

Optique adaptative pour la microscopie *in vivo* – Thèse

Proposition de thèse / Thesis proposal

Date de la proposition : Novembre 2025

Direction de thèse / thesis supervision:

Direction : Pr. Caroline Kulcsár Email : caroline.kulcsar@institutoptique.fr
Co-direction : Dr. Pedro Mecê Email : pedro.mece@espci.fr

Nom des Laboratoires / laboratories names: Institut Langevin & Laboratoire Charles Fabry

Établissement / institution : ESPCI/CNRS/PSL Université & Université Paris Saclay/Institut d'Optique/CNRS
Code d'identification : UMR7587 & UMR 8501
WEB : <https://www.pariseyeimaging.com/> & <https://www.lcf.institutoptique.fr/optique-adaptative>

Adresse / address: 1 rue Jussieu, Paris & 2 av Augustin Fresnel, Palaiseau

Lieux de la thèse / thesis places: Institut Langevin, ESPCI – Laboratoire Charles Fabry, Institut d'Optique – LuMin, ENS Paris-Saclay – ISMO, Paris Saclay

La personne recrutée en thèse sera amenée à collaborer avec les autres partenaires du projet impliqués sur l'OA (LuMin, ISMO) et donc à travailler à l'Institut Langevin, au LCF, à l'ISMO ou à l'ENS Paris-Saclay selon les phases de développement de la thèse.

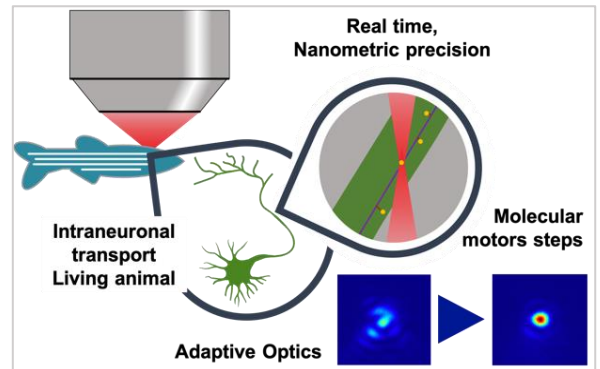
Financement de thèse : ANR BADASS (acquis) / The PhD is funded by the ANR BADASS (available)

Titre de la thèse / Thesis title: Optique adaptative multicadence et multi-analyse pour le transport intraneuronal en microscopie *in vivo*

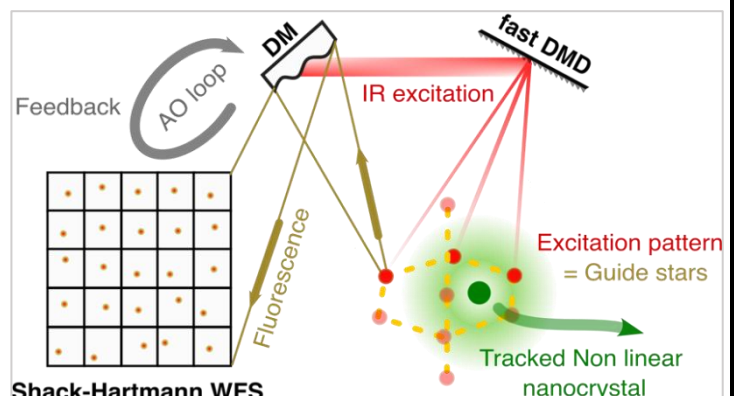
Multirate and multi-analysis adaptive optics for in vivo microscopy intraneuronal transport

Contexte / context

En utilisant des techniques de microscopie avancée, il est récemment devenu possible de suivre la dynamique de moteurs moléculaires dans les neurones sur des cultures de cellules déposées sur lamelles. Ces mesures, nécessitant des précisions nanométriques en temps réel sur des distances de plusieurs centaines de micromètres, n'ont jamais été réalisées dans un animal vivant. Grâce à l'optique adaptative (OA), on pourra observer les pas individuels des moteurs moléculaires *in vivo*, voir la figure ci-contre. Le projet ANR BADASS constitue ainsi une chaîne d'analyse unique (instrument et méthode d'analyse) qui permettra de caractériser les paramètres du transport intraneuronal à des échelles inédites, et qui seront testées et appliquées *in vivo* sur le modèle biomédical du poisson-zèbre (Zf) pour les maladies neurodégénératives.



