



HAL
open science

La psychiatrie computationnelle : vers une nouvelle approche théorique de la psychopathologie

Sami Beaumont

► **To cite this version:**

Sami Beaumont. La psychiatrie computationnelle : vers une nouvelle approche théorique de la psychopathologie. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02112675

HAL Id: dumas-02112675

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02112675v1>

Submitted on 26 Apr 2019

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2018

N° 185

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

La psychiatrie computationnelle : vers une nouvelle
approche théorique de la psychopathologie

Présentée et soutenue publiquement
le 2 octobre 2018

Par

Sami BEAUMONT

Né le 24 avril 1990 à Paris (75)

Dirigée par M. Le Docteur Philippe Domenech, PHU

Jury :

M. Le Professeur Luc Mallet, PU-PH..... Président

M. Le Professeur Antoine Pelissolo, PU-PH

M. Le Docteur Fabien Vinckier, MCU-PH

M. Le Docteur Liova Yon, PH



Remerciements

Il me faut remercier tout d'abord mon directeur, Philippe DOMENECH, qui a su guider un simple interne en psychiatrie à travers des paysages d'abstraction mathématique, certes élégants, mais souvent obscurs et peu didactiques. Merci pour ses relectures et conseils avisés. Je remercie également le professeur Renaud JARDRI pour sa relecture attentive.

Ma découverte de la psychiatrie computationnelle a également été grandement facilitée par l'accueil chaleureux du Professeur Luc MALLET et de toute son équipe à l'Institut du Cerveau et de la Moelle.

Merci également à Alexandra ELBAKYAN, sans qui un tel travail de revue de la littérature serait tout simplement impossible.

L'écriture de cette thèse a été quelques fois chaotique, et je dois remercier ma mère, Régine et Samir pour leur aide précieuse, et Sinéad pour son soutien au quotidien. Pour finir, je dois à Colin quelques séances de travail à des heures indues, mais fort utiles.

Table des matières

REMERCIEMENTS	3
TABLE DES MATIERES	4
INTRODUCTION	5
A) TROIS DIFFICULTES MAJEURES DE LA PSYCHOPATHOLOGIE CONTEMPORAINE	7
1. DU NORMAL AU PATHOLOGIQUE : LIMITES DE L'APPROCHE CATEGORIELLE	7
2. LE PETIT MONDE DE LA PSYCHOPATHOLOGIE	8
3. LE FOSSE EXPLICATIF	9
B) CE QU'EST (ET CE QUE N'EST PAS) LA PSYCHIATRIE COMPUTATIONNELLE	10
C) OBJECTIFS ET PLAN	16
PREMIERE PARTIE : APPRENTISSAGE PAR RENFORCEMENT ET NEURO-ECONOMIE	18
A) APPRENTISSAGE PAR RENFORCEMENT DES STRATEGIES COMPORTEMENTALES	18
B) NEURO-ECONOMIE ET THEORIE DE LA DECISION	22
1. MONNAIE NEURALE COMMUNE ET <i>BRAIN VALUATION SYSTEM</i>	23
2. PERCEPTION DU RISQUE, AVERSION AU RISQUE ET AVERSION A LA PERTE	25
3. DEVALUATION TEMPORELLE	27
4. STOCHASTICITE DES CHOIX	29
C) APPLICATIONS A LA PSYCHOPATHOLOGIE	30
1. ANOMALIES DE LA TRANSMISSION DOPAMINERGIQUE	30
2. DISSECTION COMPUTATIONNELLE DE L'IMPULSIVITE	38
3. UN MODELE GENERAL DES COMPULSIONS	42
D) CONCLUSION	43
DEUXIEME PARTIE : MODELES BAYESIENS	45
A) CERVEAU BAYESIEN ET INFERENCE ACTIVE	45
1. DE LA MACHINE D'HELMHOLTZ AU CERVEAU BAYESIEN	45
2. OPTIMALITE BAYESIENNE ET AGENTS HUMAINS	47
3. ENERGIE LIBRE : UNE THEORIE UNIFICATRICE ?	51
B) DEUX MODELES BAYESIENS DE SYMPTOMES PSYCHOTIQUES	55
1. DESEQUILIBRE DE L'ENCODAGE DES PRECISIONS	55
2. INFERENCE CIRCULAIRES	59
C) CONCLUSION	61
TROISIEME PARTIE : LIMITES, ECUEILS ET PERSPECTIVES	63
A) LIMITES	63
B) ECUEILS	65
C) PERSPECTIVES : LES PROMESSES DE LA PSYCHIATRIE COMPUTATIONNELLE	66
CONCLUSION	69
REFERENCES	71
RESUME	91

Introduction

« Car en psychologie, il y des méthodes expérimentales et une confusion conceptuelle. [...]

L'existence de méthodes expérimentales nous fait croire que nous disposons de moyens pour nous débarrasser des problèmes qui nous inquiètent, alors que problème et méthode se croisent sans pour autant se rencontrer. »

L. Wittgenstein, *Investigations philosophiques*, 1956

Malgré les progrès incontestables en neurobiologie, en imagerie et en génétique, la question de l'origine des troubles mentaux reste aujourd'hui encore largement ouverte. Dès la seconde moitié du XXe siècle, l'identification des premiers neuroleptiques et antidépresseurs a réactivé l'essor de la psychiatrie dite « biologique », jusque-là associée au modèle anatomo-clinique des aliénistes. Celle-ci reposait sur une approche naturaliste des troubles mentaux, dans l'espoir d'identifier pour chaque syndrome cliniquement séparable des anomalies neurobiologiques qui en seraient la cause.

Cependant, dès la fin du XXe siècle, cette approche a été critiquée pour avoir généré des hypothèses *ad hoc* simplistes, réduisant les processus mentaux pathologiques à la psychopharmacologie de leur traitements (Montague, Dolan, Friston, & Dayan, 2012), n'ayant permis aucune découverte majeure (Cuthbert, 2014; T. Insel et al., 2010) et aboutissant ainsi à une stagnation des avancées thérapeutiques (Hyman, 2014).

Parallèlement aux progrès de la psychopharmacologie des années 1950, la révolution cognitive renouvelle l'intérêt scientifique pour les contenus mentaux, alors négligés par l'approche comportementaliste de la psychologie. Dans les années 1960 et 1970, les sciences cognitives s'unifient, rassemblant la psychologie expérimentale, la linguistique et les recherches en intelligence artificielle. Elles introduisent alors la notion de représentation mentale comme un niveau de description intermédiaire entre pensée et cerveau,

permettant potentiellement de dépasser les limites d'une approche purement biologique. Mais l'intégration des techniques d'imagerie cérébrale fonctionnelle et de neurophysiologie à l'étude des fonctions cognitives s'est traduite par une cartographie corrélationnelle entre boîtes fonctionnelles et activité cérébrale, tendant parfois vers une phrénologie d'un genre nouveau, et n'ayant pas permis d'avancée substantielle quant aux causes des troubles mentaux (Casey et al., 2013; Cuthbert, 2014).

L'approche computationnelle de la psychiatrie s'inscrit dans la continuité des neurosciences cognitives qu'elle prolonge en introduisant la modélisation mathématique des processus élémentaires de pensée. Elle constitue donc une évolution méthodologique majeure dans l'étude des troubles mentaux plutôt qu'une révolution paradigmatique. Néanmoins, cette modélisation mathématique permet à la psychiatrie computationnelle de formuler des hypothèses empiriquement testables, c'est à dire quantifiables et falsifiables, sur les opérations réalisées par le cerveau ainsi que sur la façon dont elles contribuent à l'émergence des symptômes cliniques et, plus généralement, à la phénoménologie des maladies psychiatriques (Quentin J M Huys, Maia, & Frank, 2016; Montague et al., 2012; Stephan & Mathys, 2014).

Cette thèse a pour objet de discuter le potentiel de la psychiatrie computationnelle à renouveler la psychopathologie en exploitant les innovations conceptuelles issues des neurosciences contemporaines, dépassant ainsi les écueils rencontrés par ses prédécesseurs.

A) Trois difficultés majeures de la psychopathologie contemporaine

Depuis Emil Kraepelin, psychiatre allemand né au XIXe siècle, l'investigation des troubles mentaux repose sur des classifications descriptives (H. S. Decker, 2016) : les symptômes observables sont organisés en syndromes, qui doivent refléter des entités étiologiques séparables. Les mises à jour des classifications internationales – la Classification Internationale des Maladies (CIM) de l'OMS et le *Diagnosis and Statistical Manual (DSM)* de l'Association Américaine de Psychiatrie – ne consistent d'ailleurs qu'en des modifications dans la critériologie, basées sur l'épidémiologie descriptive et n'intègrent actuellement aucune hypothèse explicative sur l'émergence des pathologies mentales. Cette structuration de la psychopathologie autour de classifications descriptives est aujourd'hui confrontée à trois difficultés majeures : (1) elle ne reflète pas la réalité dimensionnelle des traits observés dans la population ; (2) elle ne peut pas expliquer des symptômes et syndromes communs à plusieurs diagnostics, conduisant à l'inflation des comorbidités ; (3) elle ne permet pas de surmonter l'impasse épistémologique du fossé explicatif.

1. Du normal au pathologique : limites de l'approche catégorielle

Les classifications descriptives définissent les troubles mentaux comme des catégories rassemblant un ensemble de critères. Le seul objectif d'une telle classification est de déterminer des listes de symptômes les plus consensuelles parmi les cliniciens afin de maximiser la fiabilité inter-juge (Demazeux, 2013). Autrement dit, l'approche critériologique favorise l'utilité du diagnostic aux dépens de sa validité conceptuelle (Jablensky, 2016; Kendell & Jablensky, 2003; J. C. Wakefield, 1992). L'absence de théorie explicative dans la caractérisation du trouble mental était pensée lors de la conception du *DSM III* comme nécessaire a priori, pour préserver une certaine neutralité conceptuelle, en l'absence de données scientifiques suffisantes (Stengel, 1959). Néanmoins, cette approche n'a pas permis d'identifier les « zones de rareté » attendues si les troubles mentaux avaient été clairement individualisés et statistiquement séparables (Kendell & Jablensky, 2003). Les symptômes psychiatriques échappent aux définitions catégorielles et sont mieux décrits comme des dimensions variant du normal au pathologique de façon continue.

La psychométrie retrouve classiquement une distribution continue des symptômes entre population générale et psychiatrique. C'est par exemple le cas des idées délirantes (Peters, Joseph, & Garety, 1999), de l'anxiété (Löwe et al., 2008), ou de l'impulsivité (Stanford et al., 2009). Dans cette perspective, la notion d'endophénotype permet de faire le lien entre ce continuum symptomatologique sur le plan clinique, et les mécanismes neurobiologiques sous-jacents (T. R. Insel & Cuthbert, 2009; Robbins, Gillan, Smith, de Wit, & Ersche, 2012).

Ainsi, l'institut national américain de santé mentale (*NIMH*) a initié en 2010 un projet de classification alternatif, les *Research Domain Criteria (RDoC)*, incluant les données acquises au niveau biologique et comportemental afin d'identifier des nouvelles dimensions cliniquement pertinentes et se dégager de l'approche catégorielle descriptive (T. Insel et al., 2010). Cependant, relever ce défi nécessite plus qu'une description phénotypique à différents niveaux du fonctionnement cérébral (comportemental, cellulaire ou moléculaire). Comme nous le verrons, l'approche computationnelle a pour ambition de lier ces niveaux, en formulant des modèles causaux et multi-échelles des algorithmes produisant les cognitions et comportements (Love, 2015).

2. Le petit monde de la psychopathologie

Une autre limite fondamentale de l'approche catégorielle réside dans son incapacité à rendre compte des recouvrements syndromiques entre différentes pathologies, ainsi que des taux élevés de comorbidités en psychiatrie (Borsboom, Cramer, Schmittmann, Epskamp, & Waldorp, 2011). Plus encore, le chevauchement des différents phénotypes limite considérablement l'étude des mécanismes physiopathologiques censés étayer ces classifications. Par exemple, l'implication d'un même neurotransmetteur et d'une même région cérébrale dans différents troubles peut s'expliquer par des mécanismes étiologiques communs, mais aussi par la multiplicité des fonctions élémentaires dans lesquelles ce neurotransmetteur peut être engagé dans cette zone. Typiquement, la dopamine est aujourd'hui incriminée dans la schizophrénie (Howes & Kapur, 2009), la maladie de Parkinson (Agid, 1991), l'addiction (Koob, 1992), le trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (Li, Sham, Owen, & He, 2006) ou le syndrome de Gilles de la Tourette (Buse, Schoenfeld, Münchau, & Roessner, 2013), de sorte qu'observer une anomalie de la

transmission dopaminergique dans un trouble mental n'apporterait aujourd'hui aucun éclaircissement quant à son étiologie.

La mauvaise caractérisation phénotypique peut également affecter la recherche de génotypes propres aux troubles mentaux. Tout récemment, un impressionnant jeu de données issu d'études d'association pangénomique chez plus de 250,000 patients et plus de 700,000 sujets contrôles, a montré un important degré de corrélation génotypique entre les troubles psychiatriques tels que définis dans les classifications actuelles, contrairement aux troubles neurologiques qui étaient bien mieux individualisés (Anttila et al., 2018).

Ainsi, la critériologie clinique ne permet pas d'individualiser suffisamment les pathologies psychiatriques, et la recherche de biomarqueurs pouvant assister la classification est elle aussi limitée par le chevauchement des phénotypes et les covariations génotypiques qui en découlent. Autrement dit, le problème de la comorbidité et des symptômes transnosographiques relève d'une logique circulaire, dont seule une formulation à un niveau intermédiaire – entre substrat biologique et phénotype comportemental – et garantissant l'émergence de dimensions psychopathologiques pertinentes, permettra de sortir.

3. Le fossé explicatif

Plus encore que les problèmes posés par l'approche catégorielle ou le taux élevé de comorbidités, l'argument du fossé explicatif se veut fatal à toute tentative d'explication naturaliste des troubles mentaux (Levine, 1983). En effet, selon cet argument, l'élucidation des phénomènes psychiques par la biologie est vouée à une impasse épistémologique : aucune relation causale ne saurait lier la description physico-chimique du fonctionnement cérébral et la description phénoménologique de l'expérience de pensée. Pour prendre un exemple en psychopathologie des conséquences de ce problème philosophique, une description intégrale de tous les processus biologiques impliqués dans la dépression ne permettrait pas de comprendre pourquoi ces lésions se traduisent spécifiquement par une humeur triste, une perte de motivation ou des idées suicidaires.

La discussion de la pertinence ou des solutions éventuelles au problème du fossé explicatif relève de la philosophie des sciences et dépasse le cadre de cette thèse. Néanmoins, cet argument souligne la nécessité d'intégrer dans un cadre formel commun les

différents niveaux de description des troubles mentaux. En effet, en tant que système complexe, le fonctionnement de l'esprit/cerveau peut-être simultanément décrit à différentes échelles (Murphy, 2017). De ce point de vue, le fossé explicatif se situerait donc entre une description comportementale, cognitive ou écologique de l'esprit, et une description des mécanismes biologiques du cerveau. L'approche computationnelle vise à décrire le système esprit/cerveau à un niveau intermédiaire, en termes d'algorithmes et de traitement de l'information. Notre position ne consiste donc pas à tenir la psychiatrie computationnelle comme *suffisante* pour surmonter le fossé explicatif, mais de montrer qu'elle apporte les outils conceptuels et analytiques *nécessaires* pour y parvenir. Pour cela, le comportement pathologique doit pouvoir être traduit comme résultant d'une mosaïque d'altérations cognitives élémentaires, qui elles-mêmes doivent être biologiquement plausibles. Pour reprendre notre exemple, les notions d'humeur, de motivation ou de désespoir doivent pouvoir être redéfinies comme les produits macroscopiques d'algorithmes réalisés par le cerveau, et la dépression comme un régime particulier de ces algorithmes.

Cette nécessité de reformuler les concepts utilisés en psychopathologie nous amène à aborder plus en détail en quoi consiste la psychiatrie computationnelle.

B) Ce qu'est (et ce que n'est pas) la psychiatrie computationnelle

L'analyse des phénomènes mentaux selon trois niveaux de description différents a été popularisée en neurosciences par David Marr (Marr & Poggio, 1976). Cette typologie des niveaux de description du cerveau, illustrée par la figure 1, est une notion centrale des neurosciences computationnelles, dont la psychiatrie computationnelle est une application. (1) Le niveau **computationnel**, hiérarchiquement supérieur, correspond à ce que fait le système, la solution opérationnelle qu'il apporte à une tâche donnée. Ce niveau de description ne cherche pas à décrire comment ces opérations sont réellement réalisées, mais se concentre sur la formalisation d'une solution optimale au problème (Love, 2015). (2) Le niveau intermédiaire, dit **algorithmique**, correspond au « comment », c'est-à-dire une description des représentations et des calculs opérés par le système en tenant compte de ses contraintes matérielles (en l'occurrence les contraintes inhérentes à un organisme

biologique). Enfin, (3) le niveau inférieur de la hiérarchie spécifie la nature des objets qui **implémentent** ces algorithmes : molécules, neurones, ou populations de neurones.

La nécessité de caractériser ce que fait un système pour mieux comprendre comment il fonctionne a été d'abord identifiée dans le domaine des neurosciences de la perception. Citons cet exemple lumineux d'Horace Barlow, pionnier de l'approche computationnelle de la vision (Barlow, 1961) :

A wing would be a most mystifying structure if one did not know that birds flew. One might observe that it could be extended a considerable distance, that it had a smooth covering of feathers with conspicuous markings, that it was operated by powerful muscles, and that strength and lightness were prominent features of its construction. These are important facts, but by themselves they do not tell us that birds fly. Yet without knowing this, and without understanding something of the principles of flight, a more detailed examination of the wing itself would probably be unrewarding. I think that we may be at an analogous point in our understanding of the sensory side of the central nervous system. We have got our first batch of facts from the anatomical, neurophysiological, and psychophysical study of sensation and perception, and now we need ideas about what operations are performed by the various structures we have examined. For the bird's wing we can say that it accelerates downwards the air flowing past it and so derives an upward force which supports the weight of the bird; what would be a similar summary of the most important operation performed at a sensory relay?

[Une aile serait une structure des plus déroutantes si l'on ignorait que les oiseaux volent. On observerait qu'elle peut s'étendre sur une distance considérable, qu'elle est couverte de plumes aux motifs remarquables, qu'elle est mue par de puissants muscles et que sa force et sa légèreté sont des propriétés déterminantes pour sa construction. Ce sont des faits importants, mais ils ne disent pas, par eux-mêmes, que les oiseaux volent.

Or, en ignorant cela, et sans comprendre quoi que ce soit des principes du vol, un examen détaillé de l'aile elle-même serait probablement inintéressant. Je pense que nous nous trouvons à un stade similaire dans notre compréhension des aspects sensoriels du système nerveux central.

Nous disposons d'une première série de faits à partir de l'étude anatomique, neurophysiologique et psychophysique de la perception, et nous avons à présent besoin d'idées sur les opérations réalisées par les différentes structures que nous avons examinées. A propos de l'aile de l'oiseau, nous pouvons dire qu'elle accélère l'air qui circule dessus vers le bas, et génère ainsi une force ascendante qui compense le poids de l'oiseau ; quel serait un résumé similaire des opérations essentielles réalisées par un relai sensoriel ?]

Le terme « computationnel » renvoie évidemment à la notion de calcul, et est sous-tendue par l'hypothèse que le cerveau est un système dynamique de traitement de l'information, qui produit les comportements (*outputs*) les plus adaptés étant donné les signaux entrants (*inputs*) issus de son environnement. Ainsi, c'est l'outil mathématique qui doit permettre d'unifier la compréhension du système cerveau/esprit, de l'échelle du comportement de l'individu à celle de l'expression de ses gènes. Mais l'utilisation des mathématiques n'est qu'un moyen de formaliser des hypothèses sur les opérations réalisées par un système, hypothèses qui, prises ensemble, forment un modèle computationnel (décrivant le lien causal entre ses entrées et ses sorties).

Un modèle computationnel doit donc présenter plusieurs propriétés essentielles :

- **Il est (mathématiquement) explicite** : le modèle computationnel est en fait une description au niveau *algorithmique* des processus engagés pour résoudre une tâche donnée. Le caractère formel de l'algorithme garantit d'une part l'apport de prédictions quantitatives qui peuvent être falsifiées, d'autre part les contraintes nécessaires à la transition entre le niveau computationnel (au sens de Marr), et le niveau implémentatif (Love, 2015).

- **Il est génératif** : contrairement à un modèle statistique, qui serait lui aussi mathématiquement explicite, un modèle computationnel ne se veut pas descriptif mais génératif. Il imite les opérations élémentaires réellement réalisées au niveau neural.
- **Il est biologiquement plausible** : il est essentiel pour que l'algorithme proposé ait un sens, qu'il puisse être réalisé par le système nerveux central. Ce point ne constitue cependant pas une contrainte suffisante pour le modèle : d'une part du fait des connaissances limitées sur les fonctions des différents circuits ou neurotransmetteurs, et d'autre part parce que, logiquement, c'est le modèle qui doit permettre de formuler des prédictions sur ces fonctions. Néanmoins, les connaissances actuelles sur le fonctionnement cérébral permettent de limiter le champ des opérations biologiquement plausibles, et donc d'exclure certaines hypothèses algorithmiques.¹
- **Il a des paramètres libres** : l'algorithme doit contenir un certain nombre de variables ajustables, appelées paramètres libres, qui n'ont pas d'impact sur le schéma global suivi, mais sur les résultats quantitatifs. Ces paramètres libres permettent l'ajustement du modèle au comportement individuel, et ainsi de rendre compte de la variabilité inter et intra-individuelle observée dans différentes tâches et conditions. Idéalement, ces paramètres libres qui interagissent dans le modèle doivent correspondre à des états neurobiologiques définis (activité de tel neurotransmetteur, ou de tel circuit cérébral). Concernant la psychopathologie, l'ensemble des paramètres propres à un sujet constitue son phénotype computationnel (Pessiglione, Le Bouc, & Vinckier, 2018), et ouvrent la voie à une caractérisation plus fine et plus écologique que l'approche catégorielle ou psychométrique.

