

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

Behavioral state-dependent alterations in a model of epilepsy: what, when, where?

1- Directrice ou directeur de thèse HDR

NOM	MARISSAL	Prénom	Thomas
Téléphone portable	06 01 49 72 90	Courriel	thomas.marissal@inserm.fr
Unité de recherche (UR) de rattachement			
Code (acronyme et n°) de l'UR à AMU :		INMED, INSERM 1249	
Nom de l'UR :	Institut de Neurobiologie de la Méditerranée		
Directrice 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 :

Neurosciences

SOUS JURY POUR LE CONCOURS :

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- L'épilepsie du lobe temporale est une maladie très fréquente chez l'adulte, associée à un taux important de pharmacorésistance. Cette maladie se manifeste par des altérations histologiques observables en IRM (e.g., sclérose de l'hippocampe), des crises d'épilepsie (souvent générées dans l'hippocampe), ainsi que des déficits de la cognition et de l'humeur handicapants (qui impliquent fréquemment un dysfonctionnement de l'hippocampe).

Afin d'en comprendre les mécanismes, nous avons récemment développé un modèle souris raffiné d'épilepsie du lobe temporal qui reproduit les symptômes observés chez les patients tels que des altérations histologiques, des crises et des altérations comportementales (Vigier et al., 2021 ; Matringhen et al., 2025). Nous et d'autres avons montré que les neurones inhibiteurs de la région CA1 de l'hippocampe étaient globalement épargnés malgré la dégradation dans l'hippocampe chez les souris épileptiques (Shuman et al., 2020 ; Matringhen et al., 2025). In vitro, la décharge des neurones inhibiteurs est diminuée in vitro alors que l'activité et la synchronisation du réseau de CA1 sont excessives (Matringhen et al., 2025). Toutefois, ces altérations ne sont pas fixées dans le temps : nos expériences récentes, entièrement in vivo, suggèrent qu'une majorité de souris épileptiques présentent des états comportementaux aberrants, qui coïncident avec un dysfonctionnement général des neurones inhibiteurs de CA1, une perturbation de l'activité oscillatoire de CA1, une vulnérabilité aux crises ainsi une mauvaise performance aux tests de comportement.

Plusieurs questions restent en suspens : quelles sont les dysfonctions spécifiques des sous-population de neurones inhibiteurs tels que les interneurons PV et CCK qui présentent des profils d'activation alternatifs ? Les stratégies d'intervention visant les sous-populations de neurones inhibiteurs de l'hippocampe sont-elles plus ou moins efficaces sur les symptômes de souris épileptiques éveillées selon l'état cérébral pendant lequel elles sont effectuées ? Quelles sont les régions cérébrales affectées au-delà de l'hippocampe et contribuent à ces altérations dépendantes de l'état cérébral ? Existe-t-il des biomarqueurs prédisant l'apparition de ces états comportementaux aberrants ? Ce projet de thèse visera à répondre à ces questions essentielles à la meilleure compréhension des mécanismes de cette maladie grave et souvent incurable.

EN- Temporal lobe epilepsy is a very common disease in adults, associated with a high rate of drug resistance. This disease manifests itself through histological alterations visible on MRI (e.g., hippocampal sclerosis), epileptic seizures (often generated in the hippocampus), and debilitating cognitive and mood deficits (which frequently involve hippocampal dysfunction).

In order to understand the mechanisms involved, we recently developed a refined mouse model of temporal lobe epilepsy that reproduces the symptoms observed in patients, such as histological alterations, seizures, and behavioral changes (Vigier et al., 2021; Matringhen et al., 2025). We and others have shown that inhibitory neurons in the CA1 region of the hippocampus were largely spared despite degradation in the hippocampus in epileptic mice (Shuman et al., 2020; Matringhen et al., 2025). In vitro, the discharge of inhibitory neurons is reduced, while the activity and synchronization of the CA1 network are excessive (Matringhen et al., 2025). However, these alterations are not fixed in time: our recent experiments, conducted entirely in vivo, suggest that a substantial proportion of epileptic mice exhibit aberrant behavioral states, which coincide with general dysfunction of CA1 inhibitory neurons, disruption of CA1 oscillatory activity, vulnerability to seizures, and poor performance on behavioral tests.

