



UNIVERSITÉ DU DROIT ET DE LA SANTÉ - LILLE 2
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2017

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Du rêve à l'inférence circulaire : vers une définition de la maladie
schizophrénique**

Présentée et soutenue publiquement le 24 janvier 2017 à 18h
au Pôle Formation
Par Arthur Van den Bulke

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Pierre Thomas

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Olivier Cottencin

Monsieur le Docteur Emmanuel Damville

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Renaud Jardri

Avertissement

*La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses :
celles-ci sont propres à leurs auteurs.*

« Nous sommes si éloignés de connaître tous les agens de la nature, et leurs divers modes d'action ; qu'il ne serait pas philosophique de nier les phénomènes, uniquement parce qu'ils sont inexplicables dans l'état actuel de nos connaissances. Seulement, nous devons les examiner avec une attention d'autant plus scrupuleuse, qu'il paraît plus difficile de les admettre ; et c'est ici que le calcul des probabilités devient indispensable, pour déterminer jusqu'à quel point il faut multiplier les observations ou les expériences, afin d'obtenir en faveur des agens qu'elles indiquent, une probabilité supérieure aux raisons que l'on peut avoir d'ailleurs, de ne pas les admettre. »

Pierre-Simon de Laplace. *Essai philosophique sur les probabilités*. 1814

Table des matières

RÉSUMÉ.....	5
INTRODUCTION.....	6
AVANT PROPOS.....	9
Définition de la schizophrénie.....	9
Facteurs biologiques.....	9
Traditions kraepelinienne et bleulérienne.....	10
Dissociation et dysconnectivité.....	11
Dissociation et associationnisme.....	12
PARTIE I : RÊVE ET SCHIZOPHRÉNIE.....	13
Introduction.....	13
Expériences hallucinatoires et oniriques.....	14
Approche dopaminergique.....	15
Saillance émotionnelle.....	16
Hyperassociativité et connectivité.....	17
Générateur de cadre contextuel.....	19
Modèle génératif prospectif.....	21
Conclusion de la partie I.....	22
PARTIE II : L'HYPOTHÈSE DU CERVEAU BAYÉSIEEN.....	24
Introduction.....	24
Inférence bayésienne.....	24
Vraisemblance et simplicité.....	27
Codage prédictif.....	29
Comportement bayésien optimal.....	30
Implémentation biologique.....	31
Système mésolimbique et système mésocortical.....	33
Conclusion de la partie II.....	36
PARTIE III : LA MALADIE SCHIZOPHRÉNIQUE.....	37
Introduction.....	37
Étiologie.....	37
Âge de début des troubles.....	38
Physiopathologie.....	40
Phase prodromique.....	43
Phase d'état.....	44
Formes cliniques et diagnostic différentiel.....	47
Conclusion de la partie III.....	48
CONCLUSION.....	50
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	51
Introduction.....	51
Avant-propos.....	51
Partie I.....	52
Partie II.....	57
Partie III.....	61

RÉSUMÉ

Introduction. Ce travail développe une réflexion théorique visant à définir la schizophrénie comme une maladie plutôt qu'un trouble. Il s'inscrit dans une démarche transversale reliant le rêve aux neurosciences par les statistiques bayésiennes.

Partie I. Le rêve est une fenêtre ouverte sur les processus du sommeil. Il reflète l'activité hyperassociative du système mésolimbique qui recombine les expériences émotionnelles de la veille pour en tirer l'essentiel. Il correspond à un épisode hallucinatoire physiologique découlant de l'hyperactivité mésolimbique. Ce système présente une dynamique qui préexiste aux événements et cherche à les devancer.

Partie II. Le formalisme de l'inférence bayésienne définit la fonction cérébrale comme la combinaison optimale des données issues des sens et des savoirs acquis. Le système mésolimbique génère des algorithmes sensorimoteurs élaborés à partir des séquences comportementales déjà expérimentées, qui sont ensuite sélectionnés par le système mésocortical selon leur aptitude à prédire les événements. Le comportement est orienté vers un but par la pondération des précisions des données sensorielles et de la prédiction.

Partie III. Le modèle de l'inférence circulaire propose une implémentation biologiquement plausible de ces mécanismes impliquant des boucles inhibitrices dans la réalisation de l'inférence bayésienne par un réseau neuronal. La schizophrénie est un trouble de connectivité fonctionnelle découlant de la faillite de l'inhibition de l'activité corticale. Le réseau neuronal altéré réalise des inférences correctes tant qu'il s'appuie sur des données fiables. En revanche, il est instable et sensible à l'incertitude. Ce modèle génératif rend compte de l'histoire naturelle et de la diversité des symptômes de la schizophrénie.

Conclusion. Bien que l'hypothèse du cerveau bayésien doive encore faire la preuve de son utilité clinique, sa puissante heuristique et sa capacité à intégrer divers champs de connaissances laissent présager l'émergence d'une psychiatrie résolument scientifique.

INTRODUCTION

Le *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) est un outil de classification des troubles mentaux publié aux États-Unis depuis 1952 par l'Association américaine de psychiatrie (APA). Sa troisième édition, prétendant se détacher de toute théorie psychopathologique de référence, prend tournant purement empirique.

Depuis, la psychiatrie fait face à un vide conceptuel. La posture athéorique du DSM, érigée de facto en standard international, évacue la question des mécanismes explicatifs sous-jacents pour se concentrer sur la clarification de la communication entre cliniciens et la précision des catégories diagnostiques. Recherche et pratique sont dominées par une attitude discriminative, où la pathologie, le « trouble », se résume à une liste de signes (1).

Malgré l'utilité de la classification, la fiabilité diagnostique s'est construite au détriment de la validité scientifique. Les investigations réductionnistes n'ont pas établi de correspondances entre des biomarqueurs spécifiques et des processus physiopathologiques distincts. L'approche dimensionnelle, aspirant à refléter le continuum symptomatique rencontré en clinique, n'a pas fait preuve d'une assise scientifique suffisante. Elle n'a pas permis de s'extraire de la rigidité catégorielle.

Une immense terra incognita sépare encore la psychiatrie des sciences biologiques. Les modèles en cours d'élaboration constituent autant d'îlots de connaissances isolés les uns des autres.

Faut-il admettre qu'ils correspondent à des réalités inconciliables ? Leur diversité reflète-t-elle l'impossibilité d'une unité théorique, à l'image du kaléidoscope clinique de la schizophrénie ?

Plus qu'une utopie uniciste inaccessible, une ouverture transversale est nécessaire pour faire émerger les constituants d'une future théorie générale capable d'intégrer les données disponibles en un tout cohérent.

Pour prétendre à la scientificité, cette théorie doit tout d'abord fournir une explication mécanique rigoureuse de l'apparition des symptômes grâce à un modèle génératif plutôt que discriminatif. Il s'agit d'une description probabiliste de la manière dont les causes distales génèrent les données proximales, tandis qu'un modèle discriminatif renseigne sur la probabilité de la présence d'une maladie d'après les symptômes observés.

Ce modèle génératif doit s'appuyer sur une formalisation mathématique de la fonction cérébrale. Il doit également être capable d'établir des ponts entre différentes échelles de compréhension, au-delà de tout réductionnisme biologique. Il doit pouvoir explorer la frontière entre normalité et pathologie aussi bien que celle séparant phénoménologie et biologie. Ces différents niveaux, qu'ils concernent les gènes, neurotransmetteurs ou processus cognitifs, ne doivent pas être considérés isolément du contexte dans lequel le patient évolue.

Bien que l'aboutissement d'une telle théorie dépasse les limites de ce travail, il reste fidèle aux principes énoncés. Ce faisant, nous nous concentrons sur une catégorie bien connue de toutes les classifications : la schizophrénie.

La définition de cette pathologie utilisée dans le DSM V a prouvé son utilité clinique avec une fidélité, une validité et une stabilité diagnostiques élevées (2). Cette constance dans les caractéristiques déterminantes depuis 100 ans laisse présager l'existence d'une entité cohérente sous-tendant les symptômes (3). Dans ce cadre, nous croisons des points de vue éloignés de prime abord dans une démarche intégrative et transversale adossée aux neurosciences computationnelles (4). C'est ainsi que nous relierons le rêve à la neurophysiologie par l'intermédiaire des statistiques bayésiennes.

Après un rappel du contexte théorique, la première partie utilise l'heuristique des analogies entre le rêve et la schizophrénie pour aborder des considérations phénoménologiques et neurobiologiques.

Dans la deuxième partie, le formalisme bayésien permet de définir la fonction cérébrale en termes computationnels.

Enfin, la troisième partie présente une vision cohérente de la maladie schizophrénique avec le modèle de l'inférence circulaire (5).

Cette thèse propose une contribution à l'immense édifice théorique qui reste à construire pour une psychiatrie résolument scientifique.

AVANT-PROPOS

Définition de la schizophrénie

La schizophrénie est un diagnostic classique qui suscite beaucoup d'intérêt chez les cliniciens, les chercheurs et le grand public (1). Sa prévalence est estimée aux alentours de 1%, soit environ 600 000 personnes en France (2). Elle se traduit par un lourd handicap et affecte fortement le niveau éducatif et professionnel. Elle peut se révéler brutalement par une bouffée délirante aiguë polymorphe ou de manière insidieuse par une lente dégradation et un retrait social progressif pouvant retarder la demande de soin.

Elle associe trois axes syndromiques toujours présents dans différentes proportions (3) :

La **dissociation** ou désorganisation, noyau de la maladie, se manifeste par des troubles du cours de la pensée, une discordance idéo-affective et un comportement incohérent.

Le **délire paranoïde** est une croyance floue, mal systématisée et remportant une forte adhésion du patient avec un accès difficile à la remise en question.

Enfin, le **syndrome autistique** marque un repli sur le monde intérieur et un désinvestissement de la réalité.

Facteurs biologiques

Ils interagissent avec les facteurs environnementaux comme les infections prénatales (4) ou le contexte social (5).

Génétique : L'héritabilité de la schizophrénie est estimée à 80% et la concordance entre jumeaux monozygotes est proche de 50% (6) Le modèle le plus volontiers proposé implique des variants génétiques fréquents dans la population, à effets faibles mais

cumulatifs. Seules quelques régions chromosomiques seraient associées à la maladie, notamment celles du complexe majeur d'histocompatibilité (7). A l'opposé, certaines anomalies rares à effets majeurs provoquent une forte augmentation du risque. La mieux décrite est la délétion en 22q11, associée syndrome vélocardiofacial (8).

Neuropathologie : Les études d'imagerie révèlent une dilatation des ventricules et une réduction du volume cortical, en particulier du lobe temporal médial (9). Dans les études post-mortem, les neurones pyramidaux du cortex préfrontal présentent une densité réduite d'épines dendritiques (10).

Pharmacologie : Tous les médicaments ayant des effets anti-psychotiques bien établis bloquent les récepteurs D2 de la dopamine (11). L'administration d'amphétamine, un agoniste de la dopamine, peut déclencher des tableaux de transition psychotique assez complets (12), tout comme la phencyclidine (PCP) (13) ou d'autres antagonistes des récepteurs du N-méthyl-D-aspartate (NMDA) dont notamment la kétamine (14).

Traditions kraepelinienne et bleulérienne

La vision neurodégénérative d'Emil Kraepelin (1856-1926) qui décrit la « *dementia praecox* » dans le *Petit Traité pour Étudiants et Médecins* est encore influente aujourd'hui. Inspiré par la théorie de la dégénérescence, il définit les troubles psychiatriques comme des « *entités morbides naturelles* » et affiche son scepticisme envers les heuristiques plus interprétatives. Il inscrit les maladies psychiatriques dans une réalité indépendante du chercheur qui doit s'attacher à découvrir ce que la nature lui présente par une description objective et réaliste au sens philosophique du terme (15). Les approches réductionnistes actuelles sont les héritières de la perspective kraepelinienne (16).

Eugen Bleuler (1857-1939) réagit à cette optique en créant le néologisme de schizophrénie, issu du grec schizein, scinder et de phrên, esprit. Dans son ouvrage de 1911 *Dementia Praecox ou le groupe des schizophrénies*, il défend une explication psychopathologique et met au cœur de sa description le processus pathogène primordial de scission, « *Spaltung* », des fonctions psychiques. Il propose le « relâchement des associations » comme mécanisme des troubles de la pensée et de la parole qu'il rencontre fréquemment chez les patients. Les trois grands ordres de troubles qu'il mit en évidence structurent encore aujourd'hui les descriptions de la schizophrénie. De la même façon, on peut voir dans l'expression « *groupe des schizophrénies* » une préfiguration de la notion de spectre schizophrénique du DSM V (17).

La différence entre les deux auteurs recoupe largement celle existant entre les modèles discriminatifs et génératifs. La tradition kraepelinienne est discriminative en ce qu'elle cherche des éléments descriptifs concrets sans théorie préconçue sur la maladie. A l'inverse, le relâchement des associations de Bleuler se veut étiopathogénique.

Dissociation et dysconnectivité

La dissociation bleulerienne se réfère globalement à un déficit psychologique élémentaire à base organique qui sous-tend les autres symptômes de schizophrénie. En ce sens, elle rejoint la formulation anatomique de Carl Wernicke (1845-1905) qui relie la psychose à des interactions anormales entre les régions cérébrales plutôt qu'à des atteintes focales. Il nomme « *sejunction* » cette disjonction des fibres nerveuses (18). Plus récemment, la notion de dysconnectivité a été construite à partir du préfixe grec « *dys* » exprimant un mauvais fonctionnement. En anglais, on retrouve également les termes de « *misconnection* » (19) ou « *disconnection* » (20).

D'après cette hypothèse, les anomalies de connexions longue distance désorganisent la coordination neuronale harmonieuse nécessaire à la réalisation de tâches complexes, notamment celles impliquant la conscience et les fonctions exécutives. Cette compréhension connexionniste des perturbations cognitives renvoie à l'idée plus fondamentale selon laquelle une région cérébrale prise isolément ne suffit pas à rendre compte d'une opération mentale. Au contraire, il est nécessaire de caractériser la dynamique de l'activité neuronale au sein d'un réseau distribué (21).

Dissociation et associationnisme

L'usage du terme dissociation peut être inconfortable dans le monde psychiatrique en écho à la croyance populaire du dédoublement de la personnalité. Beaucoup ont souligné avec insistance que la schizophrénie est sans rapport avec les troubles dissociatifs de l'identité. L'importance du choix lexical de Bleuler en a été sensiblement réduite.

Sa pensée naît dans le contexte de la psychologie associationniste, le paradigme dominant de son temps. Les associations étaient alors considérées comme la force psychique assurant la cohésion des représentations mentales (22). La place centrale du relâchement des associations dans la conception de Bleuler doit probablement beaucoup au déterminisme psychique que Freud expose dans son *Interprétation des rêves* (23).

Dans *Dementia praecox ou le groupe des schizophrénies*, Bleuler postule que « les modalités de la pensée des sujets schizophrènes sont très semblables au fait de rêver » et que l'état de rêve « a ses propres règles, et que la plupart des caractéristiques de la pensée schizophrénique sont expliquées par les différences entre la façon de penser du rêve et de l'éveil ».

PARTIE I : RÊVE ET SCHIZOPHRÉNIE

Introduction

L'idée que le rêve et la psychose soient des phénomènes connexes est forte d'une honorable tradition. Kant dit que « *le fou est un dormeur éveillé* » (1), tandis que pour Schopenhauer, « *le rêve est une courte folie, la folie un long rêve* » (2). Bleuler, Kraepelin, Freud ou Jung ont également souligné les similitudes entre le rêve et la psychose (3).

Le sommeil paradoxal ou Rapid Eye Movement (REM) est le stade de sommeil associé aux rêves les plus vifs et intenses. Les rêves montrent généralement de nombreuses particularités cognitives comme une intrigue étrange, une diminution de la réflexivité, une pensée « délirante » et une intensification des émotions et des comportements instinctifs qui peuvent rappeler les symptômes schizophréniques (4).

