

APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026 CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant

Formulaire à compléter et déposer par les porteurs du projet de thèse HDR via l'adresse mail suivante :
ed658@univ-amu.fr OU/ET romane.haddadi@univ-amu.fr

MERCI DE METTRE EN SUJET DU MAIL : Concours ED 658 2026 porteur de projet

Ces dossiers seront publiés pour que les candidats postulent.

au plus tard le 3 mars 2026.

INTITULÉ DU PROJET

Synergie Phages-Antibiotiques : élucider le paradoxe de la synergie avec des antibiotiques ciblant la traduction

1- Directrice ou directeur de thèse HDR

NOM	ANSALDI	Prénom	Mireille
Téléphone portable	0676292087	Courriel	ansaldi@imm.cnrs.fr

Unité de recherche (UR) de rattachement

Code (acronyme et n°) de l'UR à AMU :	UMR7283
---------------------------------------	---------

Nom de l'UR :	Laboratoire de Chimie Bactérienne
---------------	-----------------------------------

Directrice ou directeur de l'UR

Nom	MAGALON	Prénom	Axel
-----	---------	--------	------

2- Codirectrice ou codirecteur de thèse, le cas échéant

NOM	GINET	Prénom	Nicolas
Téléphone portable	0671131254	Courriel	nginet@imm.cnrs.fr

Unité de recherche (UR) de rattachement

Code (acronyme et n°) de l'UR à AMU :	UMR7283
---------------------------------------	---------

Nom de l'UR :	Laboratoire de Chimie Bactérienne
---------------	-----------------------------------

Directrice ou directeur de l'UR

Nom	MAGALON	Prénom	Axel
-----	---------	--------	------

SPECIALITE : (Rayer les mentions inutiles)

~~Bio-informatique et Génomique / Biochimie Structurale / Biologie du Cancer / Biologie du Développement /~~
~~Biologie Végétale / Biotechnologie / Immunologie / Microbiologie et interactions hôte-pathogènes /~~
~~Neurosciences~~

SOUS JURY POUR LE CONCOURS : (Rayer les mentions inutiles)

~~JURY 1 : BIOLOGIE CELLULAIRE~~

~~JURY 2 : MICROBIOLOGIE – GENOMIQUE~~

~~JURY 3 : NEURSCIENCE~~

**APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026
CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant**

MERCI DE REMPLIR TOUTES LES INFORMATIONS EN FRANÇAIS ET EN ANGLAIS

APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026 CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant

Description de la problématique de recherche - Project description

La résistance aux antibiotiques est un problème majeur de santé publique qui fait craindre une augmentation massive du nombre de décès liés à des maladies infectieuses causées par des bactéries multirésistantes ou en cas de surinfections pour des maladies d'origine virale (Ansaldi, Le Marrec 2025). Face à cette situation préoccupante les autorités sanitaires de différents pays occidentaux ont récemment autorisé l'utilisation de bactériophages pour traiter ces infections dans un cadre compassionnel avec des succès de plus en plus documentés, comme c'est le cas aux Hospice Civils de Lyon.

Dans ce contexte, nous étudions le phénomène de synergie entre les phages et les antibiotiques appelé PAS pour « Phage Antibiotic Synergy ». Ce phénomène mérite d'être mieux caractérisé car il correspond aux applications thérapeutiques actuelles utilisant des bactériophages en combinaison avec des antibiotiques.

Les travaux menés dans l'équipe chez la bactérie commensale *Escherichia coli* montrent que la morphologie des cellules, qui peut être modifiée par l'action de certains antibiotiques, influence fortement les paramètres de l'infection lytique des phages. Nos résultats indiquent également qu'en présence d'antibiotiques induisant une réponse SOS génératrice de mutagenèse (classe des fluoroquinolones) le traitement combiné avec les phages réduit l'occurrence de mutagenèse et également l'acquisition de mutations liées à la résistance aux antibactériens (Bulssico et al, 2023). Plus récemment, nous avons également démontré cet effet synergique en milieu semi-solide plus proche des conditions *in vivo* non seulement pour des cellules allongées mais également pour des cellules rondes (Bulssico et al, 2025). Ce travail ouvre des perspectives à la fois fondamentales pour comprendre la synergie mais également translationnelles pour les praticiens hospitaliers confrontés à des échecs thérapeutiques dus à l'antibiorésistance.

Antibiotic resistance is a major public health issue that raises fears of a massive increase in the number of deaths linked to infectious diseases caused by multi-resistant bacteria or in cases of secondary infections for diseases of viral origin (Ansaldi, Le Marrec, 2025). Faced with this situation, health authorities in various Western countries have recently authorised the use of bacteriophages to treat these infections on a compassionate basis, with increasingly documented success, as is the case at the Hospice Civils de Lyon.

