

# Stimulation ultrasonore transcrânienne : une avancée majeure pour la neuromodulation ciblée en psychiatrie et en neurologie

JEAN-FRANÇOIS AUBRY, MOHAMMED BASHAIWETH

*Institute Physics for Medicine Paris, Inserm U1273, ESPCI Paris, PSL University, CNRS UMR 8063, 75015 Paris, France*



La stimulation ultrasonore transcrânienne, ou TUS pour l'acronyme anglais, est une technique de neuromodulation non invasive qui permet de cibler avec une précision millimétrique les circuits cérébraux, y compris ceux situés en profondeur. Cette approche ouvre des perspectives thérapeutiques inédites pour des pathologies psychiatriques résistantes aux traitements conventionnels ou encore certains troubles neurologiques. Les études cliniques récentes montrent des résultats encourageants, mais soulignent également l'importance cruciale de corriger les aberrations induites par le crâne pour garantir une précision et une efficacité optimales. Cet article explore les fondements technologiques de la TUS et ses applications cliniques émergentes.

## **Les techniques de neurostimulation : état des lieux et limites**

Les pathologies résistantes aux médicaments, qu'il s'agisse de dépression sévère, d'épilepsie réfractaire ou de maladies neurodégénératives comme Parkinson, représentent un enjeu majeur de santé publique. Plusieurs techniques de neurostimulation ont été développées pour répondre à ces résistances médicamenteuses, mais chacune présente des limites spécifiques (Figure 1).

La stimulation cérébrale profonde (DBS) est la référence pour les troubles moteurs sévères comme le tremblement Parkinsonien ou le tremblement essentiel. Cette technique, qui consiste à implanter des électrodes

dans des noyaux cérébraux profonds, permet une modulation ciblée et ajustable des circuits neuronaux. Les résultats cliniques sont souvent spectaculaires, avec une amélioration durable des symptômes moteurs (1). Cependant, la DBS reste une intervention invasive, associée à des risques de complications chirurgicales certes rares, mais non négligeables comme des infections ou des hémorragies cérébrales. L'électroconvulsivothérapie (ECT), reste l'une des méthodes les plus efficaces pour les dépressions sévères, avec des taux de rémission pouvant atteindre 80 %. Cependant, ses effets secondaires cognitifs, notamment les troubles de la mémoire rétrograde, ainsi

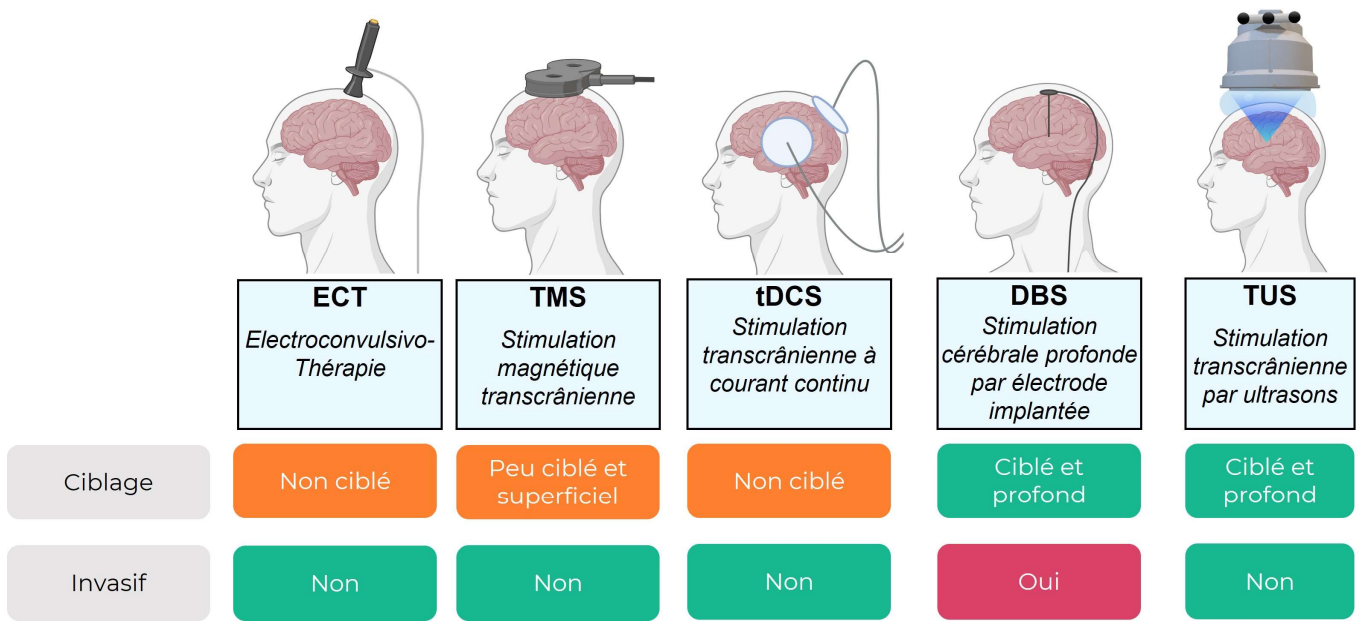


Figure 1: Les différentes techniques de neurostimulation (images réalisées avec Biorender)