La narcolepsie, qui correspond à l'intrusion du sommeil paradoxal pendant la veille, peut également faire l'objet d'un parallèle intéressant (5). Elle s'exprime par une somnolence diurne, des accès cataplectiques, des paralysies du sommeil au réveil, mais aussi une survenue plus fréquente d'hallucinations hypnagogiques et hypnopompiques. Ces expériences perceptuelles non véridiques liées respectivement au début et à la fin du sommeil partagent certaines similarités phénoménologiques et neuronales avec les hallucinations rencontrées dans la schizophrénie (6).

Les récits de rêve sont parfois considérés avec scepticisme, ce qui peut faire obstacle à la comparaison entre rêve et schizophrénie. Plusieurs chercheurs font cependant valoir qu'ils sont des réflexions directes des processus à l'œuvre durant le sommeil (7, 8, 9).

Expériences hallucinatoires et oniriques

En termes d'expérience subjective, les épisodes hallucinatoires et oniriques sont des percepts auto-générés qui se voient attribuer une origine externe. Ils sont pareillement marqués par un relâchement des associations et vécus comme intrinsèquement crédibles malgré leur incongruité (10, 11, 12).

Plusieurs études sur la phénoménologie du rêve soutiennent cette association. Les récits de rêve de sujets sains comprennent plus d'expériences quasi-psychotiques que leurs rapports de veille (13) et des similitudes frappantes dans la bizarrerie cognitive ont été mesurées entre l'expérience de veille des patients psychotiques et les récits de rêve de patients ou de témoins sains (14, 15). Alors que les sujets sains voient fortement varier la fréquence des expériences bizarres et hallucinatoires au cours du cycle veille-sommeil, les patients psychotiques vivent continuellement ces expériences, aussi bien durant la veille que durant le sommeil (16). Fait intéressant également, les patients psychotiques considèrent leurs récits de rêve comme étant moins bizarres que les sujets sains, en dépit d'une densité similaire d'éléments bizarres constatée par des juges externes (17).

En outre, les similitudes entre le sommeil paradoxal et la schizophrénie peuvent également être observées au niveau neurobiologique. Les deux états se caractérisent par une dysconnectivité cérébrale (18, 19), une réactivité perturbée et des processus de déafférentation sensorielle (20, 21, 22). Par ailleurs, on peut objectiver une désactivation du cortex préfrontal dorsolatéral par diminution du débit sanguin (23, 24). Enfin, des variations pharmacologiques et neurochimiques identiques sont observées, en particulier une démodulation aminergique et une hyperactivité cholinergique (25).

Approche dopaminergique

L'approche monoaminergique permet de renforcer le lien entre le rêve et la schizophrénie. Une hypertonie dopaminergique du noyau accumbens via l'axe mésolimbique est associée aux hallucinations et aux processus de pensée bizarre (26), tandis qu'un déficit dans le cortex préfrontal induirait une diminution de la réflexivité (27).

Les caractéristiques quasi-psychotiques des rêves diminuent sous neuroleptiques, en particulier dans les cauchemars (28). A l'inverse, les agonistes dopaminergiques induisent non seulement des symptômes psychotiques, mais aussi des rêves intenses (29, 30). La démodulation aminergique semble faciliter les effets dopaminergiques (31). Chez les rongeurs, il a également été démontré que les systèmes sérotoninergiques peuvent moduler l'axe dopaminergique mésolimbique (32). De même, l'augmentation de l'apport cholinergique est corrélée à la sensibilisation de l'axe mésolimbique (33). Il y a de nombreux éléments prouvant que le cortex préfrontal inhibe l'activité dopaminergique sous-corticale (34).

Le nombre croissant de neurotransmetteurs impliqués et la complexité de leurs interactions ne permet pas de résumer l'équilibre veille-sommeil à une simple compétition entre noradrénaline et acétylcholine (35). L'hypothèse de deux grands systèmes neuromodulateurs interactifs présente néanmoins un avantage certain pour la clarté de l'exposé, permettant d'esquisser une réciprocity dynamique caractérisant non seulement les systèmes aminergiques et cholinergiques, mais aussi les voies dopaminergiques mésocorticales et mésolimbique (36, 37).

L'état de veille peut ainsi être défini par la domination du tonus aminergique et de la voie dopaminergique mésocorticale associée à l'activité préfrontale et au traitement conscient des données du monde extérieur. Le sommeil voit la prééminence de l'activité cholinergique et de la voie mésolimbique qui alimente les processus cérébraux selon un mode associatif en parallèle plutôt qu'une logique linéaire (38, 39).

Les perturbations dans l'homéostasie du sommeil, son rythme circadien, ainsi que son architecture sont reconnues depuis longtemps comme un symptôme de schizophrénie et précèdent souvent le premier épisode clinique (40, 41). Ces changements apparaissent notamment sur les tracés électroencéphalographiques avec des anomalies de pourcentages et de fréquences des rythmes cérébraux et une réduction des fuseaux de sommeil (42, 43, 44) et du temps de latence et de la densité des mouvements oculaires rapides (40).

On peut formuler l'hypothèse que cette désorganisation de l'architecture du sommeil mène à une atténuation de la différenciation entre l'état de veille et le sommeil (38). L'activation aberrante du système mésocortical jouerait un rôle dans les troubles du sommeil rencontrés par les patients, tandis que l'hyperactivité limbique diurne provoquerait les symptômes hallucinatoires. Dans cette optique, la transition sommeil-veille verrait une hyperactivation concomitante des voies mésocorticale et mésolimbique et provoquerait une dédifférenciation physiologique rapprochant l'état cérébral de la schizophrénie.

Saillance émotionnelle

Le système dopaminergique mésolimbique permet d'interagir de manière adaptée avec l'environnement et est donc d'une importance cruciale pour la survie de l'individu. Il est

impliqué dans la récompense, les fonctions émotionnelles et il est perturbé dans la schizophrénie. Son rôle dans la motivation et l'émotion fait le lien entre les données neurobiologiques et les nombreuses théories mettant en évidence les processus émotionnels à l'œuvre durant le sommeil (45, 46).

Sur la base de nombreuses données neuroscientifiques et comportementales, il est proposé que le sommeil remplisse une fonction d'assimilation émotionnelle. Dans ce cadre, les émotions agissent comme un marqueur, la saillance émotionnelle des éléments de mémoire priorisant leur consolidation mémorielle ultérieure. Les souvenirs marqués sont ensuite consolidés et assimilés dans les schémas de mémoire existants. La mémoire est alors reconstruite pour faire émerger de nouveaux schémas utiles par leur créativité, leur perspicacité et leur capacité à retenir l'essentiel de l'expérience de l'éveil.

Les rêves peuvent alors être vus comme le reflet de ces processus mentaux spécifiques du sommeil. Les récits de rêve offrent des éléments mesurables mettant en évidence une « hyperassociativité » permettant la convocation de fragments de mémoire en un tout cohérent formant le rêve (47).

Hyperassociativité et connectivité

Il existe un large consensus parmi les chercheurs sur le fait que les processus cérébraux du rêve, contrairement à la pensée éveillée, sont hyperconnectifs, fluides et flexibles, permettant de générer des associations nouvelles et parfois étranges (48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58).

On retrouve des points communs avec la rêverie et d'autres formes d'associations libres de l'éveil, dont le rêve serait une forme plus extrême (59, 60), ainsi qu'avec le réseau du mode par défaut (61) qui désigne les régions cérébrales actives lorsque l'individu n'est pas focalisé sur le monde extérieur tout en étant actif. L'administration de diéthylamide de l'acide lysergique (LSD), un psychotrope hallucinogène prototypique, provoque une augmentation considérable de la connectivité fonctionnelle du cortex visuel primaire, fortement corrélée avec les hallucinations visuelles (62). Une hyperconnectivité est également retrouvée chez le patient schizophrène halluciné (63).

L'hyperassociativité est étroitement liée aux idées de connexionnisme et d'auto-organisation. Dans cette perspective, l'esprit est un réseau de nœuds interconnectés qui forment un système de traitement en parallèle, dont l'ensemble se réorganise spontanément en réponse aux stimuli externes (49, 51).

Dans le même ordre d'idée, les souvenirs pour les attributs, objets et événements sont intégrés de manière distribuée et reliée par des similitudes conceptuelles. Quand une unité présente une similitude avec une autre unité, ces unités entretiennent une connexion active (comme «jambe» et «joint flexible»), tandis qu'en cas d'incompatibilité, leur connexion est inhibée (comme «jambe » et « rigide »). Les unités partageant des caractéristiques conceptuelles sont plus susceptibles d'être connectées pendant le rêve en lui donnant une qualité représentative ou métaphoriques (48).

Phénoménologie de l'hyperassociativité

Les rêves ne rejouent pas les expériences de l'éveil inaltérées, mais plutôt intégrées de façon fragmentaire, avec l'apparition d'éléments disparates dans le rêve (64, 65, 66).

Une étude a révélé que 81% des rêves contenaient des changements brusques et complets des événements du rêve (67).

Au cours de ce processus hyperassociatif, les éléments de mémoire épisodique sont détachés de leur contexte originel (8). L'un des reflets de ce processus est la bizarrerie. Des éléments disjoints et disparates se retrouvent associés d'une manière imaginative pour former des trames narratives étranges (51, 68, 69). Un autre élément est la variance temporelle. Les rêves entrecroisent des éléments passés, présents et issus d'un avenir imaginé ou anticipé.

Des indices laissent penser que la variance temporelle des rêves témoigne du bon fonctionnement du traitement émotionnel de l'information. On constate par exemple que les divorcés déprimés ont des rêves souvent prisonniers de passé, alors que les rêves des divorcés non déprimés présentent plus de variance dans le temps (70). De même, un événement émotionnellement difficile à assimiler comme lors du syndrome de stress post-traumatique entraîne l'apparition de souvenirs autobiographiques plus généraux et moins spécifiques (71), caractéristique retrouvée lors d'exercices de projection dans l'avenir (72).

Générateur de cadre contextuel

Le traitement émotionnel des éléments mémoriels permet non seulement l'intégration dans les schémas préexistants, mais aussi une généralisation permettant une combinaison en un nouveau schéma (73). Par l'extraction de l'essentiel de la mémoire, le rêve produit des éléments génériques, des composants types issus d'une fusion d'une variété de souvenirs de l'éveil plutôt que d'un souvenir en particulier (74). Ces véritables « *blocs de construction du rêve* » (75) peuvent être comparés aux figurants d'un film (76).

Le rêve est un état où l'information mnésique est plus librement disponible et accessible, d'une manière associative et fluide. Cette « *ouverture créative des systèmes de mémoire* » (57) permet d'intégrer la nouveauté aux vieux souvenirs. Ainsi, le rêve fournit un contexte dans lequel les expériences peuvent être élaborées en activant des mémoires relationnelles.

Le cerveau, en tant que réseau d'unités interconnectés, traite le flux d'informations de manière linéaire pendant la veille et notamment la pensée exécutive, ce qui est le plus fonctionnel lorsque le comportement est dirigé vers un but (51). Cependant, pendant le rêve, le flux d'information est non-linéaire, et peut se propager latéralement par continuité émotionnelle à des unités plus faiblement reliés entre elles.

Les rêves retrouvés dans le syndrome de stress post-traumatique sont l'expression d'un dysfonctionnement de ce processus et sont moins hyperconnectifs mais toujours guidés par l'émotion. À mesure que le traumatisme s'éloigne, les rêves se rapprochent de la norme et deviennent plus hyperconnectifs, rendant l'émotion originale plus difficile à individualiser. Ce processus contextualise le problème émotionnel dans une nouvelle perspective mais aussi en regard des situations vécues auparavant. Le matériau récent s'entrelace avec l'ancien pour l'adapter aux nouvelles expériences (77).

Loin d'une simple consolidation, le sommeil met en jeu toute une série de processus de transformation de la mémoire, y compris assimilation et intégration, abstraction et généralisation, extraction sélective des informations utiles et générations d'idées nouvelles à partir des informations disponibles (8, 55).

Modèle génératif prospectif

Le célèbre récit du « rêve de la guillotine » d'Alfred Maury soutient que l'élaboration de longs rêves soit possible dans les suites immédiates d'une stimulation éveillante (78, 79).

« Je rêve de la terreur ; j'assiste à des scènes de massacre, je compare devant le tribunal révolutionnaire, je vois Robespierre, Marat, Fouquier-Tinville, toutes les plus vilaines figures de cette époque terrible ; je discute avec eux ; enfin, après bien des événements que je ne me rappelle qu'imparfaitement, je suis jugé, condamné à mort, conduit en charrette, au milieu d'un concours immense, sur la place de la révolution ; je monte sur l'échafaud ; l'exécuteur me lie sur la planche fatale, il la fait basculer, le couperet tombe ; je sens ma tête se séparer de mon tronc ; je m'éveille en proie à la plus vive angoisse, et je me sens sur le cou la flèche de mon lit qui s'était subitement détachée, et était tombée sur mes vertèbres cervicales, à la façon du couteau d'une guillotine. »

Dans ce récit, il semble bien que ce soit le stimulus externe (la flèche du lit), intégré comme fin du rêve (la guillotine), qui ait déterminé le contenu thématique (la révolution française). Ce rêve illustre la capacité du cerveau à générer un contexte explicatif des données sensorielles en un temps très bref.

Plusieurs travaux confirment que les stimuli reçus pendant le sommeil peuvent s'intégrer au rêve (80, 81, 82). De nombreux récits attestent de l'existence de rêves « réveil-matin », dont la fulgurance serait favorisée par la désinhibition intracorticale du sommeil paradoxal (83). Un déséquilibre entre excitation et inhibition est aussi proposé comme modèle pour les hallucinations qui seraient associées à des déficits inhibiteurs (84).

Dans une perspective évolutionnaire, la capacité de prédire rapidement ce que l'entrée sensorielle implique comme conséquences attendues par association aux expériences passées présente un avantage en termes de survie de l'organisme. Le rêve peut alors être interprété comme un codage prospectif fusionnant des phénomènes aux significations similaires, dans un contexte particulier.

Ce codage prospectif permet d'élaguer la redondance des mémoires pour focaliser le cerveau sur les éléments contextuellement pertinents. Le traitement des phénomènes non-pertinents est lui remplacé par une simulation contextuelle générique. Le rêve serait donc le reflet de cette élaboration de modèles probabilistes de l'environnement à partir des événements passés. Ces modèles sont des représentations inconscientes, associatives et sensorimotrices qui soutiennent la cognition en lui permettant de devancer la tournure probable des événements et donc de gagner un temps précieux (85).

Conclusion de la partie I

L'analogie entre rêve et schizophrénie permet de conceptualiser l'expérience hallucinatoire comme une activation aberrante du système mésolimbique, support biologique de la capacité innée du cerveau à associer des éléments génériques de mémoire pour émuler une réalité virtuelle cohérente.

Le théâtre de l'expérience consciente du schizophrène est ainsi envahi par la convocation de multiples figurants si lâchement associés au contexte présent qu'ils en deviennent incongrus et bousculent le jeu du personnage principal. Cette hypothèse rejoint les modèles neurobiologiques qui impliquent l'activation de traces mnésiques aberrantes par des fluctuations d'activité para-hippocampique dans les hallucinations (63).

Si le cerveau est doté d'un modèle virtuel du monde qui peut s'écarter de la réalité, la réflexion amène à se demander comment il peut, à l'inverse, générer des prédictions fiables sur l'environnement permettant d'agir sur celui-ci. Si la cohérence interne du modèle est assurée par la saillance émotionnelle, comment la cohérence externe est-elle obtenue ? Comment le modèle peut-il décrire l'environnement de manière suffisamment vraisemblable pour être efficace ?

