

**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 ETromane.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

Etude des altérations électrophysiologiques et comportementales associées aux troubles neurodéveloppementaux et à l'épilepsie chez le rat et la souris

Investigation of electrophysiological and behavioural changes in rat and mouse models of neurodevelopmental disorders and epilepsy

1- Directrice ou directeur de thèse HDR

NOM	Leinekugel	Prénom	Xavier
Téléphone portable	0609 555 339	Courriel	xavier.leinekugel@inserm.fr

Unité de recherche (UR) de rattachement

Code (acronyme et n°) de l'UR à AMU :	INMED, UMR 1249
Nom de l'UR :	INMED

Directrice ou directeur de l'UR

Nom	Cossart	Prénom	Rosa
-----	---------	--------	------

2- Codirectrice ou codirecteur de thèse, le cas échéant

NOM		Prénom	
Téléphone portable		Courriel	

Unité de recherche (UR) de rattachement

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

Directrice ou directeur de l'UR

Nom		Prénom	
-----	--	--------	--

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

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

JURY 2 : MICROBIOLOGIE – GÉNOMIQUE
JURY 3 : NEURSOCIENCES

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

FR

Les pathologies neurodéveloppementales sont associées à une altération de la mise en place des circuits neuronaux aux stades précoces du développement, du fait de l'expression anormale de gènes ou de l'exposition à des agents qui affectent la maturation neuronale. Notre hypothèse principale est que malgré leur diversité, de nombreuses anomalies développementales affectent de façon convergente certains processus clés du développement, faisant des troubles du spectre autistique et de l'épilepsie des comorbidités fréquentes. Ainsi, le retard mental, l'autisme, les syndromes de Rett ou de DOWN, ou encore l'épilepsie, auraient en commun un défaut de la fonction inhibitrice et de la coordination de l'activité neuronale, responsables de rythmes cérébraux et de comportements anormaux, affectant les fonctions cognitives, motrices et émotionnelles. Des enregistrements multi-électrodes in vivo (animal anesthésié ou en situation de réalité virtuelle) sur divers modèles murins de maladies neurodéveloppementales permettront une dissection des propriétés électrophysiologiques et des interactions entre excitation et inhibition dans les circuits corticaux (hippocampe et néocortex) avec une résolution mono-synaptique.

Par une approche computationnelle et neuro-éthologique du comportement, s'appuyant sur un nouveau dispositif expérimental de phénotypage comportemental et des algorithmes de machine learning, nous procéderons à une redéfinition riche et sophistiquée des troubles comportementaux associés aux pathologies neurodéveloppementales et à l'épilepsie, prenant mieux en compte l'expression des composantes attentionnelles et émotionnelles dans le comportement spontané des animaux. Finalement, en combinant l'enregistrement de paramètres comportementaux et physiologiques (EEG, ECG, EMG) sur l'animal en comportement libre, nous pourrons faire le lien entre rythmes cérébraux et différentes facettes du comportement, ainsi que leurs altérations dans les pathologies neurodéveloppementales et l'épilepsie.

ENG

Neurodevelopmental disorders are very diverse but have in common early dysfunction in neural circuit development, due to the abnormal expression of genes or exposure to toxic chemical agents. Our main hypothesis is that beyond their diversity, many developmental disorders affect a few common key development processes, resulting in converging pathologies such as autism and epilepsy. Actually, intellectual disability, autism spectrum disorders, Rett or DOWN syndroms have all been suggested to involve defective inhibitory function and neural coordination (brain rhythms), resulting in abnormal brain activity patterns (including epilepsy as a frequent comorbidity) and behavior (including cognitive, motor and emotional disorders). Using sophisticated electrophysiological approaches based on multi-site silicon probe recordings, unitary fIPSP and spike sorting in the anesthetized and head-fixed preparations that we routinely use, we will investigate the functional status of inhibition and expression of brain rhythms in the hippocampus and neocortex from several rat and mouse models of neurodevelopmental disorders. Using a computational neuro-ethological approach based on piezo sensors and machine learning algorithms, we will redefine with unprecedented accuracy the early and adult behavioural phenotypes expressed in these pathologies, including emotional and attentional components that are often overlooked. Combining such behavioural and physiological (EEG, ECG, EMG) recordings in the freely moving animal, we expect to decipher the relationships between brain rhythms and various facets of behaviour, as well as their alterations in neurodevelopmental disorders and epilepsy.