Nous pouvons dès lors clarifier ce qui (du moins ici) ne relève pas de la psychiatrie computationnelle. Nous avons déjà distingué les modèles computationnels des modèles statistiques, qui ne sont pas génératifs mais descriptifs. La psychiatrie computationnelle se distingue également du *data mining*, c'est-à-dire l'utilisation de l'outil mathématique et

¹ Nous pensons notamment aux opérations utilisées dans le domaine de l'intelligence artificielle ou du Machine Learning qui ne peuvent pas être transposées pour modéliser les fonctions cérébrales. Par exemple l'apprentissage par rétropropagation du signal d'erreur est impossible, du fait des contraintes biophysiques de la conduction neuronale.

informatique pour l'analyse de banques de données importantes sur les pathologies mentales, sans hypothèses a priori sur leur causes (Monteith, Glenn, Geddes, & Bauer, 2015). Enfin, il convient de séparer les modèles computationnels des modèles biophysiques (Montague et al., 2012). Ces derniers s'attachent à modéliser la dynamique du système de façon biologiquement réaliste (du potentiel d'action à l'activité d'une population neuronale). Ces modèles sont cruciaux pour comprendre les mécanismes physiologiques qui sous-tendent le comportement, et permettent d'analyser plus finement les données macroscopiques de l'imagerie cérébrale fonctionnelle ou de l'électrophysiologie (J. Daunizeau, David, & Stephan, 2011; Marreiros, Stephan, & Friston, 2010). Cependant, contrairement aux modèles computationnels, les modèles biophysiques ne décrivent pas explicitement comment le problème est résolu, c'est-à-dire quel algorithme produit par l'activité neurale génère le comportement observé.

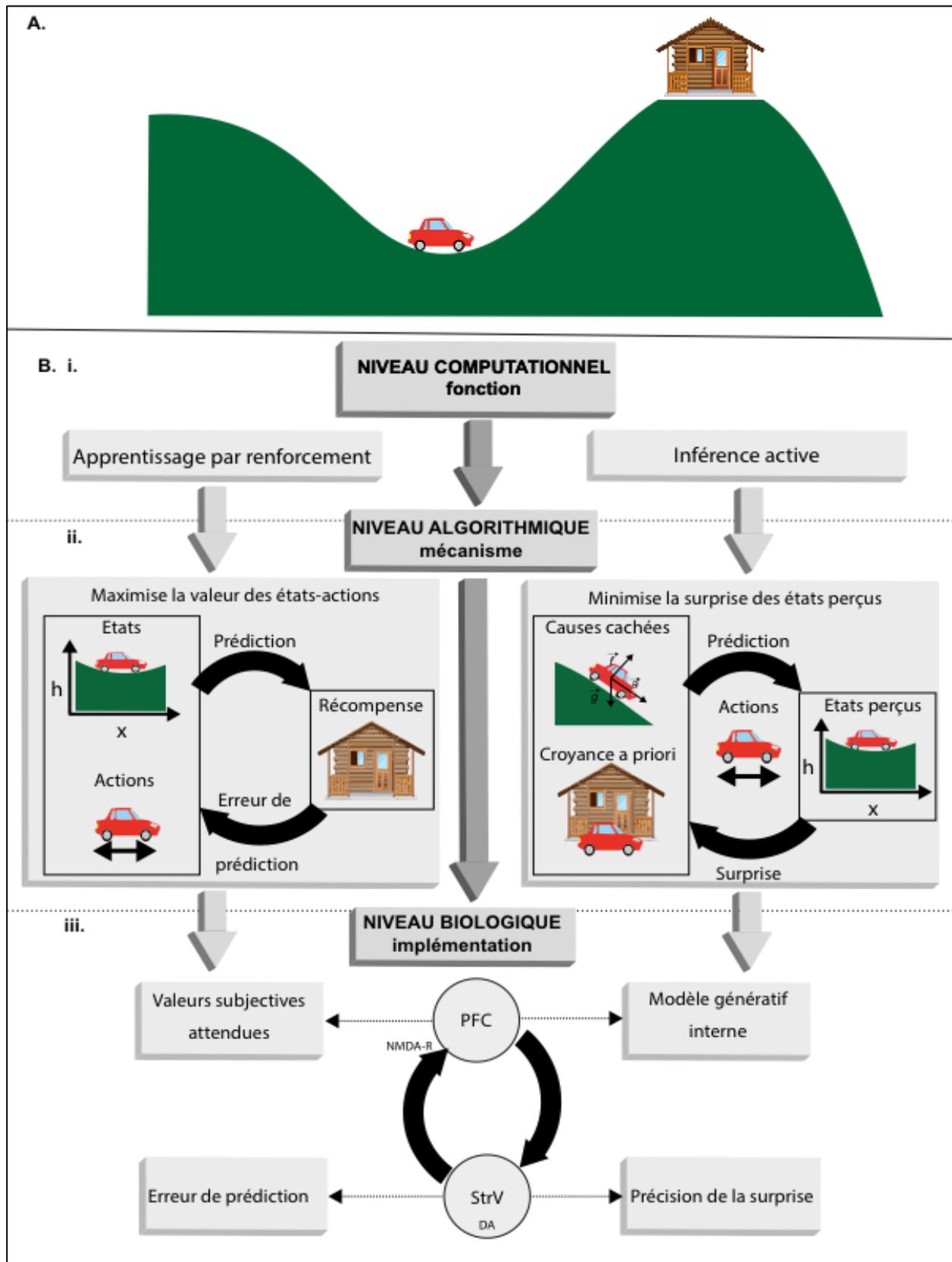


Figure 1: Description du comportement selon trois niveaux hiérarchiques. Cette figure propose un exemple de tâche décrite selon trois niveaux hiérarchiques. Pour chaque niveau, deux modèles alternatifs sont proposés. **A. Exemple de comportement** : dans cet exemple classique, le système (ici, une voiture) doit utiliser une stratégie contre-intuitive pour atteindre son but (ici, la maison). A partir de son point de départ dans la

vallée, la voiture n'a pas assez de carburant pour remonter directement la pente jusqu'à la maison. Elle doit donc utiliser une stratégie alternative : remonter la pente dans le sens opposé pour gagner de la vitesse dans la descente. **B. Les trois niveaux de description du système d'après Marr.** Ici, deux exemples de modèles sont utilisés pour illustrer chaque niveau. **i. Niveau computationnel** : description de la fonction générale opérée par le système. Ici, deux exemples sont proposés. D'une part, l'apprentissage par renforcement : la voiture apprend la stratégie optimale par essais-erreurs (voir Partie I, §A) ; d'autre part, l'inférence active : la voiture possède et met un jour un modèle des causes cachées du monde, et cherche activement les états les plus probables d'après son modèle (voir Partie II, §A, et (K. J. Friston, Daunizeau, & Kiebel, 2009)). **ii. Niveau algorithmique** : description des mécanismes de traitement de l'information par le système. Dans le cas de l'apprentissage par renforcement, le système cherche à maximiser la valeur des états perçus. Pour cela, il possède une représentation des valeurs d'associations entre états et actions, et prédit la récompense et l'état à venir. Un signal d'erreur de prédiction lui permet de mettre à jour les valeurs des associations. Dans le cas de l'inférence active, le système cherche à minimiser la surprise des états perçus. Pour cela, il possède une croyance a priori sur son état actuel, et une représentation des causes cachées (ici, les forces de la physique) qui lui permettent d'agir de façon à atteindre les états les plus probables. La surprise générée par l'état réellement perçu lui permet de mettre à jour son modèle interne et sa croyance a priori. **iii. Niveau biologique** : description de l'implémentation neurobiologique des opérations. Dans les deux cas, ici, les deux modèles reposent sur des boucles cortico-sous-corticales. Dans le cas de l'apprentissage par renforcement, le cortex préfrontal encode la valeur attendue des états-actions d'après le contexte, et l'activité dopaminergique striatale encode l'erreur de prédiction. Dans le cas de l'inférence active, le cortex préfrontal encode le modèle génératif interne (représentation des causes cachées qui génèrent les états perçus) et l'activité dopaminergique striatale encode la précision (ou fiabilité) de la surprise. PFC : cortex préfrontal, StrV : striatum ventral, NMDA-R : récepteurs NMDA au glutamate, DA : dopamine.

C) Objectifs et plan

L'objectif de cette thèse est de montrer en quoi l'approche computationnelle des pathologies psychiatriques constitue un renouvellement théorique en psychopathologie. Plus précisément, nous allons voir en quoi elle permet de répondre aux différents problèmes que nous avons examinés précédemment : la nécessité d'une approche dimensionnelle, transnosographique et explicative.

Nous allons d'abord faire une revue synthétique de deux grands domaines cognitifs dans lesquels l'approche computationnelle s'est particulièrement développée : (1) la prise de décision, dont l'altération est manifeste dans de nombreux troubles mentaux, avec des symptômes tels que l'apathie, l'impulsivité, le *craving* ou les compulsions, (2) la formation de

perceptions et de croyances sur le monde, dont le pendant pathologique est l'étude de la symptomatologie psychotique. Finalement, nous discuterons des perspectives de la psychiatrie computationnelle, notamment les applications attendues dans la pratique clinique, ainsi que ses limites et écueils.

Le concept de prise de décision désigne l'ensemble des processus allant de la formation de préférences à la sélection et l'exécution d'actions basée sur nos perceptions. Nombre de symptômes psychiatriques correspondent à des altérations de la prise de décision (M. P. Paulus, 2007; Sharp, Monterosso, & Montague, 2012). Dans cette partie, nous étudierons deux aspects fondamentaux de la prise de décision : la formation de préférences (apprentissage) et la sélection d'actions basées sur les valeurs subjectives. Les modèles dérivés des théories d'apprentissage par renforcement et de la théorie économique de la décision serviront ensuite à caractériser différents aspects de la psychopathologie : le renforcement excessif ou insuffisant de certains comportements, les troubles de la motivation, l'impulsivité et les compulsions.

A) Apprentissage par renforcement des stratégies comportementales

Les théories contemporaines de l'apprentissage par renforcement sont issues de la formalisation mathématique des théories de l'apprentissage animal par l'intelligence artificielle (Dickinson, 1980; R.S. Sutton & Barto, 1998). Ces théories computationnelles décrivent des algorithmes capables d'apprendre les associations entre les stimuli, les actions et leurs conséquences, tout en se servant de ces associations comme règle de décision. Ainsi, ces algorithmes sont capables d'apprendre par essais-erreurs le comportement le plus adapté dans une situation donnée en se basant sur les conséquences de ses choix passés. Ces conséquences peuvent être positives, renforçant ainsi l'association stimulus-comportement ayant permis d'obtenir une récompense, ou négatives, éteignant l'association stimulus-comportement pour favoriser la sélection de comportements alternatifs maximisant les récompenses ou éviter de nouvelles pertes ou punitions. D'un point de vue évolutif, les algorithmes d'apprentissage par renforcement ont donc une valeur adaptative évidente, comme en témoigne leur ubiquité parmi les animaux dotés d'un système nerveux, y compris les invertébrés tels que la drosophile (Murphey, 1967), certains mollusques (Brembs, 2003) ou les nématodes (Rankin, 2004).

Classiquement, la psychologie expérimentale utilise plutôt la notion de conditionnement instrumental pour parler d'apprentissage par renforcement. Le concept de conditionnement est cependant plus large, et désigne toute association créée par la présentation répétée d'un stimulus suivi d'un renforçateur (récompense, perte ou punition). Dans les paradigmes de conditionnement classique, les renforcements sont délivrés indépendamment du comportement du sujet, et sont associés à des réponses innées, autonomes et végétatives (Pavlov, 1927). Par opposition, le conditionnement instrumental nécessite que le renforcement soit subordonné à une réponse comportementale spécifique (Skinner, 1948; Thorndike, 1911). De telles associations n'apparaissent cependant que sous certaines conditions (Rescorla, 1967) :

- L'action ou le stimulus doivent être temporellement proche de l'événement devant être associée (**Proximité temporelle**).

- La probabilité de survenue de l'événement associé est plus élevée après l'action ou le stimulus (**Contingence**).

- L'action et/ou le stimulus est associé à un événement si et seulement si cet événement n'est pas déjà entièrement prédit par une autre association (**Erreur de prédiction**).

Ce dernier point est fondamental : l'apprentissage de l'association entre le stimulus conditionné et le renforçateur n'est pas uniquement le fait de la proximité temporelle entre les deux événements, mais du lien causal, prédictif, de l'un par l'autre.

Dans le cas du conditionnement classique, un animal ayant déjà appris l'association entre un stimulus conditionné (un coup de sonnette) et une récompense (de la nourriture) n'associe jamais un nouveau stimulus (de la lumière) et la récompense si celui-ci est présenté après le stimulus conditionné (la sonnette). On parle alors de **blocage** (Kamin, 1969).

Dans l'exemple ci-dessus, la distribution de nourriture est parfaitement prédite par le son de cloche, et la survenue d'un flash lumineux n'apporte aucune information supplémentaire. Partant de ce résultat, Rescorla et Wagner ont pu reformuler le concept de conditionnement opérant en termes de capacité à prédire la survenue d'événement renforçateur, jetant ainsi les bases d'une formalisation mathématique de l'apprentissage par renforcement (Rescorla & Wagner, 1972). De ce point de vue, les associations entre stimulus, action, et renforçateurs constituent un modèle prédictif contextualisé des

conséquences de nos choix. Ce modèle peut être appris par essais-erreurs en corrigeant itérativement nos prédictions quant à la survenue d'un renforçateur pour minimiser la différence entre celles-ci et la survenue effective de renforçateurs. Ce signal d'apprentissage primitif est appelé erreur de prédiction, et constitue le cœur des théories computationnelles de l'apprentissage par renforcement, ainsi qu'un lien direct à son implémentation neurobiologique.

En effet, l'erreur de prédiction peut être quantifiée comme la différence (positive ou négative) entre la récompense attendue et la récompense réellement reçue.

$$\delta_t = r_t - V_t(s) \quad (1)$$

Avec, à l'instant t , δ_t l'erreur de prédiction, r la récompense perçue et V la récompense attendue, ou valeur subjective attribuée au stimulus s .

La récompense attendue, quant à elle, est ensuite mise à jour, proportionnellement à l'erreur de prédiction, pondérée par un paramètre appelé **taux d'apprentissage**.

$$V_{t+1}(s) = V_t(s) + \lambda \times \delta_t \quad (2)$$

Avec λ le taux d'apprentissage, V et δ la valeur de l'état s et l'erreur de prédiction respectivement (voir équation (1)).

Par ailleurs, les modèles d'apprentissage par renforcement contemporains intègrent une règle d'apprentissage dérivée de l'erreur de prédiction appelée différence temporelle (TD) qui agrège la prédiction d'un renforcement (l'erreur de prédiction classique) à la prédiction du moment de survenue de ce renforcement, réduisant ainsi la notion de proximité temporelle à un cas particulier de prédiction. Sur le plan mathématique, apparaît donc un nouveau paramètre, appelé **taux de décompte** qui, s'il est inférieur à 1, décroît la valeur de la récompense reçue avec le délai prédit pour l'obtenir. L'erreur de prédiction peut donc se réécrire :

$$\delta_t = r_t + \gamma \times V_{t+1}(s) - V_t(s) \quad (3)$$

Avec γ le taux de décompte, δ l'erreur de prédiction, r la récompense perçue immédiatement, $V_t(s)$ et $V_{t+1}(s)$ la valeur attendue de l'état s à l'instant t et à l'instant $t+1$ respectivement.

Enfin, les algorithmes de Q-learning étendent l'apprentissage par différence temporelle à la prise de décision suivant une mise à jour dynamique des associations état-action-conséquence (on parle alors de **politique**), et en sélectionnant la plus avantageuse (Watkins & Dayan, 1992). La valeur d'une action ne repose alors plus seulement sur la récompense directe qu'elle peut apporter, mais également sur les récompenses indirectes, par exemple en permettant de nouvelles actions. L'erreur de prédiction intègre alors la valeur de l'état-action espérée à l'instant suivant :

$$\delta_t = r + \gamma \times \max_a Q_{t+1}(s, a) - Q_t(s, a) \quad (4)$$

Avec $Q_t(s, a)$ la valeur de l'association état s - action a à l'instant t , et $\max_a Q_{t+1}(s, a)$ la valeur maximale espérée à l'instant $t+1$.

Un cas classique de problème résolu par Q-learning est l'apprentissage d'une route de sortie d'un labyrinthe, où chaque pas amenant vers la sortie n'amène aucune récompense directe, mais possède néanmoins une valeur positive (R.S. Sutton & Barto, 1998). Nous proposons également un autre exemple dans la figure 1. Ce type de modèle permet d'extrapoler les opérations réalisées par un sujet en train de résoudre un problème similaire pour générer des hypothèses quantitatives sur l'évolution de l'activité cérébrale à chaque nouvelle prise de décision. Concrètement, entre le stimulus et l'action, l'agent doit manipuler les valeurs de chaque association stimulus-action-conséquences. Ces constructions abstraites sont appelées variables cachées ou latentes, par opposition aux observations expérimentales dont elles sont dérivées (historique des choix, temps de réaction), et peuvent être utilisées pour identifier les structures cérébrales impliquées dans ces calculs (O'Doherty, Hampton, & Kim, 2007).

En effet, la validité de ces modèles tient à leur capacité à prédire le comportement, mais également à rendre compte de l'activité neurale dans certains circuits, comme ceux impliquant l'activité des neurones dopaminergiques, d'abord chez le primate non humain

(Bayer & Glimcher, 2005; Mirenowicz & Schultz, 1994; Suri & Schultz, 1999), puis chez l'homme (Bray & O'Doherty, 2007; Pessiglione, Seymour, Flandin, Dolan, & Frith, 2006). L'activité phasique des neurones dopaminergiques au niveau du striatum ventral présente tous les attributs d'un signal codant une erreur de prédiction :

- Elle augmente lorsque qu'une récompense inattendue est reçue ou lorsqu'un stimulus conditionné est perçu (erreur de prédiction positive)
- Elle reste inchangée lorsqu'une récompense attendue est reçue (erreur de prédiction nulle)
- Elle est diminuée lorsqu'une récompense attendue n'est pas reçue (erreur de prédiction négative)

Mais, alors que l'activité dopaminergique augmente proportionnellement à l'erreur de prédiction positive, le signal d'erreur de prédiction négative est moins clairement identifié au niveau cérébral (voire figure 3C-D). L'existence de deux systèmes opposés a été proposée, avec la sérotonine comme neurotransmetteur de l'apprentissage par renforcement négatif (Nathaniel D Daw, Kakade, & Dayan, 2002). Cependant, cette hypothèse semble infirmée par les résultats expérimentaux (Palminteri, Clair, Mallet, & Pessiglione, 2012). La diminution de l'activité dopaminergique a également été suggérée comme mécanisme potentiel (M. J. Frank, 2004; Palminteri et al., 2009), mais cette inhibition est en fait probablement médiée par l'activité de l'habenula qui présente toutes les caractéristiques d'un signal d'erreur de prédiction négative (Matsumoto & Hikosaka, 2007). De plus, l'habenula est fonctionnellement liée au noyau du raphé dorsal, pouvant expliquer l'entraînement secondaire du système sérotoninergique (Metzger, Bueno, & Lima, 2017). Finalement, on peut noter que de manière similaire au système dopaminergique, l'activité noradrénergique phasique semble, elle aussi, signaler la survenue d'un stimulus conditionné prédictif d'un renforcement positif (Bouret & Richmond, 2015). Les projections noradrénergiques préfrontales semblent, en outre, jouer un rôle critique en diffusant les signaux d'interruption dont dépend le contrôle épisodique lorsqu'une adaptation rapide des stratégies comportementales est nécessaire (Bouret & Sara, 2005; Tervo et al., 2014).

B) Neuro-économie et théorie de la décision

La neuro-économie regroupe les travaux d'économistes, psychologues et neuroscientifiques autour de la prise de décision basée sur les valeurs subjectives. Les théories neuro-économiques se sont construites pour expliquer les déviations systématiques des agents humains par rapport à un décideur rationnel. Dans les années 1940, le mathématicien John von Neumann et l'économiste Oskar Morgenstern (Neumann & Morgenstern, 1944) définissent la rationalité économique à partir du concept d'**utilité** (figure 2A). Ce concept, dû au mathématicien suisse Bernouilli, qualifie les valeurs qu'un agent attribue subjectivement aux options qui lui sont proposées. D'après la théorie de l'utilité espérée, les décisions des agents ne reposent pas sur une maximisation des gains espérés, mais sur une maximisation des valeurs subjectives attribuées à ces gains – l'utilité espérée. Les agents restent cependant des décideurs rationnels, dans le sens où des règles logiques basées sur un nombre restreint d'axiomes suffisent à prédire leurs décisions en situation de risque (Neumann & Morgenstern, 1944).

Cependant de nombreux paradoxes et constatations empiriques conduiront à la remise en question de la théorie de l'utilité espérée. Dans les années 1970, la théorie des perspectives (Kahneman & Tversky, 1979) introduira les principes d'aversion au risque et d'aversion à la perte permettant de mieux prédire les choix des agents économiques. La description mathématique d'un décideur rationnel est ainsi abandonnée au profit d'une approche expérimentale, l'économie comportementale, intégrant des concepts psychologiques, et, par la suite, des données neurobiologiques (Sharp et al., 2012).

Nous n'allons pas dresser ici un tableau exhaustif des résultats de la neuro-économie, mais nous restreindre à quelques principes et effets pertinents pour la psychiatrie computationnelle.

1. Monnaie neurale commune et *brain valuation system*

Si les expériences classiques d'économie comportementale portent sur des décisions monétaires, les agents dans le monde réel doivent plus souvent choisir entre des options sans valeur nominale ou dont la différence de valeur est incommensurable (par exemple choisir entre prendre un dessert et respecter son régime). En situation expérimentale, il est possible de reproduire de tels choix, et d'identifier les points d'équivalences, où les deux options sont sélectionnées par le sujet de façon équiprobable – par exemple une quantité de

jus de fruit et une durée de présentation d'images érotiques (Domenech, Redouté, Koechlin, & Dreher, 2018). Le cerveau manipule et compare ces différentes options dans une **monnaie neurale commune** qui correspond à l'activité du cortex préfrontal ventro-médian (vmPFC) (Chib, Rangel, Shimojo, & O'Doherty, 2009). Ce dernier appartient en fait un réseau plus large de régions cérébrales, le **système cérébral de valuation** (*brain valuation system*) qui comprend également le cortex orbitofrontal (OFC), le striatum ventral, le cortex cingulaire antérieur (ACC) et le cortex cingulaire postérieur (PCC) (Clithero & Rangel, 2014). Si l'activité de toutes ces régions est corrélée avec la valeur subjective attribuée aux stimuli perçus, leurs fonctions respectives restent encore mal connues. La représentation des valeurs subjectives elles-mêmes semble plus spécifique du vmPFC (Chib et al., 2009; Domenech et al., 2018) organisé selon un gradient antéro-postérieur suivant le caractère primaire ou secondaire de la récompense associée (Clithero & Rangel, 2014). L'OFC semble quant à lui associé à l'attribution de valeurs aux conséquences des actions engagées (Domenech et al., 2018; Wilson, Takahashi, Schoenbaum, & Niv, 2014). Enfin l'ACC a par ailleurs été impliqué dans la représentation de l'effort, et pourrait intégrer les coûts et bénéfices attendus des actions et ainsi les valeurs subjectives nettes motivant le comportement (Pessiglione, Vinckier, Bouret, Daunizeau, & Le Bouc, 2017; Shenhav, Botvinick, & Cohen, 2013). Il est intéressant de noter que ce système cérébral de valuation s'active de façon automatique, y compris lorsque la tâche ne nécessite pas de jugement explicite sur les valeurs (Lebreton, Jorge, Michel, Thirion, & Pessiglione, 2009).

