



**HAL**  
open science

## L'Automatique au service des neurosciences

Romain Postoyan, Antoine Chaillet

► **To cite this version:**

Romain Postoyan, Antoine Chaillet. L'Automatique au service des neurosciences. La Recherche, 2020. hal-02862887

**HAL Id: hal-02862887**

**<https://centralesupelec.hal.science/hal-02862887>**

Submitted on 19 Jan 2021

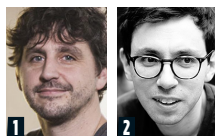
**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# L'automatique au service des neurosciences

**Romain Postoyan**, Centre de recherche en automatique de Nancy, université de Lorraine  
**Antoine Chaillet**, laboratoire des signaux et systèmes, CentraleSupélec

*L'automatique – la science des systèmes dynamiques – pourrait bientôt profiter à un champ d'application inédit: les neurosciences. Son objectif? Améliorer l'analyse et le contrôle des oscillations cérébrales dans le but de mieux comprendre et de mieux traiter certaines pathologies comme l'épilepsie ou la maladie de Parkinson.*



## AUTOMATICIENS

Antoine Chaillet (1) et Romain Postoyan (2) mènent des recherches à la croisée de la théorie du contrôle et des neurosciences.



quel point commun y a-t-il entre un four et un avion? En apparence, aucun. Pourtant, aussi différents soient-ils, ces deux objets partagent un fonctionnement semblable. L'un comme l'autre, ils sont munis d'un système de régulation (thermostat, pilote automatique) fondé sur la même science: l'automatique, aussi appelée « théorie du contrôle ». Au carrefour de l'ingénierie et des mathématiques, cette dernière consiste à modéliser des systèmes dynamiques (avion, voiture, four...), à estimer des paramètres ou des variables qui ne sont pas directe-

## Contexte

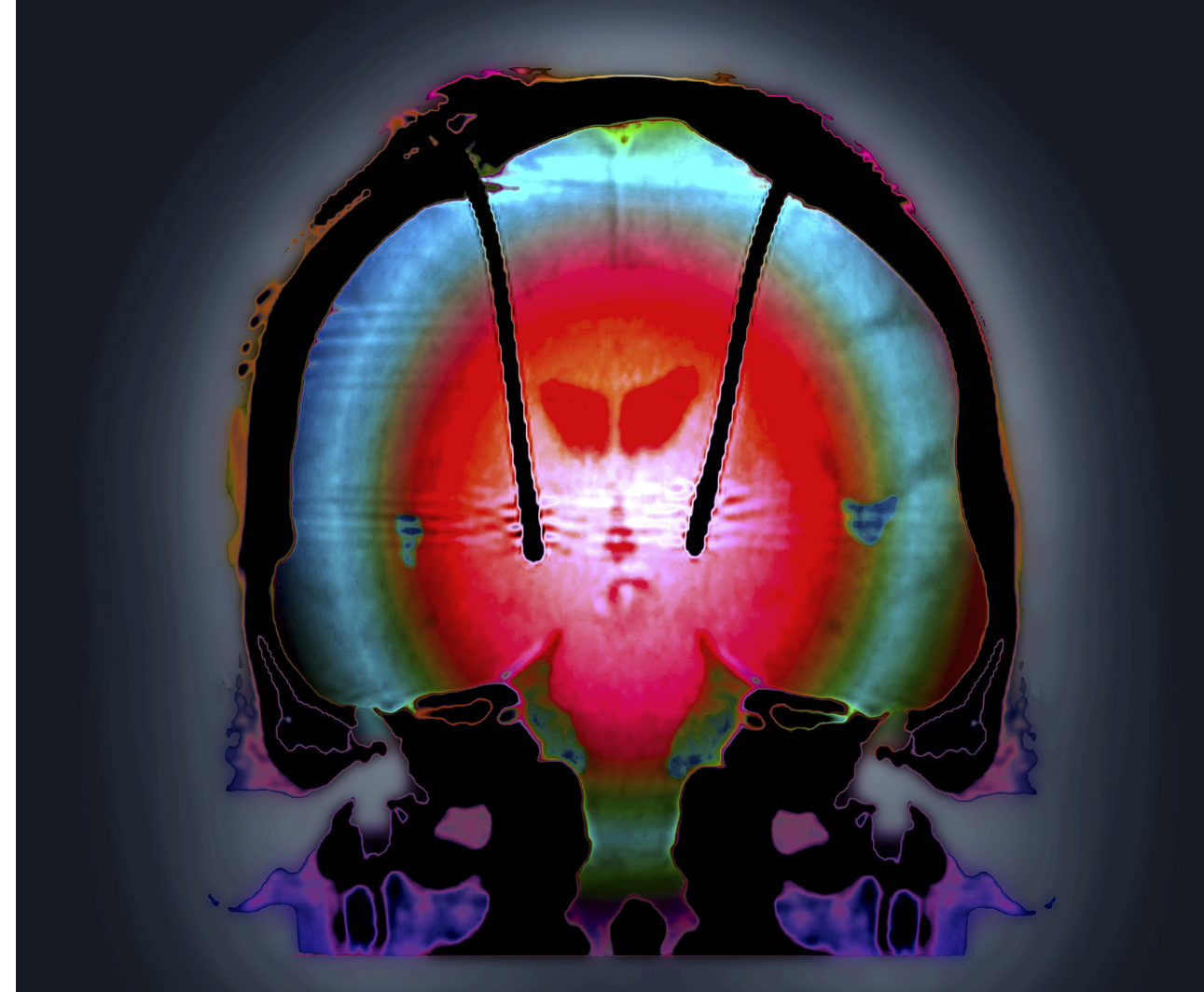
L'automatique est la science du contrôle des systèmes dynamiques. Ses champs d'application traditionnels vont de l'aéronautique au génie des procédés en passant par la robotique. L'essor des techniques de stimulation et de mesure de l'activité cérébrale fait place à un nouveau défi: les neurosciences.