Cet impératif de vraisemblance ouvre la voie à une modélisation mathématique du cerveau grâce aux outils de statistiques bayésiennes. Dans cette optique, la conscience est l'incarnation du processus d'inférence mettant à jour les modèles probabilistes internes avec les données du monde extérieur, améliorant ainsi leur capacité prédictive (86).

PARTIE II : L'HYPOTHÈSE DU CERVEAU BAYÉSIEEN

Introduction

A première vue, rien ne semble plus éloigné de la richesse de l'expérience humaine que la froideur mathématique. Pourtant, les très jeunes enfants montrent déjà des aptitudes étonnantes à appréhender les quantités (1). Kant ne trouve d'autre explication à l'exactitude parfaite des mathématiques que de les définir comme la forme de notre intuition (2). Laplace parle des probabilités comme du « *bon sens réduit au calcul* » (3).

Les statistiques bayésiennes offrent la possibilité de prolonger cette réflexion pour modéliser le fonctionnement du cerveau humain. A l'opposé des statistiques classiques qui manipulent des fréquences objectives, la théorie bayésienne interprète la probabilité comme une plausibilité, un degré de confiance accordé à une hypothèse, s'inscrivant ainsi dans la subjectivité de l'être confronté à l'incertitude (4).

La théorie mathématique de l'inférence bayésienne est utilisée pour rendre compte d'une grande diversité de phénomènes psychologiques comme l'estimation (5), l'apprentissage (6), l'intégration sensorielle (7), le mouvement (8) et la prise de décision (9), au point que certains auteurs parlent d'une véritable « révolution bayésienne » (4).

Inférence bayésienne

Elle doit son nom au puissant outil de modélisation mathématique de Thomas Bayes (10) :

$$P(\text{hypothèse}|\text{données}) = \frac{P(\text{données}|\text{hypothèse})P(\text{hypothèse})}{P(\text{données})}$$

La règle de Bayes consiste à mener un raisonnement probabiliste en sens inverse afin de formuler une hypothèse explicative des données incertaines issues des sens. Ainsi, pour les données à expliquer, la probabilité *a posteriori* $P(\text{hypothèse}|\text{données})$ de l'hypothèse est proportionnelle à sa probabilité *a priori* $P(\text{hypothèse})$, multipliée par la probabilité conditionnelle $P(\text{données}|\text{hypothèse})$ d'observer les données si l'hypothèse est vraie. La probabilité $P(\text{données})$ est le facteur de normalisation.

En général, les approches bayésiennes visent à établir la distribution de probabilité *a posteriori* des hypothèses, mais un objectif plus spécifique est de sélectionner l'hypothèse la plus plausible, celle avec la probabilité *a posteriori* la plus élevée selon les probabilités *a priori* et conditionnelles utilisées. Le facteur de normalisation $P(\text{données})$ peut donc être omis pour formuler cet objectif qui devient ainsi la sélection de l'hypothèse qui maximise le produit suivant :

$$P_{\max}(\text{hypothèse}|\text{données}) = P(\text{hypothèse})P(\text{données}|\text{hypothèses})$$

Dans l'organisation perceptive, la règle de Bayes peut être appliquée pour déterminer la probabilité *a posteriori* $P(\text{hypothèse}|\text{données})$ d'une interprétation candidate à l'explication des données sensorielles. Une telle interprétation, ou modèle, propose une organisation hypothétique du stimulus distal, c'est à dire un objet hypothétique qui pourrait rendre compte des données sensorielles.

La probabilité *a priori* $P(\text{hypothèse})$ est alors la probabilité de l'interprétation indépendamment des données sensorielles, la qualité intrinsèque de l'hypothèse.

La probabilité conditionnelle $P(\text{données}|\text{hypothèse})$ est la probabilité d'observer les données sensorielles si l'interprétation est vraie, indiquant dans quelle mesure les données sont compatibles avec l'hypothèse. Elle est appelée fonction de vraisemblance.

La déclinaison de ces principes d'organisation issus des neurosciences computationnelles s'articule sur trois niveaux identifiés par David Marr (11).

Le niveau « computationnel » traite de la nature formelle du problème. Quels sont les questions mathématiques et statistiques en jeu ? Quelles sont les solutions à ces questions ? C'est la question du « quoi », de la compétence, de la définition théorique de la fonction cérébrale.

Le niveau « implémental » correspond à la traduction matérielle et physiologique de ces calculs. C'est la question du « comment », de la performance. De quelle façon l'activité coordonnée des neurones et des circuits cérébraux reflète-t-elle les opérations réalisées par le cerveau ?

Enfin, le niveau « algorithmique » décrit la méthode mathématique pour trouver une solution au problème. Le problème de l'inférence bayésienne est dit NP-difficile (12), ce qui indique qu'il est particulièrement ardu à résoudre et qu'il vaut donc mieux chercher des solutions approchées en réduisant sa complexité. Il existe de nombreuses proposition d'algorithmes d'approximation du calcul effectué par le cerveau, ce qui permet de soumettre les modèles bayésiens à l'épreuve de la validation expérimentale.

Vraisemblance et simplicité

Les systèmes biologiques sont régis par un équilibre entre les coûts nécessaires à leur fonctionnement et les bénéfices réalisés par les dépenses d'énergie (13). Les hypothèses générées par le cerveau doivent répondre à deux impératifs, celui de la vraisemblance et celui de la simplicité. La vraisemblance recherche l'interprétation qui a la plus forte probabilité d'être juste, tandis que la simplicité tend vers celle mobilisant le moins de ressources de calcul.

La question des relations existantes entre ces deux principes s'enracine profondément dans l'Histoire de la science. Guillaume d'Occam a promu l'idée que l'interprétation la plus simple des données est certainement la meilleure (14), tandis qu'Ernest Mach a défendu que la simplicité et la probabilité sont deux faces d'une même pièce (15). Ce débat traverse également les approches bayésiennes appliquées au cerveau. Il s'agit de savoir lequel des deux principes fournit le meilleur angle d'approche pour expliquer la nette préférence des sujets humains pour une interprétation unique des stimuli, bien que la plupart puissent être interprétés de plusieurs façons (16).

Les approches basées sur le principe de vraisemblance s'appuient sur les travaux de von Helmholtz (17) dans le domaine de l'optique et revendiquent un grand nombre de données neurophysiologiques (18). Le processus perceptif est piloté par la réduction de l'entropie relative (19) qui est une mesure de dissimilarité entre la distribution de probabilités des stimuli de l'environnement et la distribution de probabilités a priori générée par le cerveau, selon les termes de la théorie classique de l'information de Shannon (20). Cette théorie propose une solution pour réduire au minimum la charge moyenne des canaux de communication sur le long terme étant donné les probabilités de transmission des

messages. Le codage optimal est obtenu en assignant aux signaux des codes d'une longueur inversement proportionnelle à leur probabilité. Ainsi, les codes les plus courts sont affectés aux signaux les plus probables, comme dans le code Morse.

Pour leur part, les approches basées sur le principe de simplicité, qui reflète le rasoir d'Occam, puisent leurs sources dans la théorie de la Gestalt (21) et se réclament d'une grande richesse de données comportementales (22). Elles s'appuient sur l'idée que le cerveau tend à atteindre des états relativement stables par une tendance à la régularité, la symétrie, la parcimonie et la simplicité. Cela consiste alors à organiser hiérarchiquement et le plus simplement possible les entrées sensorielles. Cette organisation s'articule en tout et partie qui sont formellement définissables par un nombre minimum de paramètres descriptifs. Elle s'appuie sur la théorie algorithmique de l'information, qui a émergé en réaction à théorie de Shannon. Cette théorie permet de formaliser la notion de complexité d'un objet, dans la mesure où l'on considère qu'il est d'autant plus complexe qu'il faut beaucoup d'informations pour le décrire ou réciproquement qu'il contient d'autant plus d'informations que sa description est longue. La description d'un objet est formalisée par un algorithme et sa complexité correspond à la longueur de l'algorithme (23).

Les deux approches partagent la métaphore de l'énergie libre (24) qui suppose que le cerveau, comme tout système physique, tend à atteindre des états relativement stables définis par une énergie libre minimale. Selon le principe de vraisemblance, la minimisation de l'énergie libre est formalisée par la minimisation de l'entropie relative, tandis qu'il s'agit de minimiser la complexité descriptive selon le principe de simplicité (25). Le principe de compression est une autre métaphore intéressante qui exprime la recherche du code le plus efficient au sens de l'information théorique (26).

Codage prédictif

Dans la sphère des modèles bayésiens, la famille du « codage prédictif » (*predictive coding*) cherche à présenter une vision unifiée du niveau computationnel et du niveau implémental (27, 28, 29). L'hypothèse du codage prédictif s'appuie sur le postulat que le cerveau infère un modèle interne du monde extérieur qu'il utilise pour anticiper les entrées sensorielles. Cela suppose que le cerveau génère en permanence des *a priori* visant à prédire les entrées sensorielles ainsi qu'un signal d'erreur lorsque ses prédictions sont discordantes avec la réalité.

Dans ce cadre, le cerveau ne se contente pas de mettre passivement à jour les hypothèses qu'il a sur le monde. A leur tour, ces hypothèses lui permettent d'être proactif sur l'environnement et d'avoir un comportement orienté vers un but, basé sur la prédiction des conséquences sensorielles des actions. Le cerveau manipule constamment ces prédictions et effectue des calculs impliquant le degré de confiance qui doivent leur être accordées. En exécutant la règle de Bayes, il combine de façon optimale les *a priori* issus de notre évolution et de notre mémoire avec les données du monde extérieur.

Par cette opération, le cerveau peut ainsi économiser ses capacités de calculs en ne retraitant pas sans cesse les mêmes informations sensorielles. Une fois celles-ci prédites de façon satisfaisante, la prédiction probabiliste générée par le cerveau pour émuler la réalité permet de se concentrer sur d'autres tâches. Le calcul se répartit de manière hiérarchique dans les différentes couches du cortex par un échange bidirectionnel entre les projections ascendantes et descendantes. Si la prédiction ne parvient pas à capturer les entrées sensorielles, un signal d'erreur se propage de manière ascendante dans le cortex de sorte que l'erreur de prédiction provenant d'une zone donnée sert à son tour

d'entrée pour la zone suivante et mobilise des inférences de niveau hiérarchique supérieur jusqu'à parvenir à une explication satisfaisante des données sensorielles. Le résultat est un système actif qui ajuste en permanence les modèles internes de son environnement sur plusieurs niveaux hiérarchisés (30).

Comportement bayésien optimal

Déterminer la quantité d'information nécessaire avant de prendre une décision et d'agir est une question fondamentale. En psychopathologie, la tendance à agir en accumulant trop peu d'information est une notion importante. L'inférence active fournit un paradigme simple pour appréhender la façon dont l'action et la perception sont couplées dans le déroulement d'un comportement bayésien optimal (31). Il est possible de mettre à jour les prédictions pour expliquer l'entrée sensorielle à travers la perception. Alternativement, un comportement actif peut modifier les entrées sensorielles pour qu'elles correspondent aux prédictions. Le conflit entre action et perception peut être résolu en pondérant la précision respective des entrées sensorielles et des prédictions dans le résultat de l'inférence bayésienne hiérarchique.

Les modèles s'appuyant sur l'inférence bayésienne hiérarchique supposent une inhibition des réponses neuronales à un niveau hiérarchique couplée à une excitation des réponses à un niveau complémentaire par un échange réciproque d'information (32). Dans cette optique, le niveau inférieur construit un modèle prédisant à la fois les séquences comportementales et les expériences sensorielles qui en résultent en mobilisant la mémoire associative contenant les prédictions précédemment expérimentées (33). La mémoire peut ainsi être interrogée pour identifier les prochains mouvements exploratoires utiles pour l'identification d'une entité inconnue (action pour la perception), pour

caractériser si une entité inconnue est adaptée à la réalisation d'un objectif (perception pour l'action) ou pour évaluer le panel des différentes actions possibles associées à une entité (affordance). Le niveau supérieur représente pour sa part la séquence comportementale effective et ses conséquences sensorielles actualisées.

Implémentation biologique

Bien que les modèles Bayésiens semblent particulièrement utiles pour décrire les performances humaines, leur traduction neuronale est controversée. La correspondance entre le niveau d'analyse computationnel et les mécanismes neurobiologiques qui pourraient sous-tendre ces calculs n'est pas encore solidement établie (34). De nombreux modèles ont cependant été proposés pour l'implémentation de l'inférence bayésienne. En général, ils défendent que les données connues sur le fonctionnement du cerveau soient compatibles avec la représentation et la manipulation de densités de probabilités (35).

La dopamine pourrait jouer un rôle de modulation des messages échangés par les projections ascendantes et descendantes, correspondant à la pondération des précisions de la fonction de vraisemblance et de la prédiction en termes computationnels (44).

Des données indiquent que la fonction de vraisemblance et la prédiction sont encodées séparément dans le cerveau (36). Les caractéristiques fonctionnelles et anatomiques des boucles cortico-sous-corticales (37, 38) et de nombreuses données comportementales (39, 40, 41, 42) soutiennent l'implication d'interactions cortico-striatales dans le comportement orienté vers un but. Des réponses corticales et sous-corticales opposées sont observées face aux stimuli inattendus source d'incertitude, la diminution des réponses corticales étant couplée à l'augmentation des réponses sous corticales (43).

Cela fait écho à la réciprocité neurochimique entre le système dopaminergique cortical et le système dopaminergique sous-cortical, où l'augmentation du tonus cortical est associé à une diminution du tonus sous-cortical et inversement (45, 46). Il est également intéressant de noter que des réponses à l'incertitude spécifique de la prédiction sont observées dans des zones cérébrales spécialisées qui appartiennent au système limbique (36). En revanche, les réponses à l'incertitude perceptuelle de la fonction de vraisemblance se manifestent principalement au niveau de la voie sensorimotrice traditionnelle du thalamus (43).

Le système limbique bénéficie de connexions réciproques avec le thalamus et le cortex frontal (47) nécessaires à l'élaboration d'une prédiction et la transmission de la commande effectrice aux systèmes moteurs du tronc cérébral et du cortex (48, 49, 50, 51). Ces connexions peuvent permettre l'optimisation du comportement dans le contexte de l'incertitude variable de la prédiction. Si la prédiction est trop incertaine, elles facilitent le changement de comportement afin de recueillir de nouvelles informations pertinentes (50). En outre, ces zones sont directement impliquées dans le processus de récompense (49, 52, 53) et pourraient ainsi combiner plus facilement le besoin d'information avec sa valeur potentielle. Par ailleurs, d'autres recherches mettent en évidence leur implication dans l'incertitude liée à la récompense (48, 54, 55, 56, 57) et plus précisément dans le traitement de l'ambiguïté et la nécessité d'en apprendre plus sur le monde (58).

Pour sa part, le thalamus projette également vers le cortex frontal (59) et le striatum (60). Dans le cadre d'un modèle d'inférence hiérarchique, on peut spéculer sur le fait que système limbique et le thalamus représentent respectivement les prédictions internes (61) et les données sensorielles de la fonction de vraisemblance (62).

Des données suggèrent que la stabilité des stratégies comportementales soit maintenue par le tonus dopaminergique mésocortical. La rupture et le rétablissement de la dynamique corticale (i.e. un changement de comportement) reposeraient sur la suppression transitoire de cette influence en réponse à un résultat inattendu. Cette suppression peut être perturbée par l'administration de L-dopa qui induit des modifications comportementales (43). Cela concorde avec les modifications de connectivité fonctionnelle du striatum induites par la dopamine, la L-dopa augmentant simultanément la connectivité fonctionnelle entre le striatum et les régions motrices du tronc cérébral et du cervelet, tout en réduisant la connectivité fonctionnelle entre le striatum et le cortex préfrontal (63).