Il n'est pas étonnant de retrouver ici des régions impliquées dans l'apprentissage par renforcement (voir plus haut, Partie I §A) comme le striatum ventral, l'erreur de prédiction reposant sur une estimation de valeur. La dopamine peut elle aussi tenir un rôle différent dans la perspective neuro-économique : la motivation du comportement. En effet, il semble que l'activité dopaminergique soit associée à une valeur subjective de l'engagement, indépendante des options choisies (Hamid et al., 2016). Ainsi, dans un paradigme expérimental où les sujets devaient prendre des décisions successives leur permettant d'accumuler des récompenses dans un temps limité (Zénon, Devesse, & Olivier, 2016) l'administration de d'un précurseur dopaminergique (L-Dopa) augmentait l'influence de la récompense immédiate, mais pas l'effet du coût d'opportunité (coût inhérent au temps passé dans une activité, qui empêche la réalisation d'une autre activité rentable). Nous

verrons par la suite (voir plus bas §C.1 et Partie II) comment la psychiatrie computationnelle intègre ces différents rôles de la dopamine et leurs pendant pathologiques.

2. Perception du risque, aversion au risque et aversion à la perte

La prise de décision dans un contexte risqué nécessite d'évaluer correctement les probabilités d'obtention d'une récompense. La perception des probabilités chez les agents humains n'est pas linéaire, mais sigmoïdale, et asymétrique (Kahneman & Tversky, 1979) : la perception des faibles probabilités est surestimée, et celle des fortes probabilités, sous-estimée. Classiquement, les modèles de perception de probabilités comportent deux paramètres (Lattimore, Baker, & Witte, 1992) : un paramètre de distorsion (écart entre surestimation d'un côté et sous-estimation de l'autre) et un paramètre d'augmentation globale dans les probabilités perçues (figure 2B).

$$\pi_i = \frac{\alpha p_i^\beta}{(\alpha p_i^\beta + (1-p_i)^\beta)} \quad (5)$$

Avec π_i la probabilité perçue de l'événement i , p_i sa probabilité réelle, α le paramètre d'augmentation et β le paramètre de distorsion.

Les variations entre les individus dans ces deux paramètres, les rendent plus ou moins attirés par le risque, à des niveaux potentiellement pathologiques (voir plus bas §C.2).

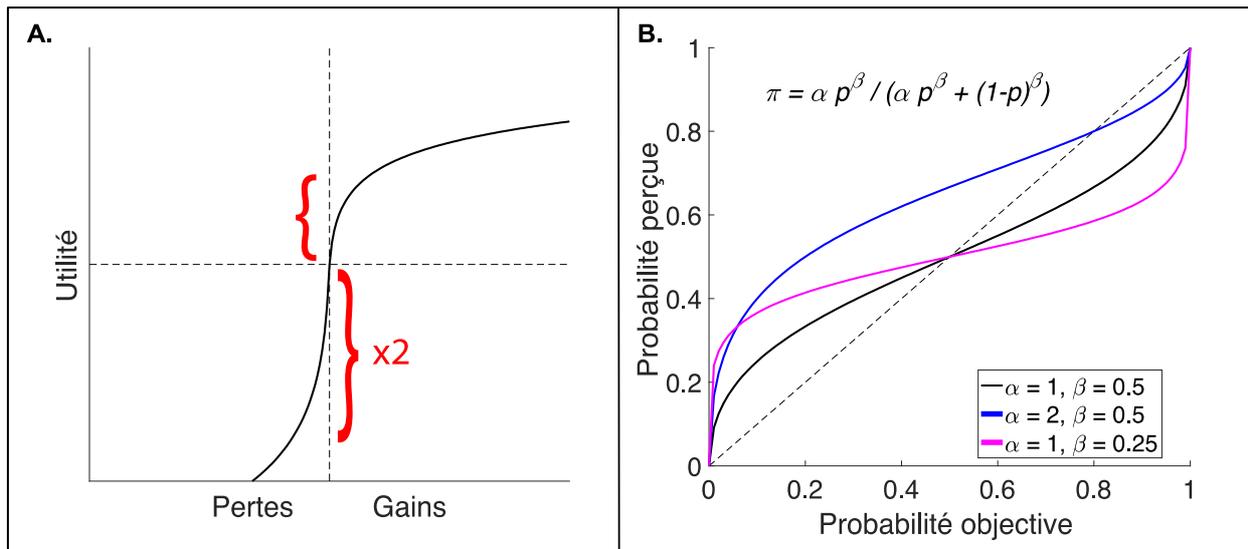


Figure 2 : Théorie des perspectives. Cette figure représente deux notions classiques en neuro-économie : l'utilité et la notion de probabilité perçue. **A. Utilité.** L'utilité correspond à la valeur subjective associée à des gains ou pertes objectifs. Classiquement, l'utilité est formalisée comme le logarithme des valeurs objectives. La valeur d'une perte est perçue comme environ le double de sa valeur dans le domaine des gains, expliquant le phénomène d'aversion à la perte. **B. Perception des probabilités.** La correspondance entre les probabilités dans le monde réel et leur perception subjective n'est pas linéaire, mais suit une fonction sigmoïdale à deux paramètres réglant sa distorsion et le décalage global (Lattimore et al., 1992).

Lors d'une décision portant sur un gain incertain, l'utilité espérée de l'événement i ayant une utilité u_i avec une probabilité π_i , s'écrit :

$$EU_i = u_i \times \pi_i \quad (6)$$

L'aversion au risque revient à choisir l'option apportant le gain le plus probable au détriment de celle maximisant l'utilité espérée. L'aversion à la perte, quant à elle, correspond à la tendance chez les agents à accepter un pari comportant 50% de chances de gains et 50% de chances de pertes à condition que les gains soient en moyenne deux fois supérieurs aux pertes. Ces deux phénomènes viennent directement de l'asymétrie fonction d'utilité (figure 2A).

Sur le plan neurobiologique, il semble ne pas y avoir de région dont l'activité encode spécifiquement la perte. En effet, celle-ci est associée à une diminution d'activation des régions encodant les valeurs subjectives, plutôt qu'à une augmentation de l'activité des

régions associées aux émotions négatives, telle que l'insula antérieure ou l'amygdale. (Tom, Fox, Trepel, & Poldrack, 2007)

3. Dévaluation temporelle

Les sujets humains ont tendance à attribuer des valeurs moins importantes aux récompenses plus tardives. Dans les modèles économiques classiques, cette valeur décroît exponentiellement avec le temps (Rangel, Camerer, & Montague, 2008) : à chaque instant t écoulé, la valeur de la récompense est diminuée par un facteur constant. La rationalité ainsi supposée des agents suggère que leur préférence entre deux choix ne variera pas par le simple passage du temps (si la récompense A maintenant vaut mieux que la récompense B dans 1 semaine, elle vaudra toujours mieux dans 3 semaines que la récompense B dans un mois).

$$V = Re^{kD} \quad (7)$$

Avec V la valeur subjective de la récompense différée, R la quantité de récompense, k le paramètre de décompte et D le délai.

Une telle approche ne semble pas conforme à la réalité expérimentale, où le facteur de décroissance semble dépendre lui-même du temps écoulé (McKerchar et al., 2009). Ce type de décroissance est dit hyperbolique. Cette particularité rend compte de l'existence chez les agents de choix apparemment non rationnels (incohérence dynamique) : si 10 euros aujourd'hui valent mieux que 20 euros dans une semaine, 10 euros dans 3 semaines ne valent pas forcément mieux que 20 euros dans un mois.

$$V = \frac{R}{(1+kD)} \quad (8)$$

On peut ainsi comprendre qu'un individu ayant une plus forte sensibilité au délai (décroissance plus forte – paramètre k plus élevé) sera plus sensible à une récompense immédiate qu'à une récompense de plus grande valeur, mais différée. Ce degré de

dévaluation temporelle, propre à chaque individu, peut s'apparenter à la notion d'impulsivité (voir §C.2). Cependant, les équations (7) et (8) restent des modèles descriptifs du comportement, et non des hypothèses mécanistes sur le fonctionnement cérébral. Un modèle de décroissance quasi-hyperbolique, le modèle « *Beta-Delta* » a, quant à lui, permis la formulation d'hypothèses explicatives (Laibson, 1997). Dans ce modèle, la valeur subjective subit une décroissance avec le temps suivant un facteur de décompte f :

$$f = \beta \times \delta^D \quad (9)$$

Avec β et δ deux paramètres libres prenant des valeurs entre 0 et 1, et D le délai. Ce formalisme prédit alors l'existence de deux systèmes en compétition : l'un, β , favorisant les récompenses immédiates, et l'autre, δ , permettant la valorisation de récompenses immédiates ou différées. L'imagerie a pu mettre en évidence une corrélation entre l'activité du striatum ventral et du cortex paralimbique et les récompenses immédiates, tandis que le cortex préfrontal latéral et le cortex pariétal postérieur étaient impliqués dans les choix différés (McClure, Laibson, Loewenstein, & Cohen, 2004). Mais cette séparation séduisante sur le plan psychologique entre un système impatient-émotionnel et un système patient-rationnel, a d'ores et déjà été remise en question (Kable & Glimcher, 2010). En effet, dans le modèle « *Beta-Delta* » la valeur des différentes options est dévaluée par rapport à l'instant présent (effet attribué au système *Béta*). Lorsque l'on fait varier la disponibilité de la récompense la plus précoce (par exemple entre aujourd'hui et dans 60 jours), ce modèle prédit (1) que l'activité des régions du système *Béta* doit être plus importante pour un choix impliquant une récompense au plus tôt aujourd'hui que dans 60 jours, et (2) qu'il ne doit pas y avoir de corrélation entre cette activité et la valeur subjective de la récompense différée. Ces deux prédictions ont été falsifiées par l'étude de Kable et Glimcher (2010). Leur modèle alternatif suggère à l'inverse que les agents décomptent effectivement les valeurs de façon hyperbolique, mais à partir d'un point de départ correspondant au délai minimal de récompense (Kable & Glimcher, 2010). Sur le plan neurobiologique, cela signifie que les valeurs de récompenses différées ne sont pas encodées de façon relative (avec le temps présent comme point d'ancrage systématique), mais de façon absolue (avec le délai minimal de récompense comme point de départ).

4. Stochasticité des choix

Nous avons vu comment les valeurs subjectives sont calculées et encodées par le cerveau. Mais, contrairement aux prédictions de la théorie de la décision, les agents ne suivent pas systématiquement l'option la plus rentable, c'est-à-dire celle qui maximise l'utilité espérée. Sur le plan computationnel, la probabilité de sélectionner l'action a parmi toutes celles disponibles dans l'état s , étant donné sa valeur subjective $Q(s, a)$, peut s'écrire comme une fonction contrôlée par un paramètre libre, τ , appelé température :

$$P(a|s) = \frac{e^{\tau \times Q(s, a)}}{\sum_a e^{\tau \times Q(s, a)}} \quad (10)$$

Ce formalisme a différentes interprétations. Il peut rendre compte du bruit lié au codage populationnel des valeurs (Domenech et al., 2018), et donc une forme d'incertitude sur l'information interne concernant les valeurs des différentes options (Drugowitsch, Wyart, Devauchelle, & Koehlin, 2016). Mais il peut également correspondre à l'effet d'heuristiques de décision déviant de façon pseudo-aléatoire des optima (Beck, Ma, Pitkow, Latham, & Pouget, 2012). Il est important de noter que ces deux explications ne sont pas mutuellement exclusives. Aussi, la stochasticité des décisions peut avoir un intérêt adaptatif, en contrôlant le degré d'équilibre entre exploitation et exploration de l'agent (T. U. Hauser, Fiore, Moutoussis, & Dolan, 2016). En effet, la variabilité dans le choix des agents n'a d'intérêt que dans un contexte d'incertitude, contexte où les différentes options ont une valeur épistémique (K. Friston et al., 2015) et où les agents sélectionnent les actions qui leur permettent de gagner en information (N. D. Daw, O'Doherty, Dayan, Seymour, & Dolan, 2006). Nous verrons que cette interprétation trouve ses limites dans son application à la psychopathologie (§C.2 et Discussion).

C) Applications à la psychopathologie

1. Anomalies de la transmission dopaminergique

Le rôle de la dopamine dans l'apprentissage par renforcement et la motivation (Partie I, §A et §B.1 respectivement) éclaire son implication dans de nombreux troubles psychiatriques, en particulier les perturbations décisionnelles telles que les addictions ou l'apathie. Nous verrons par la suite (Partie II) que sa fonction peut également être formalisée en termes bayésiens, et intervenir dans les symptômes positifs de la schizophrénie.

a. Addictions

L'addiction est définie par la poursuite, excessive et en dépit de conséquences néfastes, d'un comportement particulier ou d'une consommation de substance. L'addiction est considérée comme un exemple de dysfonction dopaminergique d'autant plus intéressant que certaines substances induisent par elles-mêmes des perturbations de la dopamine. L'addiction à la cocaïne a ainsi été théorisée comme la résultante d'erreurs de prédictions constamment positives à la prise du produit, du fait d'une stimulation directe de l'activité dopaminergique (Redish, 2004). En effet, un comportement associé en permanence à une erreur de prédiction positive est systématiquement renforcé et prend le pas sur toute autre action, dans n'importe quel contexte. Cependant, ce modèle présente deux limitations majeures. D'une part, il est restreint au cas où la substance addictive peut altérer directement l'activité dopaminergique, et ne peut pas s'appliquer aux addictions à des substances qui n'ont pas cette propriété (nicotine, alcool) ou aux addictions comportementales (jeu pathologique, *binge eating*). D'autre part, ce modèle prédit une absence de blocage dans le conditionnement classique avec la substance pour renforçateur. Comme nous l'avons vu plus haut (Partie I, §A), lorsqu'une association est apprise entre un stimulus conditionné et un renforçateur, elle bloque l'apprentissage d'une association entre ce renforçateur et un autre stimulus conditionné. En effet, si le premier stimulus conditionné prédit entièrement la survenue du renforçateur, il n'existe plus de signal d'erreur de prédiction pouvant permettre une seconde association. Mais si la consommation de cocaïne

induit des erreurs de prédiction constamment positives, elle doit constituer un signal de conditionnement sans blocage. Or, cette prédiction a été falsifiée expérimentalement chez le rat (Panlilio, Thorndike, & Schindler, 2007).

L'étude des signaux d'erreur de prédiction dans l'addiction reste cependant fructueuse. Notamment, la poursuite de la consommation en dépit des conséquences négatives et alors qu'un comportement alternatif s'avérerait plus bénéfique, peut être capturée par des modèles de Q-learning. Pour rappel, le Q-learning, correspond à l'apprentissage dynamique des valeurs d'associations états-actions-conséquences, et peut donc être étendu au renforcement d'actions non réalisées, sur la base de signaux d'erreurs de prédiction fictives (Lohrenz, McCabe, Camerer, & Montague, 2007). Si l'agent accède aux conséquences d'actions qu'il n'a pas réalisées, il peut mettre à jour la valeur de ces actions comme s'il les avait faites, sur la base d'erreurs de prédictions contrefactuelles encodées au niveau du striatum ventral (Coricelli et al., 2005; Lohrenz et al., 2007). De plus, les régions encodant les valeurs subjectives, striatum ventral et OFC, ne sont activées que lorsque le sujet est effectivement agent de son choix, et pas uniquement témoin passif, séparant ainsi regret et déception (Coricelli et al., 2005). Chez des fumeurs, ces signaux contrefactuels et l'activité cérébrale correspondante ont été retrouvés, mais ils ne sont pas pris en compte dans le comportement des sujets (Chiu, Lohrenz, & Montague, 2008). Par ailleurs, dans une tâche de choix entre deux options, les sujets alcool-dépendants présentent une diminution de la mise à jour des valeurs de l'action alternative lors d'une récompense négative (Reiter et al., 2016). Ces deux études tendent à montrer que l'addiction correspond davantage à une réduction des capacités computationnelles des agents (moindre capacité à tenir compte des conséquences d'actions alternatives), plutôt qu'à un processus de conditionnement excessif dû aux propriétés de la substance.

b. Maladie de Parkinson

L'analyse basée sur les théories computationnelles de prise de décision a des implications plus larges que l'addiction, puisqu'elle permet de dresser un cadre transnosographique pour l'étude des liens entre troubles du contrôle des impulsions et apathie. Typiquement, la maladie de Parkinson, caractérisée par la dégénérescence de la substance noire et donc une diminution de l'activité dopaminergique (Agid, 1991), constitue

dans ce registre un exemple canonique : lorsqu'ils ne sont pas traités par un précurseur de la dopamine (L-Dopa), les patients parkinsoniens présentent un ralentissement et une perte de motivation, mais le traitement peut provoquer chez certains l'apparition de troubles du contrôle des impulsions, comme le jeu pathologique, des achats inconsidérés ou un comportement sexuel à risque. Or, il a été montré que ces patients présentent des profils d'apprentissage par renforcement complètement différents avec et sans traitement.

Dans une tâche dite de *Go/NoGo* (voir figure 3A), les sujets ne doivent effectuer une action qu'en présence de certains stimuli. Une action dans le contexte correct (*Go*) entraîne la survenue d'une récompense (gain monétaire), mais elle sera suivie d'une perte monétaire (punition) dans le contexte *No Go*. Les patients parkinsoniens sans traitement apprennent plus facilement à éviter des renforçateurs négatifs qu'à remporter des récompenses, tandis que la prise de L-Dopa provoque le résultat inverse (M. J. Frank, 2004). L'apathie manifestée par les patients parkinsoniens pourrait donc être causée par un déficit de renforcement positif de l'action que le traitement par précurseur de la dopamine rétablit.

Ce modèle du rôle de la dopamine dans l'apprentissage a été étendu au syndrome de Gilles de la Tourette (Palminteri et al., 2009). L'hypothèse d'une hyperactivité dopaminergique à l'origine de ce trouble est étayée par des arguments de génétique, de neuro-imagerie et de pharmacologie avec l'utilisation de neuroleptiques, antagonistes des récepteurs D2 de la dopamine (Buse et al., 2013). Une même tâche d'apprentissage instrumental subliminal a été administrée à des patients parkinsoniens, avec et sans L-Dopa, et des patients souffrant du syndrome de Gilles de la Tourette, avec ou sans neuroleptiques permettant une réplique des résultats connus pour la maladie de Parkinson, mais également la mise en évidence de profils inverses chez les patients souffrant du syndrome de Gilles de la Tourette (Palminteri et al., 2009). Si, initialement, ces patients présentent une sensibilité à la récompense plus importante que la sensibilité à la punition, la prise de neuroleptiques diminue l'apprentissage par les gains et augmente l'apprentissage par les pertes.

Néanmoins, ce résultat ne permet pas de conclure quant au rôle causal de l'apprentissage par renforcement dans la survenue des tics : s'il est possible que le renforcement anormal de certaines voies cortico-striatales soit à l'origine du trouble, la comparaison des profils d'apprentissage entre patients et volontaires sains n'était pas statistiquement significative (Palminteri et al., 2009).

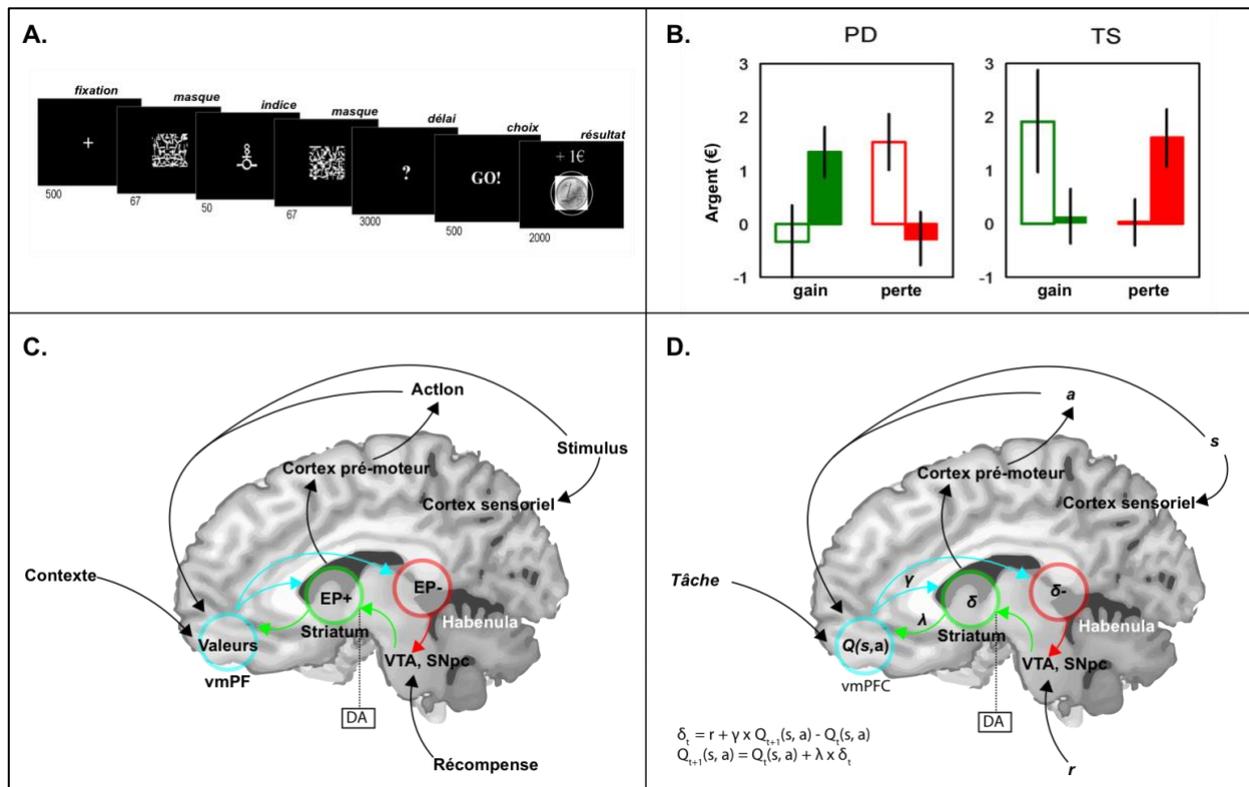


Figure 3 : Exemple de paradigme d'apprentissage par renforcement et implémentation neurobiologique potentielle des algorithmes impliqués. Cette figure présente un exemple de paradigme expérimental d'apprentissage par renforcement, avec des données chez des patients atteints de la maladie de Parkinson et de syndrome de Gilles de la Tourette, ainsi qu'une représentation simplifiée des régions cérébrales potentiellement impliquées dans l'apprentissage par renforcement. **A. Tâche d'apprentissage par renforcement subliminal.** Dans cette tâche, les sujets devaient choisir l'action (*Go* ou *No Go*) permettant d'obtenir une récompense ou d'éviter une perte selon l'indice présenté de façon subliminale. Ils devaient donc apprendre par renforcement au cours des essais successifs les associations entre stimuli, actions, et récompenses (Palminteri et al., 2009). **B. Résultats de la tâche présentée en (A) chez des patients atteints de la maladie de Parkinson et de syndrome de Gilles de la Tourette, avec et sans traitement.** La somme moyenne remportée par les sujets est présentée en ordonnée, selon la pathologie (PD : maladie de Parkinson, TS : syndrome de Gilles de la Tourette), la condition expérimentale (gain ou perte), et le traitement médicamenteux (L-Dopa pour la maladie de Parkinson, antagonistes dopaminergiques pour le syndrome de Gilles de la Tourette, barre vide : sans traitement, barre pleine : avec traitement). La non prise de L-Dopa ou la prise d'antagonistes dopaminergiques est associée à une altération de l'apprentissage par les gains et une augmentation de l'apprentissage à la perte, dans les deux groupes, et la prise de L-Dopa ou l'absence d'antagonistes dopaminergiques est associée à un rétablissement de l'apprentissage aux gains et une moindre sensibilité à la perte (Palminteri et al., 2009). **C. Représentation simplifiée des régions encodant les variables essentielles au modèle d'apprentissage par renforcement.** Le cortex préfrontal ventro-médian (vmPF)

encode les valeurs subjectives associées aux actions étant donné le contexte et le stimulus. Le signal d'erreur de prédiction est encodé au niveau mésencéphalique par la dopamine, et projeté au niveau du striatum. L'habenula est associée aux erreurs de prédictions négatives et inhibe l'activité dopaminergique mésencéphalique. Au niveau du striatum, l'activité dopaminergique agit comme un signal de renforcement par des mécanismes de plasticité synaptique, qui facilite la sélection de l'action. **D. Représentation de l'algorithme de Q-learning sur les régions cérébrales potentiellement impliquées.** L'erreur de prédiction δ , est calculée comme la différence entre la récompense perçue, r , la valeur des états-actions à venir $Q_{t+1}(s, a)$, pondérée par un taux de décompte γ , et la valeur subjective $Q_t(s, a)$ de l'état-action actuel. Les valeurs $Q(s, a)$ sont mises à jour selon un taux d'apprentissage λ (voir Partie I, §A). vmPFC = Cortex préfrontal ventro-médian, DA : dopamine, VTA : aire tegmentale ventrale, SNpc : substance noire *pars compacta*.