ment accessibles aux mesures des capteurs, à analyser mathématiquement le comportement des systèmes et à mettre au point des « lois de commande » pour leur imposer le comportement souhaité.

Afin de contrôler et maintenir sa température interne constante, le thermostat d'un four utilise ainsi le même procédé que le pilote automatique d'un avion de ligne ou le régulateur de vitesse d'une voiture. Dans le langage des automaticiens, ce procédé est appelé « commande en boucle fermée ». Une façon simple d'illustrer ce principe est de prendre le cas du régulateur de vitesse. Lorsqu'un conducteur active le Cruise Control de sa voiture, il indique une vitesse désirée

(la consigne), puis il retire son pied de l'accélérateur. Le régulateur prend alors le contrôle du moteur. À chaque instant, des capteurs mesurent la vitesse du véhicule. Cette vitesse évaluée est ensuite envoyée à un ordinateur de bord qui la compare à celle souhaitée. En se fondant sur un modèle mathématique qui décrit la dynamique de la voiture, l'ordinateur calcule le signal de commande qui doit être transmis à l'actionneur (le moteur) pour que l'automobile respecte la consigne. Quels que soient l'état de la route, sa pente ou les conditions météorologiques, la voiture conserve ainsi une vitesse constante.

De nombreuses innovations technologiques dans le domaine des transports, de l'aérospatial, de la robotique, de l'énergie ou du génie des procédés utilisent ce principe de commande en boucle fermée, qui constitue la base de la théorie du contrôle. Or, nous en sommes convaincus, cette dernière pourrait profiter à un champ encore



▲ Sur ce scanner, le cerveau d'un patient atteint de la maladie de Parkinson et dont les zones profondes sont stimulées électriquement.

peu exploré par les automaticiens: les neurosciences. La théorie du contrôle serait ainsi à même de donner lieu au développement de traitements thérapeutiques intelligents contre certaines pathologies neurologiques telles que la maladie de Parkinson ou l'épilepsie. Elle pourrait également ouvrir la voie à de nouveaux moyens de diagnostic et contribuer à améliorer notre compréhension du cerveau. Si nous utilisons le conditionnel ici, c'est parce que le chantier est immense.

De fait, ces perspectives soulèvent de nombreuses questions fondamentales. En particulier, les théories et les outils mathématiques mis au point jusqu'à présent par les automaticiens s'appliquent traditionnellement à des objets façonnés par la main de l'homme et ne sont pas applicables tels quels sur des « objets » aussi complexes que le cer-

veau. Il faut donc les adapter. Avec 100 milliards de neurones, chacun connecté à 20000 autres neurones, le cerveau constitue un système complexe, de grande dimension, à la dynamique non linéaire. D'où de nombreux problèmes mathématiques. En outre, la mesure de l'activité cérébrale est souvent imprécise et entachée de fortes incertitudes et de variabilité. Toutes ces contraintes demandent donc d'inventer une nouvelle théorie du contrôle sur mesure, adaptée aux besoins spécifiques des neurosciences.