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

Mots clés - Keywords

FR

électrophysiologie, comportement, troubles neurodéveloppementaux, épilepsie, souris, rat

ENG

electrophysiology, behaviour, neurodevelopmental disorders, epilepsy, mouse, rat

Thématique / Domaine / Contexte - Theme / Field / Context

FR

De nombreuses observations convergent vers l'hypothèse que diverses pathologies neurodéveloppementales (autisme, X-Fragile, trisomie...) et l'épilepsie résulteraient principalement d'un déséquilibre entre excitation et inhibition dans les circuits neuronaux. Ce déséquilibre implique potentiellement les propriétés intrinsèques des neurones excitateurs et inhibiteurs, leur connectivité anatomique, et les propriétés de leurs interactions synaptiques. Par ailleurs, ces dysfonctionnements neuronaux sont à l'origine de troubles du comportement, qui restent largement à caractériser de façon fine, du point de vue moteur, cognitif et émotionnel. Des progrès technologiques récents dans les système d'enregistrement et d'analyse des données offrent des perspectives de phénotypage comportemental totalement nouvelles.

ENG

Converging evidence supports the hypothesis that a wide range of neurodevelopmental disorders (including autism, fragile X syndrome, Down syndrome) and epilepsy arise primarily from an imbalance between excitation and inhibition in neuronal circuits. This imbalance may involve intrinsic properties of excitatory and inhibitory neurons, their anatomical connectivity, and the properties of their synaptic interactions.

These neuronal dysfunctions in turn give rise to behavioural disturbances, which still need to be finely characterised at the motor, cognitive, and emotional levels. Recent technological advances in recording systems and data analysis provide completely new opportunities for high-resolution behavioural phenotyping.

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

Objectifs

FR

Ce projet de thèse consistera à caractériser les propriétés structurales et dynamiques de la microcircuiterie corticale dans différents modèles de troubles neurodéveloppementaux et d'épilepsie, ainsi qu'une analyse fine des troubles comportementaux associés (phenotypage comportemental). Les résultats attendus sont une démonstration directe des altérations de connectivité fonctionnelle entre neurones excitateurs et inhibiteurs (recrutement inefficace des interneurons par les cellules pyramidales / inhibition inefficace voire excitation des cellules pyramidales par les interneurons GABAergiques) dans les circuits du néocortex sensoriel et de l'hippocampe dans les modèles de troubles neurodéveloppementaux. Il est également attendu de pouvoir identifier les relations entre les dynamiques de l'activité neuronale et l'organisation temporelle du comportement.

ENG

This PhD project will aim to characterise the structural and dynamic properties of cortical microcircuitry in different models of neurodevelopmental disorders and epilepsy, together with a fine-grained analysis of the associated behavioural abnormalities (high-resolution behavioural phenotyping).

Expected results include a direct demonstration of altered functional connectivity between excitatory and inhibitory neurons (inefficient recruitment of interneurons by pyramidal cells / inefficient inhibition or even paradoxical excitation of pyramidal neurons by GABAergic interneurons) in sensory neocortical and hippocampal circuits in models of neurodevelopmental disorders. Furthermore, we expect to identify specific relationships between the dynamics of neuronal population activity and the temporal organisation of behaviour.

Méthode - Method

FR

- enregistrements multi-électrodes in vivo (préparations anesthésiée, comportement libre et réalité virtuelle) permettant une dissection des propriétés électrophysiologiques et des interactions entre excitation et inhibition dans les circuits corticaux avec une résolution mono-synaptique (enregistrement par silicon probes et identification de la décharge de multiples cellules individuelles par clustering) pour quantifier les propriétés de décharge de neurones individuels et leurs interactions synaptiques directes
- caractérisation comportementale par l'utilisation conjointe de la vidéo et d'une plateforme non invasive (open field) posée sur des capteurs extrêmement sensibles permettant de détecter les moindres mouvements de l'animal (jusqu'à chaque battement de coeur d'une souris !), et donc la signature d'un certain nombre de comportements d'intérêt (tremblements, stéréotypies, etc...), inaccessibles aux systèmes existants
- analyse computationnelle des résultats électrophysiologiques et comportementaux (analyse du signal, analyse d'images, algorithmes de classification et d'apprentissage profond)

