

Dr Olivier Manzoni reçoit le Grand Prix scientifique 2025 de la Fondation NRJ — Institut de France !

S'appuyant sur le concept des écophénotypes maltraités, le projet de recherche du lauréat et de son équipe consiste à explorer comment le cerveau et le comportement de la progéniture s'ajustent à un environnement maternel perturbé.

Une expertise en neurodéveloppement

Directeur de Recherche à l'Institut de Neurobiologie de la Méditerranée (INMED) et Directeur adjoint à la Recherche à l'Institut NeuroMarseille, Dr Olivier Manzoni oriente dès le début son équipe vers l'étude du neurodéveloppement et de l'évolution des réseaux cérébraux, en conditions normales comme pathologiques, avec un accent particulier sur les différences sexuelles.

Progressivement, les recherches s'enrichissent en intégrant l'analyse comportementale et l'étude sur la dynamique neuronale. Ces approches complémentaires permettent ainsi d'explorer en profondeur la maturation du cerveau chez les rongeurs, pour une compréhension globale des comportements, allant de la communication ultrasonique à la motricité, en passant par les interactions sociales et la régulation des émotions.

Aujourd'hui, l'équipe cherche à mettre en évidence les variations des mécanismes de maturation, tout en identifiant les vulnérabilités propres aux maladies neuropsychiatriques.

Focus sur l'addiction maternelle

En neurosciences, l'écophénotype désigne les variations phénotypiques induites par l'environnement sans modification génétique, illustrant la plasticité cérébrale face aux influences extérieures. En neurosciences comportementales, ce concept permet de comprendre comment l'environnement, les expériences, le stress, l'alimentation ou encore les interactions sociales modulent les comportements et les fonctions cognitives.

Les phases précoces du neurodéveloppement – prénatale et périnatale – sont caractérisées par une plasticité des circuits neuronaux. Durant ces périodes dites « sensibles », le stress peut causer des altérations durables des fonctions cognitives et comportementales, et augmentant le risque de troubles neuropsychiatriques.

Dans ce contexte, l'addiction maternelle, et plus largement la consommation de drogues pendant la grossesse, émerge comme une adversité majeure. Le projet d'Olivier Manzoni vise alors à étudier l'écophénotype maltraité, afin de mieux

comprendre l'interaction complexe entre addiction, carences de soins et trajectoires neurodéveloppementales.

Pour ce faire, des études comportementales, électrophysiologiques et morphologiques, et d'imagerie *in vivo* de l'activité neuronale en temps réel, sont effectuées par Olivier Manzoni et son équipe. Est également impliquée Dre Rafika Boutalbi, scientifique experte en intelligence artificielle, traitement du langage naturel, représentation multimodale et clustering, au Laboratoire d'Informatique et Systèmes (QARMA). A travers cette synergie, les scientifiques espèrent identifier des structures sous-jacentes complexes, affiner l'interprétation des dynamiques neuronales et améliorer la classification des phénomènes observés.

Une méthodologie rigoureuse

Le projet repose sur une approche longitudinale et pluridisciplinaire, combinant des techniques avancées de neurophysiologie murine, de neurosciences comportementales et d'apprentissage profond. Deux formes courantes de stress précoce lié à l'addiction maternelle sont étudiées : la consommation de cannabis et celle d'alcool durant la grossesse.

Les méthodes comportementales non invasives permettent d'identifier les conséquences neurocomportementales spécifiques chez la progéniture, telles que les compétences précoces en communication et en cognition, les comportements anxieux, les altérations de l'apprentissage, les perturbations du traitement des récompenses et les modifications des dynamiques sociales. L'équipe intègre également des méthodes basées sur l'apprentissage profond pour analyser le comportement maternel, les vocalisations ultrasoniques et les dynamiques sociales. Notamment, le Live Mouse Tracker utilise la vision par ordinateur et l'apprentissage profond pour suivre et analyser automatiquement le comportement individuel et collectif des souris en groupe.

