



Sujet de thèse :

Neurostimulation en boucle fermée basée sur un modèle avec application à la schizophrénie

Établissement de rattachement :

Laboratoire ICube (laboratoire des sciences de l'ingénieur, de l'informatique et de l'imagerie) de l'Université de Strasbourg qui est un centre de recherche de premier plan en informatique, avec plus de 300 chercheurs permanents. Fédéré par l'imagerie, ICube a comme champs d'application privilégiés l'ingénierie pour la santé, l'environnement et le développement durable.

Unité d'accueil :

Le doctorat aura lieu dans l'équipe de recherche MLMS (Machine Learning, Modeling & Simulation, 2021-) située sur le site du nouvel hôpital civil, à 10 minutes à pied du centre ville de Strasbourg, classé au patrimoine mondial de l'UNESCO.

Source de financement

Thèse ministérielle

Date de démarrage :

Octobre 2021

Directeur de thèse :

Axel HUTT (Directeur de recherche Inria, Strasbourg, axel.hutt@inria.fr), co-directeur : Michel Duprez (Chargé de recherche Inria, Strasbourg, michel.duprez@inria.fr)

Motivation :

Le nombre de cas de troubles mentaux (TMs) continue de croître avec des impacts significatifs sur la santé et des conséquences majeures sur les droits sociaux et humains et l'économie dans tous les pays du monde. En général, les TMs sont caractérisés par une combinaison de pensées, d'émotions, de perceptions et de comportements anormaux et de relations inappropriées avec les autres. Des exemples de TMs sont la dépression, la démence et la schizophrénie, y compris la psychose qui est un état mental anormal. Le projet proposé cible la psychose et ses implications électro-neurophysiologiques.

Aujourd'hui, il existe des stratégies de prévention et des traitements efficaces des TMs. Les traitements typiques sont la psychothérapie et les médicaments qui atténuent les symptômes du trouble chez un certain nombre de patients. Cependant, un pourcentage non négligeable de patients répond mal ou pas du tout à ces traitements. Dans de tels cas, il s'est avéré que la neurostimulation transcrânienne (NT) améliore les conditions de santé des patients [1].

Il existe plusieurs variantes de NTS [2]. La stimulation transcrânienne par courant direct (transcranial Direct Current Stimulation (tDCS)) est une technique largement administrée et efficace dans le traitement de la schizophrénie [3]. Dans le tDCS, un courant électrique constant est appliqué sur le cuir chevelu du patient entre deux électrodes. Ce courant modifie le niveau d'excitation neuronale dans la partie supérieure du cerveau du patient près du cuir chevelu. Les

implémentations expérimentales typiques actuelles de tDCS [4] appliquent une configuration en boucle, dans laquelle le protocole de stimulation (combinaison de l'emplacement spatial des électrodes, amplitude du courant, séquence de stimulation et durée) est prédéfini et fixé au cours d'une session de traitement. Ce type de protocole de stimulation tDCS est empirique et faiblement adapté à l'activité électrophysiologique du patient et, par conséquent, indépendant de l'état mental du patient. Cette faible adaptation résulte de l'absence de modèle d'activité cérébrale spécifique au patient sous traitement.

Objectives :

Le projet proposé vise à mettre en place un protocole de stimulation qui soit patient-spécifique en tenant compte de l'état mental du patient. À cette fin, le projet consistera à développer une stratégie de stimulation en boucle fermée (SBF), dans laquelle le courant administré est estimé de manière adaptative sur la base de l'activité cérébrale observée. Cette stimulation adaptative permet d'apprendre un protocole de stimulation spécifique à chaque patient en appliquant des techniques d'apprentissage automatique. De plus, une SBF adaptative optimale peut représenter une technique douce qui stimule le cerveau juste avec le courant minimum nécessaire pour produire l'effet demandé et peut limiter au mieux les artefacts cognitifs. En complément de la SBF, le doctorant du projet proposé développera un modèle mathématique d'activité cérébrale permettant de prédire l'activité cérébrale et d'anticiper un état mental pathologique transitoire. Ce modèle décrira l'activité cérébrale pathologique, mais peut également servir de paramètres appropriés comme modèle de référence sain qui sera atteint par le SBF adaptatif.

Pour évaluer le modèle d'activité cérébrale et le SBF adaptatif, le doctorant comparera des simulations numériques avec des données expérimentales issues d'un modèle de psychose animale fourni par notre partenaire de collaboration Dr. Didier PINAULT (INSERM U1114) [5]. Très récemment, ce laboratoire expérimental a étudié le tDCS dans le même modèle animal de psychose [6] et l'effet tDCS chez l'animal ressemble aux effets du tDCS trouvés chez les patients humains.

Programme de recherche. Le projet de doctorat comprend trois grandes parties successives :

1. Dans la première partie, le doctorant développera un modèle de réseau neuronal qui décrit la dynamique cortico-corticale, y compris (i) les couches de sortie V + VI et (ii) les couches d'entrée / intracorticales I-IV, et le boucle de rétroaction cortico-thalamique impliquant (iii) le relais thalamique et (iv) la structure réticulaire thalamique. Un des encadrants a travaillé sur une topologie de réseau similaire ces dernières années [7-9]. Chacune de ces 4 zones cérébrales représentera un réseau topologique (comme un réseau Erdős-Rényi avec des connexions aléatoires ou un réseau scale-free) de ~ 1000 sommets, où chaque sommet représentera un seul neurone de pointe de Poisson, dont la dynamique est décrite par deux équations différentielles stochastiques (éventuellement retardées). Le doctorant mettra en œuvre différents types de stimulation déterministe et stochastique dans les réseaux modèles. Des études théoriques antérieures [8, 10, 11] ont montré que des fluctuations aléatoires dans de tels réseaux peuvent induire des oscillations cohérentes.