que la nécessité d'une anesthésie générale à chaque séance, en limitant l'acceptabilité et l'usage répété. La stimulation magnétique transcrânienne répétitive (TMS), offre une alternative non invasive et mieux tolérée, mais comme la longueur d'ondes des impulsions électromagnétiques est supérieure aux dimensions de la tête humaine, cette technique reste intrinsèquement limitée aux cibles corticales et avec une résolution spatiale de quelques centimètres carrés (2). La stimulation transcrânienne à courant continu (tDCS), bien que simple à mettre en place et peu coûteuse, souffre également d'un manque de résolution et d'une pénétration superficielle, ne permettant pas d'atteindre les structures profondes impliquées dans de nombreuses pathologies (3).

Face à ces limites, la stimulation ultrasonore transcrânienne (TUS) émerge comme une alternative prometteuse. Cette technique combine en effet une précision de ciblage millimétrique, comparable à celle de la DBS, avec une approche non invasive et réversible. Les ondes ultrasonores peuvent être focalisées sur des structures cérébrales profondes avec une limite de résolution égale à la longueur d'onde, soit 1.5 mm à une fréquence typique de 1MHz, ouvrant ainsi la voie à des applications thérapeutiques inédites.

**La neurostimulation ultrasonore : principes et preuves précliniques**

Les travaux pionniers des frères Franck et William Fry dans les années 1950 ont démontré qu'une exposition focalisée d'ultrasons sur le noyau géniculé latéral

pouvait moduler transitoirement l'activité neuronale dans le cortex visuel primaire (4). Les preuves précliniques de l'efficacité thérapeutique de la TUS se sont accumulées au fil des années. Chez le rongeur, des protocoles de stimulation ultrasonore ont permis de réduire les comportements anxieux dans des modèles de stress chronique. Chez le primate non humain, des études ont démontré la possibilité de moduler sélectivement l'activité de régions cérébrales spécifiques, comme le cortex moteur ou l'amygdale (5), avec une précision comparable à celle obtenue par des méthodes invasives. Des décennies de recherche préclinique ont permis de mieux comprendre les mécanismes d'action de cette technologie. Les ultrasons agissent principalement par des effets mécaniques sur les membranes neuronales. Les ondes acoustiques induisent une déformation mécanique qui active des canaux ioniques mécanosensibles comme Piezo1 et Piezo2 (6). Cette activation déclenche alors des potentiels d'action. Malheureusement, le transfert chez l'homme de ces avancées précliniques a longtemps buté sur l'élément clef qui protège le cerveau humain des chocs mécaniques : le crâne.

**La stimulation ultrasonore transcrânienne : défis technologiques et solutions**

Le crâne humain réfléchit, réfracte et atténue profondément les ondes ultrasonores (7), principalement en raison du fait que la vitesse de propagation des ultrasons est deux fois plus importante dans l'os que dans les tissus mous. Selon les zones de

crânes traversées, les ultrasons sont plus ou moins accélérés, et les déphasages correspondants décalent le foyer acoustique par rapport à la cible visée. Des études ont montré que ce décalage pouvait atteindre jusqu'à 28 millimètres (8), ce qui est supérieur à la taille de nombreuses structures cérébrales d'intérêt thérapeutique. Cet effet est moindre chez les rongeurs et les primates non humain dont l'épaisseur de crâne est moindre (et en particulier inférieure à la longueur d'onde).

Pour surmonter ce défi chez l'homme, plusieurs stratégies de correction des aberrations crâniennes ont été développées. Elles reposent toutes sur la modélisation de la propagation des ultrasons à travers le crâne à partir d'images médicales : soit à partir de scanner tomodensitométrie, soit d'IRM à court temps d'écho qui permettent de remonter à une estimation de la densité osseuse. Ces modélisations permettent d'anticiper l'effet du crâne et de mettre en forme les ondes ultrasonores pour contrebalancer cet effet. Pour compenser l'accélération de l'onde par le crâne, plusieurs approches ont été proposées pour imposer des retards de phase appropriés. Historiquement, la première approche a consisté à fabriquer des réseaux de transducteurs composés de plusieurs centaines, voire milliers d'éléments, afin d'imposer des retards temporels sur chacun des éléments (9) (Figure 2, gauche). Ces réseaux de transducteurs offrent un contrôle fin du faisceau ultrasonore, mais leur complexité technique et leur coût en limitent encore l'accessibilité. Une alternative émergente repose sur l'utilisation de lentilles acoustiques personnalisées, fabriquées par impression 3D à partir des caractéristiques anatomiques individuelles du crâne du patient. Ces lentilles, placées devant un transducteur

mono-élément corrigent les distorsions de phase et permettent d'atteindre la même précision de ciblage que systèmes multi-éléments (10) (Figure 2, droite).