Ces résultats mettent en avant l'intérêt de rechercher des perturbations asymétriques selon la valence du renforçateur : l'apprentissage peut être encodé différemment pour les gains et les pertes et les paramètres computationnels correspondant permettent d'accéder à cette distinction. Mais la sensibilité accrue à la punition et à la récompense, observée respectivement sans et avec L-Dopa, est un trait global dans la maladie de Parkinson, et ne permet pas de distinguer les patients qui développent un trouble du contrôle des impulsions (TCI) des autres (Valerie Voon et al., 2010). En revanche, le taux d'apprentissage présente cette double distinction : lors d'un gain, la prise de dopa augmente le taux d'apprentissage uniquement chez les parkinsoniens présentant un TCI. A l'inverse, lors d'une perte la prise de L-Dopa diminue le taux d'apprentissage des patients ne présentant pas de TCI. Contrairement à l'erreur de prédiction, le taux d'apprentissage permet de rendre compte non pas de la sensibilité au renforçateur, mais du degré auquel la valeur d'une action doit être mise à jour suivant sa conséquence. Ainsi, de façon logique, les patients parkinsoniens qui présentent un TCI et qui sont sous dopamine, ont tendance à accroître plus vite la valeur subjective d'actions ayant permis un gain.

Récemment, un modèle computationnel dérivé de la théorie de la décision a permis de disséquer les troubles de la motivation dans la maladie de Parkinson (Le Bouc et al., 2016). Dans une tâche d'effort moteur (figure 4A), différents niveaux d'effort étaient demandés aux sujets, pour différentes récompenses. D'après la théorie de la décision, la force réellement exercée par les sujets dans les différentes conditions de demande et de récompense doit être celle qui maximise l'utilité espérée. Le modèle computationnel sert ici à calculer cette

utilité espérée, et comporte 4 paramètres libres : la sensibilité à la récompense (l'utilité espérée augmente avec la récompense en jeu), le coût de l'effort (un effort physique important implique un coût qui dévalue l'utilité), la fatigue (l'utilité espérée diminue avec le temps passé dans la tâche) et un paramètre d'activation motrice (ajuste le taux d'activation/désactivation dans les fibres musculaires). Sur le plan comportemental, les patients exerçaient une force moins importante que les sujets contrôles, d'autant moins quand ils étaient sans L-Dopa. Mais grâce à la modélisation, les auteurs ont pu identifier deux paramètres spécifiquement altérés chez les patients et par la prise de dopamine : la sensibilité à la récompense et le paramètre d'activation motrice. Le premier corrélait spécifiquement avec un score clinique d'apathie, le second avec le score de dysfonction motrice de l'*Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)* (figure 4B). Autrement dit, pour un même comportement (moins d'effort fourni) la modélisation computationnelle a permis ici de disséquer la part venant d'une altération motivationnelle (sensibilité à la récompense) de la part venant d'une atteinte motrice. L'importance de l'approche computationnelle est d'autant plus grande que ces deux composantes sont probablement encodées au niveau cérébral par le même neurotransmetteur, la dopamine.

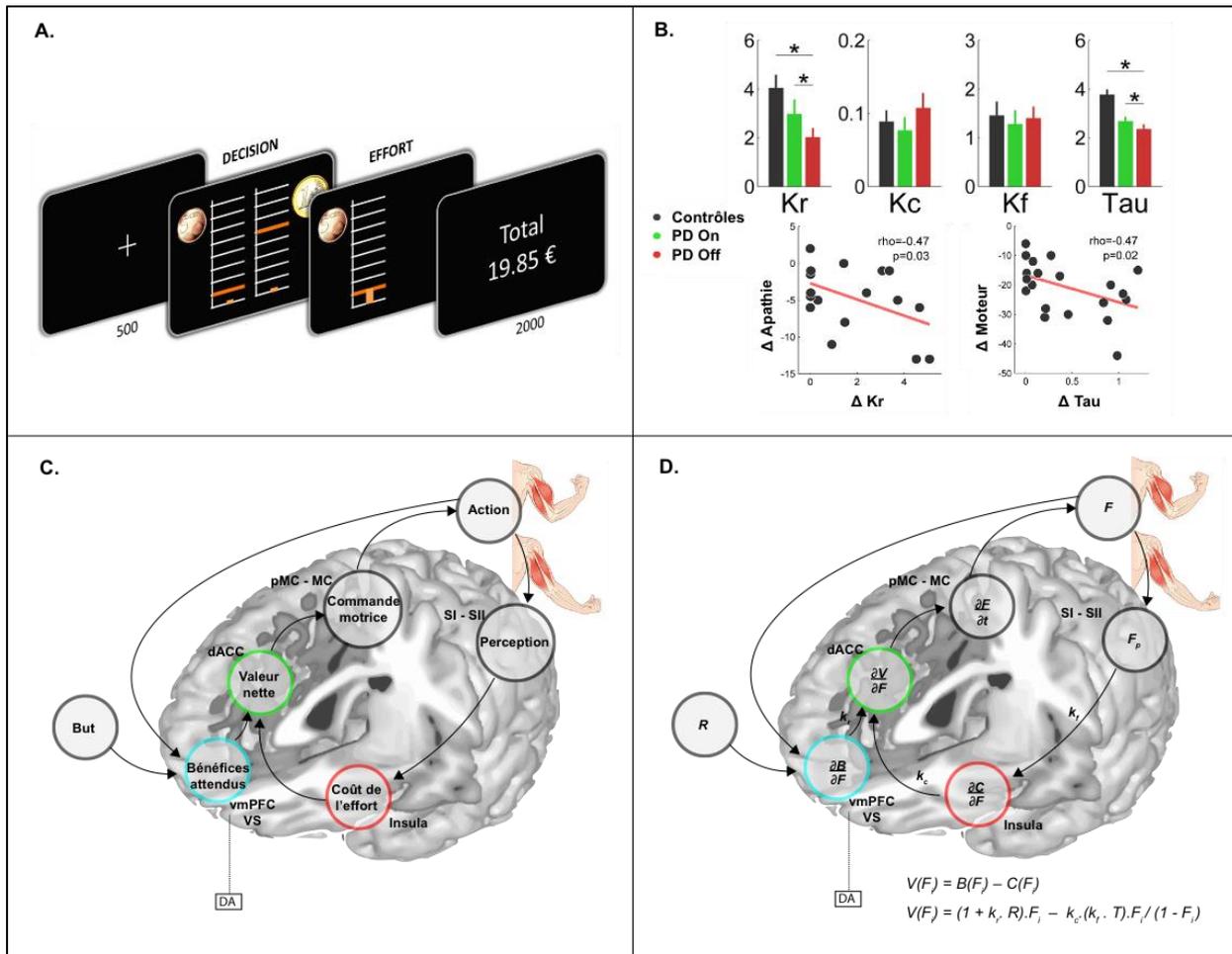


Figure 4 : Exemple de paradigme de prise de décision sur les valeurs subjective et implémentation neurobiologique potentielle des algorithmes impliqués dans la motivation. Cette figure présente un exemple de paradigme expérimental d'allocation d'effort physique en fonction d'une incitation monétaire avec des données chez des patients atteints de la maladie de Parkinson, ainsi qu'une représentation simplifiée des régions cérébrales potentiellement impliquées. **A. Tâche de prise de décision sur les valeurs subjective, reposant sur la régulation motivationnelle de l'effort physique.** Dans cette tâche, les participants devaient d'abord choisir entre deux options chacune permettant de gagner une certaine somme pour une certaine quantité d'effort physique, puis réaliser cet effort (Le Bouc et al., 2016). **B. Résultats du phénotypage computationnel du comportement de patients atteints de la maladie de Parkinson, avec et sans L-Dopa, et de volontaires sains dans la tâche présentée en (A).** Le modèle computationnel prédit la force produite par les sujets en fonction de la somme en jeu, selon quatre paramètres libres : la sensibilité à la récompense (Kr), le coût de l'effort (Kc), la sensibilité à la fatigue à travers les essais successifs (Kf) et le taux d'activation motrice (Tau). Dans la maladie de Parkinson, deux paramètres sont diminués par rapport au groupe contrôle, d'autant plus en l'absence de L-Dopa : la sensibilité à la récompense et le taux d'activation motrice. La première corrélait spécifiquement avec le score d'apathie sur l'échelle de Starkstein, et le second avec le score moteur à l'UPDRS (Le Bouc et al., 2016). **C. Représentation simplifiée des régions potentiellement impliquées dans l'encodage de la motivation.** La valeur subjective des bénéfices attendus est encodée par l'activité

dopaminergique au niveau du cortex préfrontal et du striatum ventral. Le coût de l'effort est potentiellement représenté au niveau de l'insula, et la valeur subjective nette au niveau du cortex cingulaire antérieur dorsal. Ce signal est ensuite transmis aux régions pré-motrices pour réaliser l'action maximisant la valeur nette. **D. Représentation de l'algorithme de prise de décision sur les régions potentiellement impliquées.** La quantité d'effort physique F fournie à l'instant t maximise la valeur V (différence entre les bénéfices attendus B et les coûts estimés C). Les paramètres libres déterminent l'influence de la récompense (Kr) et de la quantité de force fournie au cours du temps (Kc et Kf), pour le calcul de la valeur nette (Pessiglione et al., 2017). vmPFC = Cortex préfrontal ventro-médian, VS : striatum ventral, DA : dopamine, dACC : cortex cingulaire antérieur dorsal, pMC : cortex prémoteur, MC : cortex moteur, SI-SII : aires sensori-motrice primaire et secondaire.

c. Anhédonie et symptômes négatifs

Si la maladie de Parkinson fait office de prototype en matière d'altérations des circuits dopaminergiques, ce n'est pas la seule pathologie incluant des symptômes négatifs. Quels paramètres computationnels sont impliqués dans l'anhédonie dans la dépression, ou dans les symptômes négatifs de la schizophrénie ? Dans le cas de la dépression, l'hypothèse d'une asymétrie de renforcement conduisant à un apprentissage par les pertes plus important que par les gains a été formalisée par un modèle de Q-learning (Chase et al., 2010). Contrairement à ce qu'ils attendaient, les auteurs ont retrouvé une baisse globale du taux d'apprentissage (tant pour les conséquences positives que négatives), avec une corrélation inverse entre taux d'apprentissage et anhédonie, indépendamment de l'intensité de la dépression. Autrement dit, le mécanisme computationnel qui semble sous-tendre, ici, l'anhédonie, est la mise à jour des valeurs subjectives des actions, positivement comme négativement. Ce résultat est cohérent avec le rôle de la sérotonine par rapport à la dopamine dans l'apprentissage par renforcement (Palminteri et al., 2012). En effet, si l'activité dopaminergique permet l'apprentissage par la récompense, il a été suggéré que la sérotonine joue un rôle opposé d'apprentissage par la punition (Nathaniel D Daw et al., 2002). Mais, contrairement aux précurseurs dopaminergiques, la prise d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine module de façon similaire l'apprentissage aux gains et aux pertes (Palminteri et al., 2012).

Par ailleurs, la dépression a aussi été associée à une plus faible sensibilité aux renforçateurs, positifs ou négatifs (Q. J. Huys, Pizzagalli, Bogdan, & Dayan, 2013; Steele, Kumar, & Ebmeier, 2007) et à une tendance plus importante à ne pas sélectionner l'action

subjectivement optimale, rendue par le paramètre de température dans l'équation (10) (Q. J. M. Huys, Vogelstein, & Dayan, 2009).

Dans la schizophrénie, plusieurs études retrouvent deux biais principaux pouvant expliquer les symptômes négatifs (pour une revue voir (Albrecht, Waltz, Frank, & Gold, 2018)). Premièrement, contrairement aux sujets contrôles qui présentent un taux d'apprentissage plus élevé pour des erreurs de prédictions positives que négatives, l'apprentissage des patients en cas d'erreur de prédiction positive est émoussé (Schlagenhauf et al., 2014; Strauss et al., 2011; Waltz et al., 2018), associée à une hypoactivité dopaminergique du striatum ventral non liée à la prise de neuroleptiques (Schlagenhauf et al., 2014). Deuxièmement, le comportement des sujets schizophrènes est mieux capturé par des algorithmes d'apprentissage par renforcement simple que par des algorithmes de Q-learning intégrant les conséquences des actions réalisées, ce qui peut suggérer une altération dans la représentation des valeurs subjectives au niveau du cortex préfrontal, plutôt qu'une atteinte du signal d'apprentissage au niveau des ganglions de la base (Gold et al., 2012; HERNANDEZ, Gold, Waltz, & Frank, 2018).

Enfin, indépendamment de toute pathologie psychiatrique, l'inflammation (induite dans cette étude par la vaccination) a été associée à des erreurs de prédiction négatives plus importantes, qui corrélaient avec l'activité de l'insula (Harrison et al., 2016). Ce résultat est à rapprocher d'une part du syndrome de *sickness behavior* (R. Dantzer & Kelley, 2007), un tableau dépressif associé à des pathologies inflammatoires, mais aussi de l'hypothèse inflammatoire dans l'étiologie de la dépression elle-même (Robert Dantzer, O'Connor, Freund, Johnson, & Kelley, 2008).

2. Dissection computationnelle de l'impulsivité

La modélisation computationnelle permet également de décomposer différents aspects d'un phénomène clinique complexe comme l'impulsivité. L'impulsivité est une dimension clinique retrouvée à travers différentes pathologies (addictions, trouble déficit de l'attention, trouble bipolaire, maladie de Parkinson, troubles de personnalité) mais également en population générale (Chamorro et al., 2012). L'impulsivité est mal définie sur

le plan psychométrique. Si l'analyse factorielle permet de subdiviser l'impulsivité en trois sous-dimensions (inattention, désinhibition motrice et manque de planification) dans l'échelle la plus couramment utilisée pour la mesurer, la *Barratt Impulsiveness Scale (BIS)* (Patton, Stanford, & Barratt, 1995), elle n'apporte pas d'hypothèses explicatives quant à son émergence. Plus encore, l'association retrouvée par la psychométrie entre impulsivité et procrastination (Steel, 2007) ou impulsivité et compulsions (Robbins et al., 2012) reste intrigante sur le plan clinique. Dans cette partie, nous allons déconstruire l'impulsivité à travers la modélisation computationnelle des divers comportements qu'elle recouvre. Nous verrons que le formalisme proposé par les modèles permet de mieux cerner la nature dimensionnelle et transnosographique de certains symptômes qualifiés, de façon générique, d'impulsifs.

Tout d'abord, l'impulsivité peut être définie comme une forte dévaluation des récompenses différées par rapport aux récompenses immédiates. Comme nous l'avons vu plus haut (Partie I, §B.3), cette dévaluation des actions selon le délai d'obtention de la récompense perçue constitue une déviation systématique de la rationalité, bien connue des neuro-économistes. Si le paramètre de dévaluation est trop important, l'agent préférera quasiment systématiquement l'action qui apporte une récompense immédiate à celles qui apportent des récompenses plus tardives. C'est un biais classiquement retrouvé dans l'addiction (chez les fumeurs : (Bickel, Odum, & Madden, 1999), les alcoolodépendants : (Petry, 2001) ou dans l'addiction à la méthamphétamine : (Monterosso et al., 2007)), chez les Parkinsoniens présentant des TCI (Housden, O'Sullivan, Joyce, Lees, & Roiser, 2010) mais également dans le trouble déficit de l'attention avec/sans hyperactivité (TDAH), uniquement pour le sous-groupe hyperactivité/impulsivité et non pour le sous-groupe inattention (Scheres, Lee, & Sumiya, 2008). L'intérêt de l'approche computationnelle est ici de pouvoir quantifier par ce paramètre une dimension propre à un sous-type d'un trouble très hétérogène comme le TDAH. A l'opposé, une préférence pour des récompenses plus importantes mais plus tardives a été retrouvée dans l'anorexie mentale (J. H. Decker, Figner, & Steinglass, 2015), montrant que ce paramètre peut également varier dans l'extrême inverse.

Mais l'impulsivité peut également faire référence à un défaut d'inhibition motrice, capturée par des tâches de *Go/NoGo* ou de *Stop Signal Reaction Time (SSRT)* où le sujet doit

interrompre une action en cours. Nous avons vu précédemment (Partie I, §C.1) que la prise de L-Dopa chez les patients souffrant de maladie de Parkinson les rendait plus sensibles au renforcement positif, soit, dans un paradigme de *Go/NoGo*, un apprentissage plus rapide pour l'action que pour l'inaction. Ce résultat peut au moins en partie expliquer la survenue de TCI chez certains patients parkinsoniens. Il est à noter que l'approche computationnelle permet de distinguer entre une part directement liée à la prise de L-Dopa (effet sur l'erreur de prédiction positive visible sur l'ensemble des patients) d'une part uniquement visible dans le sous-groupe de parkinsoniens ayant développé un TCI (effet sur le taux d'apprentissage lors d'une récompense et lors d'une punition). Par ailleurs, des réponses impulsives au *Go/NoGo* ou à la *SSRT* sont retrouvées chez les patients alcoolo-dépendants (Noël et al., 2007), et dans l'addiction à la cocaïne (Fillmore & Rush, 2002) et à la méthamphétamine (Monterosso, Aron, Cordova, Xu, & London, 2005).

Ces deux types de perturbation (intolérance au délai et défaut d'inhibition motrice), bien que souvent associés, émergent probablement d'altérations différentes des circuits neuraux de valuation subjective (Dalley, Everitt, & Robbins, 2011). Contrairement à la psychométrie, la modélisation computationnelle offre ici des paramètres quantitatifs censés expliquer le comportement au niveau individuel, et servir à l'identification d'endophénotypes (Robbins et al., 2012).

Un autre aspect de cette tendance à l'action dans un contexte d'incertitude peut provenir d'une mésestimation des probabilités de gains. Nous avons vu qu'une telle mésestimation peut provenir d'une distorsion plus marquée entre faibles et hautes probabilités, ou d'une élévation globale des probabilités perçues (Partie I, §B.2). Chez les joueurs pathologiques, une altération de ce second paramètre permet une meilleure prédiction des résultats comportementaux (Ligneul, Sescousse, Barbalat, Domenech, & Dreher, 2013), tandis que des patients avec des lésions au niveau du cortex préfrontal présentaient une plus grande surestimation des faibles probabilités uniquement (Studer, Manes, Humphreys, Robbins, & Clark, 2015).

Pour finir, il a été suggéré qu'un agent dont le comportement reflète un faible niveau de cohérence interne peut également apparaître impulsif (T. U. Hauser et al., 2016; J. Williams & Dayan, 2005). Dans une tâche de choix dite de *probabilistic reversal learning* (où les probabilités de gains selon l'action choisie s'inversent régulièrement) le comportement de

sujets souffrant de TDAH est mieux reflété par une diminution de la température, traduisant une plus grande variabilité du comportement, par rapport à des volontaires sains (Tobias U. Hauser et al., 2014). Cependant, il n'est pas évident de lier cette altération à la dimension d'impulsivité des sujets. Par exemple, dans une tâche similaire réalisée chez des sujets dépressifs (Q. J. M. Huys et al., 2009), les auteurs montrent une corrélation entre ce paramètre et l'anhédonie : une plus grande variabilité des choix étant associée à plus d'anhédonie. La solution à cette apparente incohérence tient probablement à deux éléments. Premièrement, dans le modèle proposé par Huys et ses collègues, la température était la seule contrainte sur la taille de la récompense perçue : ce paramètre traduisait donc la sensibilité à la récompense, et intégrait de facto la faiblesse des erreurs de prédiction lors d'une récompense, retrouvée par ailleurs dans la dépression (voir Partie I, §C.1.c). Deuxièmement, la variabilité des agents au regard des valeurs de leurs actions, repose sur leur niveau d'incertitude au sujet de ces valeurs, autrement dit sur le bruit du gain neural dans l'intégration des valeurs (Domenech et al., 2018; T. U. Hauser et al., 2016). Dans le cas du TDAH, l'hypothèse proposée est celle d'un affaiblissement du gain neural à l'étape d'apprentissage, via une altération du signal de modulation dopaminergique (T. U. Hauser et al., 2016) ou noradrénergique (Michael J Frank, Santamaria, O'Reilly, & Willcutt, 2007) au niveau des boucles cortico-sous-corticales. A des étapes précoces du neuro-développement, cette perturbation peut conduire à des représentations instables, et à une plus grande variabilité comportementale (T. U. Hauser et al., 2016). Dans la dépression, en revanche, il est possible que cette variabilité émerge d'une altération dans l'utilisation de valeurs subjectives (préférences) déjà apprises, et corresponde à une atteinte au niveau du cortex préfrontal ventro-médian. En effet, la variabilité du comportement dépend du gain de la différence de valeur subjective entre les choix possibles, corrélé à l'activité du vmPFC (Domenech et al., 2018). Cette hypothèse repose également sur la décorrélation, au niveau comportemental, entre l'action réalisée et la récompense en jeu chez les sujets déprimés (Cléry-Melin et al., 2011; Pessiglione et al., 2017).

