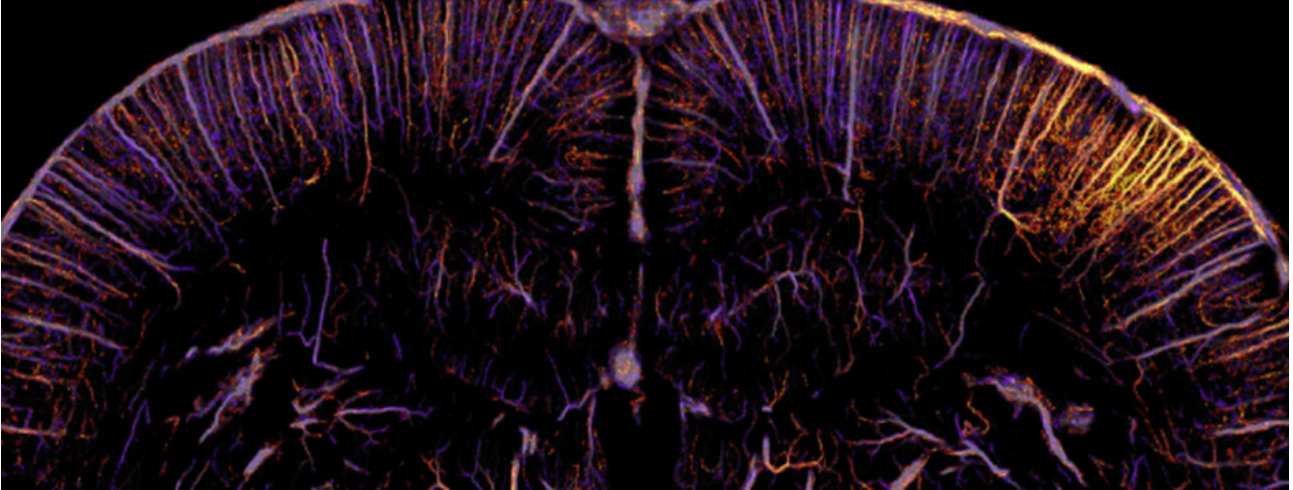


COMMUNIQUÉ DE PRESSE

Renaudin et al., *Nature Methods* 2022, - **EMBARGO Jusqu'au 04/08/22 - 17h00 (Paris)**

La microscopie ultrasonore fonctionnelle : sonder l'activité du cerveau complet à l'échelle microscopique

Les ultrasons transforment le domaine de la neuroimagerie, grâce aux avancées technologiques réalisées au cours de la dernière décennie par le laboratoire Physique pour la Médecine (Inserm, ESPCI Paris – PSL, CNRS). L'introduction, en 2009, de l'imagerie fonctionnelle ultrasonore (fUS) a doté les neuroscientifiques d'une technologie unique – portable, facile d'utilisation, et de coût raisonnable – pour visualiser l'activité cérébrale avec une grande sensibilité. En 2015, une autre méthode, appelée microscopie de localisation ultrasonore (ULM), a permis de produire des images inédites du réseau vasculaire cérébral, révélant des vaisseaux sanguins de quelques micromètres de diamètre. Aujourd'hui, en 2022, les équipes de recherche du laboratoire Physique pour la Médecine obtiennent des résultats encore plus spectaculaires en combinant les avantages des deux méthodes : la microscopie de localisation ultrasonore fonctionnelle (fULM) capture l'activité cérébrale à travers le cerveau entier à l'échelle microscopique. L'étude vient d'être publiée dans la revue *Nature Methods* (Renaudin et al., *Nature Methods* 2022). Elle ouvre des perspectives futures majeures en clinique pour le diagnostic des pathologies cérébro-vasculaires, telles que les accidents vasculaires cérébraux, l'ensemble des maladies des petits vaisseaux, les risques de rupture des anévrismes ou encore les altérations vasculaires présentes très précocement dans les maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer.

Les échographes – systèmes d'imagerie reposant sur l'utilisation d'ondes ultrasonores – permettent d'observer les organes à travers la peau, et leur usage est ainsi très répandu en imagerie diagnostique et suivi médical, notamment en obstétrique et en cardiologie. L'usage de l'échographie pour la neuroimagerie reste cependant limité à la détection de larges vaisseaux sanguins cérébraux (de plusieurs millimètres de diamètre). Se pencher sur des détails plus petits du réseau vasculaire cérébral représente pourtant un enjeu majeur en médecine, car de nombreuses maladies neurodégénératives (maladie d'Alzheimer, démence, etc.) sont maintenant connues pour être liées à des dysfonctions des petits vaisseaux sanguins cérébraux.

Couplage neuro-vasculaire : un dialogue entre les réseaux vasculaire et neuronal

Les activités vasculaire et neuronale sont étroitement liées dans le cerveau : les vaisseaux sanguins alimentent les neurones en oxygène et en nutriments, et sont ainsi essentiels à l'activité neuronale. Cette interaction fondamentale, appelée couplage neuro-vasculaire, est exploitée pour la neuroimagerie : la détection de variations de flux sanguins renseigne sur l'activation neuronale.