La prédiction et la fonction de vraisemblance semblent ainsi représentées dans des zones largement individualisables, soulignant l'importance de cette distinction.

Système mésolimbique et système mésocortical

Les signaux dopaminergiques corticaux et sous-corticaux pourraient respectivement réguler un équilibre entre deux fonctions comportementales complémentaires de stabilité et de flexibilité (46). De façon intéressante, cette idée peut recouper la proposition de Daniel Kahneman qui décrit un « *Système 1* » (i.e. sous-cortical), rapide, intuitif et émotionnel et un « *Système 2* » (i.e. cortical) lent, réfléchi et logique (64).

A la lumière de ces considérations, nous proposons donc d'individualiser deux systèmes en nous appuyant sur une approche fonctionnelle dopaminergique articulée par la distinction de la voie mésolimbique et de la voie mésocorticale (65).

Sur le plan computationnel, le système mésolimbique pourrait être défini comme le générateur des *a priori* ou prédictions. L'heuristique du principe de simplicité peut guider l'élaboration d'algorithmes correspondants à des représentations sensorimotrices prédisant les séquences d'actions ainsi que leurs conséquences sensorielles. Son objet est à la fois de générer de nouvelles prédictions nécessaires à un comportement adaptable et flexible, mais aussi d'encoder dans la mémoire les séquences expérimentées pour un usage futur.

Cet encodage est réalisé par une réduction de la complexité descriptive, sous une forme compressée et parcimonieuse pour faire face à la limitation des ressources de calcul cérébral (66). Les recombinaisons créatives et parfois étranges des expériences de la veille qui se reflètent dans les rêves pourraient correspondre à cette fonction de réduction de complexité descriptive du système mésolimbique, selon la logique de cohérence interne émotionnelle exposée dans notre première partie.

Dans une optique psychologique, il traite l'affordance des signaux qui sous-tendent le comportement moteur (67). Elle se définit comme l'ensemble des possibilités d'actions offertes par l'environnement que le sujet peut imaginer (68), regroupant à la fois les idées de récompense, de motivation et de plaisir (69). En soi, cette formulation ne préjuge pas de l'essence des mécanismes qui initient le comportement. La prédiction interne est considérée comme un état que l'organisme souhaite atteindre par définition.

Pour la prise de décision bayésienne, le cerveau a besoin non seulement de calculer la prédiction et la fonction de vraisemblance, mais aussi de pondérer ces deux sources d'information de façon appropriée par la modulation de leur précision respective. Une

activité compatible avec cette pondération a été mise en évidence dans le cortex préfrontal (36). Cette zone est connue pour son rôle dans la planification et le contrôle cognitif (70) et a été spécifiquement associée à la prise de décision bayésienne (71).

Le système mésocortical semble être un bon candidat pour actualiser la prédiction en fonction des entrées sensorielles et jouer un rôle de modulation attentionnelle (72). Cette modulation permet de maintenir une information dans la mémoire de travail jusqu'à ce qu'une réponse appropriée soit élaborée. En termes computationnels, la pondération de la précision des différentes entrées sensorielles permet de stabiliser l'activité cérébrale pour le traitement des éléments pertinents en filtrant les stimuli source de distraction (73).

L'heuristique du principe de vraisemblance éclaire la façon dont le système mésocortical sélectionne la représentation sensorimotrice la plus adaptée aux signaux externes. Le champ des possibles généré par le système mésolimbique est ainsi réduit à l'hypothèse la plus plausible.

En termes psychologiques, il module la saillance des stimuli qui correspond à la facilité avec laquelle ils vont accéder aux représentations conscientes (74, 75, 76, 77). La perception consciente s'appuie sur la variété des données sensorielles pour déduire la probabilité que telle propriété du monde extérieur soit vraie. Elle ne donne en revanche qu'un aperçu de cet univers probabiliste. Seul un échantillon de la distribution des possibles accède à notre conscience, maintenant une vision du monde stable et unifiée indispensable à la prise de décision (78).

Conclusion de la partie II

Pour terminer, il nous semble important d'évoquer les liens qui unissent les potentiels évoqués ou ERP (Event-Related Potentials) tels que l'onde P300 à l'inférence bayésienne. Les composants du complexe positif tardif (P3a P3b, onde lente) fournissent des mesures qui soutiennent l'idée de calculs neuronaux distincts pour la fonction de vraisemblance et la mise à jour de la prédiction (79).

L'onde P300 est une signature électrophysiologique de la pensée consciente. Elle est associée à un « embrasement global » (80) qui correspond avec une activation massive de nombreuses régions du cerveau associées à la prise de conscience d'une information inattendue. A cet instant, toutes les cellules pertinentes entrent en synchronie sous l'égide du cortex préfrontal (81).

Du fait de la géométrie des courants qui traversent le cerveau, la positivité de cette onde reflète en fait l'addition de l'activité des neurones inhibés qui dominent le paysage cortical (82). Ainsi, l'onde P3 correspond au négatif de la pensée actuelle. Cette image illustre l'action du système mésocortical qui inhibe les multiples possibilités d'activations neuronales pour ne laisser émerger que l'assemblée neuronale codant la représentation la plus pertinente. L'idée de la nécessité d'un équilibre entre excitation et inhibition pour que les pensées puissent prendre forme offre une piste pour imaginer comment ce processus peut être perturbé dans la schizophrénie.

PARTIE III : LA MALADIE SCHIZOPHRÉNIQUE

Introduction

En théorie médicale, la maladie est un concept clé qui désigne une entité particulière essentiellement caractérisée par des facteurs étiologiques, une histoire naturelle et des symptômes spécifiques (1). En nous appuyant sur la compréhension de la fonction cérébrale comme un processus hiérarchique d'inférence bayésienne, nous proposons une définition du trouble schizophrénique répondant à ces critères.

Étiologie

Un faisceau d'arguments conduit à envisager une reconceptualisation de la schizophrénie comme une rupture de la balance neuronale entre excitation et inhibition (2, 3). Bien que les mécanismes de contrôle de l'activité corticale ne soient pas encore totalement élucidés, plusieurs éléments soutiennent l'existence d'altérations de la fonction inhibitrice des microcircuits corticaux dans la schizophrénie (4). De nombreuses données physiologiques (5, 6) et post-mortem (7) appuient l'idée d'une détérioration de la transmission médiée par l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) ou de la plasticité du récepteur du N-méthyl-D-aspartate (NMDA) (8).

Des modèles animaux montrent que la perturbation de l'activité des interneurons à parvalbumine induit une réduction significative des oscillations gamma (9, 10) qui est une désorganisation des rythmes cérébraux également retrouvée dans la schizophrénie (11). De même, l'hypofonctionnement du récepteur NMDA provoque une augmentation intrinsèque de l'excitabilité des cellules pyramidales et une atteinte sélective des interneurons exprimant la parvalbumine (12).

En induisant la différenciation neuronale de cellules souches de patients schizophrènes, d'autres auteurs ont mis en évidence des anomalies générales de connectivité et d'expression des récepteurs du glutamate (13). Des symptômes neuropsychiatriques proches de ceux de la schizophrénie ont été décrits lors du blocage des récepteurs NMDA par l'administration de kétamine (14) et au cours l'encéphalite auto-immune anti-récepteur NMDA (15). Il est également suggéré que la kétamine puisse induire des aberrations perceptuelles et une capacité réduite à s'en accommoder (16).

Des résultats expérimentaux renforcent le rôle des boucles inhibitrices dans les mécanismes cérébraux qui traitent l'incertitude. En effet, la modulation des récepteurs GABA par l'administration de benzodiazépines à des sujets sains induit des modifications de la balance excitation/inhibition mesurables par spectroscopie de résonance magnétique, ainsi que de la dynamique perceptive induite par des stimuli bistables (17). Par ailleurs, le déficit d'inhibition GABAergique observé chez les patients atteints de schizophrénie a été relié à des altérations perceptuelles (18) telles qu'une vulnérabilité réduite aux illusions (19) qui est bien décrite dans la schizophrénie (20).

Âge de début des troubles

Des éléments indiquent que la maturation de l'axe dopaminergique mésocortical s'accompagne d'un recrutement d'interneurones GABAergiques qui restent inactifs pendant la période juvénile (21). Cette mobilisation tardive des systèmes inhibiteurs peut expliquer que le déficit reste infraclinique dans les premières phases du développement (22) et rend compte de la période classique d'émergence des premiers épisodes psychotiques au cours de l'adolescence ou au début de l'âge adulte.

Chez les rongeurs, la survenue de ce déséquilibre entre excitation et inhibition a été mise en évidence lors de l'activation de la voie dopaminergique mésocorticale, ce qui entraîne des phénomènes rappelant la schizophrénie (23). D'autres résultats révélant le rôle synergique de facteurs de stress offrent des pistes complémentaires pour expliquer cette survenue tardive et l'implication de facteurs environnementaux dans la maladie (24).

Dans l'optique fonctionnelle dopaminergique que nous avons développée dans notre deuxième partie, le développement du système mésocortical inhibe les signaux d'erreurs issus du traitement des données sensorielles ainsi que l'activité du système mésolimbique. La modulation du poids des informations environnementales par une maturation décalée de certaines zones, ou « hubs » de l'architecture neuronale, peut être un moyen efficace de contrôler un « esprit en croissance » (25).

En termes computationnels, l'inhibition des entrées sensorielles va augmenter le poids relatif de la prédiction interne dans le résultat de l'inférence consciente. Ainsi, le comportement est de plus en plus influencé par les attentes et les prédictions internes plutôt que par les informations sensorielles entrantes. On peut établir une correspondance avec le développement des fonctions cérébrales de plus haut niveau qui filtrent de manière fine les signaux sensoriels pour ne traiter que les plus pertinents en vue de la réalisation de la prédiction interne. Le cerveau hiérarchise les différents stimuli ce qui lui permet de libérer ses ressources de calcul pour effectuer les inférences de plus haut niveau impliquées dans les fonctions exécutives.

L'inhibition du système mésolimbique se traduit par une réduction de la complexité descriptive des prédictions internes. Les différents algorithmes comportementaux

expérimentés et encodés dans la mémoire durant l'enfance sont sélectionnés selon leur utilité et les moins efficaces disparaissent au cours de l'apprentissage (26). Ce processus soumet les représentations neuronales à une sélection darwinienne (27), marquant le passage des capacités exploratoires et vivement imaginatives (11) des jeunes enfants aux conduites plus stables qui accompagnent l'entrée dans l'âge adulte.

La théorie de l'épigenèse par stabilisation sélective de synapses (28) fournit une explication biologiquement plausible de cette mise en forme de l'espace de travail neuronal global (29), où le champ des possibles est réduit par « essais et erreurs » (i.e. au grès des apprentissages) selon un processus évolutionniste de génération de prédictions variées suivie de la sélection et l'affinage de celles ayant révélé leur pertinence à l'épreuve de l'expérience.

Physiopathologie

Le modèle de l'inférence circulaire (30) offre un modèle théorique démontrant le rôle crucial d'une balance excitation/inhibition pour l'implémentation de l'inférence bayésienne dans un réseau neuronal biologique récurrent. Cet équilibre se traduit par la pondération appropriée des précisions respectives des informations issues des sens et de la prédiction. Dans cette forme particulière d'inférence, la faillite de l'inhibition mène à un phénomène de « propagation circulaire de croyance » où la réverbération anormale des informations ascendantes et descendantes augmente leur précision, ou confiance, de façon aberrante. Ce modèle concorde avec le modèle de l'espace de travail neuronal global où les assemblées des neurones les plus pertinentes entrent en synchronie par réverbérations et sélections successives des signaux pour converger vers une représentation stable (31).

Le concept de l'inférence circulaire explique comment un déficit simple de systèmes inhibiteurs ubiquitaires dans le cortex peut rendre compte de la diversité des symptômes de la schizophrénie. Il fournit un modèle parcimonieux qui reste compatible avec les hypothèses du codage prédictif et de la dysconnectivité (8, 32, 33). En effet, la propagation circulaire de croyance perturbe la communication entre les différentes zones du cerveau.

Dans les simulations computationnelles de la propagation circulaire de croyance, l'absence de contrôle inhibiteur n'engendre pas de biais systématique dans la perception ou la prise de décision. Aussi longtemps que les inférences sont fondées sur des données sensorielles suffisamment fiables ou sur un accord général avec la prédiction interne, le réseau neuronal reste capable de déduire les interprétations les plus probables (34, 35). En revanche, le système devient fortement instable et sensible à l'incertitude. Selon que l'incertitude concerne les données sensorielles ou la prédiction, où l'on parle alors d'ambiguïté (36), un déséquilibre peut se produire et mener à des percepts erronés (les hallucinations) ou des croyances rigides non corroborées par les sens (les délires), respectivement.

En plus d'une confiance anormalement élevée, la propagation circulaire de croyance peut engendrer un effet dissociatif frappant (figure 1) entre les représentations des zones sensorielles et celles de plus haut niveau lorsque les preuves sensorielles contredisent les prédictions. Dans un réseau normal, les influences bidirectionnelles sont compensées à un niveau intermédiaire de la hiérarchie computationnelle. Cela empêche ainsi la propagation de croyances erronées et permet d'atteindre un état de croyance stable. Au lieu de converger rapidement vers une faible confiance dans les couches intermédiaires,

l'algorithme de propagation circulaire de croyance provoque un conflit entre de fortes croyances fondées sur les preuves sensorielles et de fortes croyances basées sur les prédictions internes.

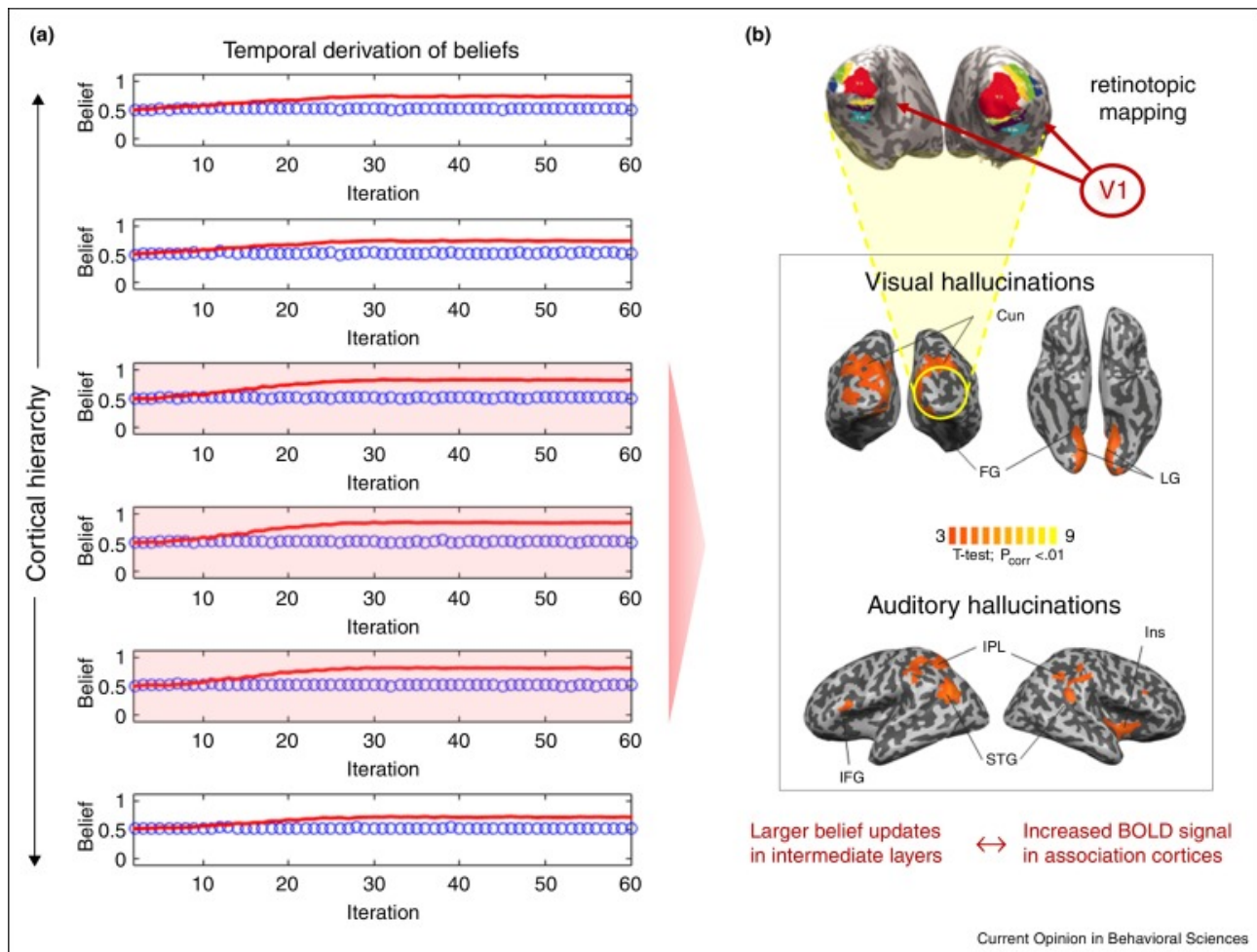


Figure 1 - **Simulation des hallucinations dans le cadre de l'inférence circulaire (37)**

(a) Mise à jour de la croyance dans un réseau causal hiérarchique

Deux implémentations sont illustrées : les cercles bleus pour la propagation normale de croyance et les lignes rouges pour la propagation circulaire. Après que l'information ait circulé dans la hiérarchie computationnelle, les croyances se stabilisent rapidement dans le réseau normal (vers 0,5 dans cet exemple). L'altération des boucles inhibitrices amplifie fortement les croyances (vers 1 dans cet exemple). Malgré les altérations généralisées touchant chaque niveau de la hiérarchie, une configuration spatiale inhomogène des croyances aberrantes est observée, avec une vulnérabilité particulière des couches intermédiaires par rapport zones qui reçoivent directement les entrées sensorielles.