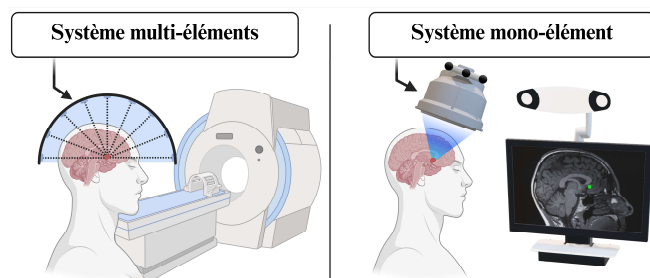
### Applications cliniques en psychiatrie : des résultats prometteurs

Les troubles psychiatriques, et en particulier les formes résistantes aux traitements médicamenteux, représentent un domaine d'application privilégié pour la TUS. Plusieurs essais cliniques ont ainsi évalué son efficacité dans la dépression sévère, les troubles anxieux et la schizophrénie, avec des résultats encourageants (8).

Dans le domaine de la dépression résistante, une étude publiée en 2025 a montré qu'une stimulation ciblant le cortex cingulaire sous-callosal permettait de réduire de 61% les scores de dépression évalués par l'échelle MADRS<sup>1</sup>, avec une rémission complète chez certains patients, après cinq jours de traitement, et à raison de 5 séances de TUS par jour (8). La durée de réduction des symptômes était de 15 jours. La limitation dans la durée était attendue puisqu'il s'agissait d'une première cure. Au fur et à mesure du développement de la technique, des séances de consolidation seront à envisagées, tout comme cela est actuellement le cas à la suite des traitements par ECT.

Pour les troubles anxieux, une étude pilote menée en 2023 a évalué l'effet d'une stimulation de l'amygdale droite chez vingt-cinq patients souffrant d'un trouble anxieux généralisé résistant, à raison d'une séance de 10 min de TUS par semaine pendant 8 semaines. Les résultats ont montré une diminution significative de 38% des scores d'anxiété, avec huit patients atteignant une rémission complète des symptômes à la fin du traitement, mais aucun suivi après traitement n'a été rapporté (8). Dans la schizophrénie, une approche similaire ciblant le cortex dorsolatéral préfrontal a permis d'améliorer les symptômes négatifs (8), souvent les plus difficiles à traiter avec les antipsychotiques classiques.

Ces résultats, bien que préliminaires, suggèrent que la TUS pourrait devenir une option thérapeutique majeure pour les patients ne répondant pas aux traitements conventionnels. Ils soulignent également l'importance de personnaliser les cibles de stimulation en fonction des profils symptomatiques individuels, une approche



**Figure 2 :** Les deux principales approches pour corriger les aberrations induites par le crâne. Gauche : système multi-éléments, généralement guidés par IRM. Droite : système mono-élément avec lentille acoustique, généralement guidés par neuronavigateur (images réalisées avec Biorender).

<sup>1</sup> *Evaluant la tristesse apparente, la tristesse décrite, la tension intérieure, le sommeil, l'appétit, la concentration, la lassitude, la capacité à ressentir, les pensées pessimistes et les idées de suicide.*

rendue possible par la précision millimétrique de cette technique.

### Applications dans les troubles neurologiques : vers une alternative à la DBS ?

Les troubles moteurs, et en particulier le tremblement essentiel et le tremblement parkinsonien, représentent un autre domaine d'intérêt pour la TUS. Trois essais cliniques publiés entre 2024 et 2025 ont spécifiquement étudié l'effet de la TUS sur le tremblement essentiel, une pathologie caractérisée par des tremblements involontaires des membres supérieurs, souvent résistante aux médicaments. Dans la première de ces études, neuf patients présentant un tremblement essentiel sévère ont reçu une session unique de stimulation ultrasonore dans le thalamus. Les résultats ont montré une réduction supérieure à 89 % de l'intensité du tremblement, avec un effet durable observé jusqu'à 30 minutes après la stimulation (11). D'autres études ont depuis reproduit ces résultats et de nouveaux essais cliniques cherchent maintenant à prolonger les effets dans le temps par des stimulations répétées, dans le but, à terme, de proposer une alternative à la DBS.

