

# 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](mailto:caroline.kulcsar@institutoptique.fr)  
Co-direction : Dr. Pedro Mécê Email : [pedro.mece@espci.fr](mailto: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)

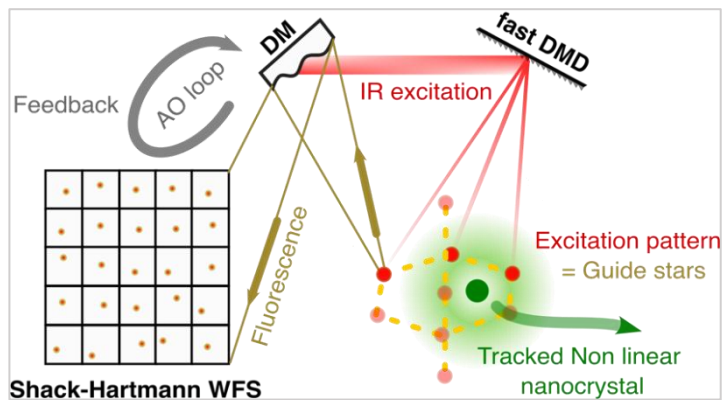
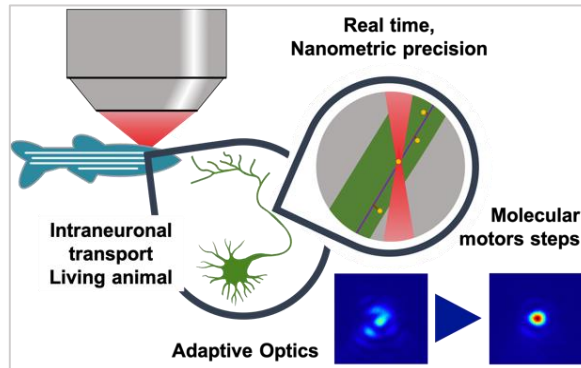
Titre de la thèse / Thesis title: Optique adaptative multicadence et multi-analyse pour le transport intraneuronal en microscopie *in vivo*

*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 avec une précision nanométrique le déplacement de moteurs moléculaires dans les neurones sur des cultures de cellules déposées sur lamelles. Dans un animal vivant, les mesures doivent être obtenues en temps réel sur des distances de plusieurs centaines de micromètres. Pour permettre une précision nanométrique *in vivo*, le projet ANR BADASS propose d'intégrer un système d'optique adaptative (OA) permettant de compenser les aberrations optiques variables qui dégradent la performance de la localisation. On pourra ainsi observer les pas individuels des moteurs moléculaires, voir la figure ci-contre. Le projet BADASS constituera **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.

La personne recrutée en thèse aura pour mission de concevoir et intégrer ce système d'OA original, de concevoir la loi de commande à haute performance pour ce système et de démontrer l'efficacité de la correction *in vivo*. Le système d'OA sera composé d'un miroir déformable et d'un analyseur de front d'onde grand champ de type Shack-Hartmann et d'un motif (*pattern*) de 7 étoiles guide dans le plan de focalisation, voir la figure ci-contre (les deux étoiles au-dessus et en-dessous du motif hexagonal ne seront pas utilisées). Le principe consiste à



corriger les aberrations des étoiles guide les plus proches du moteur moléculaire (nanocristal) pour estimer plus précisément la position du moteur moléculaire par maximum de vraisemblance.

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

Le motif avec 7 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 Raman dont l'intensité sera fonction de la distance les séparant du moteur moléculaire. La mesure de cette intensité permet d'estimer précisément la position du moteur en optimisant un critère du maximum de vraisemblance qui utilise l'hypothèse d'une fonction d'étalement de point (FEP) gaussienne.

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 pour qu'elles ressemblent le plus possible à des FEP gaussiennes et ainsi améliorer la précision de localisation du moteur. Le nouveau système utilisera les mesures de front d'onde associées à chacune des 7 étoiles guide fournies par un analyseur de Shack-Hartmann grand champ. Une position approximative du moteur moléculaire sera connue en temps réel, permettant d'adapter la correction vers les étoiles guide les plus proches. 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. **Ce système d'OA original 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).

Pour concevoir la commande qui pilotera le système d'OA, on pourra s'inspirer des développements réalisés en OA grand champ pour l'astronomie. Un filtre de Kalman est utilisé pour prédire les aberrations en temps réel, en fusionnant des mesures provenant de différentes étoiles guide. La correction peut alors être effectuée dans n'importe quelle direction du champ. Un régulateur Linéaire Quadratique Gaussien (LQG) peut réaliser ce type de correction. 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.**

Comme mentionné plus haut, 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 Co-conception du LCF. Afin de tester son efficacité, cette phase sera intégrée comme consigne dans le système d'OA. **Cette intégration d'une phase co-conçue 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 grand champ (incluant l'utilisation 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 7 étoiles guide et de la position temps-réel du moteur moléculaire. 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 entre la commande à action intégrale et le régulateur LQG
- évaluer la qualité des FEP corrigées et la précision de localisation des moteurs moléculaires
- tenir compte dans la boucle d'OA d'une fonction de phase modifiant la forme des FEP corrigées.