ENG

- in vivo multi-electrode recordings in anaesthetised / freely behaving animals and virtual reality setups, enabling a dissection of the electrophysiological properties and excitation-inhibition interactions within cortical circuits with monosynaptic resolution (silicon probe recordings and spike sorting of multiple single units) to quantify the firing properties of individual neurons and their direct synaptic interactions
- behavioural characterisation combining video recording with a non-invasive open-field platform resting on ultra-sensitive sensors capable of detecting the slightest movements of the animal (down to individual heartbeats in

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

a mouse), thus capturing the signatures of a set of behaviours of interest (tremor, stereotypies, etc.) that remain inaccessible to existing systems
- computational analysis of electrophysiological and behavioural data (signal processing, image analysis, and machine-learning approaches including deep-learning-based classification algorithms)

Références bibliographiques

1. Carreño-Muñoz, M. I., M. C. Medrano, A. Ferreira Gomes Da Silva, C. Gestreau, C. Menuet, T. Leinekugel, M. Bompard, F. Martins, E. Subashi, F. Aby, A. Frick, M. Landry, M. Grana and X. Leinekugel (2022). 'Detecting fine and elaborate movements with piezo sensors provides non-invasive access to overlooked behavioral components.' *Neuropsychopharmacology* 47(4): 933-943.
2. Dubanet, O., A. Ferreira Gomes Da Silva, A. Frick, H. Hirase, A. Beyeler and X. Leinekugel (2021). 'Probing the polarity of spontaneous perisomatic GABAergic synaptic transmission in the mouse CA3 circuit in vivo.' *Cell Reports* 36(2).
3. Carreno-Munoz, M. I., F. Martins, M. C. Medrano, E. Aloisi, S. Pietropaolo, C. Dechaud, E. Subashi, G. Bony, M. Ginger, A. Moujahid, A. Frick and X. Leinekugel (2018). 'Potential Involvement of Impaired BKCa Channel Function in Sensory Defensiveness and Some Behavioral Disturbances Induced by Unfamiliar Environment in a Mouse Model of Fragile X Syndrome.' *Neuropsychopharmacology* 43(3): 492-502.
4. Molter C, O'Neill J, Yamaguchi Y, Hirase H, Leinekugel X. Rhythmic modulation of θ oscillations supports encoding of spatial and behavioral information in the rat hippocampus. *Neuron*. 2012 Sep 6;75(5):889-903
- 5: Pignatelli M, Lebreton F, Cho YH, Leinekugel X. 'Ectopic' theta oscillations and interictal activity during slow-wave state in the R6/1 mouse model of Huntington's disease. *Neurobiol Dis*. 2012 Dec;48(3):409-17

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

FR

La thèse sera réalisée à l'INMED dans le groupe de Xavier Leinekugel, en collaboration avec Hervé Rouault, chercheur au Centre de Physique Théorique (CPT, Luminy, Marseille). Le doctorant sera encadré par Xavier Leinekugel pour la partie expérimentale (électrophysiologie, comportement), avec l'assistance d'Hervé Rouault pour la partie computationnelle (analyse du signal, intelligence artificielle). A l'issue de la thèse, le doctorant aura donc suivi une formation en neurosciences expérimentales et computationnelles. Tout l'équipement nécessaire au projet est disponible et les méthodologies sont en place. La thématique scientifique est maîtrisée et a déjà fait l'objet de publications.

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

ENG

The PhD will be carried out at INMED in the group of Xavier Leinekugel, in collaboration with Hervé Rouault, researcher at the Centre de Physique Théorique (CPT, Luminy, Marseille). The doctoral student will be supervised by Xavier Leinekugel for the experimental work (electrophysiology and behaviour), with the assistance of Hervé Rouault for the computational aspects (signal analysis and artificial intelligence). By the end of the PhD, the student will therefore have received comprehensive training in both experimental and computational neuroscience. All the equipment required for this project is already available, and the experimental methodologies are fully established. The scientific topic is well mastered within the team and has already given rise to several publications.

Profil et compétences recherchées - Profile and skills required

FR

- intérêt pour le comportement et les réseaux neuronaux
- expérience préalable en électrophysiologie ou comportement ou analyse des données (matlab / python / machine learning)

ENG

- interest for the study of behaviour and neuronal networks
- experience in electrophysiology or behaviour or data analysis (matlab / python / machine learning)