L'imagerie fonctionnelle ultrasonore (fUS) le fait avec une très grande sensibilité, autrement dit elle permet de détecter de très subtiles variations de volume sanguin cérébral. Et elle apporte les autres avantages inhérents à l'échographie, à savoir la capacité à imager de grands champs de vue couvrant l'entièreté du cerveau et à discerner des détails de quelques centaines de microns.

Pour détecter des vaisseaux sanguins plus petits, les chercheurs et chercheuses du laboratoire Physique pour la Médecine ont développé une technique appelée **microscopie de localisation ultrasonore (ULM)**, qui atteint une résolution spatiale bien meilleure que l'échographie classique. Imaginez une vue du ciel de Paris, sur laquelle vous essayez de discerner une route très étroite. La tâche peut s'avérer difficile. En revanche, si un vélo équipé d'une lampe circule sur cette route, vous apercevrez son halo et le centre du halo vous indiquera très précisément la position du vélo, révélant la position de la route étroite. La microscopie de localisation repose sur ce même principe : la position d'un objet ponctuel brillant peut être localisée très précisément en repérant le centre de son halo. Dans le cas de la méthode ULM, les objets « brillants » sont des bulles de gaz bio-compatibles de quelques microns de diamètre, injectées dans la circulation sanguine. En suivant ces bulles microscopiques voyageant dans la circulation sanguine, on peut localiser les vaisseaux sanguins avec une résolution microscopique, et ce à travers les larges champs de vue de l'imagerie ultrasonore. En accumulant les trajectoires de millions de microbulles, les scientifiques ont reconstruit des images uniques de l'anatomie de la microvasculature du cerveau entier de rongeurs d'abord, et de patients ensuite, comme démontré dans de précédentes études (Demené et al., *Science Translational Medicine* 2017; Demeulenaere et al., *eBioMedicine* 2022). Cependant, la technique ULM n'est pas assez rapide ni assez sensible pour capturer les variations dynamiques de flux sanguins liées à l'activité neuronale.

Sonder l'activité cérébrale à l'échelle microscopique de manière non invasive

Dans la présente étude, publiée dans *Nature Methods*, l'équipe de recherche a franchi cet obstacle et a poussé bien plus loin l'analyse des trajectoires de microbulles au sein du réseau vasculaire cérébral d'un rat. Elle a non seulement imagé la microvasculature cérébrale, mais elle a également détecté l'activation neuronale en calculant le nombre et la vitesse des microbulles traversant chaque vaisseau sanguin : lorsqu'une région du cerveau s'active, le volume sanguin augmente localement sous l'effet du couplage neuro-vasculaire, dilatant les vaisseaux sanguins et ouvrant le passage à de plus nombreuses bulles. En d'autres termes, il devient possible d'extraire des informations dynamiques des données ULM. Traquer les microbulles ne sert pas seulement à localiser les micro-vaisseaux, mais également à sonder l'activité fonctionnelle à l'échelle des micro-vaisseaux.

Tous ces développements technologiques donnent naissance à une nouvelle modalité d'imagerie à part entière :

la microscopie de localisation ultrasonore fonctionnelle (fULM), est une combinaison unique de trois avantages majeurs – la quantification non-invasive de l'activité cérébrale, à résolution microscopique, et à travers le cerveau entier – le tout intégré dans un échographe facile d'utilisation et à coût relativement bas.

La démonstration du concept fULM marque une avancée décisive en neuroimagerie, mais elle n'est qu'un premier pas vers un vaste domaine d'applications en neuroscience. Chacune des millions de microbulles imagées lors d'une acquisition fULM est porteuse de quantités d'informations physiologiques et biologiques qui restent à explorer. Les scientifiques vont maintenant s'atteler à exploiter, traiter et disséquer ces énormes quantités de données pour les relier aux mécanismes impliqués dans les maladies cérébro-vasculaires et neurodégénératives.

PUBLICATION ASSOCIÉE

N. Renaudin, C. Demené, A. Dizeux, N. Ialy-Radio, S. Pezet, M. Tanter. Functional Ultrasound Localization Microscopy reveals brain-wide neurovascular activity on a microscopic scale. *Nature Methods* 2022.

DOI: [10.1038/s41592-022-01549-5](https://doi.org/10.1038/s41592-022-01549-5)

<https://www.nature.com/articles/s41592-022-01549-5>

CONTACT

Auteur correspondant : Mickael Tanter, Directeur du laboratoire Physique pour la Médecine, mickael.tanter@espci.psl.eu

Chargée de communication : Thu-Mai Nguyen, thu-mai.nguyen@espci.psl.eu

SOUTIEN

L'équipe est soutenue par le Fonds AXA pour la Recherche, l'initiative de mécénat scientifique d'AXA soutenant la recherche académique transformative sur les grands risques mondiaux, dans le cadre de la chaire AXA sur les ultrasons biomédicaux.

Pour plus d'informations : www.axa-research.org