

# **Proposition de thèse**

## *Co-tutelle INMED-Institut Fresnel (Marseille)*

### Sujet :

Imagerie de l'activité neuronale de souris épileptiques en microscopie bi-photon à front d'onde optimisé

### Domaines de recherche :

**Optique** : microscopie non-linéaire, optique adaptative

**Neuroscience** : réseaux de neurones, épilepsie, neurones GABAergiques

### Résumé :

L'épilepsie est une pathologie cérébrale caractérisée par la synchronisation récurrente de l'activité neuronale, en particulier pendant les crises d'épilepsie. La participation et la contribution différentielle des différents types de neurones au cours de ces phénomènes de synchronisation épileptiques demeurent inconnues. L'étude de cette activité à l'échelle du réseau neuronal dans un cerveau épileptique chronique nécessite de travailler sur le cerveau intact chez l'animal éveillé. Elle peut s'effectuer sur des modèles chroniques d'épilepsie du Lobe Temporal chez la souris en imageant l'activité de l'hippocampe chez l'animal éveillé, une structure du cortex impliquée dans la mémoire, l'apprentissage et très souvent mise en cause dans les épilepsies du lobe temporal. Cette imagerie est réalisée à l'aide d'un microscope sous excitation à deux photons (bi-photon) qui cible une protéine fluorescente exprimée par les neurones dont l'intensité d'émission dépend de la concentration intracellulaire de calcium et donc indirectement de leur activité. Cette technique permet d'enregistrer l'activité de centaines de neurones simultanément. Elle est actuellement utilisée à l'INMED pour étudier la représentation de l'espace dans l'hippocampe de souris saines (cellules de lieu).

Une petite région de l'hippocampe est principalement mise en cause dans les épilepsies du lobe temporal : le gyrus denté (GD). Il est sa porte d'entrée et une zone de forts remaniements neuronaux associés à l'épileptogenèse décrits chez l'homme comme dans les modèles animaux. L'imagerie in vivo de cette sous-structure dépasse les performances des technologies actuelles car elle est située à environ 1mm de profondeur. En effet, la microscopie bi-photon est limitée à quelques centaines de micromètres de profondeur du fait de la diffusion et des aberrations induites sur le faisceau laser excitateur.

L'optique adaptative est une technologie qui peut être utilisée pour pré-compenser le front d'onde du laser illuminateur à condition d'avoir une mesure des aberrations induites par le milieu. En microscopie in vivo, cette mesure est délicate et il est nécessaire d'effectuer une mesure "indirecte" basée sur l'observation de la scène. Une démonstration prometteuse de mesure indirecte in vivo a déjà été publiée dans la littérature mais elle ne constitue qu'une première étape vers l'exploitation optimale de l'optique adaptative.

L'objectif de cette thèse est la mise en place d'un système d'optimisation du front d'onde sur un microscope bi-photon dédié à l'imagerie in vivo de l'hippocampe et plus particulièrement du GD. Elle se situe dans le cadre d'une collaboration entre l'équipe MOSAIC (Institut Fresnel/CNRS), spécialiste de bio-photonique [1,2], l'équipe HRA (DOTA/ONERA), expert en système d'optique adaptative [3,4] et l'équipe du Dr Cossart (INMED/INSERM), spécialisée dans l'étude en imagerie des réseaux neuronaux [5,6]. Un prototype de microscope sera construit et testé à l'Institut Fresnel puis le système sera validé expérimentalement par l'imagerie in vivo des activités de réseau aberrantes du GD dans un modèle d'épilepsie du lobe temporal chez le rongeur.

### Profil recherché :

Le candidat idéal aura une formation en math/physique avec des compétences en optique expérimentale (master d'optique, école d'ingénieur généraliste). Il devra être prêt à manipuler les animaux (souris) et suivra pour cela une formation en expérimentation animale.

Laboratoires :

**Institut de Neurobiologie de la Méditerranée (INMED)**, INSERM, Parc scientifique de Luminy, Marseille

<http://www.inmed.univ-mrs.fr/>

**Institut Fresnel**, CNRS, Campus universitaire de Saint-Jérôme, Marseille

<http://www.fresnel.fr/spip/>

**Département Optique Théorique et Appliquée ONERA**, Châtillon

<http://www.onera.fr/>

Financement :

Durée : 3 ans.

Début du contrat : Septembre 2013-Janvier 2014.

Salaire net : 1570€/mois.

Contacts :

Arnaud Malvache (INMED) : [arnaud.malvache@inserm.fr](mailto:arnaud.malvache@inserm.fr)

Sophie Brasselet (Institut Fresnel) : [sophie.brasselet@fresnel.fr](mailto:sophie.brasselet@fresnel.fr)

Jean-Marc Conan (ONERA) : [jean-marc.conan@onera.fr](mailto:jean-marc.conan@onera.fr)

Références :

[1] P. Bon, J. Savatier, M. Merlin, B. Wattellier, S. Monneret, Optical detection and measurement of living cell morphometric features with single-shot quantitative phase microscopy, **J. Biomed. Opt.** **2012**.

[2] S. Brasselet, P. Ferrand, A. Kress, X. Wang, H. Ranchon, A. Gasecka, Imaging Molecular Order in Cell Membranes by Polarization-Resolved Fluorescence Microscopy, *Fluorescent Methods to Study Biological Membranes*, **Proc. Springer-Verlag Berlin 2013**.

[3] J.-M. Conan and G. Rousset, Dossier Optique Adaptative Multi-Conjuguée pour les très grands télescopes, **Comptes Rendus Physique 2005**.

[4] T. Fusco, J.-M. Conan, G. Rousset, L. M. Mugnier, and V. Michau, Optimal wave-front reconstruction strategies for multiconjugate adaptive optics, **J. Opt. Soc. Am. A 2001**.

[5] S. Feldt, I. Soltesz, R. Cossart, Spatially clusters neuronal assemblies comprise the microstructure of synchrony in chronically epileptic networks, **PNAS 2013**.

[6] P. Bonifazi, M. Goldin, M.A. Picardo, I. Jorquera, A. Cattani, G. Bianconi, A. Represa, Y. Ben-Ari, R. Cossart, GABAergic hub neurons orchestrate synchrony in developing hippocampal networks, **Science 2009**.