

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **19 septembre 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur PEREIRA Mickaël**

Titre de la thèse : « *Vers l'imagerie fonctionnelle ultrasonore des interactions neurogliales* »

Résumé



L'exploration des réseaux neurogliaux à travers l'imagerie cérébrale constitue le cœur même de mes travaux réalisés au cours de cette thèse. Longtemps l'activité cérébrale a été réduite au simple fonctionnement des neurones, sous-estimant alors la complexité des phénomènes réellement impliqués. Ces dernières décennies, l'intérêt grandissant pour les cellules gliales a incité les chercheurs à examiner le fonctionnement cérébral sous un nouvel angle, en tenant compte de l'influence de ces cellules sur la transmission synaptique et, de manière plus générale, sur le fonctionnement cérébral lui-même. Cependant, l'identification des contributions respectives des neurones et des cellules gliales dans les données de neuroimagerie fonctionnelle, en particulier des astrocytes, reste à ce jour un défi. En effet, malgré l'existence de nombreux outils permettant l'étude des interactions neurogliales, celle-ci se heurte à d'importantes contraintes comme le manque d'informations à l'échelle macroscopique ou l'absence de perspectives directement translationnelles (pour une application chez l'Homme). Ainsi, afin de mieux comprendre les contributions moléculaires, cellulaires et fonctionnelles des cellules gliales dans les interactions qu'elles entretiennent avec les neurones, cette thèse a eu pour objectif de démontrer que la neuroimagerie fonctionnelle, en particulier l'imagerie fonctionnelle ultrasonore, permet l'exploration macroscopique des réseaux neurogliaux tout en gardant une perspective translationnelle. Cette approche devrait permettre d'aboutir dans les années à venir au développement et la validation d'outils précliniques de neuroimagerie multimodale pour l'acquisition de données expérimentales en « gliopharmacologie ». Lors de notre première étude, nous avons souhaité valider son utilisation dans un contexte pharmacologique, à travers l'utilisation d'un modèle souris de déficits cognitifs induits par la scopolamine et la réversion de ces effets par le traitement de référence, le donépézil. Les résultats positifs de cette étude nous ont alors permis de valider cette technologie fUSi comme modalité de référence pour nos prochaines études. Ainsi, lors de notre seconde étude, grâce à cette technologie, nous avons pu mettre en

évidence pour la première fois un lien direct entre hémodynamique cérébrale et inflammation à travers l'apparition d'un phénomène oscillatoire dépendant des astrocytes. En effet, l'utilisation de modèles lésionnels (utilisation des gliotoxines L-alpha aminoacide et fluorocitrate) associée à notre modèle de neuroinflammation induite par l'injection de lipopolysaccharides a permis de démontrer la dépendance relative de ce phénomène hémodynamique à la présence d'astrocytes fonctionnels. De même, ces oscillations ont pu être investiguées plus en détails dans le but d'analyser et de cartographier les différents modèles de propagation observés au cours de ce phénomène inflammatoire. De plus, nous avons été capable de confirmer la participation des astrocytes au couplage neurovasculaire (en particulier par l'utilisation du fluorocitrate).

En résumé ces travaux de thèse ont permis d'élargir nos connaissances de l'inflammation cérébrale, en particulier la dimension hémodynamique de celle-ci, de confirmer l'implication des astrocytes dans le couplage neurovasculaire (lors de stimulation visuelle), mais également d'ouvrir une perspective de recherche inédite sur le lien entre inflammation cérébrale et vasomotion, amenant alors à se projeter vers de nouvelles stratégies thérapeutiques pour les maladies du SNC. L'imagerie fonctionnelle par ultrasons constitue en ce sens un réel outil d'investigation, dont les récentes avancées et perspectives la définissent comme un pont technologique stratégique potentiellement translationnel entre les études précliniques et cliniques.