

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **11 décembre 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame Louise MINY**

Titre de la thèse : Développement d'un outil de diagnostic différentiel in vitro pour des troubles neurologiques tels que la maladie d'Alzheimer



Résumé

Face au vieillissement mondial, les troubles neurocognitifs (TNC), tels que la maladie d'Alzheimer (MA), sont en augmentation, touchant déjà 55 millions de personnes. Le diagnostic de ces maladies reste souvent tardif, en raison de la difficulté à établir des diagnostics différentiels. Les biomarqueurs actuels, tels que les peptides β -amyloïde ($A\beta$) et Tau, bien qu'utilisés pour diagnostiquer la MA, ne permettent pas de différencier clairement cette maladie d'autres affections neurodégénératives, telles que Parkinson ou la sclérose latérale amyotrophique (SLA). De plus, les modèles animaux, bien qu'utiles, ne permettent pas toujours de transposer les résultats de manière fiable à l'humain. Avec l'avènement de nouvelles technologies, telles que les plateformes microfluidiques et les modèles cellulaires humains, il devient possible de recréer des environnements physiopathologiques plus précis, ouvrant la voie à des avancées dans l'étude des TNC et à des diagnostics plus fiables. Ce travail de thèse vise à développer un outil de diagnostic différentiel in vitro pour les troubles neurologiques, en particulier la maladie d'Alzheimer. L'objectif est de concevoir une approche innovante basée sur la microfluidique à haut débit (HTS), couplée à des enregistrements d'électrodes multicanaux (MEA), permettant d'analyser l'activité électrophysiologique de neurones humains dérivés de cellules souches pluripotentes induites (iPSC). Ce modèle neuronal permet de simuler l'activité cérébrale humaine face à des stimuli pathologiques, tels que les peptides amyloïdes caractéristiques de la MA et le liquide céphalo-rachidien (LCS) de patients atteints de la maladie. Dans une première étape, la plateforme microfluidique HTS ainsi que les cultures de neurones dérivés d'iPSC ont été validées. Ces tests ont confirmé la maturité et la fonctionnalité des cultures

neuronales, ainsi que la capacité des MEA à enregistrer des signaux électrophysiologiques robustes et reproductibles. Les réseaux de neurones glutamatergiques, en particulier, ont montré une activité stable, idéale pour l'analyse des effets des biomarqueurs de la MA. Par la suite, des peptides amyloïdes ont été ajoutés aux cultures, ainsi que du LCS provenant de patients atteints de MA ou de témoins sains. L'objectif était d'observer les modifications de l'activité neuronale suite à ces traitements et de déterminer si ces changements pouvaient être associés à la présence de la MA. Les résultats ont montré une modification significative de l'activité neuronale en réponse aux peptides A β et au LCS de patients MA, tandis que les cultures exposées au LCS des témoins sains ne présentaient pas les mêmes types de perturbations. Afin de traiter les grandes quantités de données générées par les enregistrements électrophysiologiques, un logiciel spécialisé a été développé. Celui-ci permet d'extraire et d'analyser des paramètres clés, tels que le taux de décharges neuronales pondérés (WMFR) et l'indice de synchronie des réseaux neuronaux. Ces analyses ont révélé des altérations spécifiques de l'activité neuronale, permettant de différencier les échantillons provenant de patients MA et de témoins sains. En conclusion, cette thèse propose un outil innovant pour le diagnostic différentiel in vitro des troubles neurologiques, en particulier la maladie d'Alzheimer. La plateforme microfluidique HTS, combinée aux MEA et à l'analyse électrophysiologique, offre une solution robuste et adaptable à d'autres types de cellules et pathologies. Ce dispositif pourrait également servir de base pour l'étude de nouvelles thérapies.

Mots-clés : alzheimer,diagnostic,microfluidique,biosenseur,électrophysiologie