Dans une dernière étape de cette partie du projet, le doctorant dérivera les équations de champ moyen de ces réseaux donnant un système à $4 \times 2 = 8$ équations différentielles stochastiques.

2. La deuxième partie se concentrera sur la simulation numérique du réseau neuronal de pointe et l'étude analytique des équations de champ moyen. Dans un premier temps, le doctorant dérivera les conditions de stabilité des solutions dans les équations de champ moyen. Ces conditions fournissent les conditions des paramètres physiologiques et de stimulation. De plus, les conditions de paramètres seront dérivées du modèle de champ moyen, pour lequel le système présente une activité similaire aux données expérimentales fournies par l'INSERM. Ces conditions analytiques résultent de la théorie de la réponse linéaire sur les équilibres du système. Les conditions analytiques seront

évaluées par des simulations numériques à la fois du modèle de réseau et du modèle de champ moyen.

Les conditions dérivées analytiquement fournissent une gamme de paramètres et de relations entre paramètres, mais pas de valeurs spécifiques. Ces valeurs spécifiques sont individuelles pour chaque système neuronal, c'est-à-dire spécifiques au patient dans les expériences humaines. Pour acquérir des paramètres spécifiques pour des données expérimentales provenant dans un premier temps d'animaux, le doctorant mettra en œuvre des techniques d'estimation de paramètres en utilisant les données expérimentales fournies par l'INSERM. Les techniques d'estimation possibles sont les réseaux profonds (Deep Learning networks) [12], l'optimisation ou des variantes de filtres de Kalman. Des propres études antérieures sur l'optimisation des essais [13] et l'Ensemble Kalman Filter (ETKF) [14,15] ont montré leur puissance et leurs limites.

3. La dernière partie met en œuvre la commande adaptative en boucle fermée. Pour acquérir une solide compréhension des schémas de contrôle, dans un premier temps le doctorant établira un schéma de contrôle en boucle ouverte similaire au tDCS de la littérature actuelle. Puis les conditions de stabilité et de contrôlabilité [16-18] seront déterminées. Par la suite, le doctorant mettra en œuvre une technique de contrôle en boucle fermée combinant un contrôle adaptatif modèle-référence [19] et une technique d'estimation de paramètres, par exemple le LETKF. Le modèle cérébral de champ moyen précédemment dérivé et estimé servira de modèle de référence. Comme pour le schéma de contrôle en boucle ouverte, les conditions de stabilité et de contrôlabilité seront dérivées et celles-ci refléteront les conditions pour le CLS adaptatif optimal. Simuler numériquement le CLS adaptatif et comparer les solutions aux données expérimentales permettra d'évaluer le schéma de contrôle.

Profil du/de la candidat/e:

- Master 2 ou école d'ingénieur spécialisée de mathématique ou physique théorique
- Un intérêt pour la neuroscience computationnelle et ses applications médicales, le calcul numérique et stochastique et plus généralement les mathématiques appliqués.
- Le/La candidate/e doit être à l'aise avec la programmation C++ et/ou Python et une connaissance en calcul parallèle serait un plus.

[1] E.D. Mehmet, *Curr. Treat. Options. Psychiatry* 2(3):339 (2015).

[2] A. Hasan et al., *Curr. Med. Chem.* 20(3):405 (2013).

[3] M. Mondino, *Curr. Pharm. Des.* 21(23) :3373 (2015).

[4] A.L. Herrera-Melendez et al., *Neuropsychobiology* 79:372 (2020)

[5] A. Mahdavi et al., *Schizophr. Res.* 222: 362-374 (2020).

[6] C. Lahogue and D. Pinault, *bioRxiv* (2020). doi: 10.1101/2020.10.08.329912

[7] M. Hashemi et al., *J. Comput. Neurosci.* 39(1): 155 (2015). doi: 10.1007/s10827-015-0569-1

[8] A. Hutt et al., *Neuroimage*, 179 :414–428 (2018). doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.06.043

[9] J. Lefebvre et al., *eLife*, 6 :e32054 (2017). doi: 10.7554/eLife.32054

[10] A. Hutt et al., *Front. Appl. Math. Stat.* 5:69 (2020). Doi:10.3389/fams.2019.00069

[11] J. Lefebvre et al., *J. Neurosci.* 35(7), 2895-2903 (2015). Doi: 10.1523/JNEUROSCI.3609-14.2015

[12] M. Denil et al., *NIPS'13: Proceed. 26th Internatl Conf. NIPS* 2: 2148 (2013). Doi: 10.14288/1.0165555

[13] M. Hashemi et al., *Neuroinformatics* 16(2) :231 (2018). Doi : 10.1007/s12021-018-9369-x

[14] A. Hutt, *Front. Appl. Math. Stat.* 6:42 (2020). Doi: 10.3389/fams.2020.00042

[15] A. Hutt et al., *Front. Earth Sci.* 8 :70 (2020). Doi: 10.3389/feart.2020.00070

[16] M. Duprez et al., *J. Differential Equations* 269 (1):82 (2020)

[17] M. Duprez and G. Olive, *Math. Control Relat. Fields* 8(2):397 (2018)

[18] M. Duprez and P. Lissy, *J. Evol. Equ.* 18 (2):659 (2018)

[19] N.T. Nguyen, Model-Reference Adaptive Control, Springer (2018)