Ainsi, bien que la modulation du paramètre de température puisse, dans des simulations, faire émerger des comportements impulsifs (Jonathan Williams & Dayan, 2005), il n'existe pas de relation de réciprocité entre les deux. De façon générale, la réduction de phénomènes comportementaux à des paramètres computationnels doit rester prudente, et s'appuyer sur une analyse exhaustive du modèle et de la tâche proposés, qui ne sont qu'une

traduction formelle et opérationnelle des hypothèses implicites des auteurs (voir Partie III, §A).

3. Un modèle général des compulsions

Les situations d'incertitude requièrent de pouvoir adapter les paramètres de prise de décision à partir des informations disponibles sur le contexte : typiquement, le taux d'apprentissage reflète le degré d'incertitude sur la probabilité d'une récompense, étant donné l'action effectuée. En effet, dans un contexte certain, l'erreur de prédiction ne peut reposer que sur une erreur dans l'action choisie, et le taux d'apprentissage doit être égal à 1 pour acquérir rapidement la stratégie optimale. En revanche, si la récompense est associée à une certaine probabilité d'apparition étant donnée l'action effectuée, une erreur de prédiction peut émerger alors même que l'action était correcte. Dans ce contexte, un taux d'apprentissage trop élevé conduit à une mésestimation des valeurs des états, biaisée par le bruit dans l'environnement. C'est ce qui a été retrouvé chez des patients souffrant de trouble obsessionnel compulsif (TOC) dans une tâche d'inférence probabiliste (Vaghi et al., 2017). Plus encore, les auteurs montraient que, chez ces patients, la variation du taux d'apprentissage reposait davantage sur la variabilité de l'environnement que sur la précision de l'intégration d'information sensorielle (Vaghi et al., 2017). Pour les auteurs, cette précision estimée est analogue à la confiance des sujets (voir Partie II) : un agent acquiert davantage de confiance en son estimation à mesure qu'il acquiert de l'information sur les conséquences de son action. Ce résultat pourrait éclairer l'égodystonie classiquement retrouvée dans le TOC : alors que les patients sont parfaitement capables d'inférer les règles qui régissent leur environnement, leur comportement est indépendant de cette faculté, par ailleurs intacte.

Ce résultat s'inscrit dans un modèle plus général des comportements compulsifs : le déséquilibre entre les comportements habituels et les comportements dirigés vers un but. Les modèles d'apprentissage par renforcement permettent d'acquérir des habitudes, par l'apprentissage de la valeur des actions (via le signal d'erreur de prédiction). Les comportements dirigés vers un but nécessitent un modèle interne, c'est-à-dire un ensemble de croyances portant sur les états cachés du monde et les transitions d'un état à l'autre (voir

Partie II). Par exemple, pour se rendre sur son lieu de vacances le plus rapidement possible, un agent peut inférer les causes cachées (mouvements des autres vacanciers) qui rendent son parcours incertain (trafic, accidents...). En revanche, son trajet quotidien vers son lieu de travail ne requiert un tel modèle interne, et relève d'un comportement habituel, pour lequel le niveau d'incertitude est plus faible. Le comportement humain pourrait refléter un mélange entre l'utilisation d'un modèle interne et l'expression d'habitudes ou de rituels (Nathaniel D. Daw, Niv, & Dayan, 2005). Un déficit de recours à un modèle inférentiel interne peut expliquer la survenue de comportements compulsifs, c'est-à-dire d'actions habituelles inappropriés au contexte (V. Voon, Baek, et al., 2015). Sur le plan computationnel, il est possible de décrire la prise de décision comme la somme pondérée d'un modèle de renforcement simple et d'un modèle intégrant les croyances sur les états possibles (c'est-à-dire les probabilités estimées de survenue des différents états – voir Partie II). Le facteur de pondération détermine la part respective de l'un et de l'autre dans le comportement. Or, un biais en faveur de de l'apprentissage sans modèle interne est constaté chez des patients souffrant de TOC (V. Voon, Baek, et al., 2015), avec une corrélation entre ce paramètre et le score à la *Yale-Brown Obsessions Compulsions Scale* (YBOCS). De façon intéressante, cette altération a également été retrouvée chez des consommateurs de méthamphétamines et des sujets présentant un comportement de *binge eating* (V. Voon, Derbyshire, et al., 2015), permettant de généraliser le modèle à l'ensemble des comportements compulsifs.

D) Conclusion

A travers l'étude des modèles d'apprentissage par renforcement et des théories neuro-économiques, nous avons illustré la façon dont l'approche computationnelle de la psychiatrie pourrait changer notre abord de la psychopathologie. Premièrement, la formalisation mathématique des hypothèses psychopathologiques permet de les tester et de les falsifier. Par exemple, certains aspects des comportements addictifs, comme la poursuite de la consommation en dépit des conséquences négatives, ont pu être décomposés en mécanismes quantifiables et réalisables par un système biologique. De même, l'hypothèse d'un apprentissage habituel excessif dans le trouble obsessionnel compulsif remet en question le statut premier classiquement attribué aux obsessions (Gillan

& Robbins, 2014) : plutôt que les causes des compulsions, elles pourraient en être les conséquences indirectes, lorsque le patient chercherait, par exemple, à rationaliser son comportement rituel. Deuxièmement, la modélisation mathématique permet de disséquer des construits psychologiques hétérogènes, tels que la motivation ou l'impulsivité. Nous discuterons plus tard (Partie III, §C) l'intérêt de cette approche pour l'évaluation clinique. Troisièmement, nous avons présenté les algorithmes potentiellement capables d'expliquer comment certains neuromodulateurs majeurs, tels que la dopamine, participent à la genèse de comportements pathologiques, apportant des liens de causalité entre l'observation clinique et les données neurophysiologiques.

Deuxième partie : Modèles bayésiens

Les modèles bayésiens offrent un cadre théorique normatif visant à expliquer comment les agents peuvent former des croyances sur la base de données sensorielles bruitées. Les objets de nos perceptions sont produits par des causes (ou états) cachées. Le cadre théorique bayésien (ou inférence bayésienne), assimile les croyances à des distributions de probabilités sur les états cachés du monde.

Dans cette partie, nous examinerons dans un premier temps cette hypothèse du cerveau fonctionnant comme une machine à inférences bayésiennes, avant de nous pencher sur deux modèles computationnels bayésiens des symptômes psychotiques : les idées délirantes (fausses croyances) et les hallucinations (fausses perceptions).

A) Cerveau bayésien et inférence active

1. De la machine d'Helmholtz au cerveau bayésien

L'intuition que le cerveau n'est pas un organe passif qui se contente de traiter passivement les flux d'informations reçus de l'extérieur, mais qui génère et prédit de façon active ses perceptions, remonte aux travaux de Hermann von Helmholtz (von Helmholtz, 1866). Selon cette théorie, la fonction principale du cerveau serait de réaliser des inférences statistiques sur l'état du monde extérieur décrit par des modèles internes à partir des données sensorielles. Un modèle inférentiel interne correspond ici à un ensemble d'hypothèses concernant les causes des perceptions ou l'état du monde. A la fin du XXe siècle, plusieurs modèles formels attribuent cette fonction au cortex cérébral (Dayan, Hinton, Neal, & Zemel, 1995; K. Friston, 2002; Rao & Ballard, 1999). L'intégration de l'information sensorielle (dite « ascendante ») est permise par la prédiction d'observations à partir du modèle interne (information dite « descendante »), on parle alors de **codage prédictif**. En effet, le cerveau anticipe en permanence ses perceptions, ce qui rapproche les modèles bayésiens des modèles d'apprentissage par renforcement, où l'erreur de prédiction joue un rôle clé (Partie I §A).

Le théorème de Bayes permet d'écrire l'intégration optimale des observations (information sensorielle) pour mettre à jour la probabilité d'une hypothèse sur leur cause (l'état du monde). Par exemple, la probabilité qu'un patient soit schizophrène après l'avoir examiné (**croissance a posteriori**), dépend de la probabilité du diagnostic avant tout examen (**croissance a priori** – ici la prévalence du trouble en population générale) et de la **vraisemblance** des symptômes présentés selon l'hypothèse diagnostique.

$$P(M|O) = \frac{P(M) \times P(O|M)}{P(O)} \quad (10)$$

avec $P(M|O)$ la probabilité (ou croyance) *a posteriori*, étant données les informations observées O , $P(M)$ la probabilité *a priori* du modèle M , $P(O|M)$ la vraisemblance des observations O sous le modèle M , et $P(O)$ la probabilité en général des observations O . Pour reprendre notre exemple, si le patient examiné rapporte des hallucinations acoustico-verbales, la croyance a priori ($P(M)$) correspond à la prévalence de la schizophrénie en population générale (1%), la probabilité globale de l'observation ($P(O)$) correspond à la prévalence des hallucinations acoustico-verbales en population générale (10%), et la vraisemblance de l'observation pour l'hypothèse « schizophrénie » ($P(O|M)$) correspond à la prévalence du symptôme chez les patients schizophrènes (70%). La probabilité a posteriori que le patient soit schizophrène étant donné qu'il est halluciné passe donc de 1 à 7%.

L'inférence bayésienne a par ailleurs des applications techniques, pour les tests d'hypothèses (Bernardo & Rueda, 2002) ou l'ajustement et la sélection de modèles computationnels (Jean Daunizeau, Adam, & Rigoux, 2014). En ce qui concerne le fonctionnement de l'esprit/cerveau, les modèles (ou hypothèses) sont des croyances sur les états (cachés) du monde et les observations sont les données sensorielles, censées être causées par ces états cachés. Dès lors, une croyance est caractérisée par sa **précision/fiabilité**, c'est-à-dire son degré de dispersion autour de la valeur moyenne. Conceptuellement, la précision de cette distribution de probabilité correspond au niveau de confiance (ou certitude) quant à la véracité de la croyance. La **vraisemblance** des données observées est elle aussi une distribution de probabilité dont la précision correspond à la confiance sur ces observations.

De plus, les représentations de croyances sont organisées de façon hiérarchique (Denève & Jardri, 2016; K. Friston, 2010) : une croyance de haut niveau (par exemple : « je suis dans une forêt ») détermine des causes de plus bas niveau (« je vois un arbre », « je vois des feuilles ») qui génèrent les données sensorielles *per se* (par exemple, la perception de la couleur verte). Ainsi nos perceptions reposent nécessairement sur nos croyances à propos de leurs causes, et nos croyances sont mises à jour en fonction de la vraisemblance attribuée à nos perceptions (voire figure 6A). En particulier, l'influence des croyances a priori et des perceptions pour la mise à jour de nos croyances est déterminée par leurs précisions respectives (voir figure 5B) : une croyance a priori considérée comme très précise (ou fiable) sera peu modifiée par des perceptions qui la contredisent (peu vraisemblables).

L'hypothèse du cerveau Bayésien fait deux prédictions majeures sur la formation de croyances chez les humains :

- 1- Les croyances a priori permettent de prédire (et donc de biaiser le traitement) des observations à venir et sont ajustées selon les erreurs de prédictions faites, approche homologue à celle de l'apprentissage par renforcement que nous avons évoqué précédemment (Partie I, §A)
- 2- La mise à jour des croyances repose sur le niveau d'incertitude ou de précision relative entre croyances a priori et signal sensoriel.

2. Optimalité bayésienne et agents humains

L'hypothèse du cerveau bayésien prédit donc qu'un agent optimal doit mettre à jour ses croyances en fonction du degré d'incertitude attribué à chaque observation perçue (Knill & Pouget, 2004). Mais la notion d'optimalité est à double sens. Les humains ne sont pas optimaux dans le sens où leurs mécanismes biologiques d'intégration sont bruités, que ce soit au niveau sensoriel, perceptuel ou cognitif, et qu'ils ne parviennent pas à exploiter toute l'information disponible malgré ce bruit, contrairement à un observateur idéal (Drugowitsch et al., 2016; Knill & Pouget, 2004). Cependant, plusieurs expériences de psychophysique permettent de montrer que le comportement humain dépend effectivement du degré d'incertitude sur l'information sensorielle ascendante, ce qui correspond à un mécanisme d'inférence quasi-optimal.

Une fois encore, nous n'allons pas proposer une revue exhaustive de la littérature sur le sujet, mais présenter quelques résultats soulignant l'importance des modèles bayésiens pour mieux comprendre la psychopathologie, en particulier celle des symptômes psychotiques. En l'occurrence, nous allons illustrer le codage prédictif à travers l'exemple des perceptions visuelles et du contrôle de l'action.

C'est en effet dans le domaine visuel que les modèles bayésiens ont eu initialement le plus d'influence (Rao & Ballard, 1999). Leur efficacité dans ce domaine repose sur leur capacité à prédire le comportement humain dans des situations d'incertitude. Face à une image en deux dimensions dont la symétrie a été déformée, un agent humain perçoit l'objet en trois dimensions, incliné dans la profondeur (Saunders & Knill, 2001). En termes bayésiens, cette illusion émane de l'intégration des propriétés élémentaires de l'image en deux dimensions et d'un modèle interne génératif, explicitant l'origine de cette perception bidimensionnelle dans un monde tridimensionnel (Mamassian, 2006) : alors que sa rétine ne reçoit qu'une information en deux dimensions (déformation dans l'axe horizontal et dans l'axe vertical), l'agent perçoit un certain degré d'inclinaison dans le plan en profondeur. Or, la manière dont cette information supplémentaire (en trois dimensions) est extraite par les agents humains est prédite qualitativement par un modèle bayésien d'intégration des informations disponibles uniquement dans le plan en deux dimensions (Saunders & Knill, 2001). Encore une fois, ce résultat rend compte de deux éléments clés prédits par la théorie bayésienne :

- Il existe une croyance *a priori* (sur la physique tridimensionnelle du monde) qui permet d'attribuer une certaine vraisemblance à l'information sensorielle (déformation en deux dimensions).
- La croyance *a posteriori* (le degré d'inclinaison en trois dimensions) découle de l'intégration de cette croyance *a priori* et de la vraisemblance de l'information sensorielle, pondérée par le niveau d'incertitude de l'une et de l'autre.

Le même principe s'applique aux illusions d'optique (Brown & Friston, 2012; Geisler & Kersten, 2002; Weiss, Simoncelli, & Adelson, 2002) : plutôt que des erreurs de jugement, les illusions émergent en réalité d'un processus inférentiel quasi-optimal, biaisé en faveur d'un modèle interne.

Le codage prédictif semble aussi important dans le contrôle de l'action : lorsque les agents se trouvent dans des situations d'incertitude concernant la réalisation d'un

mouvement, ils doivent s'appuyer sur un modèle interne des conséquences du mouvement effectué. Expérimentalement, nombre d'études utilisent des paradigmes de *feedback* déformé ou non visible (Fournernet et al., 2002; Knoblich, Stottmeister, & Kircher, 2004; Körding & Wolpert, 2004; Synofzik, Thier, Leube, Schlotterbeck, & Lindner, 2010). Ces paradigmes ont l'intérêt de permettre une validation quantitative de la théorie du cerveau bayésien. En entraînant les sujets sur 1000 essais de pointage vers une cible avec un *feedback* décalé vers la droite, Körding & Wolpert (2004) ont pu induire une croyance a priori dont ils contrôlent à la fois la valeur moyenne et la variance. Par la suite, les sujets devaient à nouveau pointer vers une cible avec un *feedback* décalé et plus ou moins flou (voir figure 5A). Trois niveaux de floutage étaient utilisés, correspondant à trois niveaux de précision sur la vraisemblance du signal sensoriel. Pour atteindre la cible, les sujets devaient compenser l'écart appliqué au *feedback* : la déviation entre le doigt des sujets et la cible servait ainsi de mesure indirecte de leur croyance sur le décalage.

Trois modèles concurrents ont été utilisés par les auteurs pour expliquer le comportement des sujets. Premièrement, les sujets pourraient compenser intégralement l'écart appliqué, l'effet du floutage ne faisant qu'augmenter la variance de leur performance mais pas la position finale de leur doigt. Deuxièmement, les sujets pourraient apprendre, par essais-erreurs, l'écart appliqué lors des essais où le floutage était nul, et l'appliquer dans tous les autres cas. Ce modèle prédit donc une performance identique des sujets quel que soit le niveau d'incertitude sur le *feedback* visuel. Troisièmement, les sujets pourraient être des intégrateurs bayésiens quasi-optimaux et combiner la distribution de probabilité de l'écart a priori (apprise lors de l'entraînement) avec l'information sensorielle plus ou moins bruitée. Ce modèle prédit que la déviation entre le doigt des sujets et la cible doit dépendre à la fois de l'écart appliqué et du degré d'incertitude sur le *feedback*, ce qui est effectivement le cas (voir figure 5B). Cet exemple permet également d'illustrer pourquoi une telle intégration de l'information est dite optimale. En effet, le premier modèle (compensation complète) pourrait sembler meilleur puisque sa déviation moyenne par rapport à la cible est nulle. Cependant, ne pas tenir compte de l'incertitude de l'information sensorielle disponible, ni de la croyance a priori peut conduire à mésestimer la déviation réelle : si lors d'un essai l'écart perçu est de 2cm, cette perception peut provenir d'une infinité d'écart réels, plus ou moins bruités. Plus encore, un même bruit au niveau sensoriel (par exemple +/- 0.5cm) peut produire cette perception de 2cm pour un écart réel de 1.5 ou

de 2.5cm. Seule la connaissance a priori d'un écart de, par exemple, 1cm permet de considérer l'écart de 1.5cm comme le plus probable.

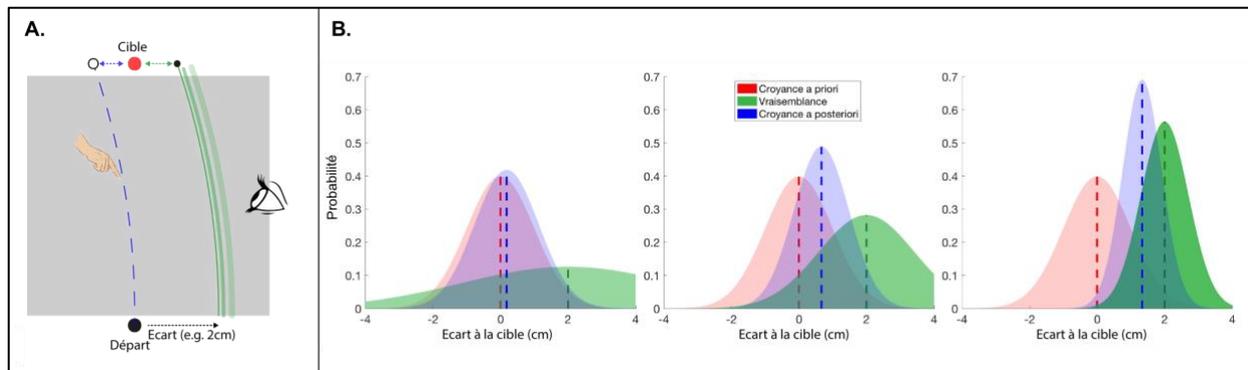


Figure 5 : Exemple d'intégration de l'information sensorielle selon le théorème de Bayes. Cette figure présente un exemple de tâche permettant de dissocier croyance a priori et vraisemblance de l'information sensorielle pour le contrôle sensori-moteur. **A. Tâche comportementale de contrôle moteur avec un feedback erroné.** Dans cette tâche, les participants devaient exécuter un mouvement du doigt pour atteindre une cible, sans voir directement leur main (Körding & Wolpert, 2004). Le seul feedback sensoriel dont ils disposaient était un curseur systématiquement décalé et plus ou moins flou. A la fin du mouvement, l'écart entre le doigt des sujets (cercle bleu) et la cible (cercle rouge plein), permet de quantifier leur croyance a posteriori sur la taille de l'écart imposé au feedback. La ligne bleue pointillée représente le tracé réel du sujet, et les lignes vertes représentent trois types différents de feedback, avec différents niveaux d'incertitude (flou). **B. Intégration bayésienne de la croyance a priori et de la vraisemblance des données sensorielles.** Les trois graphes représentent l'intégration de trois feedbacks variant selon leur degré de précision (voir figure (A)). Notez que dans cet exemple, la moyenne de l'écart ne varie pas entre les feedbacks, uniquement la précision de la vraisemblance des données sensorielles.

La théorie bayésienne du contrôle sensori-moteur considère donc qu'un agent utilise un modèle interne et des données externes pour évaluer ses propres actions. Plus largement, le même mécanisme peut servir à l'agent pour attribuer les phénomènes qu'il perçoit à des conséquences de ses propres actions ou à des forces extérieures. L'agentivité désigne cette faculté consciente à se reconnaître comme auteur de ses propres actions, et le codage prédictif permet également de formaliser son émergence (Haggard, 2017). En effet, le sentiment d'agentivité reposerait à la fois sur la comparaison rétrospective entre les résultats attendus d'une action et ses conséquences, mais également, au moment même de la réalisation de l'action, sur la prédiction de ses conséquences (Haggard, 2017; Moore & Haggard, 2008). Historiquement, cette hypothèse peut être rattachée à un mécanisme introduit dans les années 1970 : la copie d'efférence (Feinberg, 1978). Lorsque l'agent

produit une action, il génère également un signal de copie d'efférence qui sert à identifier les conséquences sensorielles de ses actions. Le codage prédictif permet ici de lier une phénoménologie complexe (le sentiment d'agentivité) et des processus de plus bas niveau, comme l'atténuation sensorielle (une sous-estimation de la force émise lorsqu'elle est appliquée à soi-même) ou le liage intentionnel (la perception d'un délai plus court entre l'action et ses conséquences quand elles sont produites intentionnellement) (Haggard, 2017). Nous verrons plus bas l'application de ces théories à la phénoménologie de la schizophrénie.