La photométrie par fibre est une méthode utilisée pour mesurer l'activité neuronale en temps réel chez les animaux en comportement. Elle repose sur la détection de signaux fluorescents émis par des indicateurs génétiquement codés, tels que les capteurs de calcium ou de neurotransmetteurs. Un câble optique implanté dans des régions cérébrales spécifiques excite les fluorophores et collecte leur émission, permettant un suivi dynamique et quantitatif des variations de l'activité neuronale à haute résolution temporelle.

Enfin, l'électrophysiologie *ex vivo* permet d'examiner les propriétés fonctionnelles



De gauche à droite : Pascale Chavis (Cheffe d'équipe), Olivier Lassalle, Olivier Manzoni, Julien Ferragu, Alba Caceres-Rodriguez, Nadine Bruneau. Au premier rang : Salma Cherqaoui, Jessica Pereira-Silva, Daniela Iezzi, Sarah Mondoloni

des circuits neuronaux en dehors de l'organisme, ce qui fournit une analyse précise des mécanismes synaptiques et de la plasticité neuronale. Couplée à l'imagerie tridimensionnelle des épines dendritiques, cette approche permet de visualiser les modifications morphologiques associées à l'activité synaptique et aux processus de plasticité.

Pour des résultats prometteurs

L'ensemble des travaux démontre l'impact neurodéveloppemental de l'exposition périnatale au cannabis. Une exposition au THC (principal composé psychoactif du cannabis) entraîne une diminution des interactions sociales chez les mâles adultes. Ces déficits sociaux durables s'accompagnent d'une perte de la plasticité synaptique médiée par le système cannabinoïde endogène, ainsi qu'une excitabilité accrue des neurones du cortex préfrontal ; région cérébrale essentielle aux fonctions exécutives, à la prise de décision, au contrôle des impulsions, à la régulation des émotions et aux interactions sociales. Chez les femelles, l'effet principal observé est une réduction de la réserve ovarienne.

Par ailleurs, l'équipe constate que l'exposition par lactation perturbe une étape cruciale du développement précoce du cortex préfrontal, résultant de retards du développement cognitif, de troubles de la communication ultrasonique et de déficits moteurs au début de la vie de la progéniture. Au stade adulte, ces perturbations se manifestent par une augmentation de l'anxiété et des altérations de la transmission synaptique dans le noyau accumbens et le cortex préfrontal.

Grâce à ces recherches et premiers résultats, Olivier cherche à mieux comprendre l'impact, à court et à long terme, d'un environnement maternel pathologique sur le comportement et les réseaux neuronaux

de la descendance des deux sexes. Son objectif est d'identifier les mécanismes pathologiques et les marqueurs prédictifs des trajectoires neurocomportementales altérées pour, *in fine*, ouvrir la voie à des interventions préventives et/ou correctives afin d'en limiter les effets.

Un prix pour de nouvelles perspectives

« Recevoir le Grand Prix de la Fondation NRJ – Institut de France pour la recherche en neurosciences est une immense reconnaissance. C'est avant tout un honneur qui souligne l'engagement et le travail acharné mené au sein de l'équipe pour faire avancer la compréhension des mécanismes cérébraux », déclare avec enthousiasme Olivier Manzoni. Ce prix offre une opportunité précieuse de poursuivre les recherches en cours, et de soutenir les jeunes scientifiques talentueux qui contribuent activement aux avancées du laboratoire.

Enfin, le chercheur souligne qu'au regard des profondes transformations sociales et environnementales, il devient essentiel d'évaluer l'impact des facteurs climatiques, de la pollution et des conditions socio-économiques sur le développement cérébral. Ces influences, susceptibles de façonner les trajectoires neurodéveloppementales tout au long de la vie, appellent à mettre en place des stratégies de prévention et d'accompagnement fondées sur une compréhension fine des mécanismes neuronaux, ainsi que des dynamiques individuelles et collectives.

Pour en savoir plus :

INMED

Olivier Manzoni
olivier.manzoni@inserm.fr
www.inmed.fr/