Several questions remain unanswered: What are the specific dysfunctions of subpopulations of inhibitory neurons such as PV and CCK interneurons that exhibit alternative activation profiles? Are intervention strategies targeting subpopulations of inhibitory neurons in the hippocampus more or less effective depending on the brain state during which they are performed? Which brain regions beyond the hippocampus are affected and contribute to these brain state-dependent alterations? Are intervention strategies targeting hippocampal inhibitory neuron subpopulations more or less effective on the symptoms of awake epileptic mice depending on the brain state during which they are performed? This PhD project will aim to answer these questions, which are essential to a better understanding of the mechanisms of this serious and often incurable disease.

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

Mots clés – Keywords

FR - Modèle d'épilepsie – Hippocampe – Interneurones – Crises d'épilepsie – Déficits du comportement

ER - Epilepsy model – Hippocampus – Interneurons – Epileptic seizures – Behavioral deficits

Thématique / Domaine / Contexte - Theme / Field / Context

FR- Il s'agit d'un projet de recherche fondamentale dans le domaine des neurosciences qui vise à comprendre par une combinaison de stratégies de pointe les mécanismes pathologiques chez des souris libres de comportement qui reproduisent les symptômes observés chez les patients souffrant d'épilepsie du lobe temporal.

EN- This is a fundamental research project in the field of neuroscience that aims to understand, through a combination of cutting-edge strategies, the pathological mechanisms in freely-behaving mice that reproduce the symptoms observed in patients with temporal lobe epilepsy.

Objectifs

FR- L'objectif général de cette thèse est de mieux comprendre les altérations dépendantes de l'état comportemental associés à une plus grande vulnérabilité aux crises et aux déficits cognitifs chez une majorité de souris épileptiques. Pour cela, le projet répondra aux questions spécifiques suivantes : Quels sont les types de neurones et de structures cérébrales impliqués ? Les stratégies d'intervention sont-elles plus ou moins efficaces selon l'état cérébral ? Existe-t-il des biomarqueurs prédisant l'apparition de ces états comportementaux aberrants ?

EN- The overall objective of this thesis is to better understand the behavioral state-dependent alterations associated with greater vulnerability to seizures and cognitive deficits in a majority of epileptic mice. To this end, the project will address the following specific questions: What types of neurons and brain structures are involved? Are intervention strategies more or less effective depending on the brain state? Are there biomarkers that predict the onset of these aberrant behavioral states?

Méthodes – Methods

FR - Pour ce projet, nous utiliserons une combinaison d'électrophysiologie et d'imagerie calcique in vivo, de tests de comportement et de techniques de manipulation neuronale (e.g., optogénétique) sur des modèles souris d'épilepsie du lobe temporal.

EN - For this project, we will use a combination of in vivo electrophysiology and calcium imaging, behavioral testing, and neural manipulation techniques (e.g., optogenetics) on mouse models of temporal lobe epilepsy.

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

Références bibliographiques

Matringhen C, Vigier A, Bourtouli N, Michel FJ, Marissal T. Minimally-invasive manipulation of spared and hypoactive interneurons reduces CA1 synchronization and nonspatial behavior alterations in epilepsy models. *Neurobiol Dis.* 2025 Dec;217:107155. doi: 10.1016/j.nbd.2025.107155. Epub 2025 Oct 26. PMID: 41151694.

Vigier A, Partouche N, Michel FJ, Crépel V, Marissal T. Substantial outcome improvement using a refined pilocarpine mouse model of temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis.* 2021 Dec;161:105547. doi: 10.1016/j.nbd.2021.105547. Epub 2021 Nov 6. PMID: 34752924.

Shuman T, Aharoni D, Cai DJ, Lee CR, Chavlis S, Page-Harley L, Vetere LM, Feng Y, Yang CY, Mollinedo-Gajate I, Chen L, Pennington ZT, Taxis J, Flores SE, Cheng K, Javaherian M, Kaba CC, Rao N, La-Vu M, Pandi I, Shtrahman M, Bakhurin KI, Masmanidis SC, Khakh BS, Poirazi P, Silva AJ, Golshani P. Breakdown of spatial coding and interneuron synchronization in epileptic mice. *Nat Neurosci.* 2020 Feb;23(2):229-238. doi: 10.1038/s41593-019-0559-0. Epub 2020 Jan 6. PMID: 31907437; PMCID: PMC7259114.