3. Energie libre : une théorie unificatrice ?

Le codage prédictif permet d'unifier perceptions et croyances, mais rejoint également les principes de l'apprentissage par renforcement. Pourrait-il s'appliquer à l'ensemble des fonctions cérébrales supérieures ? Utilisant un formalisme issu de la thermodynamique et de la théorie de l'information (Sengupta, Stemmler, & Friston, 2013), les travaux de Karl Friston visent à attribuer au cerveau une fonction unifiée : la **minimisation de l'énergie libre** ou **inférence active** (K. Friston, 2010). Nous allons aborder ici les bases de cette contribution essentiellement théorique qui a l'ambition d'intégrer apprentissage, perception et action sous un seul mécanisme computationnel.

Etant donné un agent avec un modèle interne m du monde, nous avons déjà défini la vraisemblance d'une information sensorielle s :

$$\text{Vraisemblance} = p(s|m)$$

La théorie de l'information utilise une quantité opposée à la vraisemblance, la **surprise** :

$$\text{Surprise} = -\log(p(s|m))$$

En toute logique, pour une vraisemblance qui varie entre 0 et 1, la surprise prend des valeurs entre l'infini et 0. Cette valeur correspond, en théorie de l'information, à l'entropie de Shannon, c'est-à-dire le degré de dispersion des probabilités de tous les états possibles s étant donné le modèle m (Sengupta et al., 2013). Par analogie à la thermodynamique où

l'entropie correspond à une mesure de désordre qui tend à augmenter dans les systèmes inertes, la physiologie d'organismes biologiques doit consister au maintien d'une entropie basse, pour éviter les transitions de phase (c'est-à-dire la destruction de l'organisme) (K. Friston, 2010).

Pour le système nerveux, le maintien de cette « homéostasie », correspond à l'anticipation maximale des états (perceptions) possibles. Or, calculer la vraisemblance de tous les états possibles selon un modèle interne donné semble hautement improbable pour un système biologique aux capacités de calcul limitées et aux ressources finies. La théorie de l'inférence active, proposée par Friston, repose sur une astuce calculatoire qui permet l'approximation de la surprise. Cette astuce consiste à remplacer la valeur exacte de la surprise par l'approximation variationnelle de sa borne (Feynman, 1998). Le terme de calcul variationnel renvoie à l'ensemble des méthodes mathématiques permettant de minimiser un système de fonctions. Ici, la fonction qui permet l'approximation de la surprise est l'**énergie libre**. L'énergie libre est une notion issue de la thermodynamique et de la théorie de l'information, que nous allons introduire progressivement. Nous verrons ensuite comment cette grandeur s'applique aux fonctions cognitives.

Le cerveau possède un modèle interne, m , sur les états cachés, φ , des signaux sensoriels perçus, s . Les états cachés ne sont pas encodés directement, mais représentés au moyen de variables internes, μ (qui peuvent être des états des circuits neuronaux). Un système idéal doit optimiser deux opérations. D'une part, le modèle interne doit optimiser l'association entre les états sensoriels perçus et les causes cachées. Cette association correspond à la probabilité jointe :

$$\text{Efficacité du modèle} = p(s, \varphi | m)$$

Si le modèle interne est bon, la probabilité jointe des informations sensorielles et de leurs causes cachées doit être proche de 1. Cette grandeur peut être analogue à l'énergie interne en thermodynamique :

$$\text{Energie interne} = -\ln(p(s, \varphi | m))$$

Un modèle peu efficace aura une énergie interne élevée. D'autre part, les variables internes doivent correspondre aux états cachés qu'elles sont censées représenter :

$$\text{Information interne} = q(\varphi|\mu)$$

Si les représentations internes sont suffisamment informatives, elles doivent prédire les états cachés correspondant avec une probabilité de 1. A nouveau par analogie avec la thermodynamique, on peut déduire de cette quantité l'entropie du système :

$$\text{Entropie} = -\ln(q(\varphi|\mu))$$

Un système très informatif aura une entropie faible. Ces deux grandeurs permettent de calculer l'énergie libre du système :

$$\text{Energie libre} = \text{Energie interne} - \text{Entropie}$$

Ou, de façon plus formelle :

$$F = -\ln(p(s, \varphi | m)) + \ln(q(\varphi|\mu)) \quad (11)$$

Avec F , l'énergie libre. Ces deux composantes de l'énergie libre peuvent être facilement dérivées par le système. Or, l'énergie libre peut être réécrite comme :

$$F = -\ln(p(s|m)) + D_{KL}[q(\varphi|\mu) || p(\varphi|s, m)] \quad (12)$$

On retrouve ici la surprise, $-\ln(p(s|m))$, à laquelle s'ajoute une grandeur toujours positive, $D_{KL}[q(\varphi|\mu) || p(\varphi|s, m)]$ qui est la divergence de Kulbach Leibler, c'est-à-dire l'écart entre la distribution estimée des états cachés d'après les variables internes, $q(\varphi|\mu)$, et la distribution a posteriori de ces états cachés étant donné les observations s et le modèle m , $p(\varphi|s, m)$. La divergence entre ces deux distributions est donc une mesure de l'importance de la mise à jour nécessaire, ou bien encore de la fiabilité du modèle. Autrement dit, minimiser l'énergie libre revient à réaliser une approximation de l'inférence

bayésienne : le système ne calcule pas la distribution a posteriori exacte des états cachés, mais utilise une distribution simplifiée qui s'en rapproche le plus possible. C'est cette approximation qui empêche l'énergie libre de correspondre exactement à la surprise mais rend le calcul accessible à un système biologique.

Outre l'approximation bayésienne permettant d'optimiser le modèle interne à partir des signaux sensoriels, un agent dispose d'un autre levier pour minimiser l'énergie libre : l'action. En effet, il peut agir de façon à recueillir des signaux sensoriels permettant de minimiser l'énergie libre – c'est pourquoi on parle d'inférence active (K. J. Friston, Daunizeau, Kilner, & Kiebel, 2010).

Apprentissage (K. J. Friston et al., 2009), inférence bayésienne (K. Friston, 2010) et action (K. J. Friston et al., 2010), seraient donc liées par le même mécanisme général de minimisation de l'énergie libre. Dans le domaine de l'apprentissage, en particulier, le modèle d'inférence active de Karl Friston prétend mieux caractériser le comportement et ses substrats neurobiologiques que les modèles de maximisation de l'utilité espérée (K. J. Friston et al., 2009) : les agents ne chercheraient pas à maximiser la valeur des conséquences de leurs actions mais à minimiser l'énergie libre. Et la dopamine, plutôt que d'encoder l'erreur de prédiction sur les valeurs, encoderait la précision de l'erreur de prédiction sur les futurs états (voir figure 1).

Ces considérations illustrent une limite que nous aborderons plus en détail dans la Partie III : les cadres normatifs qui décrivent des agents optimaux (par exemple la théorie économique de la décision ou la théorie du cerveau bayésien) sous déterminent les modèles au niveau algorithmique et, partant, ne suffisent pas à l'interprétation des substrats neurobiologiques. En l'occurrence, la théorie de la décision comme la minimisation de l'énergie libre peuvent générer les mêmes comportements et expliquer le rôle d'un même neurotransmetteur, la dopamine, sur la base d'algorithmes complètement différents.

B) Deux modèles bayésiens de symptômes psychotiques

1. Déséquilibre de l'encodage des précisions

La notion de précision est centrale dans les modèles bayésiens : elle permet de pondérer l'influence relative des croyances a priori et des observations lors de la formation de la croyance a posteriori. Mais la précision constitue elle-même une croyance d'un niveau hiérarchique supérieur : c'est une croyance sur le niveau d'incertitude de la croyance a priori ou des perceptions (Adams, Stephan, Brown, Frith, & Friston, 2013). Un déséquilibre dans l'encodage de ces précisions est proposé par certains auteurs pour expliquer les symptômes psychotiques (Adams et al., 2013), sur la base d'arguments comportementaux et neurobiologiques que nous allons examiner ici.

Sur le plan comportemental, il est courant de distinguer deux types d'altérations du codage des précisions : (1) la diminution de précision des croyances a priori par rapport aux perceptions peut rendre les sujets davantage sensibles au bruit des signaux sensoriels, quitte à leur trouver une explication délirante, et a contrario, (2) un excès de précision des croyances a priori peut conduire à une perception biaisée et inflexible (c'est-à-dire insensible aux observations contradictoires) de la réalité.

Le premier cas ne fait pas uniquement référence aux idées délirantes, mais peut également correspondre à des traits plus généraux et couramment observés dans la schizophrénie. Par exemple, des modèles d'inférence active ont été proposés pour expliquer certains symptômes neurologiques mineurs de la schizophrénie, tels que les perturbations de la poursuite oculaire lente (Adams et al., 2013).

Par ailleurs, comme nous l'avons vu plus haut (voir Partie II, §A.2), la précision des croyances a priori conditionne la sensibilité aux illusions dans la population générale. Or, chez les patients souffrant de schizophrénie, la sensibilité aux illusions est nettement diminuée par rapport aux sujets sains (Notredame, Pins, Deneve, & Jardri, 2014). Un phénomène similaire est celui de la moindre atténuation sensorielle lorsque les sujets avec schizophrénie s'appliquent une force à eux-mêmes (Shergill, Samson, Bays, Frith, & Wolpert, 2005), ou se chatouillent eux-mêmes (Blakemore, Wolpert, & Frith, 1998). Ainsi, contrairement à l'idée que la psychose est caractérisée par une perte de contact à la réalité, les patients atteints de schizophrénie peuvent porter un jugement plus proche de la réalité

que les sujets sains. Ici, la théorie bayésienne permet d'expliquer à la fois cette proximité à la réalité pour la perception des illusions ou des sensations auto-provoquées, et la survenue d'idées délirantes ou de jugements erronés.

Typiquement, la tendance à tirer des conclusions hâtives (*jumping to conclusion*) constitue l'un des traits cognitifs les plus documentés dans la schizophrénie (Fine, Gardner, Craigie, & Gold, 2007). Ce phénomène peut être mis en évidence en utilisant la tâche des urnes (voir figure 7A). Cette tâche consiste à demander aux sujets de tirer des billes de couleur (par exemple, noires ou rouges) pouvant provenir de deux urnes, contenant soit une majorité de billes noires, soit une majorité de billes rouges, et d'estimer de quelle urne vient leur tirage. Dans cette tâche, les patients ont tendance à tirer des conclusions sur la base de moins d'indices sensoriels (moins de tirages) et avec une confiance accrue comparativement à des témoins sains. Ce phénomène pourrait s'expliquer par un poids excessif attribué à l'information sensorielle (la ou les billes tirées au hasard), au détriment de la croyance a priori (la connaissance des deux distributions de probabilités possibles) (Moutoussis, Bentall, El-Deredy, & Dayan, 2011), même si des explications alternatives ont également pu être formulées (Jardri, Duverne, Litvinova, & Denève, 2017).

La moindre précision des croyances a priori pourrait également être à l'œuvre dans la formation de croyances délirantes (Fletcher & Frith, 2009; Warman, Lysaker, Martin, Davis, & Haudenschild, 2007), et est par exemple avancée pour rendre compte des phénomènes d'attribution erronée d'agentivité (automatisme mental, idées de référence) (Synofzik et al., 2010), ou des difficultés à percevoir les intentions d'autrui (Chambon et al., 2011). Cependant, l'ensemble des phénomènes décrits ici fait probablement référence à des traits distribués dans la population selon un continuum allant du normal au pathologique, plutôt qu'à des marqueurs pathologiques catégoriels, comme en témoignent les observations chez des apparentés de schizophrènes (par exemple Van Dael et al. 2006), mais aussi en population générale (Freeman, Pugh, & Garety, 2008).

A l'inverse, d'autres symptômes psychotiques peuvent être expliqués par un déséquilibre en faveur des croyances a priori. C'est possiblement le cas des phénomènes hallucinatoires (K. J. Friston, 2005), où la précision excessive attribuée aux croyances a priori pourrait « déformer » les informations sensorielles ascendantes dans le sens de ce qui est attendu. Cependant d'autres explications ont été avancées. Dans le cadre du codage prédictif, les hallucinations pourraient émerger, à l'instar des idées délirantes, d'un déséquilibre en

faveur des signaux sensoriels. En effet, plusieurs auteurs ont proposé que des perturbations dans l'attribution de la source seraient à l'origine des hallucinations acoustico-verbales : le discours intérieur hyper-saillant, serait attribué à une source externe (Brébion et al., 2000; Moseley, Fernyhough, & Ellison, 2013). Par ailleurs, nous le verrons ensuite, un modèle alternatif au codage prédictif a également été proposé, permettant de dépasser ces contradictions (Denève & Jardri, 2016; Jardri et al., 2016).

Sur le plan neurobiologique, la précision pourrait être encodée par le gain post-synaptique des cellules corticales rapportant l'erreur de prédiction. Cette hypothèse rejoint la théorie de la saillance aberrante dans la schizophrénie (Howes & Kapur, 2009) : l'hyperactivité dopaminergique striatale retrouvée dans cette pathologie conduirait à des perceptions anormalement saillantes, qui attirent l'attention du sujet, et le conduiraient à former des explications délirantes. Cette hypothèse a été ensuite reformulée comme une anomalie de pondération d'un processus inférentiel perceptif (P. R. Corlett et al., 2007; Romaniuk et al., 2010). Par ailleurs, la neuro-modulation du signal au niveau post-synaptique implique en premier lieu les récepteurs glutamatergiques NMDA au niveau des cellules pyramidales du cortex (Adams et al., 2013). Une réduction de l'activité de ces récepteurs a été retrouvée chez des patients souffrant de schizophrénie (Gonzalez-Burgos & Lewis, 2012), et pourrait se traduire par une diminution de la précision au niveau cortical (Adams et al., 2013).

Chez des sujets sains, l'administration de kétamine, un agent antagoniste des récepteurs NMDA connu pour ses propriétés psychotomimétiques (Krystal et al., 1994), est associée une plus grande sensibilité aux erreurs de prédiction dans l'apprentissage par renforcement (Philip R. Corlett et al., 2006) et une plus grande persistance en mémoire de stimuli conditionnés (Philip R. Corlett et al., 2013). Enfin, dans un modèle de méta-apprentissage (où le taux d'apprentissage est lui-même appris en fonction de la volatilité estimée de l'environnement), l'administration de kétamine chez des volontaires sains est associée à une diminution du paramètre de mise à jour du taux d'apprentissage (F Vinckier et al., 2016). Autrement dit, l'effet de la kétamine peut être interprétée comme la perception d'un environnement plus incertain, ce qui correspond à une difficulté à stabiliser un modèle interne du monde, ou une diminution de la précision des croyances a priori.

Néanmoins, peu de modèles computationnels ont tenté d'apporter une explication mécaniste et biologiquement plausible des symptômes positifs de la schizophrénie sur la

base de l'intégration bayésienne optimale et linéaire des données sensorielles aux croyances a priori (Denève & Jardri, 2016). De plus, il reste difficile de se satisfaire de ces explications antagonistes du délire et des hallucinations, fréquemment observées en même temps chez les mêmes patients. Enfin, comme nous l'avons vu, le modèle du codage prédictif appliqué aux hallucinations a pu générer des hypothèses contradictoires quant au sens du déséquilibre des précisions (Notredame et al., 2014).

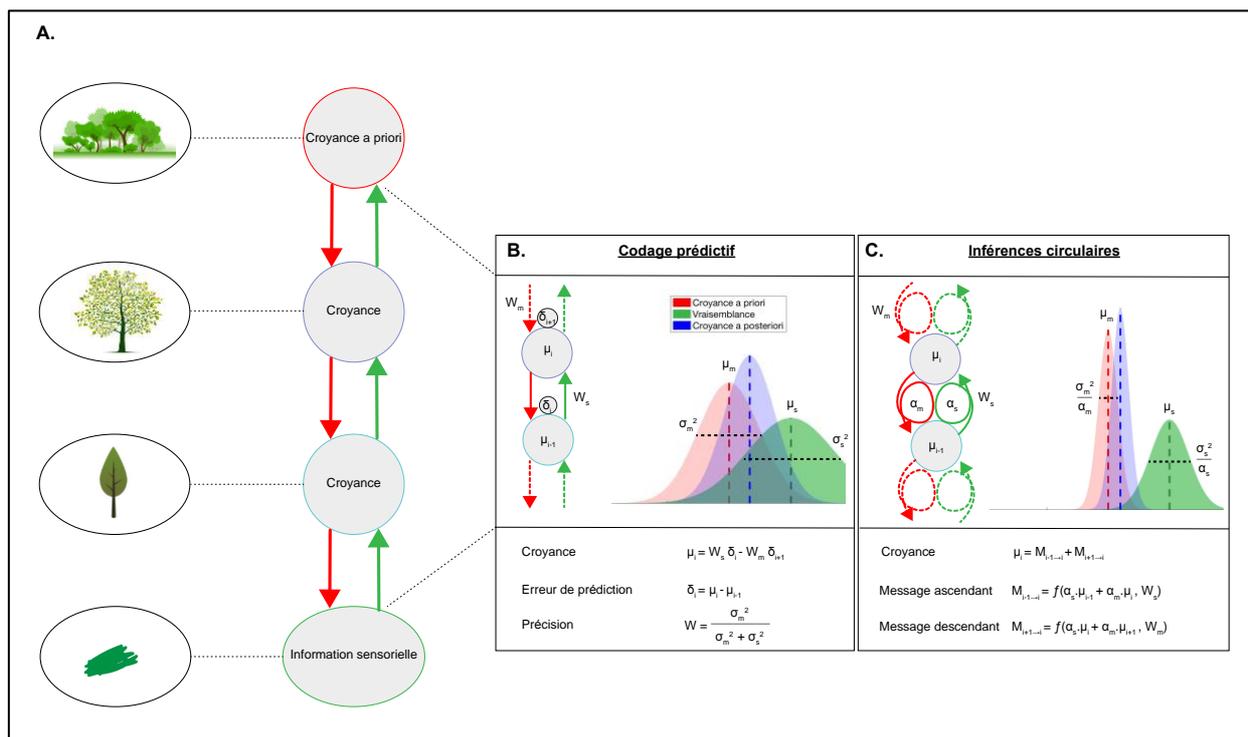


Figure 6 : Deux modèles d'intégration bayésienne : codage prédictif hiérarchique et inférences

circulaires. Cette figure présente la structure hiérarchique du traitement de l'information entre croyances a priori et données sensorielles, ainsi que deux modèles computationnels d'intégration bayésienne. **A. Structure hiérarchique des croyances.** Les croyances à différents niveaux reposent sur l'intégration de croyances a priori, descendantes, et de la vraisemblance des données sensorielles, ascendantes. **B. Codage prédictif.** Les croyances μ sont mises à jour selon le niveau d'erreur de prédiction δ , c'est-à-dire la différence entre l'information descendante et ascendante. Le poids respectif W de ces informations repose sur leurs précisions (c'est-à-dire l'inverse de la variance). **C. Inférences circulaires.** Les croyances μ sont mises à jour selon l'intégration des messages ascendant et descendant. Le message ascendant (descendant) est composé de l'information sensorielle ascendante (croyance a priori descendante) et de la réverbération de l'information descendante (ascendante). Le paramètre α quantifie cette réverbération, et se traduit par une augmentation globale de la précision (Denève & Jardri, 2016).

2. Inférences circulaires

Alternativement, il a été proposé que les mécanismes d'inférences réalisées par le cerveau, ne reposent pas seulement sur la précision respective des a priori et des entrées sensorielles, mais sur un contrôle précis de la propagation des messages dans la hiérarchie corticale par les interneurons inhibiteurs (Jardri et al., 2016). De par l'importante redondance des circuits cérébraux, il est en effet crucial de ne pas considérer plusieurs fois la même information pouvant revenir en boucle. Un mauvais contrôle de ces boucles conduirait à des erreurs d'inférence, appelées inférences circulaires (Jardri & Denève, 2013). Selon cette théorie, une perception sans objet ne reposerait pas uniquement sur un excès de confiance attribuée aux croyances a priori, mais également sur la réverbération de ces croyances par les niveaux plus bas de la hiérarchie (prendre ce qui est cru pour ce qui est vu), et à l'inverse une croyance délirante ne reposerait pas uniquement sur un excès de confiance attribuée aux entrées sensorielles, mais aussi sur la réverbération de l'information sensorielle par les niveaux plus élevés de la hiérarchie (prendre ce qui est vu pour ce que l'on croit).

Le modèle des inférences circulaires permet non seulement de rendre compte des observations antérieures dans la littérature sur la schizophrénie, mais aussi d'apporter un modèle commun aux deux types de perturbations possibles (ascendante ou descendante), et biologiquement plausible (reposant sur l'équilibre excitation/inhibition). Appliqué à une version modifiée de la tâche des urnes, ce modèle a montré une meilleure capacité à prédire le comportement des sujets par rapport aux modèles bayésiens classiques (Jardri et al., 2017), y compris chez les volontaires sains, attestant de l'existence d'un niveau non pathologique d'inférences circulaires, et pesant en faveur de l'hypothèse d'un continuum entre perception normale et pathologique. En outre, la corrélation entre les paramètres du modèle et les sous-scores cliniques à la *Positive And Negative Syndrome Scale* (PANSS) montre que les symptômes positifs sont significativement corrélés avec le nombre de boucles ascendantes (réverbération de l'information sensorielle), les symptômes négatifs avec le nombre de boucles descendantes (réverbération des croyances a priori), alors que la désorganisation est à la fois corrélée au nombre de boucles descendantes et ascendantes. Ce dernier résultat, s'il venait à être répliqué, fournit une description du syndrome de désorganisation comme le niveau de sévérité ultime de schizophrénie, correspondant à la

dissociation entre les représentations sensorielles de bas niveau, d'une part, et les représentations cognitives voire méta-cognitives de plus haut niveau, d'autre part.

Sur le plan neurobiologique, le modèle des inférences circulaires permet d'éclairer l'hypothèse du déséquilibre entre excitation et inhibition au niveau cortical dans la schizophrénie, et plus spécifiquement d'explicitier en quoi la réduction des mécanismes inhibiteurs observés chez des patients et dans les modèles pharmacologiques et animaux de schizophrénie, peut conduire à des phénomènes psychotiques (Jardri & Denève, 2013).

Il a par exemple été montré chez le rongeur qu'une suppression de l'activité inhibitrice GABAergique des interneurones à parvalbumine au niveau cortical, pouvait générer une réduction des oscillations gamma (Sohal, Zhang, Yizhar, & Deisseroth, 2009), un phénomène fréquemment observé dans la schizophrénie (Uhlhaas & Singer, 2010). Par ailleurs, chez des patients, une réduction de la concentration en GABA est significativement corrélée à des déficits perceptuels (Yoon et al., 2010), pouvant par exemple expliquer la moindre sensibilité aux illusions visuelles. Aussi, l'hypoactivité des récepteurs NMDA du glutamate, retrouvée chez les patients souffrant de schizophrénie (Gonzalez-Burgos & Lewis, 2012) pourrait également se traduire par une perturbation des interneurones à parvalbumine et une excitabilité accrue des cellules pyramidales du cortex (Gandal et al., 2012).