(b) Résultats d'IRM fonctionnelle pour l'état hallucinatoire

Au cours d'une expérience hallucinatoire auditive ou visuelle, les aires sensorielles associatives présentent un hypersignal BOLD [tiré de (38)], tandis que les zones sensorielles primaires ou les régions frontales ne sont pas activées.

Les deux états de croyance étant mutuellement incompatibles, une incohérence survient entre les représentations de « haut niveau » et de « bas niveau ». Ces oscillations sont plus fortes dans les couches intermédiaires où le réseau alterne entre une interprétation et son opposé. Lorsque les boucles inhibitrices sont sévèrement altérées, ces oscillations peuvent perdurer indéfiniment et empêcher le réseau de converger vers une conclusion stable. Si l'altération des boucles est moins importante, l'amplitude des oscillations est progressivement amortie jusqu'à ce que le réseau retrouve un état stable.

Phase prodromique

La propagation circulaire de croyance augmente de façon aberrante le poids des preuves sensorielles. Ainsi, même en l'absence de véritables relations de causalité dans le monde extérieur, le cerveau peut inférer des corrélations inexactes pouvant être progressivement et récursivement renforcées. Cela conduit à l'élaboration de modèles causaux considérés comme hautement fiables bien que non corroborées par l'expérience sensorielle.

Ce phénomène dynamique correspond bien aux descriptions de symptômes non spécifiques légers ou brefs faites par les patients au cours de la période prodromique (39). Ces expériences prépsychotiques incluent un sentiment d'étrangeté et des détections aberrantes de coïncidence. Il est également intéressant de noter que l'administration d'une faible dose de kétamine à des volontaires sains peut induire des tableaux partiels de schizophrénie mimant les états prodromiques (40).

Une surestimation du poids des preuves sensorielles pourrait expliquer le phénomène de conclusions hâtives ou « *jumping-to-conclusions* » que l'on observe chez les patients souffrant de schizophrénie (41, 42). Un certain nombre d'études comportementales

utilisant des tâches de raisonnement probabiliste ont montré que les patients fondent leur décision sur moins de preuves et placent une plus grande confiance dans leurs interprétations que les sujets sains.

Le phénomène de conclusions hâtives semble être fondamentalement associée à des tendances délirantes (41, 42, 43, 44). Une inhibition insuffisante des corrélations générées par propagation circulaire de croyance pourrait conduire à une forte consolidation de modèles causaux délirants appuyées par peu de preuves sensorielles, conduisant ainsi à des interprétations paranoïaques de coïncidences sans signification. Des études cliniques ont montré que les patients psychotiques sont spécifiquement sensibles aux données qui valident leurs croyances délirantes, mais pas à celles qui pourrait les réfuter (45, 46). Ce mécanisme peut rendre compte de l'apparition et du renforcement progressif de croyances erronées et inflexibles (47).

Phase d'état

Les faux percepts et les croyances erronées émergent lorsque le système est confronté à des renseignements contradictoires ou des situations ambiguës. De telles situations sont probablement relativement rares dans la vie quotidienne, où nous pouvons nous appuyer sur des informations suffisamment fiables la plupart du temps.

La faible fréquence des situations d'incertitude sensorielle pourrait expliquer l'intermittence des expériences hallucinatoires (38), mais aussi la plus grande fréquence des hallucinations dans les situations de privation sensorielle (48). Un manque d'apport sensoriel pourrait confronter le réseau neuronal à un état de grande incertitude et conduire à une fréquence accrue des percepts erronées. Ce scénario pourrait également expliquer

pourquoi la modalité auditive est plus fréquemment impliquée, du fait de la faible précision des stimuli auditifs soumis à l'impact du bruit. Le réveil pourrait aussi être envisagé comme un état de grande d'incertitude perceptuelle pouvant donner lieu à une expérience hallucinatoire hypnopompique, comme nous l'avons défendu en première partie.

Dans le cadre de l'approche fonctionnelle dopaminergique que nous avons mise en avant dans ce travail, le défaut d'inhibition du système mésolimbique pourrait être associée à la désorganisation comportementale par l'altération de la sélection des algorithmes sensorimoteurs les plus efficaces. La persistance de représentations anormalement complexes pourrait rendre compte des bizarreries de pensée et de comportement des patients schizophrènes. On peut également penser à la participation affective au délire et plus loin aux formes dysthymiques de schizophrénie. Alternativement, l'adoption de modèles internes génériques et imprécis pourrait être une réponse adaptative au besoin du sujet d'expliquer de façon unifiée l'étrangeté du monde, dans une lutte désespérée pour maintenir la cohérence interne des représentations.

La fréquence des délires de persécution pourrait s'expliquer par l'ambiguïté importante qui entache les inférences sociales par rapports aux inférences plus simples où les relations de cause à effet sont plus évidentes (49). Un lien intéressant peut également être fait avec l'illusion du masque concave ou « hollow-mask illusion » (50). Confrontés à l'envers d'un masque, les sujets sains perçoivent malgré tout un visage en relief, ce qui révèle l'implication des *a priori* qu'ils ont constitués sur le visage humain. Par contre, le patient schizophrène n'est pas sensible à cette illusion et décrit simplement un masque creux. Cette perception, bien que plus véridique, pourrait en fait signer la difficulté des patients schizophrènes à interpréter la richesse des expressions humaines.

La pondération anormale des données sensorielles pourrait provoquer la prise en compte d'informations non pertinentes se traduisant par une saillance aberrante des stimuli (51). Cela concorde avec les résultats expérimentaux qui montrent que la capacité de filtrer les stimuli est diminuée chez les patients atteints de schizophrénie (52). Cette proposition correspond également à la distractibilité et aux déficits attentionnels observés dans la schizophrénie (53).

Dans le même ordre d'idée, la saillance aberrante des signaux somesthésiques est une explication proposée pour les troubles de l'agentivité du syndrome d'influence dans lequel le patient interprète ses sensations étranges comme l'intervention d'une force extérieure qui le contrôle (54). De façon plus générale, le paradigme de l'inférence active donne à l'atténuation sensorielle un rôle permissif de l'action (55), ce qui permettrait de relier ce défaut inhibiteur à l'apragmatisme rencontré dans la schizophrénie, voire au syndrome catatonique dans les cas les plus sévères (56).

Enfin, l'émergence d'incohérences entre les différentes couches du réseau neuronal fournit un mécanisme potentiel pour l'apparition de l'ambivalence caractéristique des patients schizophrènes qui souffrent de dissociation. Dans cette situation, les différents niveaux de représentation sont effectivement déconnectés et codent des interprétations très confiantes pourtant mutuellement incompatibles, voire complètement opposées dans les cas extrêmes. Une telle scission entre les processus supérieurs et inférieurs semble trouver un écho favorable dans la dissociation bleulérienne et le concept clinique de « comptabilité à double entrée » qui se réfère à la tendance à interpréter la réalité au travers de croyances contradictoires sans être dérangé par les incohérences existantes entre elles (57).

Formes cliniques et diagnostic différentiel

Le modèle de l'inférence circulaire permet une approche dimensionnelle par la gradation de la sévérité du déficit inhibiteur. Une approche catégorielle est également envisageable en différenciant les boucles inhibitrices ascendantes et descendantes, probablement représentées par des sous-populations distinctes d'interneurones ou des spécificités régionales.

L'altération sélective des boucles ascendantes provoque une augmentation spécifique de la précision des informations sensorielles par propagation circulaire de croyance. Cependant, la précision de la prédiction reste normale et le système ne confond pas ses propres attentes avec les preuves sensorielles. En conséquence, les données sensorielles s'accumulent au fil des couches successives de la hiérarchie et deviennent sévèrement surestimées. Dans ce cas survient un déséquilibre effectif en faveur des données sensorielles dans le résultat de l'inférence bayésienne. Le réseau avec une atteinte sélective des boucles ascendantes repose alors davantage sur ses observations sensorielles que sur ses prédictions, ce qui pourrait correspondre à une forme déficitaire de schizophrénie.

Cette optique pourrait également interroger les liens existants avec l'autisme où il a été proposé que les distributions *a priori* jouent un rôle trop faible par rapport aux entrées sensorielles (58). Cela pourrait expliquer que les patients avec autisme puissent se sentir submergés par un monde perçu comme étant « trop réel » et être incapable de l'appréhender de façon unifiée par perte de la cohérence centrale (59).

A l'opposé, une atteinte spécifique des boucles descendantes conduit à une augmentation aberrante de la précision des prédictions qu'on pourrait relier à la dimension thymique par le phénomène d'impuissance apprise ou « *learned helplessness* » (60), qui est l'état psychologique où une personne a appris que son comportement n'avait aucune influence sur le cours des choses, se résigne et devient apathique. Cet état de désespoir pourrait fournir un modèle de la dépression. D'autres auteurs ont proposé que l'optimisme puisse être modélisé en terme de distribution *a priori* sur la probabilité des récompenses futures et quantifié précisément chez les individus par la modélisation bayésienne (61). Enfin, les addictions pourraient également être envisagées comme des pathologies spécifiques de la prédiction (62), expliquant la fréquente association de ces troubles avec la schizophrénie.

Conclusion de la partie III

Nous concluons cette partie en apportant des propositions de réponses à quelques-unes des nombreuses questions intéressantes qui animent la psychiatrie.

L'approche que nous avons développée conçoit la schizophrénie comme un trouble fonctionnel de connectivité cérébrale découlant d'un déficit des systèmes neuromodulateurs de l'activité corticale, en opposition aux explications lésionnelles ou anatomiques. L'hyperdopaminergie sous corticale (63) serait ainsi une conséquence de ce déficit plutôt qu'une anomalie première.

Nous avons esquissé les mécanismes génératifs sous-tendant les symptômes de la schizophrénie en nous appuyant sur le formalisme bayésien de l'inférence circulaire. Il permet de modéliser la fonction cérébrale et d'expliquer comment elle peut être altérée dans la maladie, en opposition aux approches discriminatives et réductionnistes.

Une autre question importante est de déterminer si la psychose est essentiellement caractérisée par une perception anormale conduisant à des conclusions erronées mais formellement rationnelles ou, au contraire, par une perception normale, mais des inférences irrationnelles. Le cadre bayésien suggère que ce débat peut être dépassé puisqu'un seul déficit agissant à différents niveaux de la hiérarchie computationnelle peut expliquer à la fois les anomalies de perception et de croyance rencontrées dans la schizophrénie (64).

Enfin, il nous semble important de souligner les liens entre l'électrophysiologie et les mécanismes neuronaux de l'inférence bayésienne. La négativité de discordance ou Mismatch Negativity (MMN) et la P3a sont des potentiels évoqués auditifs qui surviennent successivement en réponse à des changements inattendus dans une stimulation de fond. Ils reflètent fidèlement les différents processus de traitement de l'information (65, 66). Ces ondes présentent une réduction d'amplitude bien établie dans la schizophrénie chronique (67, 68, 69), d'apparition récente (70, 71, 72, 73, 74) et chez les patients schizophrènes sans traitement (75, 76). Des résultats prometteurs indiquent que la mesure de ces ondes pourrait fournir un biomarqueur clinique fiable, quantitatif et prédictif de la schizophrénie et de son évolution (77, 78, 79, 80, 81, 82, 83).

CONCLUSION

Les modèles bayésiens visent à formuler toutes les opérations réalisées par le cerveau par une seule équation simple. Cette vision unifiée de la cognition ouvre une direction de recherche traversant de nombreux champs. Son application en psychiatrie reste pourtant encore limitée. Le débat centenaire entre Kraepelin et Bleuler marque encore aujourd'hui la fracture entre les partisans d'un réductionnisme biologique intégral et d'une psychologie dualiste détachée de la médecine fondée sur les preuves.

En définissant rigoureusement le cerveau comme l'organe de production de l'information, l'approche bayésienne pourrait réconcilier les deux positions. Le pont jeté entre le rêve et la neurobiologie s'inscrit dans cette démarche d'élaboration d'une psychiatrie computationnelle répondant aux critères de scientificité les plus exigeants tout en respectant la richesse de l'expérience subjective.

