des infrastructures matérielles de nos sociétés et le statut ontologique accordé aux microorganismes.

Phage therapy, the use of bacteriophage viruses to treat bacterial infections, is a lesser-known, century-old practice that has seen a resurgence of interest since the early 2000s largely due to the increase in bacterial resistance to chemical antibiotic molecules. This article, the result of a long-standing collaboration between an anthropologist and a biologist, explores the possibilities of developing a therapy that truly takes into account the evolutionary and involutory capacities of the living. By briefly reviewing the history of the development and use of antibiotics, and based on more than four years of fieldwork, we show, together with the actors of phage therapy, that such a development implies a joint rethinking of some of the material infrastructures of our societies and the ontological status accorded to microorganisms.

La fagoterapia, el uso de virus bacteriófagos para tratar infecciones bacterianas, es una práctica centenaria aunque poco conocida. El interés en la fagoterapia ha renacido desde principios de los 2000, en gran parte debido al aumento de la resistencia bacterianas a los antibióticos convencionales. Este artículo, fruto de una larga colaboración entre una antropóloga y un biólogo, explora las posibilidades de desarrollar una terapia que tenga en cuenta las capacidades evolutivas e involutivas de los organismos vivos (p.ej. bacteriófagos y bacterias). Repasando brevemente la historia del desarrollo y el uso de los antibióticos, y basándonos en más de cuatro años de trabajo de campo, mostramos, junto con los actores de la fagoterapia, que tal desarrollo implica un replanteamiento conjunto de determinadas infraestructuras materiales de nuestras sociedades así como del estatus ontológico otorgado a los microorganismos.

INDEX

Keywords : bacteriophage, bacteria, AMR (AntiMicrobial Resistance), interdisciplinarity, development model, regulation, pluribiosis

Palabras claves : bacteriófago, bacteria, resistencia a los antibióticos, modelo de desarrollo, reglamento, pluribiosis

Mots-clés : bactériophage, bactérie, antibiorésistance, interdisciplinarité, modèle de développement, réglementation, pluribiose

AUTEURS

CHARLOTTE BRIVES

Chargée de Recherche en anthropologie (anthropologie des sciences, STS, anthropologie de la santé), Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS)-

ORCID : 0000-0001-7459-0646

Adresse : Centre Émile Durkheim, UMR5116, Faculté de Sociologie, 3 ter, Place de la Victoire, FR-33076 Bordeaux Cedex (France).

Courriel : charlotte.brives[at]u-bordeaux.fr

RÉMY FROISSART

Chargé de recherche en biologie évolutive (coévolution antagoniste entre bactériophages et bactéries dans le contexte de la thérapie phagique), Centre National de Recherche Scientifique (CNRS), Laboratoire « Maladies Infectieuses & Vecteurs : Écologie, Génétique, Évolution & Contrôle » (MIVEGEC), Département « Perturbation, Évolution, Virulence » – équipe « Virostyle ». Membre du Centre de Recherche sur l'écologie & l'évolution de la Santé (CREES) et du réseau Phages.fr.

ORCID : 0000-0001-8234-1308

adresse : MIVEGEC, Univ. Montpellier, CNRS, IRD, 911 Avenue Agropolis, B.P. 64501 – FR- 34394 Montpellier Cedex 5 (France).

Courriel : remy.froissart[at]cnrs.fr