Si le modèle des inférences circulaires s'appuie sur des données neurobiologiques concernant la balance excitation/inhibition dans le cortex préfrontal, il fournit également des prédictions quantitatives sur l'implémentation neurale de la propagation de croyances (en particulier à partir du paramètre de réverbération), qui doivent encore être validées empiriquement.

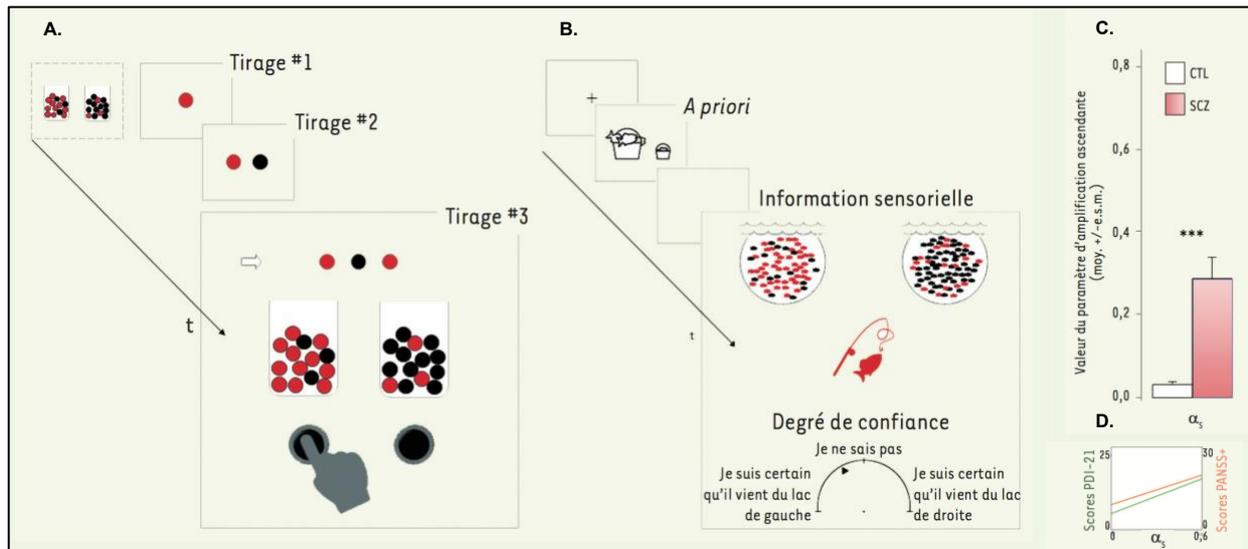


Figure 7 : Tâches d'inférence probabiliste et données dans la schizophrénie. Cette figure représente deux tâches expérimentales d'inférence probabiliste et les résultats de phénotypage computationnel chez des patients atteints de schizophrénie. **A. Tâche des urnes.** Dans cette tâche, les participants doivent déterminer de quelle urne provient la séquence observée. Leur choix repose donc sur la vraisemblance de la séquence de billes étant donné l'une ou l'autre répartition de billes rouges ou noires. **B. Tâche du pêcheur.** Dans cette variante de la tâche des urnes, l'information a priori est biaisée avant le tirage (proportion a priori plus importante de poissons provenant du lac de gauche), et les participants indiquent leur croyance a posteriori de façon continue. **C-D. Résultats expérimentaux chez des volontaires sains et des patients souffrant de schizophrénie à partir du modèle de l'inférence circulaire.** Le modèle a quatre paramètres libres : la précision des croyances a priori w_p et de la vraisemblance de l'information sensorielle w_s , et la quantité de réverbération de l'information descendante α_p et ascendante α_s . Chez les patients, la valeur de α_s était significativement plus élevée. Cette valeur était corrélée au score à l'échelle de symptômes positifs, PANSS+ chez les patients et au score de propension aux idées délirantes chez les volontaires sains (PDI). Figure reproduite d'après (Jardri & Denève, 2017) avec l'autorisation des auteurs.

C) Conclusion

Dans cette deuxième partie, nous avons mis en évidence trois aspects essentiels de l'approche computationnelle de la psychiatrie. Premièrement, la proximité contre-intuitive entre perceptions et croyances qui émerge des modèles bayésiens, permet *in fine* d'éclairer la phénoménologie complexe de la schizophrénie. Ces modèles présentent l'intérêt de rassembler sous un même mécanisme général (le codage prédictif ou l'inférence circulaire), des symptômes apparemment divers mais fréquemment associés (symptômes positifs, symptômes négatifs, désorganisation et symptômes neurologiques mineurs). Deuxièmement, à partir d'un cadre général similaire (inférence bayésienne), plusieurs

variants algorithmiques peuvent en fait être proposés (codage prédictif, inférence active, inférence circulaire). Nous verrons dans la troisième partie (§A) les difficultés inhérentes à la falsification empirique d'hypothèses computationnelles concurrentes. Troisièmement, nous avons illustré comment la modélisation permet de générer de nouvelles hypothèses et des prédictions quantitatives sur les mécanismes neurobiologiques impliquées dans les maladies psychiatriques, notamment à travers l'exemple des inférences circulaires et de la balance excitation/inhibition.

Troisième partie : limites, écueils et perspectives

A travers deux grandes familles de modèles, nous avons cherché à montrer comment la psychiatrie computationnelle permet de redéfinir certains concepts clés pour la psychopathologie tels que la motivation, l'impulsivité, les compulsions ou la notion de croyance. Avant d'aborder les perspectives cliniques et scientifiques qu'ouvre cette nouvelle théorisation des pathologies psychiatriques, nous devons nous arrêter sur ses limites et ses écueils possibles.

A) Limites

Nous avons insisté en introduction sur la place de la psychiatrie computationnelle dans le champ plus large des neurosciences cognitives. En effet, la modélisation seule n'est suffisante ni pour l'explication causale des maladies mentales, ni pour le renouvellement nécessaire de la nosographie, et ce pour trois raisons principales : (1) la part d'arbitraire inhérente à la distinction entre normal et pathologique, (2) les limites intrinsèques à la modélisation des comportements, et (3) leur rattachement à des présupposés issus de la psychologie expérimentale et de la neurobiologie.

Premièrement, la psychiatrie computationnelle n'a pas vocation à discriminer ce qui est pathologique de ce qui est normal. Si les variations inter-individuelles des paramètres libres des modèles développés peuvent servir de marqueurs diagnostics, aucun modèle ne présume du fonctionnement normal (au sens d'habituel) des agents humains en général. Par exemple, comme nous l'avons vu précédemment, si les humains peuvent être considérés comme des observateurs bayésiens quasi-optimaux, c'est uniquement dans le sens où ils forment des inférences dépendantes de la précision relative des signaux internes (croyances a priori) ou externes (perceptions). Leur performance reste sous-optimale du fait du bruit généré aux différents niveaux de la hiérarchie inférentielle ou des limites de précision des mécanismes inférentiels inhérentes aux organismes biologiques. De plus, ce qui peut apparaître comme sous optimal au laboratoire peut en fait traduire une heuristique évolutivement avantageuse dans un contexte plus écologique : par exemple le

comportement exploratoire, ou la sensibilité aux illusions visuelles émanant de notre propension à anticiper nos perceptions.

Si un modèle computationnel peut-être pertinent sur le plan théorique, son application en pratique clinique est donc soumise aux mêmes contraintes qu'un marqueur biologique : la validation en population générale et la détermination de seuils pertinents (Martin P. Paulus, Huys, & Maia, 2016). De plus, il n'est pas garanti ni nécessaire que les dimensions issues de la psychiatrie computationnelle génèrent des catégories utilisables par une nosographie classique.

Deuxièmement, un modèle computationnel n'est pas autre chose que la formalisation mathématique d'hypothèses sur le fonctionnement de l'esprit/cerveau. L'ajustement d'un modèle au comportement ne constitue pas une validation des hypothèses mécanistiques qu'il représente, et l'interprétation des paramètres ajustés nécessite donc une analyse de la pertinence du modèle proposé. Ainsi, il est très délicat (voire tout à fait impossible) de comparer quantitativement les résultats d'études différentes portant sur des pathologies différentes, et utilisant des modèles différents (bien qu'appartenant au même cadre théorique). Nous l'avons vu avec le paramètre de température, par exemple, qui peut représenter tantôt une mesure de la variabilité comportementale chez des hyperactifs, tantôt une mesure de sensibilité à la récompense chez des anhédoniques (Partie I, §C.2). Par ailleurs, la comparaison de modèles n'a pas non plus valeur de falsification. Seules des prédictions, si possible quantitatives, portant sur des variables comportementales ou neurobiologiques, peuvent permettre de valider la pertinence d'un modèle.

Troisièmement, la validité d'un modèle computationnel repose sur un paradigme expérimental générant un comportement observable, et d'autre part sur des hypothèses neurobiologiques quant à son implémentation. Un modèle computationnel n'est qu'une solution algorithmique à une tâche donnée, et il est donc nécessaire que celle-ci soit adaptée pour capturer un comportement pathologique. Aussi, un modèle qui reproduit parfaitement le comportement observé, mais qui nécessite des opérations irréalisables par un organisme biologique n'a pas d'intérêt du point de vue de la psychiatrie computationnelle. Plus encore, la plausibilité biologique du modèle est le déterminant principal de sa transposition en clinique.

B) Ecueils

Il est rare que des modèles computationnels ne soient pas présentés comme étant plausibles sur le plan neurobiologique. Pour autant, il arrive parfois que cet affichage ne corresponde qu'à une description parallèle du comportement : d'un côté, la description mathématique issue d'une théorie normative, de l'autre des données biologiques corrélationnelles. Or, comme nous l'avons annoncé en introduction, seule la description d'un niveau algorithmique, intermédiaire, peut permettre de lier causalement ces deux aspects. La plausibilité biologique ne peut donc pas se réduire à l'analogie entre différents paramètres ou sous-unités fonctionnelles du modèle et les niveaux d'activité de certains neurotransmetteurs ou circuits. Elle nécessite au contraire de restreindre les opérations proposées à celles réalisables par un cerveau (O'Reilly, 1998). Par exemple, la faible quantité de propositions concernant l'implémentation neurale du codage prédictif contraste avec les ambitions théoriques très larges du modèle, qui s'étendent à des domaines très divers des fonctions cognitives, de l'apprentissage au sentiment d'agentivité, en passant par la poursuite oculaire lente. Dans ce dernier cas, d'ailleurs, les données neurobiologiques impliquant des structures sous-corticales et cérébelleuses ainsi qu'une partie limitée du cortex pré-moteur (Krauzlis, 2004; Lencer & Trillenber, 2008), contrastent avec la localisation supposément pré-frontale des mécanismes d'inférence active (Adams et al., 2013).

Ainsi, la théorie de l'inférence active (Partie II §C) a été appliquée ces dernières années à la schizophrénie (Adams et al., 2013), l'autisme (Lawson, Rees, & Friston, 2014), l'humeur (Clark, Watson, & Friston, 2018), l'hystérie (Edwards, Adams, Brown, Parees, & Friston, 2012) et tout récemment la psychopathie (Prosser, Friston, Bakker, & Parr, 2018). Bien que passionnantes, ces considérations s'appuient exclusivement sur la l'interprétation *ad hoc* de données neurobiologiques et comportementales, et parfois sur des simulations à partir des principes généraux du codage prédictif et de la minimisation de l'énergie libre. L'absence de prédictions quantitatives et de propositions quant à la réalisation algorithmique de ce modèle le rende à ce jour infalsifiable.

Pour aller plus loin, nous pourrions dire que l'intérêt premier du principe d'énergie libre repose précisément sur sa capacité à capturer autant de dimensions psychologiques sous le formalisme élégant d'une théorie normative. L'accent ainsi mis sur une description au

niveau computationnel (au sens de Marr – voir Introduction et figure 1) plutôt qu’algorithmique, a déjà fait l’objet de critiques (Anderson, 2011; Jones & Love, 2011) : la construction de modèles (quasi) optimaux à partir de principes rationnels s’apparente à un abus de la métaphore du cerveau ordinateur. Contrairement à un ordinateur construit pour remplir une fonction prédéfinie, l’esprit/cerveau a été façonné par des forces de sélection naturelle qui optimisent davantage les mécanismes à l’origine des comportements (disposant de ressources limitées) que les comportements eux-mêmes (Jones & Love, 2011). Il serait alors plus fructueux d’élaborer des hypothèses à partir de propositions mécanistes, plutôt qu’à partir de modèles optimaux (Love, 2015).

C) Perspectives : les promesses de la psychiatrie computationnelle

Malgré ses limites, la psychiatrie computationnelle offre des perspectives riches, tant pour la recherche en psychiatrie que pour la pratique clinique. Ainsi, l’élaboration de modèles causaux pourrait permettre de reformuler les nosographies actuelles en des termes dimensionnels et computationnels englobant de multiples niveaux de description de l’activité cérébrale. Un tel projet rejoint l’esprit de l’initiative des *RDoC*, que nous avons évoqué en introduction, bien que ceux-ci n’incluent pas, à ce jour, de niveau de description « algorithmique ». Une telle nosographie, construite sur des mécanismes physiopathologiques inférés plutôt que sur une symptomatologie directement observable, pourrait s’avérer propice à la découverte de nouveaux biomarqueurs à même de mieux guider la démarche diagnostique, l’évaluation des facteurs de risque, voire au développement de nouvelles cibles thérapeutiques. Concernant d’éventuels marqueurs prédictifs d’évolution, des travaux récents ont montré l’intérêt des paradigmes d’apprentissage par renforcement pour prédire la rechute dans l’addiction à l’alcool (Garbusow et al., 2016) ou à la métamphétamine (Stewart et al., 2014). Par ailleurs, une approche similaire a permis d’identifier, chez des patients souffrant de dépression, des marqueurs comportementaux prédictifs de rémission (Q. J. M. Huys et al., 2016).

Nous avons déjà souligné l’importance potentielle des paradigmes expérimentaux dans l’évaluation clinique d’une symptomatologie psychiatrique complexe. Par exemple, l’utilisation de tâches comportementales plutôt que d’échelles psychométriques standardisées s’avère d’ores et déjà particulièrement prometteuse pour évaluer les troubles

de la motivation. Les limites de l'utilisation de questionnaires pour évaluer quantitativement l'apathie ont déjà été soulignée par (Pessiglione et al., 2017). Premièrement, ces échelles, comme l'échelle d'apathie de Starkstein (Starkstein et al., 1992) comportent des questions interrogeant explicitement le patient sur sa motivation, ce qui nécessite de bonnes capacités d'auto-évaluation, souvent altérées par les troubles cognitifs, ou un entourage suffisamment présent et informatif. Deuxièmement, alors que la finesse d'évaluation de ces échelles est nécessairement associée à la durée de leur passation, l'apathie peut elle-même altérer l'engagement du patient dans la complétion du questionnaire. Troisièmement, la motivation est un construit hétérogène et difficilement imputable à un processus neural unifié, limitant la portée de son utilisation pour la recherche de processus physiopathologiques.

En revanche, une déconstruction computationnelle du concept de motivation a été proposé sur la base de la théorie économique de la décision et de tâches de choix basés sur les valeurs subjectives (Pessiglione et al., 2017). Nous avons discuté de l'application d'un tel modèle chez des patients souffrant de la maladie de Parkinson (Le Bouc et al., 2016) (voir Partie I, §C.1 et figure 4), mais d'autres troubles mentaux impliquant des déficits de motivation peuvent également bénéficier de cette approche. Dans la schizophrénie, une étude récente a suggéré que ces patients cherchaient moins à maximiser l'utilité espérée que des sujets contrôles alors que les deux groupes étaient par ailleurs comparables en termes d'effort fourni (Treadway, Peterman, Zald, & Park, 2015). Chez des patients déprimés, un découplage entre l'effort fourni et la récompense en jeu a été démontré à plusieurs reprises (Cléry-Melin et al., 2011; Hershenberg et al., 2016; Sherdell, Waugh, & Gotlib, 2012; Treadway, Bossaller, Shelton, & Zald, 2012), alors que les patients rapportent subjectivement plus d'effort que les sujets contrôles (Cléry-Melin et al., 2011). Il est intéressant de noter que cette désensibilisation à la récompense s'amenderait avec la rémission de l'épisode dépressif (Mauras, Masson, Fossati, & Pessiglione, 2016), et pourrait ainsi potentiellement constituer un marqueur de suivi. Enfin, un modèle neuro-computationnel a récemment été proposé chez des sujets sains, pour expliquer l'impact des variations d'humeur sur la prise de décision (Fabien Vinckier, Rigoux, Oudiette, & Pessiglione, 2018). Les paramètres de sensibilité à la récompense et à l'effort étaient influencés par la survenue d'événements positifs et négatifs affectant l'humeur (rapportée subjectivement) et était corrélés, respectivement, avec l'activité du cortex préfrontal ventro-

médian et de l'insula, permettant de formuler des prédictions quant à corrélats neuraux des troubles de l'humeur.

Ces différents travaux constituent potentiellement les prémises d'un phénotypage computationnel applicable en pratique clinique (Pessiglione et al., 2018). Ce phénotype est défini, pour chaque individu, par l'ensemble des valeurs des paramètres ajustables du modèle. Les symptômes observables pourront ainsi être réinterprétés comme des déviations de ces valeurs par rapport à une norme issue d'études en population générale (Martin P. Paulus et al., 2016). Il est important de préciser ici en quoi le phénotypage computationnel se distingue de la recherche classique de biomarqueurs. A la différence d'une approche cherchant à identifier une différence statistiquement significative entre des groupes d'individus issus de catégories prédéterminées, le phénotypage computationnel privilégie la prédiction du comportement à l'échelle individuelle, à partir de modèles causaux (Martin P. Paulus et al., 2016). Cet avantage crucial de l'approche computationnelle repose sur deux principes : (1) l'explicitation des mécanismes (algorithmes) qui sous-tendent le comportement observable, (2) la plausibilité biologique des modèles proposés. En effet, c'est le caractère mécaniste de la formulation algorithmique qui lui permet de prédire le comportement d'un individu donné, et pas uniquement de fournir des marqueurs statistiquement différents à l'échelle populationnelle. C'est également pour cette raison que les modèles computationnels permettent de s'affranchir de catégories nosographiques prédéfinies : les groupes d'intérêt (pronostic, diagnostic ou traitements ciblés) pouvant émerger de la variabilité des phénotypes individuels.

Conclusion

La psychiatrie computationnelle porte l'espoir d'une psychopathologie basée sur un renouveau théorique. Nous avons cherché à montrer son intérêt pour redéfinir les symptômes de façon dimensionnelle, indépendante d'une nosographie préétablie, et sur la base de modèles causaux. Nous avons également tempéré sa contribution actuelle : il n'existe, pour l'heure, aucun modèle computationnel d'un trouble mental qui fasse consensus, et les applications cliniques n'en sont qu'à leurs débuts. Pour autant, l'engouement croissant qu'elle suscite, le désintérêt progressif pour les classifications catégorielles et la nécessité de redynamiser la recherche après plus d'une décennie de stagnation thérapeutique et le désinvestissement de l'industrie pharmaceutique, permettent d'envisager un avenir fécond pour l'approche computationnelle.

En conclusion, il nous faut néanmoins aborder les obstacles ou points de résistance qui peuvent limiter son impact. Nous avons déjà longuement insisté en introduction sur les limites de l'approche catégorielle. Pourtant, force est de constater sa persistance comme schéma nosographique dominant. Plusieurs raisons peuvent expliquer une telle inertie. Premièrement, le *DSM* a été construit et optimisé pour la pratique clinique (Demazeux, 2013) : c'est la seule classification d'envergure internationale proposant des construits fiables et avec trois décennies de recul. Si le consensus d'experts et la mesure de la fiabilité inter-juges ne sont pas garants de la validité conceptuelle des diagnostics, il serait simpliste de chercher à minimiser l'intérêt pragmatique du *DSM*. Nous avons défendu ici une approche explicative, favorisant l'émergence de concepts valides, mais l'utilité n'est pas unanimement considérée comme une solution par défaut (Jablensky, 2016). Deuxièmement, le *DSM* possède également un intérêt dépassant le cadre médical, comme en témoigne son utilisation par des travailleurs sociaux, des compagnies d'assurance ou des laboratoires pharmaceutiques (Kirk & Kutchins, 1992), probablement facilitée par la simplicité critériologique. Troisièmement, la compétitivité du milieu de la recherche et la pression sur les publications peut paradoxalement induire une certaine inertie scientifique : abandonner la classification dominante présente un risque considérable. Par ailleurs, le cloisonnement entre cliniciens et scientifiques limite le développement de perspectives translationnelles

(Cohen & Insel, 2008). Quatrièmement, quand bien même ces difficultés pourraient être surmontées, peu d'alternatives ont été proposées au *DSM*. Actuellement, le modèle classificatoire concurrent le plus abouti est la matrice *RDoC*. Celle-ci s'oppose au *DSM* en tous points : elle est élaborée pour la recherche scientifique, fondée sur des mécanismes biologiques et ne contient pas de catégories diagnostiques. Mais les *RDoC* sont déjà critiquées quant à leur capacité à fournir des concepts valides (Jerome C. Wakefield, 2014) et, en ce qui concerne l'approche computationnelle, ne contiennent pas de niveau de description algorithmique. La matrice *RDoC* comporte huit unités d'analyse : gènes, molécules, cellules, circuits, physiologie, comportement, rapport subjectifs et paradigmes (tâches expérimentales). Par exemple, le construit « Apprentissage à la récompense » contient des informations concernant toute la machinerie biologique impliquée dans l'apprentissage par renforcement (dopamine, ganglions de la base, etc..), et des comportements tels que les compulsions ou le conditionnement pavlovien, mais aucun modèle d'apprentissage par renforcement, et partant, aucune possibilité d'expliquer le rapport causal entre les différents niveaux. Cinquièmement, les neurosciences cognitives, tout comme la sémiologie psychiatrique, restent attachées à des concepts issus de la psychologie ordinaire (*folk psychology*) tels que la mémoire, l'humeur, la motivation ou l'impulsivité, et sont animées par le projet d'intégrer ces concepts à des processus biologiques (Murphy, 2017). Le pari de cette approche intégrativiste est de découvrir l'étiologie biologique des troubles mentaux en laissant intacte leur description dans les termes de la psychologie ordinaire. L'approche des *RDoC* propose une alternative : l'élimination de ces termes au profit d'une description intégralement fondée sur les neurosciences (Murphy, 2017), et cette perspective semble favorable au développement de la psychiatrie computationnelle. Mais l'abandon progressif des concepts de la psychologie ordinaire affectera nécessairement la sémiologie psychiatrique, voire plus largement la perception sociale de la maladie mentale.