Prenons le cas de la maladie de Parkinson. Après la maladie d'Alzheimer, c'est l'affection neurodégénérative la plus répandue. Elle conduit à des symptômes moteurs: lenteur des mouvements, tremblements et rigidité. Cette pathologie résulte de la mort progressive des neurones de la substance noire,

dont la fonction première est la libération d'un neurotransmetteur appelé « dopamine ». Le premier traitement proposé aux patients consiste à prendre un médicament pour combler artificiellement ce

## L'efficacité des médicaments pour traiter la maladie de Parkinson diminue avec le temps

manque de dopamine. Néanmoins, son efficacité tend à diminuer dans le temps, et certains patients deviennent pharmacorésistants. Un traitement alternatif consiste à stimuler électriquement des zones profondes du cerveau (noyau sous-thalamique et ~~globus pallidus~~) au moyen d'électrodes alimentées par un pacemaker. Même si ●●●

●●● son mécanisme d'action reste débattu, cette technique dite « de stimulation cérébrale profonde » est très efficace et réduit considérablement les symptômes de la maladie. Mise au point dans les années 1990 par l'équipe d'Alim-Louis Benabid, neurochirurgien à Grenoble, elle est désormais proposée dans de nombreux centres de neurochirurgie en France et dans le monde, et concerne environ 10 % des patients atteints de la maladie de Parkinson. Toutefois, le système de stimulation électrique actuellement proposé aux patients est en boucle ouverte, c'est-à-dire que le signal de stimulation est indépendant de l'activité cérébrale : les électrodes délivrent en permanence un signal d'amplitude et de fréquence constantes (environ 3 V à 130 Hz).

### Stratégies de stimulation

Là est tout le potentiel de l'automatique ! Elle pourrait contribuer à mieux comprendre le principe d'action de la stimulation grâce à ses outils d'analyse ; et à développer des stratégies de stimulation en boucle fermée, plus performantes et qui s'adaptent en temps réel à l'activité cérébrale de chaque patient. Ces stratégies seraient plus respectueuses des spécificités de chaque malade, moins énergivores, et moins invasives – dans la mesure où on réduirait considérablement la quantité d'électricité injectée dans le cerveau.

Comment y parvenir ? Plusieurs techniques de stimulation fondées sur la mesure de l'activité cérébrale ont déjà été proposées (1). Néanmoins, les seules validées expérimentalement à ce jour sont celles qui mettent en jeu un signal prédéfini, délivré à chaque fois que les capteurs détectent une activité pathologique. Même si cette approche permet de diviser par deux le courant total délivré au cer-

## MODÉLISER LE CERVEAU

La discipline des neurosciences computationnelles est née à la fin des années 1980. Son but est de construire des modèles mathématiques du fonctionnement neuronal et de simuler numériquement la dynamique des réseaux neuronaux. Avant que cette discipline émerge officiellement, des neuroscientifiques pionniers ont proposé des modèles encore utilisés de nos jours. Le Français Louis Lapicque a ainsi introduit, en 1907, le modèle « intègre-et-tire », qui décrit la dynamique des neurones au moyen d'équations différentielles non linéaires. En 1952, les physiologistes Alan Hodgkin et Andrew Huxley

créent un modèle décrivant la formation et la propagation des potentiels d'action au sein des neurones. Plus tard, en 1959, David Hubel et Torsten Wiesel proposent une modélisation du cortex visuel. De nombreux autres modèles suivront et s'étofferont avec le temps. La construction de supercalculateurs a ainsi donné lieu à d'ambitieux projets, comme le Human Brain Project, qui vise à simuler le fonctionnement du cerveau humain. Ces modèles servent de base aux automaticiens, qui doivent néanmoins les adapter en fonction de leurs propres contraintes et des applications visées.

veau (2), nous sommes encore loin d'un fonctionnement en boucle fermée à proprement parler puisque le signal de stimulation lui-même reste indépendant des mesures.

