

## DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **24 octobre 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Monsieur Tom AUBIER**

Titre de la thèse : Mécanismes biophysiques et sélectivité spatio-temporelle de la neurostimulation par ultrasons focalisés : vers une approche implantable de stimulation transdurale.

### Résumé



L'altération délibérée de l'activité neuronale par un moyen physique – ou neurostimulation - suscite un intérêt croissant pour la prise en charge de maladies ou troubles d'origines neurologiques. Si des solutions techniques existent dès à présent, celles-ci reposent sur des champs électromagnétiques qui, de par leur nature diffuse, imposent un compromis entre invasivité des techniques et sélectivité spatiale des régions du cerveau pouvant être stimulées. Documenté pour la première fois en 1929, il est maintenant admis que les ultrasons peuvent affecter de façon réversible l'activité de structures neurales. De par leur capacité focalisation, ces derniers ont été largement appliqués dans le domaine médical pour de l'imagerie ou des techniques thérapeutiques non-invasives et ciblées. Les ultrasons focalisés (FUS) apparaissent donc comme une piste intéressante pour allier ciblage spécifique et faible invasivité en neurostimulation et/ou neuromodulation. Malgré un fort intérêt observé ces dernières années à l'égard de la neurostimulation ultrasonore, l'étendue de l'espace des paramètres à explorer complique sa mise en pratique. Il n'existe en effet pas de consensus sur la faisabilité de l'initiation contrôlée et répétable de réponses neurales par FUS. De façon schématique, deux classes d'effets dits « online » et « offline », observés in vitro et in vivo se dégagent de la littérature. Ceux-ci interviennent à des échelles spatiales et temporelles clairement distinctes et les descriptions incomplètes des mécanismes sous-jacents ne permettent pas actuellement d'établir un lien entre ces deux échelles, ce qui complique l'évaluation des risques et opportunités thérapeutiques. Cette thèse s'inscrit dans une approche initiée au LabTAU par les chercheurs Dr W. Apoutou N'Djin et Dr Ivan M. Suarez-Castellanos en collaboration avec Pr Alexandre Carpentier, neurochirurgien à l'APHP, consistant à étudier l'effet de l'exposition à un pulse ultrasonore unique sur des structures neurales élémentaires avant de s'atteler à des modèles de niveaux croissants d'intégration et de complexité. Une approche de délivrance d'ultrasons focalisé transdurale (tdFUS) reposant sur un implant crânien est également proposée permettant de s'affranchir des contraintes associées aux techniques non-invasives, dites transcrâniennes (TUS), liées au passage des ultrasons au travers du crâne. En contraste avec la TUS, la tdFUS permet d'envisager l'usage de fréquences ultrasonore au-delà du mégahertz afin d'accroître les performances de focalisation et de favoriser les processus biophysiques prépondérants à ces fréquences. Ainsi,

un premier pan de cette thèse s'attache à démontrer la faisabilité de l'initiation de réponses temporellement causales et spatialement focales sur un modèle 2D in vitro de cellules neurales humaines. Une étude multi-fréquentielle valide ainsi le lien entre sélectivité spatiale et fréquences et met en lumière un régime de neurostimulation reposant sur la force de radiation acoustique et initiant des réponses calciques « focales » et « propagatives » sans compromettre la viabilité cellulaire. L'étude des caractéristiques spatiotemporelles des réponses couplée à la perturbation de l'environnement physique et biochimique des cellules stimulées a permis d'identifier la machinerie cellulaire et les processus de signalisation calciques et glutamatergiques mobilisés par des stimulations FUS de 400  $\mu$ s à 8 MHz. Sur cette base et afin d'apporter des éléments sur le lien entre effets online et offline, les implications sur le microenvironnement biochimique d'expositions à des FUS à 8 MHz ont été explorées in vivo par microdialyse et HPLC-LIFD en collaboration avec Dr Sandrine Parrot du Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon. Enfin, l'application au contexte de la neurostimulation d'une méthode novatrice de guidage de faisceau a été initiée dans le cadre d'une mobilité de thèse dans le laboratoire NeuroFUS situé à Calgary, Canada.