Dans le domaine de l'épilepsie pharmacorésistante, des résultats prometteurs ont été obtenus avec une réduction de 50 % de la fréquence des crises chez cinq patients sur six après 6 stimulations de l'hippocampe, à raison de 2 stimulations par semaine pendant 3 semaines. Ces effets étaient associés à des modifications du réseau du mode par défaut identifié sur les IRM fonctionnelle au repos avant et après traitement, suggérant que l'imagerie IRM fonctionnelle au repos pourrait fournir une signature de l'efficacité du traitement par TUS.

### Conclusion : la TUS, un nouvel outil pour une médecine de précision

La stimulation ultrasonore transcrânienne représente une avancée majeure dans le domaine de la neuromodulation thérapeutique. Ses caractéristiques uniques, à savoir une précision de ciblage millimétrique et une capacité à atteindre des structures cérébrales profondes de manière non invasive en font un outil particulièrement adapté aux défis posés par les troubles psychiatriques et neurologiques résistants. Les résultats cliniques obtenus jusqu'à présent, bien que préliminaires, sont extrêmement encourageants, notamment dans le tremblement essentiel et la dépression.

Cependant, plusieurs défis doivent encore être relevés pour permettre une adoption large de cette technologie en émergence. Le premier concerne la standardisation des protocoles de stimulation. Un consortium international ITRUSST (International Transcranial Ultrasonic Stimulation Safety and Standards) a récemment publié des consensus sur la standardisation des paramètres acoustiques et sur la sécurité biophysique de la TUS pour harmoniser les pratiques, faciliter les comparaisons entre études, et fixer des limites de sécurité.

Le second défi majeur réside dans la généralisation des techniques de correction des aberrations crâniennes, qui doivent assurer la précision du ciblage tout en gardant une grande facilité d'utilisation. Enfin, des essais cliniques multicentriques, randomisés et contrôlés par placebo, en double aveugle, seront nécessaires pour confirmer l'efficacité de la TUS dans différentes indications. Plusieurs de ces essais sont actuellement en cours, notamment dans la dépression résistante, et leurs résultats devraient fournir des données plus robustes sur le rapport bénéfice-risque de cette approche.

jean-francois.aubry@espci.fr  
 mohammed.bashaiweth@espci.fr

### Références

- (1) Lozano AM, Lipsman N, Bergman H, Brown P, Chabardes S, Chang JW, et al. Deep brain stimulation: current challenges and future directions. *Nat Rev Neurol* 2019;15:148–60. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0128-2>.
- (2) Heller L, van Hulsteyn DB. Brain stimulation using electromagnetic sources: theoretical aspects. *Biophys J* 1992;63:129–38. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(92\)81587-4](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(92)81587-4).
- (3) Brunoni AR, Nitsche MA, Bolognini N, Bikson M, Wagner T, Merabet L, et al. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): Challenges and future directions. *Brain Stimulat* 2012;5:175–95. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.03.002>.
- (4) Fry FJ, Ades HW, Fry WJ. Production of Reversible Changes in the Central Nervous System by Ultrasound. *Science* 1958;127:83–4. <https://doi.org/10.1126/science.127.3289.83>.
- (5) Folloni D, Verhagen L, Mars RB, Fouragnan E, Constans C, Aubry J-F, et al. Manipulation of Subcortical and Deep Cortical Activity in the Primate Brain Using Transcranial Focused Ultrasound Stimulation. *Neuron* 2019;101:1109–1116.e5. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.01.019>.
- (6) Qiu Z, Guo J, Kala S, Zhu J, Xian Q, Qiu W, et al. The Mechanosensitive Ion Channel Piezo1 Significantly Mediates In Vitro Ultrasonic Stimulation of Neurons. *iScience* 2019;21:448–57. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2019.10.037>.
- (7) Fry FJ, Barger JE. Acoustical properties of the human skull. *J Acoust Soc Am* 1978;63:1576–90. <https://doi.org/10.1121/1.381852>.

(8) Attali D, Daniel M, Plaze M, Aubry J-F. Strengths and weaknesses of transcranial ultrasound stimulation and its promise in psychiatry: an overview of the technology and a systematic review of the clinical applications. *Int J Hyperthermia* 2025;42:2539986. <https://doi.org/10.1080/02656736.2025.2539986>.

(9) Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG, Ghanouni P, Kim YG, Lee W, et al. A Randomized Trial of Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor. *N Engl J Med* 2016;375:730–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1600159>.

(10) Maimbourg G, Houdouin A, Deffieux T, Tanter M, Aubry J-F. 3D-printed adaptive acoustic lens as a disruptive technology for transcranial ultrasound therapy using single-element transducers. *Phys Med Biol* 2018;63:025026. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aaa037>.

(11) Bancel T, Béranger B, Daniel M, Didier M, Santin M, Rachmilevitch I, et al. Sustained reduction of essential tremor with low-power non-thermal transcranial focused ultrasound stimulations in humans. *Brain Stimulat* 2024;17:636–47. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2024.05.003>.