Ainsi, le modèle de l'inférence circulaire montre sa capacité à relier les dernières avancées neuroscientifiques aux enseignements de Bleuler sur la schizophrénie. Il permet de la définir comme une entité cohérente répondant à tous les critères d'une maladie. Il peut être une source d'inspiration très riche pour l'exploration de nouveaux paradigmes en psychiatrie, que ce soit sur le plan théorique, comportemental ou physiologique.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Introduction

1. Kirmayer LJ, Crafa D. What kind of science for psychiatry? *Front Hum Neurosci.* 2014
2. Pagsberg AK. Schizophrenia spectrum and other psychotic disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 1 déc 2012
3. Heckers S. Bleuler and the Neurobiology of Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1 nov 2011
4. Gaillard R, Jardri R. Les neurosciences computationnelles en psychiatrie : peut-on modéliser les symptômes psychotiques ? *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* mars 2015
5. Jardri R, Denève S. Circular inferences in schizophrenia. *Brain.* 1 nov 2013

Avant-propos

1. Heckers S, Barch DM, Bustillo J, Gaebel W, Gur R, Malaspina D, et al. Structure of the psychotic disorders classification in DSM-5. *Schizophr Res.* oct 2013
2. Rouillon F. Épidémiologie des troubles psychiatriques. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* févr 2008
3. Krebs M-O. Signes précoces des schizophrénies. Dunod; 2015. (Psychothérapies).
4. Brown AS. Prenatal Infection as a Risk Factor for Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1 avr 2006
5. van Os J, Kenis G, Rutten BPF. The environment and schizophrenia. *Nature.* 11 nov 2010
6. Burmeister M, McInnis MG, Zöllner S. Psychiatric genetics: progress amid controversy. *Nat Rev Genet.* juill 2008
7. Shi J, Levinson DF, Duan J, Sanders AR, Zheng Y, Pe'er I, et al. Common variants on chromosome 6p22.1 are associated with schizophrenia. *Nature.* 6 août 2009
8. Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M. Genetic Architectures of Psychiatric Disorders: The Emerging Picture and Its Implications. *Nat Rev Genet.* 10 juill 2012
9. Steen RG, Mull C, McClure R, Hamer RM, Lieberman JA. Brain volume in first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 1 juin 2006
10. Lewis DA, Glantz LA, Pierri JN, Sweet RA. Altered cortical glutamate neurotransmission in schizophrenia: evidence from morphological studies of pyramidal neurons. *Ann N Y Acad Sci.* nov 2003
11. Kapur S, Mamo D. Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D2 receptors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* oct 2003
12. Featherstone RE, Kapur S, Fletcher PJ. The amphetamine-induced sensitized state as a model of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 15 nov 2007

13. Jentsch JD, Roth RH. The Neuropsychopharmacology of Phencyclidine: From NMDA Receptor Hypofunction to the Dopamine Hypothesis of Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. mars 1999
14. Pomarol-Clotet E, Honey GD, Murray GK, Corlett PR, Absalom AR, Lee M, et al. Psychological effects of ketamine in healthy volunteers. *Br J Psychiatry*. 1 août 2006
15. Hoff P. The Kraepelinian tradition. *Dialogues Clin Neurosci*. mars 2015
16. Jablensky A. Living in a Kraepelinian world: Kraepelin's impact on modern psychiatry. *Hist Psychiatry*. sept 2007
17. Peralta V, Cuesta MJ. Eugen Bleuler and the Schizophrenias: 100 Years After. *Schizophr Bull*. 1 nov 2011
18. Wernicke C. *Grundrisse der Psychiatrie*. 1906.
19. Andreasen NC. A unitary model of schizophrenia: Bleuler's « fragmented phrene » as schizencephaly. *Arch Gen Psychiatry*. sept 1999
20. Friston KJ. The disconnection hypothesis. *Schizophr Res*. 10 mars 1998
21. Del Cul A, Gaillard R, Jardri R, Fossati P. Hallucinations, conscience et psychoses. *L'Encéphale*. sept 2010
22. Moskowitz A, Heim G. Eugen Bleuler's Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias (1911): A Centenary Appreciation and Reconsideration. *Schizophr Bull*. 1 mai 2011
23. Stierlin H. Bleuler's Concept of Schizophrenia: A Confusing Heritage. *Am J Psychiatry*. 1 févr 1967

Partie I : Rêve et Schizophrénie

1. Kant E. *Träume eines Geistersehers, erläutert durch Träume der Metaphysik*. 1766.
2. Schopenhauer A. *Die welt als wille und vorstellung*. 1819
3. Limosani I, D'Agostino A, Manzone ML, Scarone S. The dreaming brain/mind, consciousness and psychosis. *Conscious Cogn*. déc 2011
4. Hobson JA, Stickgold R, Pace-Schott EF. The neuropsychology of REM sleep dreaming. *Neuroreport*. 16 févr 1998
5. Caillon É. Rêves et hallucinations : Le modèle narcoleptique. *L'Évolution Psychiatr*. 1 avr 2000
6. Waters F, Blom JD, Dang-Vu TT, Cheyne AJ, Alderson-Day B, Woodruff P, et al. What Is the Link Between Hallucinations, Dreams, and Hypnagogic-Hypnopompic Experiences? *Schizophr Bull*. sept 2016
7. Windt JM. Reporting dream experience: Why (not) to be skeptical about dream reports. *Front Hum Neurosci*. 7 nov 2013
8. Payne JD. Memory consolidation, the diurnal rhythm of cortisol, and the nature of dreams: a new hypothesis. *Int Rev Neurobiol*. 2010

9. Wamsley EJ. Dreaming, waking conscious experience, and the resting brain: report of subjective experience as a tool in the cognitive neurosciences. *Front Psychol.* 23 sept 2013
10. Palagini L, Rosenlicht N. Sleep, dreaming, and mental health: a review of historical and neurobiological perspectives. *Sleep Med Rev.* juin 2011
11. D'Agostino A, Castelnovo A, Scarone S. Dreaming and the neurobiology of self: recent advances and implications for psychiatry. *Front Psychol.* 26 sept 2013
12. Cicogna PC, Bosinelli M. Consciousness during dreams. *Conscious Cogn.* mars 2001
13. Mason O, Wakerley D. The Psychotomimetic Nature of Dreams: An Experimental Study. *Schizophr Res Treat.* 2012
14. Scarone S, Manzone ML, Gambini O, Kantzas I, Limosani I, D'Agostino A, et al. The Dream as a Model for Psychosis: An Experimental Approach Using Bizarreness as a Cognitive Marker. *Schizophr Bull.* 1 mai 2008
15. Limosani I, D'Agostino A, Manzone ML, Scarone S. Bizarreness in dream reports and waking fantasies of psychotic schizophrenic and manic patients: Empirical evidences and theoretical consequences. *Psychiatry Res.* 30 sept 2011
16. D'Agostino A, Scarone S. Such stuff as psychoses are made on? *Behav Brain Sci.* déc 2013
17. Lusignan F-A, Zadra A, Dubuc M-J, Daoust A-M, Mottard J-P, Godbout R. Dream content in chronically-treated persons with schizophrenia. *Schizophr Res.* juill 2009
18. Pérez-Garc, del-Río-Portilla, Guevara, Arce. Paradoxical sleep is characterized by uncoupled gamma activity between frontal and perceptual cortical regions. *Sleep.* 2001
19. Meyer-Lindenberg A, Poline JB, Kohn PD, Holt JL, Egan MF, Weinberger DR, et al. Evidence for abnormal cortical functional connectivity during working memory in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* nov 2001
20. Braun AR, Balkin TJ, Wesensten NJ, Gwady F, Carson RE, Varga M, et al. Dissociated pattern of activity in visual cortices and their projections during human rapid eye movement sleep. *Science.* 2 janv 1998
21. Gandolfo G, Arnaud C, Gottesmann C. Transmission processes in the ventrobasal complex of rat during the sleep-waking cycle. *Brain Res Bull.* oct 1980
22. Behrendt R-P, Young C. Hallucinations in schizophrenia, sensory impairment, and brain disease: a unifying model. *Behav Brain Sci.* déc 2004
23. Maquet P. Functional neuroimaging of normal human sleep by positron emission tomography. *J Sleep Res.* sept 2000
24. Weinberger DR, Berman KF, Zec RF. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow evidence. *Arch Gen Psychiatry.* févr 1986
25. Gottesmann C. The dreaming sleep stage: A new neurobiological model of schizophrenia? *Neuroscience.* 2006
26. Mackay AV, Iversen LL, Rossor M, Spokes E, Bird E, Arregui A, et al. Increased brain dopamine and dopamine receptors in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* sept 1982

27. Abi-Dargham A, Moore H. Prefrontal DA transmission at D1 receptors and the pathology of schizophrenia. *Neurosci Rev J Bringing Neurobiol Neurol Psychiatry*. oct 2003
28. Jakovljević M, Sagud M, Mihaljević-Peles A. Olanzapine in the treatment-resistant, combat-related PTSD--a series of case reports. *Acta Psychiatr Scand*. mai 2003
29. Larsen JP, Tandberg E. Sleep disorders in patients with Parkinson's disease: epidemiology and management. *CNS Drugs*. 2001
30. Reeves M, Lindholm DE, Myles PS, Fletcher H, Hunt JO. Adding ketamine to morphine for patient-controlled analgesia after major abdominal surgery: a double-blinded, randomized controlled trial. *Anesth Analg*. juill 2001
31. Solms M. Dreaming and REM sleep are controlled by different brain mechanisms. *Behav Brain Sci*. déc 2000
32. Barr AM, Lehmann-Masten V, Paulus M, Gainetdinov RR, Caron MG, Geyer MA. The selective serotonin-2A receptor antagonist M100907 reverses behavioral deficits in dopamine transporter knockout mice. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. févr 2004
33. Sarter M, Nelson CL, Bruno JP. Cortical cholinergic transmission and cortical information processing in schizophrenia. *Schizophr Bull*. janv 2005;31(1):117-38.
34. Guillin O, Abi-Dargham A, Laruelle M. Neurobiology of dopamine in schizophrenia. *Int Rev Neurobiol*. 2007
35. Pace-Schott EF. Postscript: Recent findings on the neurobiology of sleep and dreaming. In: *Sleep and dreaming: Scientific advances and reconsiderations*. New York: Cambridge University Press; 2003.
36. Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry*. nov 1991
37. Pycock CJ, Kerwin RW, Carter CJ. Effect of lesion of cortical dopamine terminals on subcortical dopamine receptors in rats. *Nature*. 3 juill 1980
38. Llewellyn S. If waking and dreaming consciousness became de-differentiated, would schizophrenia result? *Conscious Cogn*. déc 2011
39. Hobson JA. *Dreaming: An Introduction to the Science of Sleep*. Oxford University Press; 2002
40. Zanini M, Castro J, Coelho FM, Bittencourt L, Bressan RA, Tufik S, et al. Do sleep abnormalities and misaligned sleep/circadian rhythm patterns represent early clinical characteristics for developing psychosis in high risk populations? *Neurosci Biobehav Rev*. déc 2013
41. Gardner RJ, Kersanté F, Jones MW, Bartsch U. Neural oscillations during non-rapid eye movement sleep as biomarkers of circuit dysfunction in schizophrenia. *Eur J Neurosci*. 1 avr 2014
42. Ferrarelli F, Huber R, Peterson MJ, Massimini M, Murphy M, Riedner BA, et al. Reduced Sleep Spindle Activity in Schizophrenia Patients. *Am J Psychiatry*. 1 mars 2007

43. Ferrarelli F, Peterson MJ, Sarasso S, Riedner BA, Murphy MJ, Benca RM, et al. Thalamic dysfunction in schizophrenia suggested by whole-night deficits in slow and fast spindles. *Am J Psychiatry*. nov 2010
44. Manoach DS, Demanuele C, Wamsley EJ, Vangel M, Montrose DM, Miewald J, et al. Sleep spindle deficits in antipsychotic-naïve early course schizophrenia and in non-psychotic first-degree relatives. *Front Hum Neurosci*. 2014
45. Perogamvros L, Schwartz S. The roles of the reward system in sleep and dreaming. *Neurosci Biobehav Rev*. sept 2012
46. Llewellyn S. Such stuff as dreams are made on? Elaborative encoding, the ancient art of memory, and the hippocampus. *Behav Brain Sci*. déc 2013
47. Malinowski JE, Horton CL. Metaphor and hyperassociativity: the imagination mechanisms behind emotion assimilation in sleep and dreaming. *Front Psychol*. 18 août 2015
48. Antrobus J. Dreaming: Could We Do Without It? In: *The Functions of Dreaming*. SUNY Press; 1993.
49. Globus GG. Connectionism and Sleep. In: *The Functions of Dreaming*. SUNY Press; 1993.
50. Montangero J. Dream, problem-solving, and creativity. In: *Rêve et cognition*. Editions Mardaga; 1999.
51. Hartmann E. Outline for a theory on the nature and functions of dreaming.
52. Cai DJ, Mednick SA, Harrison EM, Kanady JC, Mednick SC. REM, not incubation, improves creativity by priming associative networks. *Proc Natl Acad Sci*. 23 juin 2009
53. Levin R, Nielsen T. Nightmares, Bad Dreams, and Emotion Dysregulation A Review and New Neurocognitive Model of Dreaming. *Curr Dir Psychol Sci*. 1 avr 2009
54. Walker MP. The role of sleep in cognition and emotion. *Ann N Y Acad Sci*. mars 2009
55. Walker MP, Stickgold R. Overnight Alchemy: Sleep-dependent Memory Evolution. *Nat Rev Neurosci*. mars 2010
56. Cartwright RD. *The Twenty-Four Hour Mind: The Role of Sleep and Dreaming in Our Emotional Lives*. Oxford University Press; 2012
57. BREGER L. FUNCTION OF DREAMS. *J Abnorm Psychol*. 1967;72(5, Pt.2):1-28.
58. Stickgold R, Walker M. To sleep, perchance to gain creative insight? *Trends Cogn Sci*. mai 2004
59. Hartmann E. Meteorite or gemstone? Dreaming as one end of a continuum of functioning: Implications for research and for the use of dreams in therapy and self-knowledge. *Dreaming*. 2010
60. Fox KCR, Nijeboer S, Solomonova E, Domhoff GW, Christoff K. Dreaming as mind wandering: evidence from functional neuroimaging and first-person content reports. *Front Hum Neurosci*. 30 juill 2013
61. William Domhoff G. The neural substrate for dreaming: is it a subsystem of the default network? *Conscious Cogn*. déc 2011

62. Carhart-Harris RL, Muthukumaraswamy S, Roseman L, Kaelen M, Droog W, Murphy K, et al. Neural correlates of the LSD experience revealed by multimodal neuroimaging. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 26 avr 2016
63. Lefebvre S, Demeulemeester M, Leroy A, Delmaire C, Lopes R, Pins D, et al. Network dynamics during the different stages of hallucinations in schizophrenia. *Hum Brain Mapp*. juill 2016
64. Fosse MJ, Fosse R, Hobson JA, Stickgold RJ. Dreaming and episodic memory: a functional dissociation? *J Cogn Neurosci*. 1 janv 2003
65. Malinowski JE, Horton CL. Memory sources of dreams: the incorporation of autobiographical rather than episodic experiences. *J Sleep Res*. août 2014
66. Horton CL, Malinowski JE. Autobiographical memory and hyperassociativity in the dreaming brain: implications for memory consolidation in sleep. *Front Psychol*. 2015
67. Montangero J. Dream thought should be compared with waking world simulations: a comment on Hobson and colleague's paper on dream logic. 2012
68. Revonsuo A, Tarkko K. Binding in Dreams - The Bizarreness of Dream Images and the Unity of Consciousness. *J Conscious Stud*. 1 juill 2002
69. Levin R, Nielsen TA. Disturbed dreaming, posttraumatic stress disorder, and affect distress: a review and neurocognitive model. *Psychol Bull*. mai 2007
70. Cartwright RD, Lloyd S, Knight S, Trenholme I. Broken dreams: a study of the effects of divorce and depression on dream content. *Psychiatry*. août 1984
71. Moore SA, Zoellner LA. Overgeneral autobiographical memory and traumatic events: an evaluative review. *Psychol Bull*. mai 2007
72. Brown AD, Root JC, Romano TA, Chang LJ, Bryant RA, Hirst W. Overgeneralized autobiographical memory and future thinking in combat veterans with posttraumatic stress disorder. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. mars 2013
73. Stickgold R, Walker MP. Sleep-dependent memory triage: evolving generalization through selective processing. *Nat Neurosci*. févr 2013
74. Wamsley EJ. Dreaming and Offline Memory Consolidation. *Curr Neurol Neurosci Rep*. Mars 2014
75. Strauch I, Meier B. In *Search of Dreams: Results of Experimental Dream Research*. SUNY Press; 1996.
76. Malinowski J, Fylan F, Horton CL. Experiencing « continuity »: A qualitative investigation of waking life in dreams. *Dreaming*. 2014
77. Kuiken D, Smith L. Impactful dreams and metaphor generation. *Dreaming* 1. 1991
78. Juvet M. In: *Le Sommeil et le Rêve*. Odile Jacob. 1992. p. 40 41.
79. Tassin J-P. Pour un neurobiologiste, le rêve naît du réveil. *Psychiatrie Française*. 2007
80. Dement W, Wolpert EA. The relation of eye movements, body motility, and external stimuli to dream content. *J Exp Psychol*. 1958
81. Koulack D. Effects of somatosensory stimulation on dream content. *Arch Gen Psychiatry*. 1 juin 1969