L'Institut Langevin et le Laboratoire Charles Fabry sont chargés de la conception du système d'OA composé d'un miroir déformable, d'un analyseur de front d'onde de type Shack-Hartmann et d'un motif (*pattern*) de 9 étoiles guide, voir la figure ci-contre. Le principe consiste à corriger dans les directions des étoiles guide les plus proches du moteur moléculaire (nanocrystal). Les FEP (fonction d'étalement de point) correspondantes permettront alors une estimation plus précise de la position du moteur moléculaire par maximum de vraisemblance.



Le système d'OA / *The adaptive optics system*

Le motif avec 9 étoiles guide est réalisé grâce à un prisme sur lequel pointe un faisceau laser. Lorsque le moteur moléculaire s'approche des étoiles guide, celles-ci vont émettre un flux dont l'intensité sera fonction de leur distance au moteur moléculaire, donnant ainsi une information sur la position. Celui-ci se promène à l'intérieur du motif pendant un certain temps avant qu'il ne faille déplacer le motif, ce qui se fait à une cadence de 10 Hz environ.

Le principe de la correction par OA repose ici sur l'idée de mieux corriger les FEP des étoiles guide les plus proches du moteur moléculaire. Une preuve de concept avec un système d'OA simplifié à une seule étoile guide aura été réalisée en amont à l'ISMO. Le nouveau système utilisera les mesures de front d'onde associées à chacune des 9 étoiles guide. On peut alors tenter de corriger au mieux dans la direction des étoiles guide qui sont les plus proches du moteur moléculaire, car on connaît sa position estimée par maximum de vraisemblance. Le moteur moléculaire se déplaçant dans le tissu biologique, la correction de front d'onde doit se faire en s'adaptant à ce déplacement, et une cadence de l'ordre de 100 Hz paraît suffisante pour cette correction. **Le système d'OA sera dimensionné, conçu, simulé, intégré et testé durant la thèse.** Seul le miroir déformable a déjà été dimensionné, avec une grille de 8 x 8 actionneurs (52 actionneurs valides dans la pupille). La commande envoyée au miroir déformable doit en conséquence être calculée à une cadence de 100 Hz environ, en utilisant des mesures de front d'onde acquises à 10 Hz et en utilisant la mesure de position du moteur moléculaire.

Pour concevoir cette commande, on pourra s'inspirer des développements réalisés en OA grand champ en astronomie. Un filtre de Kalman est utilisé pour estimer ou prédire les aberrations en temps réel, en fusionnant des mesures provenant de différentes étoiles guide. La correction est alors prédite dans n'importe quelle direction du champ. Un tel régulateur est de type Linéaire Quadratique Gaussien (LQG). Se placer dans ce cadre nécessite de modéliser les aberrations sous la forme d'un modèle d'état dynamique stochastique sur la base duquel sera construit le filtre de Kalman. **Ce système d'OA doit permettre d'atteindre une précision de localisation inédite (de l'ordre de quelques nanomètres) sur une structure moléculaire en mouvement.**

Aller plus loin avec la co-conception / *A step further with co-design*

Comme expliqué précédemment, les FEP correspondant aux étoiles guide sont utilisées pour estimer la position par maximum de vraisemblance. Cependant, il est possible qu'une FEP parfaite (tâche d'Airy) ne conduise pas à la meilleure précision au sens de la variance d'erreur d'estimation, c'est-à-dire de la borne de Cramér-Rao. Une fonction de phase visant à obtenir la meilleure précision possible sera co-optimisée par l'équipe de Co-conception du LCF. Afin de tester son efficacité, cette phase pourrait être intégrée comme consigne dans le système d'OA. **Cette intégration constitue une autre originalité forte du projet.**

Les étapes détaillées de la thèse / *The thesis detailed steps*

- concevoir, simuler et intégrer le système d'OA (incluant la mise en place d'un calculateur temps-réel *open-source*)
- tester le système avec un correcteur simple de type intégrateur
- concevoir et simuler un régulateur de type LQG en tenant compte des mesures provenant des 9 étoiles guide et de la position du moteur moléculaire (connue en temps réel). La correction sera réalisée à une cadence rapide (typiquement 100 Hz), les mesures étant acquises à une cadence plus lente (~10 Hz).
- intégrer le régulateur LQG dans le calculateur temps-réel
- comparer les performances en termes de rapport de Strehl entre l'intégrateur et le régulateur LQG
- évaluer la performance en termes de rapport de Strehl sur les FEP corrigées et en termes de précision de localisation des moteurs moléculaires
- tenir compte dans la boucle d'OA d'une fonction de phase modifiant la forme des FEP corrigées. Cette fonction de phase aura été co-conçue par l'équipe Co-conception du LCF afin d'améliorer la précision de localisation.