Pour améliorer l'état de l'art, une approche particulièrement prometteuse consiste à contrôler certaines oscillations cérébrales spécifiques (notamment les ondes bêta, dans la gamme 13-30 Hz), dont l'intensité et la durée sont fortement liées aux symptômes moteurs de la maladie de Parkinson. D'après les neuroscientifiques, ces oscillations pathologiques pourraient résulter d'un dérèglement du couplage synaptique (\*) entre les neurones du noyau sous-thalamique et ceux

(\*) **Le couplage synaptique** reflète le degré de connexion et d'influence entre deux neurones connectés par une synapse.

(\*) **Une loi de commande adaptative** ajuste ses paramètres automatiquement en fonction de ceux du système, contrairement à une loi de commande dite « robuste ».



▲ Dans le cockpit d'un avion, l'automatique est omniprésente.

du *globus pallidus*. Une stratégie consisterait donc à atténuer ces oscillations pathologiques au moyen d'une stimulation qui n'affecterait pas l'activité oscillatoire dans d'autres bandes fréquentielles (non pathologiques).

Historiquement, le contrôle des phénomènes oscillatoires est un thème central de l'automatique. Mais les défis posés par les oscillations cérébrales sont inédits. En effet, les modèles mathématiques (issus des neurosciences computationnelles) employés pour modéliser l'activité oscillatoire du cerveau sont très imprécis et varient fortement d'un individu à l'autre. Ce dernier point implique que même si nous arrivions à modéliser précisément l'activité électrophysiologique d'une population de neurones pour un patient donné, ce modèle ne serait plus valide pour une population neuronale différente ou chez un autre patient. À cette grande variabilité s'ajoute une autre difficulté : dans le cerveau, les fonctions cognitives, comme l'attention ou la mémoire, sont sous-tendues par plusieurs réseaux cérébraux, distants les uns des autres, qui interagissent. Cette interaction se traduit par une influence dynamique

entre des oscillations cérébrales de différentes fréquences. Il s'agit là de problématiques spécifiques aux neurosciences qu'on ne retrouve habituellement pas dans les domaines d'application « classiques » de l'automatique.

### Optogénétique

Avec Stéphane Palfi et Suhan Senova, neurochirurgiens à l'hôpital Henri-Mondor de Créteil, nous tentons de répondre à ces problématiques. Pour mieux comprendre les mécanismes impliqués dans la production de ces oscillations pathologiques et dans l'action thérapeutique de la stimulation cérébrale profonde, l'optogénétique pourrait être d'une grande aide. Cette technique de stimulation consiste à rendre des neurones sensibles à la lumière pour ensuite « commander » leur activité électrique au moyen d'impulsions lumineuses. Grâce à l'optogénétique, on peut ainsi découpler le signal d'activité cérébrale (électrique) du signal de stimulation (lumineux). Dit autrement, la mesure de l'activité neuronale n'est pas brouillée par la stimulation, puisque cette dernière n'est pas de nature électrique. Par ailleurs, l'optogénétique donne lieu à une stimulation bien plus ciblée et mieux maîtrisée que la stimulation électrique. Elle est donc particulièrement adaptée à des développements en boucle fermée, qui demandent de mesurer avec précision et à chaque instant l'état du système pour mieux agir dessus. Bien qu'inutilisable chez l'homme pour le moment, cette approche est prometteuse. Nous l'avons testée avec succès sur un modèle mathématique issu des neurosciences computationnelles. Dans ce modèle, nous avons supposé que les oscillations provenaient d'un trop fort couplage entre l'activité neuronale du noyau sous-thalamique et

du *globus pallidus* – hypothèse privilégiée par les neuroscientifiques. Nous avons montré que si l'on stimule le noyau sous-thalamique avec un courant d'intensité proportionnelle à l'activité neuronale moyenne mesurée dans cette même structure avant la stimulation, les oscillations pathologiques seraient alors fortement atténuées. L'intérêt de ce travail réside dans le fait qu'il se fonde sur une connaissance purement qualitative des populations neuronales impliquées et non sur une valeur précise des paramètres qui les définissent (souvent imprécis, fluctuants ou simplement inaccessibles aux mesures). Nos travaux théoriques les plus récents, menés avec Mario Sigalotti, mathématicien à Inria Paris, Alain Destexhe, chercheur en neurosciences computationnelles à Gif-sur-Yvette, et Jakub Orłowski, automaticien à Centrale-Supélec, indiquent qu'une stratégie de stimulation plus subtile, fondée sur ce qu'on appelle la « loi de commande adaptative » (\*), permet en