82. Arkin AM, Antrobus JS. The effects of external stimuli applied prior to and during sleep on sleep experience. In: *The Mind in Sleep: Psychology and Psychophysiology*. John Wiley & Sons; 1991.
83. Gottesmann C. Neurophysiological support of consciousness during waking and sleep. *Prog Neurobiol*. déc 1999
84. Jardri R, Hugdahl K, Hughes M, Brunelin J, Waters F, Alderson-Day B, et al. Are Hallucinations Due to an Imbalance Between Excitatory and Inhibitory Influences on the Brain? *Schizophr Bull*. sept 2016
85. Llewellyn S. Dream to Predict? REM Dreaming as Prospective Coding. *Front Psychol*. 5 janv 2016
86. Hobson JA, Hong CC-H, Friston KJ. Virtual reality and consciousness inference in dreaming. *Front Psychol*. 9 oct 2014

Partie II : L'hypothèse du cerveau bayésien

1. Dehaene S. Origins of mathematical intuitions: the case of arithmetic. *Ann N Y Acad Sci*. mars 2009
2. Kant E. Introduction : idée d'une logique transcendantale. In: *Critique de la raison pure*. 1787
3. Laplace P-S. *Essai philosophique sur les probabilités*. p. 273. 1814
4. Dehaene S. *Le cerveau statisticien : la révolution Bayésienne en sciences cognitives*. 2011.
5. Miyazaki M, Nozaki D, Nakajima Y. Testing Bayesian models of human coincidence timing. *J Neurophysiol*. juill 2005
6. Burge J, Ernst MO, Banks MS. The statistical determinants of adaptation rate in human reaching. *J Vis*. 2008
7. Angelaki DE, Gu Y, DeAngelis GC. Multisensory integration: psychophysics, neurophysiology, and computation. *Curr Opin Neurobiol*. août 2009
8. Körding KP, Wolpert DM. Bayesian integration in sensorimotor learning. *Nature*. 15 janv 2004
9. Smith PL, Ratcliff R. Psychology and neurobiology of simple decisions. *Trends Neurosci*. mars 2004
10. Bayes M, Price M. *An Essay towards Solving a Problem in the Doctrine of Chances*. By the Late Rev. Mr. Bayes, F. R. S. Communicated by Mr. Price, in a Letter to John Canton, A. M. F. R. S. *Philos Trans*. 1 janv 1763
11. Marr D. *A computational investigation into the human representation and processing of visual information*. 1982.
12. Dagum P, Luby M. Approximating probabilistic inference in Bayesian belief networks is NP-hard. *Artif Intell*. 1 mars 1993
13. Sengupta B, Stemmler MB, Friston KJ. Information and Efficiency in the Nervous System—A Synthesis. *PLoS Comput Biol*. juillet 2013

14. Ockham, Augustinus. *Quaestiones et decisiones in quatuor libros sententiarum cum centilogio theologico*. 1495.
15. Mach E, Szasz TS. *The Analysis of Sensations, and the Relation of the Physical to the Psychological*. Rev. and supplemented from the 5th German ed edition. Waterlow S, éditeur. Dover Publications, Inc.; 1959
16. van der Helm PA. Simplicity versus likelihood in visual perception: from surprisals to precisals. *Psychol Bull.* sept 2000
17. Helmholtz H von. *Treatise on Physiological Optics*. Electronic edition (2001): University of Pennsylvania. Vol. 3. Sothall, James P. C. Prof. 1925
18. Clark A. Whatever next? Predictive brains, situated agents, and the future of cognitive science. *Behav Brain Sci.* juin 2013
19. Ortega PA, Braun DA. A Minimum Relative Entropy Principle for Learning and Acting. *ArXiv08103605 Cs.* 11 avr 2010
20. Shannon CE. *A Mathematical Theory of Communication*. The Bell System Technical Journal. 1948
21. Gestalt Archive: Kurt KOFFKA *Principles of Gestalt Psychology* (1935; 1st chapter)
22. Leeuwenberg ELJ, Helm PA van der. *Structural Information Theory: The Simplicity of Visual Form*. Cambridge: Cambridge University Press; 2013
23. Li M, Vitányi P. *An Introduction to Kolmogorov Complexity and Its Applications*. New York, NY: Springer New York; 2008
24. Friston KJ. *A Free Energy Principle for Biological Systems*. *Entropy* Basel Switz. nov 2012
25. van der Helm PA. Structural coding versus free-energy predictive coding. *Psychon Bull Rev.* 25 sept 2015
26. Ferrer-i-Cancho R, Hernández-Fernández A, Lusseau D, Agoramoorthy G, Hsu MJ, Semple S. Compression as a Universal Principle of Animal Behavior. *Cogn Sci.* 1 nov 2013
27. Rao RP, Ballard DH. Predictive coding in the visual cortex: a functional interpretation of some extra-classical receptive-field effects. *Nat Neurosci.* janv 1999
28. Creutzig F, Sprekeler H. Predictive coding and the slowness principle: an information-theoretic approach. *Neural Comput.* avr 2008
29. Kogo N, Trengove C. Is predictive coding theory articulated enough to be testable? *Front Comput Neurosci.* 8 sept 2015
30. Wacongne C, Labyt E, Wassenhove V van, Bekinschtein T, Naccache L, Dehaene S. Evidence for a hierarchy of predictions and prediction errors in human cortex. *Proc Natl Acad Sci.* 20 déc 2011
31. Brown H, Adams RA, Parees I, Edwards M, Friston KJ. Active inference, sensory attenuation and illusions. *Cogn Process.* 2013
32. Friston KJ. Transients, metastability, and neuronal dynamics. *NeuroImage.* févr 1997

33. Loeb GE, Fishel JA. Bayesian Action&Perception: Representing the World in the Brain. *Front Neurosci.* 30 oct 2014
34. Colombo M, Seriès P. Bayes in the Brain—On Bayesian Modelling in Neuroscience. *Br J Philos Sci.* 21 févr 2012
35. Pouget A, Beck JM, Ma WJ, Latham PE. Probabilistic brains: knowns and unknowns. *Nat Neurosci.* sept 2013
36. Vilares I, Howard JD, Fernandes HL, Gottfried JA, Kording KP. Differential representations of prior and likelihood uncertainty in the human brain. *Curr Biol CB.* 25 sept 2012
37. Chevalier G, Deniau JM. Disinhibition as a basic process in the expression of striatal functions. *Trends Neurosci.* juill 1990
38. Haber SN. The primate basal ganglia: parallel and integrative networks. *J Chem Neuroanat.* déc 2003
39. Frank MJ, Claus ED. Anatomy of a decision: striato-orbitofrontal interactions in reinforcement learning, decision making, and reversal. *Psychol Rev.* avr 2006
40. Cools R, Lewis SJG, Clark L, Barker RA, Robbins TW. L-DOPA Disrupts Activity in the Nucleus Accumbens during Reversal Learning in Parkinson's Disease. *Neuropsychopharmacology.* 12 juill 2006
41. Wunderlich K, Dayan P, Dolan RJ. Mapping value based planning and extensively trained choice in the human brain. *Nat Neurosci.* mai 2012.
42. Guitart-Masip M, Huys QJM, Fuentemilla L, Dayan P, Duzel E, Dolan RJ. Go and no-go learning in reward and punishment: interactions between affect and effect. *NeuroImage.* 1 août 2012
43. Shiner T, Symmonds M, Guitart-Masip M, Fleming SM, Friston KJ, Dolan RJ. Dopamine, Saliency, and Response Set Shifting in Prefrontal Cortex. *Cereb Cortex.* 21 sept 2014
44. Friston KJ, Shiner T, FitzGerald T, Galea JM, Adams R, Brown H, et al. Dopamine, Affordance and Active Inference. *PLoS Comput Biol.* 5 janv 2012
45. Pycock CJ, Kerwin RW, Carter CJ. Effect of lesion of cortical dopamine terminals on subcortical dopamine receptors in rats. *Nature.* 3 juill 1980
46. van Schouwenburg M, Aarts E, Cools R. Dopaminergic modulation of cognitive control: distinct roles for the prefrontal cortex and the basal ganglia. *Curr Pharm Des.* 2010
47. FLYNN FG. Anatomy of the insula functional and clinical correlates. *Aphasiology.* 1 janv 1999
48. Singer T, Critchley HD, Preuschoff K. A common role of insula in feelings, empathy and uncertainty. *Trends Cogn Sci.* août 2009
49. Rolls ET. The orbitofrontal cortex and reward. *Cereb Cortex N Y N* 1991. mars 2000
50. Whalen PJ. Fear, vigilance, and ambiguity: Initial neuroimaging studies of the human amygdala. *Curr Dir Psychol Sci.* 1998
51. Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci.* oct 1989

52. Preuschoff K, Bossaerts P, Quartz SR. Neural differentiation of expected reward and risk in human subcortical structures. *Neuron*. 3 août 2006
53. Rangel A, Camerer C, Montague PR. A framework for studying the neurobiology of value-based decision making. *Nat Rev Neurosci*. juill 2008
54. Tobler PN, O'Doherty JP, Dolan RJ, Schultz W. Reward value coding distinct from risk attitude-related uncertainty coding in human reward systems. *J Neurophysiol*. févr 2007
55. Critchley HD, Mathias CJ, Dolan RJ. Neural activity in the human brain relating to uncertainty and arousal during anticipation. *Neuron*. févr 2001
56. Huettel SA, Song AW, McCarthy G. Decisions under uncertainty: probabilistic context influences activation of prefrontal and parietal cortices. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 30 mars 2005
57. Kepecs A, Uchida N, Zariwala HA, Mainen ZF. Neural correlates, computation and behavioural impact of decision confidence. *Nature*. 11 sept 2008
58. Hsu M, Bhatt M, Adolphs R, Tranel D, Camerer CF. Neural systems responding to degrees of uncertainty in human decision-making. *Science*. 9 déc 2005
59. Derrfuss J, Brass M, von Cramon DY. Cognitive control in the posterior frontolateral cortex: evidence from common activations in task coordination, interference control, and working memory. *NeuroImage*. oct 2004.
60. Vertes RP, Hoover WB, Rodriguez JJ. Projections of the central medial nucleus of the thalamus in the rat: node in cortical, striatal and limbic forebrain circuitry. *Neuroscience*. 6 sept 2012
61. Gu X, Hof PR, Friston KJ, Fan J. Anterior insular cortex and emotional awareness. *J Comp Neurol*. 15 oct 2013
62. Adams RA, Shipp S, Friston KJ. Predictions not commands: active inference in the motor system. *Brain Struct Funct*. mai 2013
63. Kelly C, de Zubicaray G, Di Martino A, Copland DA, Reiss PT, Klein DF, et al. L-dopa modulates functional connectivity in striatal cognitive and motor networks: a double-blind placebo-controlled study. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 3 juin 2009
64. Kahneman D. *Système 1 / Système 2 : Les deux vitesses de la pensée*. Paris: Flammarion; 2012
65. Lapish CC, Kroener S, Durstewitz D, Lavin A, Seamans JK. The ability of the mesocortical dopamine system to operate in distinct temporal modes. *Psychopharmacology (Berl)*. 4 nov 2006
66. Petrantonakis PC, Poirazi P. A compressed sensing perspective of hippocampal function. *Front Syst Neurosci*. 8 août 2014
67. Cisek P. Cortical mechanisms of action selection: the affordance competition hypothesis. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 29 sept 2007
68. Gibson J J. « The theory of affordances, » in *Perceiving, Acting, and Knowing. Towards an Ecological Psychology*. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons Inc.; 1977. 127–143. p.

69. Berridge KC, Robinson TE. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res Brain Res Rev.* déc 1998
70. Miller EK. The prefrontal cortex and cognitive control. *Nat Rev Neurosci.* oct 2000
71. Hampton AN, Bossaerts P, O'Doherty JP. The role of the ventromedial prefrontal cortex in abstract state-based inference during decision making in humans. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 9 août 2006
72. Feldman H, Friston KJ. Attention, Uncertainty, and Free-Energy. *Front Hum Neurosci.* 2 déc 2010
73. Seamans JK, Yang CR. The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Prog Neurobiol.* sept 2004
74. Bestmann S, Harrison LM, Blankenburg F, Mars RB, Haggard P, Friston KJ, et al. Influence of Uncertainty and Surprise on Human Corticospinal Excitability during Preparation for Action. *Curr Biol.* 20 mai 2008
75. Baldauf D, Deubel H. Attentional landscapes in reaching and grasping. *Vision Res.* 1 juin 2010
76. Dalrymple KA, Kingstone A. Time to act and attend to the real mechanisms of action and attention. *Br J Psychol.* 1 mai 2010
77. Gherri E, Eimer M. Manual response preparation disrupts spatial attention: an electrophysiological investigation of links between action and attention. *Neuropsychologia.* mars 2010
78. Lavin A, Nogueira L, Lapish CC, Wightman RM, Phillips PEM, Seamans JK. Mesocortical Dopamine Neurons Operate in Distinct Temporal Domains Using Multimodal Signaling. *J Neurosci.* 18 mai 2005
79. Kolossa A, Kopp B, Fingscheidt T. A computational analysis of the neural bases of Bayesian inference. *NeuroImage.* 1 févr 2015
80. Dehaene S, Naccache L. Towards a cognitive neuroscience of consciousness: basic evidence and a workspace framework. *Cognition.* avr 2001
81. Dehaene S. Théoriser la conscience. In: *Le code de la conscience.* Paris: Odile Jacob; 2014. p. 167.
82. Gaillard R, Dehaene S, Adam C, Clémenceau S, Hasboun D, Baulac M, et al. Converging intracranial markers of conscious access. *PLoS Biol.* 17 mars 2009

Partie III : La maladie schizophrénique

1. Hucklenbroich P. « Disease Entity » as the Key Theoretical Concept of Medicine. *J Med Philos.* 2014
2. Jardri R, Hugdahl K, Hughes M, Brunelin J, Waters F, Alderson-Day B, et al. Are Hallucinations Due to an Imbalance Between Excitatory and Inhibitory Influences on the Brain? *Schizophr Bull.* sept 2016
3. O'Donnell P. Adolescent onset of cortical disinhibition in schizophrenia: insights from animal models. *Schizophr Bull.* mai 2011

