

**Titre : ÉTUDE PHARMACOMETRIQUE EXPERIMENTALE EN PHAGOTHÉRAPIE :  
Dernière étape avant le redéploiement ?**

**Résumé:** La phagothérapie consiste en l'utilisation de virus, les bactériophages, dans le but de traiter une infection bactérienne. Mise en pratique dans la première moitié du XXème siècle, mais détrônée par les antibiotiques, la phagothérapie connaît actuellement un regain d'intérêt en raison de l'antibiorésistance croissante des bactéries. Plusieurs freins restent néanmoins à lever avant de pouvoir réhabiliter la phagothérapie dans l'arsenal thérapeutique des cliniciens.

L'un des obstacles majeurs au redéploiement de la phagothérapie est l'absence de données pharmacométriques robustes. En effet, les données de pharmacocinétique disponibles dans la littérature ne contiennent que des éléments épars. Une méta-analyse semi-quantitative de ces données est rapportée dans un premier article. Dans un deuxième temps, j'ai pris comme modèle d'étude le couple composé de la souche *Escherichia coli* 536 et de son bactériophage virulent 536\_P1. A l'aide d'expériences menées *in vitro* j'ai déterminé les caractéristiques cinétiques de l'infection par ce bactériophage. Puis en utilisant un modèle de phagothérapie d'une pneumonie murine j'ai étudié deux voies d'administration du bactériophage à différentes doses. A l'aide de ces données, nous avons développé un modèle mathématique permettant de quantifier et prédire l'impact des bactériophages sur la croissance bactérienne. Ces résultats font l'objet du second article présenté dans cette thèse.

Par ailleurs, j'ai aussi abordé la question des réglementations applicables à la production de bactériophages mais aussi plus généralement à la phagothérapie, qui ne font, pour l'instant, l'objet d'aucune disposition spécifique.

Les travaux présentés dans ce manuscrit apportent ainsi des réponses expérimentales dans le domaine de la pharmacométrie mais aussi juridiques et posent ainsi des jalons supplémentaires en vue d'un recours plus courant à la phagothérapie. Les conclusions de cette thèse sont en faveur d'une avancée collective impliquant chercheurs, cliniciens, industriels et juristes pour permettre un redéploiement raisonné et raisonnable de cette thérapeutique à la mesure des espérances qu'elle suscite.

**Mots clefs :** Antibiorésistance, bactériophage, phagothérapie, pneumonie, PK/PD

**Title: EXPERIMENTAL PHARMACOMETRICS STUDY IN PHAGE THERAPY: Last step before redeployment ?**

**Abstract:** Phage therapy is the use of bacteria killing virus called bacteriophages, to treat infection. Initially developed in the first half of the 20th century, phage therapy has been rapidly supplanted by the use of antibiotics. Nowadays, interest in phage therapy is gaining weight as a way to counter the spread of antibiotic-resistant pathogens. However, several hurdles remain before phage therapy could be fully reintegrated in the therapeutic arsenal.

One of the major hurdles preventing the redeployment of phage therapy is the lack of robust pharmacometric data. Indeed, the pharmacokinetic data available in the literature contain only scattered elements. A semi-quantitative meta-analysis of these data is reported in a first article. Then, I used the *Escherichia coli* 536 strain and its virulent bacteriophage 536\_P1 as a study model. Using *in vitro* experiments I determined the kinetic characteristics of the infection by this bacteriophage. Then, using a phage therapy model of murine pneumonia, I studied two routes of administration of the bacteriophage at different doses. Using these data, we developed a mathematical model to quantify and predict the impact of bacteriophage on bacterial growth. These results are the subject of a paper presented in this thesis. In addition, I also addressed the issue of regulations applicable to the production of bacteriophages but also more generally to phage therapy, which are not, for the moment, subject to any specific rule.

The work presented in this manuscript brings experimental answers in the field of pharmacometry but also in the legal field and thus sets additional milestones for a more regular use of phage therapy. The conclusions of this thesis are in favor of a collective effort involving researchers, clinicians, industrialists, and lawyers to allow a reasoned and reasonable redeployment of this therapy in line with the hopes it raises.

**Key words:** Antibiotic resistance, bacteriophage, phage therapy, pneumonia, PK/PD