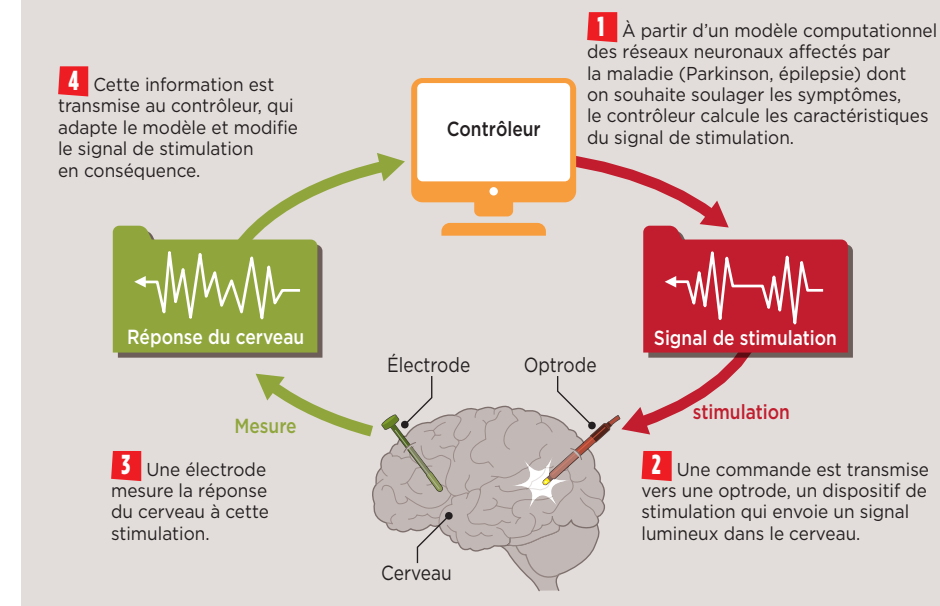
10 %

DES PATIENTS ATTEINTS DE LA MALADIE DE PARKINSON sont traités par stimulation cérébrale profonde.

outre d'atténuer les oscillations dans une bande de fréquence spécifique (les oscillations pathologiques) tout en préservant l'activité dans d'autres bandes fréquentielles. Ces résultats théoriques encourageants nécessitent maintenant une validation expérimentale (3, 4).

Outre l'amélioration des symptômes de Parkinson, un autre volet prometteur concerne l'épilepsie, en particulier les épilepsies dites « partielles » ou « focales », qui se limitent à des régions spécifiques du cerveau (a contrario de celles dites « généralisées », qui impliquent les deux hémisphères simultanément). L'épilepsie se caractérise par une sursynchronisation de l'activité neuronale. En fonction de la zone touchée, cette affection neurologique peut se manifester sous des formes variées, comme des pertes de conscience, des contractions musculaires involontaires voire des hallucinations. Des traitements pharmacologiques sont disponibles. Néanmoins, ●●●

### Fig. 1 L'optogénétique en boucle fermée



●●● nombre de malades sont pharmacorésistants. Dans ce cas, la seule possibilité est l'ablation de la région malade, avec un risque important d'effets secondaires. Il est par conséquent primordial d'élaborer de nouvelles thérapies.

### Prévention des crises

Pour l'épilepsie aussi, la stimulation cérébrale et l'automatique ont un rôle à jouer. L'idée est de prévenir le développement d'une crise en soumettant le foyer épileptogène à une stimulation électrique ou à un signal lumineux via l'optogénétique, selon une boucle fermée. Parce que les crises d'épilepsie sont des phénomènes sporadiques, il n'est pas nécessaire de stimuler le cerveau en permanence mais seulement lorsque survient une crise. Il est donc essentiel de prédire ou, formulé autrement, de détecter les crises suffisamment en amont pour réagir à temps. Cette problématique a son propre intérêt, indépendamment de toute stratégie de stimulation. En effet, si nous pouvions détecter l'émergence d'une crise dès ses prémices, nous serions alors en mesure de concevoir des dispositifs

**13-30  
Hz**

**C'EST LA GAMME DE FRÉQUENCE pour laquelle les ondes cérébrales de type bêta sont pathologiques, c'est-à-dire associées aux symptômes de la maladie de Parkinson.**

mobiles, d'alerter les patients avant une crise. Le quotidien de ces derniers s'en verrait grandement amélioré car ils pourraient alors prendre les mesures nécessaires pour se protéger en cas d'alerte.