4. Lisman JE, Coyle JT, Green RW, Javitt DC, Benes FM, Heckers S, et al. Circuit-based framework for understanding neurotransmitter and risk gene interactions in schizophrenia. *Trends Neurosci.* mai 2008
5. Uhlhaas PJ, Singer W. Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nat Rev Neurosci.* févr 2010
6. Mulert C, Kirsch V, Pascual-Marqui R, McCarley RW, Spencer KM. Long-range synchrony of γ oscillations and auditory hallucination symptoms in schizophrenia. *Int J Psychophysiol Off J Int Organ Psychophysiol.* janv 2011
7. Lewis DA, Hashimoto T, Volk DW. Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci.* avr 2005
8. Stephan KE, Friston KJ, Frith CD. Dysconnection in schizophrenia: from abnormal synaptic plasticity to failures of self-monitoring. *Schizophr Bull.* mai 2009
9. Bartos M, Vida I, Frotscher M, Meyer A, Monyer H, Geiger JRP, et al. Fast synaptic inhibition promotes synchronized gamma oscillations in hippocampal interneuron networks. *Proc Natl Acad Sci.* 1 oct 2002
10. Sohal VS, Zhang F, Yizhar O, Deisseroth K. Parvalbumin neurons and gamma rhythms enhance cortical circuit performance. *Nature.* 4 juin 2009
11. Uhlhaas PJ, Roux F, Rodriguez E, Rotarska-Jagiela A, Singer W. Neural synchrony and the development of cortical networks. *Trends Cogn Sci.* févr 2010
12. Gandal MJ, Sisti J, Klook K, Ortinski PI, Leitman V, Liang Y, et al. GABAB-mediated rescue of altered excitatory-inhibitory balance, gamma synchrony and behavioral deficits following constitutive NMDAR-hypofunction. *Transl Psychiatry.* 17 juill 2012
13. Brennand KJ, Simone A, Jou J, Gelboin-Burkhart C, Tran N, Sangar S, et al. Modelling schizophrenia using human induced pluripotent stem cells. *Nature.* 12 mai 2011
14. Krystal JH, Perry EB, Gueorguieva R, Belger A, Madonick SH, Abi-Dargham A, et al. Comparative and interactive human psychopharmacologic effects of ketamine and amphetamine: implications for glutamatergic and dopaminergic model psychoses and cognitive function. *Arch Gen Psychiatry.* sept 2005
15. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol.* déc 2008
16. Corlett PR, Frith CD, Fletcher PC. From drugs to deprivation: a Bayesian framework for understanding models of psychosis. *Psychopharmacology (Berl).* nov 2009
17. van Loon AM, Knapen T, Scholte HS, St John-Saaltink E, Donner TH, Lamme VAF. GABA shapes the dynamics of bistable perception. *Curr Biol CB.* 6 mai 2013
18. Yoon JH, Maddock RJ, Rokem A, Silver MA, Minzenberg MJ, Ragland JD, et al. GABA Concentration Is Reduced in Visual Cortex in Schizophrenia and Correlates with Orientation-Specific Surround Suppression. *J Neurosci.* 10 mars 2010
19. Dakin S, Carlin P, Hemsley D. Weak suppression of visual context in chronic schizophrenia. *Curr Biol CB.* 25 oct 2005
20. Notredame C-E, Pins D, Deneve S, Jardri R. What visual illusions teach us about schizophrenia. *Front Integr Neurosci.* 12 août 2014

21. Tseng K-Y, O'Donnell P. Dopamine Modulation of Prefrontal Cortical Interneurons Changes during Adolescence. *Cereb Cortex N Y N 1991*. mai 2007
22. Insel TR. Rethinking schizophrenia. *Nature*. 11 nov 2010
23. Gruber AJ, Calhoun GG, Shusterman I, Schoenbaum G, Roesch MR, O'Donnell P. More is less: a disinhibited prefrontal cortex impairs cognitive flexibility. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 15 déc 2010
24. Giovanoli S, Engler H, Engler A, Richetto J, Voget M, Willi R, et al. Stress in puberty unmasks latent neuropathological consequences of prenatal immune activation in mice. *Science*. 1 mars 2013
25. Dehaene-Lambertz G, Spelke ES. The Infancy of the Human Brain. *Neuron*. 7 oct 2015
26. Berkes P, Orbán G, Lengyel M, Fiser J. Spontaneous cortical activity reveals hallmarks of an optimal internal model of the environment. *Science*. 7 janv 2011
27. Changeux JP, Dehaene S. Neuronal models of cognitive functions. *Cognition*. nov 1989
28. Changeux J-P. Épigenèse du signe. In: *Du vrai, du beau, du bien : Une nouvelle approche neuronale*. Paris: Éditions Odile Jacob; 2008. p. 271.
29. Dehaene S, Naccache L. Towards a cognitive neuroscience of consciousness: basic evidence and a workspace framework. *Cognition*. avr 2001
30. Jardri R, Denève S. Circular inferences in schizophrenia. *Brain*. 1 nov 2013
31. Hebb DO. *Organization of behavior*. 1949
32. de Weijer AD, Mandl RCW, Diederer KJM, Neggers SFW, Kahn RS, Hulshoff Pol HE, et al. Microstructural alterations of the arcuate fasciculus in schizophrenia patients with frequent auditory verbal hallucinations. *Schizophr Res*. août 2011
33. Amad A, Cachia A, Gorwood P, Pins D, Delmaire C, Rolland B, et al. The multimodal connectivity of the hippocampal complex in auditory and visual hallucinations. *Mol Psychiatry*. févr 2014
34. Frey BJ, MacKay DJC. A Revolution: Belief Propagation in Graphs with Cycles. In: Jordan MI, Kearns MJ, Solla SA, éditeurs. *Advances in Neural Information Processing Systems 10*. MIT Press; 1998. p. 479–485.
35. Murphy KP, Weiss Y, Jordan MI. Loopy Belief Propagation for Approximate Inference: An Empirical Study. In: *Proceedings of the Fifteenth Conference on Uncertainty in Artificial Intelligence*. San Francisco, CA, USA: Morgan Kaufmann Publishers Inc.; 1999. p. 467–475
36. Adams RA, Huys QJM, Roiser JP. Computational Psychiatry: towards a mathematically informed understanding of mental illness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 8 juill 2015
37. Denève S, Jardri R. Circular inference: mistaken belief, misplaced trust. *Curr Opin Behav Sci*. oct 2016
38. Jardri R, Thomas P, Delmaire C, Delion P, Pins D. The neurodynamic organization of modality-dependent hallucinations. *Cereb Cortex N Y N 1991*. mai 2013

39. Woods SW, Addington J, Cadenhead KS, Cannon TD, Cornblatt BA, Heinssen R, et al. Validity of the prodromal risk syndrome for first psychosis: findings from the North American Prodrome Longitudinal Study. *Schizophr Bull.* sept 2009
40. Pomarol-Clotet E, Honey GD, Murray GK, Corlett PR, Absalom AR, Lee M, et al. Psychological effects of ketamine in healthy volunteers. Phenomenological study. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* août 2006
41. Huq SF, Garety PA, Hemsley DR. Probabilistic judgements in deluded and non-deluded subjects. *Q J Exp Psychol A.* nov 1988
42. Speechley WJ, Whitman JC, Woodward TS. The contribution of hypersalience to the « jumping to conclusions » bias associated with delusions in schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci JPN.* janv 2010
43. Garety PA, Hemsley DR, Wessely S. Reasoning in deluded schizophrenic and paranoid patients. Biases in performance on a probabilistic inference task. *J Nerv Ment Dis.* avr 1991
44. Moritz S, Woodward TS. Jumping to conclusions in delusional and non-delusional schizophrenic patients. *Br J Clin Psychol.* juin 2005
45. Garrett M, Singh D. The Bayesian equation and psychosis. *Brain J Neurol.* nov 2012
46. Kaliuzhna M, Chambon V, Testud B, Franck N, Van der Henst J-B. Belief revision and delusions: how do patients with schizophrenia take advice? *PLOS One.* 2012
47. Corlett PR, Krystal JH, Taylor JR, Fletcher PC. Why do delusions persist? *Front Hum Neurosci.* 2009
48. Zubek JP. Effects of prolonged sensory and perceptual deprivation. *Br Med Bull.* janv 1964
49. Chambon V, Pacherie E, Barbalat G, Jacquet P, Franck N, Farrer C. Mentalizing under influence: abnormal dependence on prior expectations in patients with schizophrenia. *Brain J Neurol.* déc 2011
50. Gregory RLG EH. The confounded eye. In: *Illusion in Nature and Art.* 1st Ed. edition. London: Duckworth & Co; 1973. p. 49–96.
51. Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* janv 2003
52. Lubow R, Weiner I. *Latent Inhibition: Cognition, Neuroscience and Applications to Schizophrenia.* Cambridge University Press; 2010.
53. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, « Just the Facts »: what we know in 2008 part 1: overview. *Schizophr Res.* mars 2008
54. Frith C. The self in action: Lessons from delusions of control. *Conscious Cogn.* déc 2005
55. Friston KJ. Active inference and agency. *Cogn Neurosci.* 3 avr 2014
56. Brown H, Adams RA, Pareses I, Edwards M, Friston KJ. Active inference, sensory attenuation and illusions. *Cogn Process.* 2013

57. Bleuler E. Dementia praecox or the group of schizophrenias. Oxford, England: International Universities Press; 1911
58. Pellicano E, Burr D. When the world becomes « too real »: a Bayesian explanation of autistic perception. Trends Cogn Sci. oct 2012
59. Frith U. Autism: Explaining the Enigma. 1989
60. Huys QJM, Dayan P. A Bayesian formulation of behavioral control. Cognition. déc 2009
61. Stankevicius A, Huys QJM, Kalra A, Seriès P. Optimism as a Prior Belief about the Probability of Future Reward. PLOS Comput Biol. mai 2014
62. Schwartenbeck P, FitzGerald THB, Mathys C, Dolan R, Wurst F, Kronbichler M, et al. Optimal inference with suboptimal models: Addiction and active Bayesian inference. Med Hypotheses. févr 2015
63. Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. Schizophr Bull. mai 2009
64. Fletcher PC, Frith CD. Perceiving is believing: a Bayesian approach to explaining the positive symptoms of schizophrenia. Nat Rev Neurosci. janv 2009
65. Rissling AJ, Braff DL, Swerdlow NR, Helleman G, Rasseovsky Y, Sprock J, et al. Disentangling early sensory information processing deficits in schizophrenia. Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol. oct 2012
66. Takahashi H, Rissling AJ, Pascual-Marqui R, Kirihara K, Pela M, Sprock J, et al. Neural substrates of normal and impaired preattentive sensory discrimination in large cohorts of nonpsychiatric subjects and schizophrenia patients as indexed by MMN and P3a change detection responses. NeuroImage. 1 févr 2013
67. Shelley AM, Ward PB, Catts SV, Michie PT, Andrews S, McConaghy N. Mismatch negativity: an index of a preattentive processing deficit in schizophrenia. Biol Psychiatry. 15 nov 1991
68. Michie PT. What has MMN revealed about the auditory system in schizophrenia? Int J Psychophysiol Off J Int Organ Psychophysiol. oct 2001
69. Umbricht D, Krljes S. Mismatch negativity in schizophrenia: a meta-analysis. Schizophr Res. 1 juill 2005
70. Salisbury DF, Shenton ME, Griggs CB, Bonner-Jackson A, McCarley RW. Mismatch negativity in chronic schizophrenia and first-episode schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. août 2002
71. Brockhaus-Dumke A, Tendolkar I, Pukrop R, Schultze-Lutter F, Klosterkötter J, Ruhrmann S. Impaired mismatch negativity generation in prodromal subjects and patients with schizophrenia. Schizophr Res. 1 mars 2005
72. Oknina LB, Wild-Wall N, Oades RD, Juran SA, Röpcke B, Pfueller U, et al. Frontal and temporal sources of mismatch negativity in healthy controls, patients at onset of schizophrenia in adolescence and others at 15 years after onset. Schizophr Res. juill 2005

73. Oades RD, Wild-Wall N, Juran SA, Sachsse J, Oknina LB, Röpcke B. Auditory change detection in schizophrenia: sources of activity, related neuropsychological function and symptoms in patients with a first episode in adolescence, and patients 14 years after an adolescent illness-onset. *BMC Psychiatry*. 2006
74. Jahshan C, Cadenhead KS, Rissling AJ, Kirihaara K, Braff DL, Light GA. Automatic sensory information processing abnormalities across the illness course of schizophrenia. *Psychol Med*. janv 2012
75. Catts SV, Shelley AM, Ward PB, Liebert B, McConaghy N, Andrews S, et al. Brain potential evidence for an auditory sensory memory deficit in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. févr 1995
76. Kirino E, Inoue R. The relationship of mismatch negativity to quantitative EEG and morphological findings in schizophrenia. *J Psychiatr Res*. oct 1999
77. Bodatsch M, Ruhrmann S, Wagner M, Müller R, Schultze-Lutter F, Frommann I, et al. Prediction of psychosis by mismatch negativity. *Biol Psychiatry*. 15 mai 2011
78. Atkinson RJ, Michie PT, Schall U. Duration mismatch negativity and P3a in first-episode psychosis and individuals at ultra-high risk of psychosis. *Biol Psychiatry*. 2012
79. Light GA, Näätänen R. Mismatch negativity is a breakthrough biomarker for understanding and treating psychotic disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 17 sept 2013
80. Nagai T, Tada M, Kirihaara K, Yahata N, Hashimoto R, Araki T, et al. Auditory mismatch negativity and P3a in response to duration and frequency changes in the early stages of psychosis. *Schizophr Res*. nov 2013
81. Perez VB, Swerdlow NR, Braff DL, Näätänen R, Light GA. Using biomarkers to inform diagnosis, guide treatments and track response to interventions in psychotic illnesses. *Biomark Med*. janv 2014
82. Light GA, Swerdlow NR, Thomas ML, Calkins ME, Green MF, Greenwood TA, et al. Validation of mismatch negativity and P3a for use in multi-site studies of schizophrenia: Characterization of demographic, clinical, cognitive, and functional correlates in COGS-2. *Schizophr Res*. avr 2015
83. Light GA, Swerdlow NR. Neurophysiological Biomarkers Informing the Clinical Neuroscience of Schizophrenia: Mismatch Negativity and Prepulse Inhibition of Startle. In: Kumari V, Bob P, Boutros NN, éditeurs. *Electrophysiology and Psychophysiology in Psychiatry and Psychopharmacology*. Cham: Springer International Publishing; 2014. p. 293-314.

AUTEUR : Nom : Van den Bulke

Prénom : Arthur

Date de Soutenance : 24/01/2017

Titre de la Thèse :

Du rêve à l'inférence circulaire : vers une définition de la maladie schizophrénique

Thèse - Médecine - Lille 2017

Cadre de classement : *Médecine*

DES + spécialité : *DES Psychiatrie*

Mots-clés : schizophrénie, rêve, cerveau bayésien, dopamine, inhibition, inférence circulaire

Résumé

Introduction. Ce travail développe une réflexion théorique visant à définir la schizophrénie comme une maladie plutôt qu'un trouble. Il s'inscrit dans une démarche transversale reliant le rêve aux neurosciences par les statistiques bayésiennes.

Partie I. Le rêve est une fenêtre ouverte sur les processus du sommeil. Il reflète l'activité hyperassociative du système mésolimbique qui recombine les expériences émotionnelles de la veille pour en tirer l'essentiel. Il correspond à un épisode hallucinatoire physiologique découlant de l'hyperactivité mésolimbique. Ce système présente une dynamique qui préexiste aux événements et cherche à les devancer.

Partie II. Le formalisme de l'inférence bayésienne définit la fonction cérébrale comme la combinaison optimale des données issues des sens et des savoirs acquis. Le système mésolimbique génère des algorithmes sensorimoteurs élaborés à partir des séquences comportementales déjà expérimentées, qui sont ensuite sélectionnés par le système mésocortical selon leur aptitude à prédire les événements. Le comportement est orienté vers un but par la pondération des précisions des données sensorielles et de la prédiction.

Partie III. Le modèle de l'inférence circulaire propose une implémentation biologiquement plausible de ces mécanismes impliquant des boucles inhibitrices dans la réalisation de l'inférence bayésienne par un réseau neuronal. La schizophrénie est un trouble de connectivité fonctionnelle découlant de la faillite de l'inhibition de l'activité corticale. Le réseau neuronal altéré réalise des inférences correctes tant qu'il s'appuie sur des données fiables. En revanche, il est instable et sensible à l'incertitude. Ce modèle génératif rend compte de l'histoire naturelle et de la diversité des symptômes de la schizophrénie.

Conclusion. Bien que l'hypothèse du cerveau bayésien doive encore faire la preuve de son utilité clinique, sa puissante heuristique et sa capacité à intégrer divers champs de connaissances laissent présager l'émergence d'une psychiatrie résolument scientifique.

Composition du Jury

Président : Pr Pierre Thomas

Assesseurs : Pr Olivier Cottencin, Dr Emmanuel Damville