Dudok B, Klein PM, Soltesz I. Toward Understanding the Diverse Roles of Perisomatic Interneurons in Epilepsy. *Epilepsy Curr.* 2021 Oct 31;22(1):54-60. doi: 10.1177/15357597211053687. PMID: 35233202; PMCID: PMC8832350.

Ewell LA, Liang L, Armstrong C, Soltész I, Leutgeb S, Leutgeb JK. Brain State Is a Major Factor in Preseizure Hippocampal Network Activity and Influences Success of Seizure Intervention. *J Neurosci.* 2015 Nov 25;35(47):15635-48. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5112-14.2015. PMID: 26609157; PMCID: PMC4659826.

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

FR- La thèse se déroulera à l'INMED, où nous disposons de toute l'expertise et le matériel nécessaires au projet, ainsi que des fonds pour le fonctionnement jusqu'à 2029. Sur le plan humain, nous nous efforçons de maintenir un environnement agréable et épanouissant, basé sur la confiance, la bienveillance et les échanges scientifiques de bonne tenue. Autre avantage : l'institut se trouve à deux pas du parc national des Calanques. Vous aimez les couchers de soleil multicolores sur les collines ? Vous aimez marcher, grimper, faire du vélo, nager ou courir après une bonne journée de travail ? Vous n'avez pas peur des sangliers ? Le bruit des cigales ne vous insupporte pas ? Luminy ne vous semble pas aussi éloigné que Pluton ? Cet endroit est fait pour vous.

EN- The thesis will be carried out at INMED, where we have all the expertise and equipment necessary for the project, as well as funding to cover operating costs until 2029. On a human level, we strive to maintain a pleasant and fulfilling environment based on trust, kindness, and respectful scientific exchange. Another advantage is that the institute is located a stone's throw from the Calanques National Park. Do you enjoy colorful sunsets over the hills? Do you like walking, climbing, cycling, swimming, or running after a good day's work? Are you not afraid of wild boars? Does the sound of cicadas not bother you? Does Luminy not seem as far away as Pluto? Then this place is for you.

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

Profil et compétences recherchées - Profile and skills required :

FR- Vous avez un background en neuroscience ? Vous avez une expérience une ou plusieurs des techniques suivantes : tests de comportements sur souris, électrophysiologie in vivo, imagerie calcique in vivo, optogénétique, chirurgie sur souris, programmation sur Matlab ou Python ? Vous avez une habilitation pour effectuer des expériences sur les animaux, et êtes à l'aise avec l'idée de travailler avec les souris dans les respects des règles d'éthique et de bien-être animal ? Vous êtes une personne droite, curieuse, qui n'a pas peur de poser des questions et de noter tout ce que tu entends ? Vous êtes prêt.e à travailler avec sérieux et méticulosité pour faire avancer un petit peu la Science ? Vous acceptez de travailler en équipe, et pas en solo tout seul dans ton coin ? Vous êtes capable d'élever ton niveau pour atteindre vos objectifs (décrocher une bourse de thèse, par exemple) ? Vous baragouinez l'anglais ? Si vous avez répondu « oui » à toutes ces questions : vous êtes une licorne : écrivez-nous, nous sommes prêts à vous adopter !

EN- Do you have a background in neuroscience? Do you have experience with one or more of the following techniques: behavioral testing on mice, in vivo electrophysiology, in vivo calcium imaging, optogenetics, mouse surgery, programming in Matlab or Python? Are you certified to perform animal experiments and comfortable with the idea of working with mice in accordance with animal welfare and ethical guidelines? Are you an honest, curious person who isn't afraid to ask questions and take notes on everything you hear? Are you ready to work diligently and meticulously to advance Science a little bit? Are you willing to work as part of a team, rather than alone in your corner? Are you capable of raising your game to achieve your goals (e.g., securing a PhD grant)? Do you mumble a bit English? If you answered "yes" to all these questions, you're a unicorn: write to us, we're ready to adopt you!