In this context, we study the phenomenon of synergy between phages and antibiotics, known as PAS for 'Phage Antibiotic Synergy'. This phenomenon deserves to be better characterised as it corresponds to current therapeutic applications using bacteriophages in combination with antibiotics.

The work carried out by the team in the commensal bacterium *Escherichia coli* shows the importance of the cell morphology that can be modified by the action of certain antibiotics that strongly influences the parameters of lytic infection by phages infecting the commensal bacterium *Escherichia coli*. Our results also indicate that in the presence of antibiotics inducing an SOS response that generates mutagenesis (fluoroquinolone class), combined treatment with phages reduces the occurrence of mutagenesis and also the acquisition of mutations linked to antibacterial resistance (Bulssico et al, 2023). More recently, we have also demonstrated this synergistic effect in semi-solid medium closer to *in vivo* conditions, not only for elongated cells but also for round cells (Bulssico et al, 2025). This work opens up perspectives that are both fundamental for understanding synergy and translational for hospital practitioners faced with therapeutic failures due to antibiotic resistance.

APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026 CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant

Mots clés – Keywords

- Bactériophage
- Phagothérapie
- Antibiorésistance
- Techniques cellule unique
- Protéomique/transcriptomique

- Bacteriophage
- Phage therapy
- Antibioresistance
- Single cell techniques
- Proteomics/transcriptomics

Thématique / Domaine / Contexte - Theme / Field / Context

L'antibiorésistance est un problème de santé publique majeur qui ne cesse d'augmenter conduisant à des échecs thérapeutiques de plus en plus fréquents. Le projet portera sur la synergie entre phages et antibiotiques qui ciblent les ribosomes. En effet, nos travaux préliminaires attestent que certains antibiotiques qui inhibent la traduction bactérienne sont synergiques avec des bactériophages. Ceci constitue un véritable paradoxe car les phages en tant que virus dépendent absolument de l'appareil de traduction de leur hôte pour se développer. Il s'agira donc de caractériser les mécanismes sous-jacents à ce type de synergie.

Pour cela différentes approches expérimentales (voir Méthodologie) seront implémentées sur des souches d'*Escherichia coli* UPEC impliquées dans des infections urinaires chroniques, dont certaines sont résistantes aux antibiotiques, en utilisant les phages (plus de 100) de la collection BASEL (Maffei et al, 2021 10.1371/journal.pbio.3001424). Dans un premier temps il s'agira de décrire les interactions tripartites Phage/Antibiotique/Bactérie (synergiques, antagonistes ou neutres) pour différentes classes d'antibiotiques ciblant la traduction et pertinents pour l'usage clinique dans le traitement des UPEC.

Une fois les interactions identifiées par une approche systématique, elles seront caractérisées par un ensemble de méthodes classiques et de nouvelles méthodes d'imageries développées dans l'équipe. Les interactions les plus pertinentes d'un point de vue clinique seront étudiées en priorité et leur efficacité sera testée *in vivo* en utilisant le modèle invertébré *Galleria mellonella* pour tester l'efficacité de différentes combinaisons phage-antibiotique. Ce modèle est particulièrement adapté pour tester *in vivo* l'efficacité de nombreux agents antibactériens par rapport à des modèles animaux plus complexes qui pourront être implémentés dans la suite du projet.

Antibiotic resistance is a major public health problem that continues to grow, leading to increasingly frequent treatment failures. The project will focus on the synergy between phages and antibiotics that target ribosomes. Our preliminary work shows that some antibiotics that inhibit bacterial translation are synergistic with bacteriophages. This is a real paradox, as phages, being viruses, are completely dependent on their host's translation apparatus to develop. The aim will therefore be to characterise the mechanisms underlying this type of synergy.

APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026
CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant

To do this, we'll use different experimental approaches (see Methodology) on strains of *Escherichia coli* UPEC, some of which are resistant to antibiotics, using phages (more than 100) from the BASEL collection (Maffei et al, 2021). The first step will be to describe the tripartite Phage/Antibiotic/Bacterium interactions (synergistic, antagonistic or neutral) in the presence of different classes of antibiotics targeting translation and relevant for clinical use in the treatment of UPECs.

Once the interactions have been identified using a systematic microplate approach, they will be characterised using a combination of conventional methods and new imaging methods developed by the team. The most clinically relevant interactions will be studied as a priority and their efficacy will be tested *in vivo* using the invertebrate model *Galleria mellonella* to test the efficacy of different phage-antibiotic combinations. This model is particularly suitable for testing the efficacy of many antibacterial agents *in vivo* compared to more complex animal models.

APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026
CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant

Objectifs

Les objectifs seront de caractériser la synergie entre phages et antibiotiques ciblant la traduction. Les interactions tripartites entre hôtes (*E. coli* UPEC) – phages (collection BASEL) – antibiotiques (macrolides) seront caractérisées et les plus intéressantes (effet et pertinence thérapeutique) feront l'objet d'analyses poussées. La grande question sera de déterminer comment des ribosomes empêchés par l'action d'antibiotiques de la classe des macrolides sont capables malgré tout d'assurer la production des protéines nécessaires à l'assemblage de nouveaux virus.

The objectives will be to characterise the synergy between phages and antibiotics targeting translation. The tripartite interactions between hosts (*E. coli* UPEC) – phages (BASEL collection) – antibiotics (macrolides) will be characterised and the most interesting ones (therapeutic effect and relevance) will be subjected to in-depth analysis. The key question will be to determine how ribosomes, which are inhibited by the action of macrolide antibiotics, are nevertheless able to produce the proteins necessary for the assembly of new viruses.

Méthode – Method

Différentes échelles d'analyse sont développées au laboratoire : données binaires (interaction oui/non), données synergiques (augmentation de la taille des halos de lyse ; profils de lyse en milieu liquide), données approfondies à l'échelle de la cellule unique (adsorption du phage, taux d'infection, lyse, nombre de phages produits), études protéomiques et transcriptomiques et efficacité *in vivo* (modèle *Galleria mellonella*). Voir également Bulssico et al, 2023, Bulssico et al, 2025 pour la description des approches en cellule unique et modélisation.

Various scales of analysis are developed in the laboratory: binary data (yes/no interaction), synergistic data (increase in the size of lysis halos; lysis profiles in liquid medium), in-depth data at the single-cell level (phage adsorption, infection rate, lysis, number of phages produced), proteomic and transcriptomic studies, and in vivo efficacy (*Galleria mellonella* model). See also Bulssico et al, 2023, Bulssico et al, 2025 for a description of single-cell approaches and modelling.

**APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026
CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant**

Références bibliographiques :

Ansaldi M*, le Marrec C. Les virus des bactéries à l'ère de l'Anthropocène : amis ou ennemis de leurs hôtes ? [Bacterial viruses in the Anthropocene era: friends or enemies of their hosts ?]. Med Sci (Paris). 2025 Feb;41(2):160-165. French. doi: . [10.1051/medsci/2025014](https://doi.org/10.1051/medsci/2025014) Synthèse invitée, coordination P. Sansonneti

Bulssico J, Papukashvili I, Espinosa L, Gandon S, Ansaldi M. Phage-antibiotic synergy: cell filamentation is a key driver of successful phage predation. PLoS Pathogens 2023_10.1371/journal.ppat.1011602

Bulssico J*, Panigrahi S, Ginet N, Ansaldi M*. Antibiotic-induced morphological changes enhance phage predation. PLoS Pathogens 2025 [10.1371/journal.ppat.1013546](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1013546)

Maffei E et al, Systematic exploration of Escherichia coli phage-host interactions with the BASEL phage collection. PLoS Biology 2021 [doi: 10.1371/journal.pbio.3001424](https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001424)

Panigrahi S, Ansaldi M, Ginet N. HieVi: Protein Large Language Model for proteome-based phage clustering. Nucleic Acid Research [10.1093/nargab/lqaf134](https://doi.org/10.1093/nargab/lqaf134)

Conditions scientifiques matérielles et financières du projet de recherche - Scientific, material, and financial conditions of the research project

Le/la doctorant.e bénéficiera de l'encadrement rapproché de 2 encadrants avec des expertises complémentaires ainsi que d'un support en bioinformatique et modélisation (Panigrahi et al, 2025). L'équipe dispose de laboratoires de sécurité niveau 1 et 2. L'environnement matériel et scientifique est assuré dans l'équipe, le laboratoire LCB et les instituts IMM/IM2B.

The PhD student will benefit from close supervision by two supervisors with complementary expertise, as well as support in bioinformatics and modelling (Panigrahi et al, 2025). The team has level 1 and 2 safety laboratories. The material and scientific environment is provided by the team, the LCB laboratory and the IMM/IM2B institutes.

APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026
CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant

Profil et compétences recherchées - Profile and skills required

Le·la candidat·e sera titulaire d'un Master 2 de Microbiologie ou d'Infectiologie. Il·elle aura un fort intérêt pour la microbiologie et prêt·e à travailler avec des bactéries pathogènes en environnement de sécurité niveau 2. Les qualités recherchées comprennent l'esprit d'équipe, la curiosité et la volonté d'interagir avec différents profils scientifiques (expérimentateurs et théoriciens). Une expérience en expérimentation animale serait un plus.

The candidate will hold a Master's degree in Microbiology or Infectious Diseases. He/she will have a strong interest in microbiology and be willing to work with pathogenic bacteria in a biosafety level 2 environment. The qualities sought include team spirit, curiosity and a willingness to interact with different scientific profiles (experimentalists and theorists). Experience in animal experimentation would be an advantage.