Depuis plusieurs décennies, la détection des crises d'épilepsie est l'objet de travaux de recherche. Un courant dominant consiste à extraire des marqueurs au sein de signaux électroencéphalographiques (EEG), puis de les détecter via des algorithmes issus du traitement du signal. Au Centre de recherche en automatique de Nancy (Cran), nous étudions de nouvelles approches complémentaires de ces avancées. Avec l'équipe du neurologue Louis Maillard et en collaboration avec Alessio Franci, neuroscientifique et automaticien à l'Université nationale autonome du Mexique, et Dragan Netic, automaticien à l'université de Melbourne, nos travaux consistent à coupler des enregistrements EEG avec un modèle mathématique décrivant les régions corticales mises en jeu. Le raisonnement est le suivant: les signaux EEG sont le fruit de mécanismes structurés. En exploitant notre connaissance de ces derniers au travers d'un modèle mathématique, nous aurons de meilleures chances de détecter les crises dès les premiers signes. Il s'agit là d'un problème classique de l'automatique: l'estimation des systèmes dynamiques.

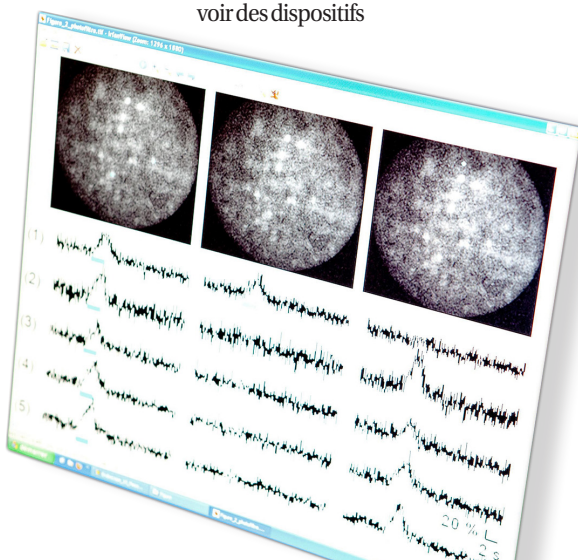
Traditionnellement, l'objectif est d'estimer précisément les paramètres du modèle afin de reproduire fidèlement les données mesurées. En neurosciences, cette quête semble vaine. En effet, comme pour la maladie de Parkinson, les modèles sont trop incertains et sont sujets à une forte variabilité d'une région corticale à l'autre ainsi que d'un patient à l'autre, ce qui rend difficile toute estimation quantitative. Pour pallier cette difficulté, nous avons

développé une méthode qualitative qui permet d'estimer à quel point une population de neurones est près de basculer vers une crise. Et cela, sans connaître la valeur du seuil au-delà duquel un tel basculement peut avoir lieu. Nous pouvons ainsi déterminer en temps réel si une population de neurones est à même d'engendrer un épisode épileptique sans avoir à ajuster précisément le modèle aux données recueillies par EEG. Cette étude théorique a été validée avec succès en simulations numériques sur plusieurs modèles issus des neuro-

### Au contact des neurosciences, c'est le début d'une nouvelle ère pour l'automatique

sciences computationnelles (5). Nous travaillons actuellement à la phase d'essai sur des données cliniques. Nous pourrions alors exploiter cette connaissance pour alerter le patient et à plus long terme pour stopper la crise à l'aide d'une stimulation adaptée. Ce n'est que le début, mais une nouvelle ère s'ouvre pour l'automatique au contact des neurosciences. Il s'agit d'une occasion unique pour ces deux domaines de s'enrichir mutuellement. Le chemin est encore long et de nombreux verrous méthodologiques et technologiques restent à lever. Cela devra passer par une étroite collaboration entre neuroscientifiques, neurologues, automaticiens et spécialistes du traitement du signal. ■

- (1) R. Carron et al., *Frontiers in Systems Neuroscience*, 7, 112, 2013.
- (2) S. Little et al., *Ann. Neurol.*, 74, 449, 2013.
- (3) A. Chaillet et al., *Automatica*, 83, 262, 2017.
- (4) J. Orłowski et al., *IEEE Conf. on Decision and Control*, 2018.
- (5) Y. Tang et al., arXiv, [arXiv, archiv.org abs/1611.05820v2](https://arxiv.org/abs/1611.05820v2), 2017.



▲ L'optogénétique permet d'observer et de contrôler en temps réel l'activité de populations neuronales.