En résumé, il n'y aura pas de renouvellement de l'approche théorique en psychopathologie sans un bouleversement des habitudes et des repères des chercheurs comme des cliniciens. C'est pourquoi, nous espérons avoir pu, sans faire l'économie d'un formalisme mathématique peut-être aride, présenter les potentialités d'enrichissement que présentent les modèles computationnels pour la psychiatrie.

Références

1. Adams, R. A., Stephan, K. E., Brown, H. R., Frith, C. D., & Friston, K. J. (2013). The Computational Anatomy of Psychosis. *Frontiers in Psychiatry*, 4. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2013.00047>
2. Agid, Y. (1991). Parkinson's disease: pathophysiology. *The Lancet*, 337(8753), 1321-1324. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)92989-F](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)92989-F)
3. Albrecht, M. A., Waltz, J. A., Frank, M. J., & Gold, J. M. (2018). Modeling Negative Symptoms in Schizophrenia. In *Computational Psychiatry* (p. 219-246). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809825-7.00009-2>
4. Anderson, B. L. (2011, août). The myth of computational level theory and the vacuity of rational analysis. <https://doi.org/10.1017/S0140525X11000185>
5. Barlow, H. (1961). Possible principles underlying the transformations of sensory messages. *Sensory Communication*.
6. Bayer, H. M., & Glimcher, P. W. (2005). Midbrain dopamine neurons encode a quantitative reward prediction error signal. *Neuron*, 47(1), 129-141. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.05.020>
7. Beck, J. M., Ma, W. J., Pitkow, X., Latham, P. E., & Pouget, A. (2012). Not Noisy, Just Wrong: The Role of Suboptimal Inference in Behavioral Variability. *Neuron*, 74(1), 30-39. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.03.016>
8. Bernardo, J. M., & Rueda, R. (2002). Bayesian Hypothesis Testing: a Reference Approach. *International Statistical Review*, 70(3), 351-372. <https://doi.org/10.1111/j.1751-5823.2002.tb00175.x>
9. Bickel, W. K., Odum, A. L., & Madden, G. J. (1999). Impulsivity and cigarette smoking: delay discounting in current, never, and ex-smokers. *Psychopharmacology*, 146(4), 447-454. <https://doi.org/10.1007/PL00005490>
10. Blakemore, S.-J., Wolpert, D. M., & Frith, C. D. (1998). Central cancellation of self-produced tickle sensation. *Nature Neuroscience*, 1(7), 635-640. <https://doi.org/10.1038/2870>
11. Borsboom, D., Cramer, A. O. J., Schmittmann, V. D., Epskamp, S., & Waldorp, L. J. (2011). The Small World of Psychopathology. *PLoS ONE*, 6(11), e27407.

- <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027407>
12. Bouret, S., & Richmond, B. J. (2015). Sensitivity of Locus Ceruleus Neurons to Reward Value for Goal-Directed Actions. *Journal of Neuroscience*, 35(9), 4005-4014. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4553-14.2015>
 13. Bouret, S., & Sara, S. J. (2005). Network reset: a simplified overarching theory of locus coeruleus noradrenaline function. *Trends in Neurosciences*, 28(11), 574-582. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2005.09.002>
 14. Bray, S., & O'Doherty, J. (2007). Neural Coding of Reward-Prediction Error Signals During Classical Conditioning With Attractive Faces. *Journal of Neurophysiology*, 97(4), 3036-3045. <https://doi.org/10.1152/jn.01211.2006>
 15. Brébion, G., Amador, X., David, A., Malaspina, D., Sharif, Z., & Gorman, J. M. (2000). Positive symptomatology and source-monitoring failure in schizophrenia — an analysis of symptom-specific effects. *Psychiatry Research*, 95(2), 119-131. [https://doi.org/10.1016/S0165-1781\(00\)00174-8](https://doi.org/10.1016/S0165-1781(00)00174-8)
 16. Brembs, B. (2003). Operant Reward Learning in Aplysia. *Current Directions in Psychological Science*, 12(6), 218-221. <https://doi.org/10.1046/j.0963-7214.2003.01265.x>
 17. Brown, H., & Friston, K. J. (2012). Free-Energy and Illusions: The Cornsweet Effect. *Frontiers in Psychology*, 3. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2012.00043>
 18. Buse, J., Schoenefeld, K., Münchau, A., & Roessner, V. (2013). Neuromodulation in Tourette syndrome: Dopamine and beyond. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(6), 1069-1084. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.10.004>
 19. Casey, B. J., Craddock, N., Cuthbert, B. N., Hyman, S. E., Lee, F. S., & Ressler, K. J. (2013). DSM-5 and RDoC: progress in psychiatry research? *Nature reviews. Neuroscience*, 14(11), 810-814. <https://doi.org/10.1038/nrn3621>
 20. Chambon, V., Pacherie, E., Barbalat, G., Jacquet, P., Franck, N., & Farrer, C. (2011). Mentalizing under influence: abnormal dependence on prior expectations in patients with schizophrenia. *Brain*, 134(12), 3728-3741. <https://doi.org/10.1093/brain/awr306>
 21. Chamorro, J., Bernardi, S., Potenza, M. N., Grant, J. E., Marsh, R., Wang, S., & Blanco, C. (2012). Impulsivity in the general population: A national study. *Journal of Psychiatric Research*, 46(8), 994-1001. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.04.023>
 22. Chase, H. W., Frank, M. J., Michael, A., Bullmore, E. T., Sahakian, B. J., & Robbins,

- T. W. (2010, mars). Approach and avoidance learning in patients with major depression and healthy controls: relation to anhedonia.
<https://doi.org/10.1017/S0033291709990468>
23. Chib, V. S., Rangel, A., Shimojo, S., & O'Doherty, J. P. (2009). Evidence for a Common Representation of Decision Values for Dissimilar Goods in Human Ventromedial Prefrontal Cortex. *Journal of Neuroscience*, 29(39), 12315-12320.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2575-09.2009>
24. Chiu, P. H., Lohrenz, T. M., & Montague, P. R. (2008). Smokers' brains compute, but ignore, a fictive error signal in a sequential investment task. *Nature Neuroscience*, 11(4), 514. <https://doi.org/10.1038/nn2067>
25. Clark, J. E., Watson, S., & Friston, K. J. (2018). What is mood? A computational perspective. *Psychological Medicine*, 1-8.
<https://doi.org/10.1017/S0033291718000430>
26. Cléry-Melin, M.-L., Schmidt, L., Lafargue, G., Baup, N., Fossati, P., & Pessiglione, M. (2011). Why Don't You Try Harder? An Investigation of Effort Production in Major Depression. *PLoS ONE*, 6(8), e23178.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023178>
27. Clithero, J. A., & Rangel, A. (2014). Informatic parcellation of the network involved in the computation of subjective value. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 9(9), 1289-1302. <https://doi.org/10.1093/scan/nst106>
28. Cohen, J. D., & Insel, T. R. (2008). Cognitive neuroscience and schizophrenia: translational research in need of a translator. *Biological Psychiatry*, 64(1), 2-3.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.04.031>
29. Coricelli, G., Critchley, H. D., Joffily, M., O'Doherty, J. P., Sirigu, A., & Dolan, R. J. (2005). Regret and its avoidance: a neuroimaging study of choice behavior. *Nature Neuroscience*, 8(9), 1255. <https://doi.org/10.1038/nn1514>
30. Corlett, P. R., Murray, G. K., Honey, G. D., Aitken, M. R. F., Shanks, D. R., Robbins, T. W., ... Fletcher, P. C. (2007). Disrupted prediction-error signal in psychosis: evidence for an associative account of delusions. *Brain*, 130(9), 2387-2400.
<https://doi.org/10.1093/brain/awm173>
31. Corlett, Philip R., Cambridge, V., Gardner, J. M., Piggot, J. S., Turner, D. C., Everitt, J. C., ... Fletcher, P. C. (2013). Ketamine Effects on Memory Reconsolidation Favor a Learning Model of Delusions. *PLOS ONE*, 8(6), e65088.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065088>

32. Corlett, Philip R., Honey, G. D., Aitken, M. R. F., Dickinson, A., Shanks, D. R., Absalom, A. R., ... Fletcher, P. C. (2006). Frontal Responses During Learning Predict Vulnerability to the Psychotogenic Effects of Ketamine: Linking Cognition, Brain Activity, and Psychosis. *Archives of General Psychiatry*, *63*(6), 611-621.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.6.611>
33. Cuthbert, B. N. (2014). The RDoC framework: facilitating transition from ICD/DSM to dimensional approaches that integrate neuroscience and psychopathology. *World Psychiatry*, *13*(1), 28-35. <https://doi.org/10.1002/wps.20087>
34. Dalley, J. W., Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (2011). Impulsivity, Compulsivity, and Top-Down Cognitive Control. *Neuron*, *69*(4), 680-694.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.01.020>
35. Dantzer, R., & Kelley, K. W. (2007). Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior., Twenty Years of Research on Cytokine-Induced Sickness Behavior. *Brain, Behavior, and Immunity*, *21*, *21*(2), 153, 153-160. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2006.09.006>,
[10.1016/j.bbi.2006.09.006](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2006.09.006)
36. Dantzer, Robert, O'Connor, J. C., Freund, G. G., Johnson, R. W., & Kelley, K. W. (2008). From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, *9*(1), 46.
<https://doi.org/10.1038/nrn2297>
37. Daunizeau, J., David, O., & Stephan, K. E. (2011). Dynamic causal modelling: A critical review of the biophysical and statistical foundations. *NeuroImage*, *58*(2), 312-322. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.11.062>
38. Daunizeau, Jean, Adam, V., & Rigoux, L. (2014). VBA: A Probabilistic Treatment of Nonlinear Models for Neurobiological and Behavioural Data. *PLoS Computational Biology*, *10*(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003441>
39. Daw, N. D., O'Doherty, J. P., Dayan, P., Seymour, B., & Dolan, R. J. (2006). Cortical substrates for exploratory decisions in humans. *NATURE*, *441*, 876-879.
40. Daw, Nathaniel D, Kakade, S., & Dayan, P. (2002). Opponent interactions between serotonin and dopamine. *Neural Networks*, *15*(4), 603-616.
[https://doi.org/10.1016/S0893-6080\(02\)00052-7](https://doi.org/10.1016/S0893-6080(02)00052-7)
41. Daw, Nathaniel D., Niv, Y., & Dayan, P. (2005). Uncertainty-based competition

- between prefrontal and dorsolateral striatal systems for behavioral control. *Nature Neuroscience*, 8(12), 1704-1711. <https://doi.org/10.1038/nn1560>
42. Dayan, P., Hinton, G. E., Neal, R. M., & Zemel, R. S. (1995). The Helmholtz machine. *Neural Computation*, 7(5), 889-904.
 43. Decker, H. S. (2016). How Kraepelinian was Kraepelin? How Kraepelinian are the neo-Kraepelinians? — from Emil Kraepelin to DSM-III: *History of Psychiatry*. <https://doi.org/10.1177/0957154X07078976>
 44. Decker, J. H., Figner, B., & Steinglass, J. E. (2015). On Weight and Waiting: Delay Discounting in Anorexia Nervosa Pretreatment and Posttreatment. *Biological Psychiatry*, 78(9), 606-614. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.12.016>
 45. Demazeux, S. (2013). *Qu'est-ce que le DSM*. (Itaque).
 46. Denève, S., & Jardri, R. (2016). Circular inference: mistaken belief, misplaced trust. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 11, 40-48. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2016.04.001>
 47. Dickinson, A. (1980). *Contemporary animal learning theory* (CUP Archive).
 48. Domenech, P., Redouté, J., Koechlin, E., & Dreher, J.-C. (2018). The Neuro-Computational Architecture of Value-Based Selection in the Human Brain. *Cerebral Cortex*, 28(2), 585-601. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw396>
 49. Drugowitsch, J., Wyart, V., Devauchelle, A. D., & Koechlin, E. (2016). Computational Precision of Mental Inference as Critical Source of Human Choice Suboptimality. *Neuron*, 92(6), 1398-1411. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.11.005>
 50. Edwards, M. J., Adams, R. A., Brown, H., Parees, I., & Friston, K. J. (2012). A Bayesian account of « hysteria ». *Brain*, 135(11), 3495-3512. <https://doi.org/10.1093/brain/aws129>
 51. Feinberg, I. (1978). Efference Copy and Corollary Discharge: Implications for Thinking and Its Disorders. *Schizophrenia Bulletin*, 4(4), 636-640. <https://doi.org/10.1093/schbul/4.4.636>
 52. Feynman, R. P. (1998). *Statistical mechanics : a set of lectures* / (Westview Press).
 53. Fillmore, M. T., & Rush, C. R. (2002). Impaired inhibitory control of behavior in chronic cocaine users. *Drug and Alcohol Dependence*, 66(3), 265-273. [https://doi.org/10.1016/S0376-8716\(01\)00206-X](https://doi.org/10.1016/S0376-8716(01)00206-X)
 54. Fine, C., Gardner, M., Craigie, J., & Gold, I. (2007). Hopping, skipping or jumping to

- conclusions? Clarifying the role of the JTC bias in delusions. *Cognitive Neuropsychiatry*, 12(1), 46-77. <https://doi.org/10.1080/13546800600750597>
55. Fletcher, P. C., & Frith, C. D. (2009). Perceiving is believing: a Bayesian approach to explaining the positive symptoms of schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(1), 48-58. <https://doi.org/10.1038/nrn2536>
 56. Fournieret, P., Vignemont, F. de, Franck, N., Slachevsky, A., Dubois, B., & Jeannerod, M. (2002). Perception of self-generated action in schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry*. <https://doi.org/10.1080/13546800143000212>
 57. Frank, M. J. (2004). By Carrot or by Stick: Cognitive Reinforcement Learning in Parkinsonism. *Science*, 306(5703), 1940-1943. <https://doi.org/10.1126/science.1102941>
 58. Frank, Michael J, Santamaria, A., O'Reilly, R. C., & Willcutt, E. (2007). Testing Computational Models of Dopamine and Noradrenaline Dysfunction in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Neuropsychopharmacology*, 32(7), 1583-1599. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301278>
 59. Freeman, D., Pugh, K., & Garety, P. (2008). Jumping to conclusions and paranoid ideation in the general population. *Schizophrenia Research*, 102(1-3), 254-260. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.03.020>
 60. Friston, K. (2002). Functional integration and inference in the brain. *Progress in Neurobiology*, 68(2), 113-143.
 61. Friston, K. (2010). The free-energy principle: a unified brain theory? *Nature Reviews Neuroscience*, 11(2), 127-138. <https://doi.org/10.1038/nrn2787>
 62. Friston, K. J. (2005). Hallucinations and perceptual inference. *Behavioral and Brain Sciences*, 28(06). <https://doi.org/10.1017/S0140525X05290131>
 63. Friston, K. J., Daunizeau, J., & Kiebel, S. J. (2009). Reinforcement Learning or Active Inference? *PLoS ONE*, 4(7), e6421. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006421>
 64. Friston, K. J., Daunizeau, J., Kilner, J., & Kiebel, S. J. (2010). Action and behavior: a free-energy formulation. *Biological Cybernetics*, 102(3), 227-260. <https://doi.org/10.1007/s00422-010-0364-z>
 65. Friston, K., Rigoli, F., Ognibene, D., Mathys, C., Fitzgerald, T., & Pezzulo, G. (2015). Active inference and epistemic value. *Cognitive Neuroscience*. Consulté à l'adresse <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17588928.2015.1020053>
 66. Gandal, M. J., Sisti, J., Klock, K., Ortinski, P. I., Leitman, V., Liang, Y., ... Siegel, S.

- J. (2012). GABAB-mediated rescue of altered excitatory–inhibitory balance, gamma synchrony and behavioral deficits following constitutive NMDAR-hypofunction. *Translational Psychiatry*, 2(7), e142. <https://doi.org/10.1038/tp.2012.69>
67. Garbusow, M., Schad, D. J., Sebold, M., Friedel, E., Bernhardt, N., Koch, S. P., ... Heinz, A. (2016). Pavlovian-to-instrumental transfer effects in the nucleus accumbens relate to relapse in alcohol dependence. *Addiction Biology*, 21(3), 719-731. <https://doi.org/10.1111/adb.12243>
68. Geisler, W. S., & Kersten, D. (2002). Illusions, perception and Bayes. *Nature Neuroscience*, 5(6), 508-510. <https://doi.org/10.1038/nn0602-508>
69. Gillan, C. M., & Robbins, T. W. (2014). Goal-directed learning and obsessive–compulsive disorder. *Phil. Trans. R. Soc. B*, 369(1655), 20130475. <https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0475>
70. Gold, J. M., Waltz, J. A., Matveeva, T. M., Kasanova, Z., Strauss, G. P., Herbener, E. S., ... Frank, M. J. (2012). Negative Symptoms and the Failure to Represent the Expected Reward Value of Actions: Behavioral and Computational Modeling Evidence. *Archives of General Psychiatry*, 69(2), 129-138. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.1269>
71. Gonzalez-Burgos, G., & Lewis, D. A. (2012). NMDA Receptor Hypofunction, Parvalbumin-Positive Neurons, and Cortical Gamma Oscillations in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 38(5), 950-957. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs010>
72. Haggard, P. (2017). Sense of agency in the human brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 18(4), 196. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.14>
73. Hamid, A. A., Pettibone, J. R., Mabrouk, O. S., Hetrick, V. L., Schmidt, R., Weele, C. M. V., ... Berke, J. D. (2016). Mesolimbic dopamine signals the value of work. *Nature Neuroscience*, 19(1), 117-126. <https://doi.org/10.1038/nn.4173>
74. Harrison, N. A., Voon, V., Cercignani, M., Cooper, E. A., Pessiglione, M., & Critchley, H. D. (2016). A Neurocomputational Account of How Inflammation Enhances Sensitivity to Punishments Versus Rewards. *Biological Psychiatry*, 80(1), 73-81. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.07.018>
75. Hauser, T. U., Fiore, V. G., Moutoussis, M., & Dolan, R. J. (2016). Computational Psychiatry of ADHD: Neural Gain Impairments across Marrian Levels of Analysis., Computational Psychiatry of ADHD: Neural Gain Impairments across Marrian Levels of Analysis. *Trends in Neurosciences*, *Trends in Neurosciences*, 39, 39(2, 2), 63,

- 63-73. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2015.12.009>, 10.1016/j.tins.2015.12.009
76. Hauser, Tobias U., Iannaccone, R., Ball, J., Mathys, C., Brandeis, D., Walitza, S., & Brem, S. (2014). Role of the Medial Prefrontal Cortex in Impaired Decision Making in Juvenile Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *JAMA Psychiatry*, *71*(10), 1165-1173. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.1093>
77. Hernaus, D., Gold, J. M., Waltz, J. A., & Frank, M. J. (2018). Impaired Expected Value Computations Coupled With Overreliance on Stimulus-Response Learning in Schizophrenia. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, *0*(0). <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2018.03.014>
78. Hershenberg, R., Satterthwaite, T. D., Daldal, A., Katchmar, N., Moore, T. M., Kable, J. W., & Wolf, D. H. (2016). Diminished Effort on a Progressive Ratio Task in Both Unipolar and Bipolar Depression. *Journal of Affective Disorders*, *196*, 97. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.02.003>
79. Housden, C. R., O'Sullivan, S. S., Joyce, E. M., Lees, A. J., & Roiser, J. P. (2010). Intact Reward Learning but Elevated Delay Discounting in Parkinson's Disease Patients With Impulsive-Compulsive Spectrum Behaviors. *Neuropsychopharmacology*, *35*(11), 2155-2164. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.84>
80. Howes, O. D., & Kapur, S. (2009). The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia: Version III--The Final Common Pathway. *Schizophrenia Bulletin*, *35*(3), 549-562. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp006>
81. Huys, Q. J. M., Gölzer, M., Friedel, E., Heinz, A., Cools, R., Dayan, P., & Dolan, R. J. (2016). The specificity of Pavlovian regulation is associated with recovery from depression. *Psychological Medicine*, *46*(5), 1027-1035. <https://doi.org/10.1017/S0033291715002597>
82. Huys, Q. J. M., Vogelstein, J. T., & Dayan, P. (2009, décembre 1). Psychiatry: Insights into depression through normative decision-making models [Proceedings paper]. Consulté 19 octobre 2017, à l'adresse <http://discovery.ucl.ac.uk/85053/>
83. Huys, Q. J., Pizzagalli, D. A., Bogdan, R., & Dayan, P. (2013). Mapping anhedonia onto reinforcement learning: a behavioural meta-analysis. *Biology of Mood & Anxiety Disorders*, *3*(1), 12. <https://doi.org/10.1186/2045-5380-3-12>
84. Huys, Quentin J M, Maia, T. V., & Frank, M. J. (2016). Computational psychiatry as a bridge from neuroscience to clinical applications. *Nature neuroscience*, *19*(3), 404-413. <https://doi.org/10.1038/nn.4238>

85. Hyman, S. E. (2014). Revitalizing Psychiatric Therapeutics. *Neuropsychopharmacology*, 39(1), 220-229. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.181>
86. Insel, T., Cuthbert, B., Garvey, M., Heinssen, R., Pine, D. S., Quinn, K., ... Wang, P. (2010). Research Domain Criteria (RDoC): Toward a New Classification Framework for Research on Mental Disorders. *American Journal of Psychiatry*. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09091379>
87. Insel, T. R., & Cuthbert, B. N. (2009). Endophenotypes: Bridging Genomic Complexity and Disorder Heterogeneity. *Biological Psychiatry*, 66(11), 988-989. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.10.008>
88. Jablensky, A. (2016). Psychiatric classifications: validity and utility. *World Psychiatry*, 15(1), 26-31. <https://doi.org/10.1002/wps.20284>
89. Jardri, R., & Denève, S. (2013). Circular inferences in schizophrenia. *Brain*, 136(11), 3227-3241. <https://doi.org/10.1093/brain/awt257>
90. Jardri, R., & Denève, S. (2017). Les décisions hâtives dans la schizophrénie sont fondées sur l'inférence circulaire. *médecine/sciences*, 33(11), 933-935. <https://doi.org/10.1051/medsci/20173311006>
91. Jardri, R., Duverne, S., Litvinova, A. S., & Denève, S. (2017). Experimental evidence for circular inference in schizophrenia. *Nature Communications*, 8, 14218. <https://doi.org/10.1038/ncomms14218>
92. Jardri, R., Hugdahl, K., Hughes, M., Brunelin, J., Waters, F., Alderson-Day, B., ... Denève, S. (2016). Are Hallucinations Due to an Imbalance Between Excitatory and Inhibitory Influences on the Brain? *Schizophrenia Bulletin*, 42(5), 1124-1134. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw075>
93. Jones, M., & Love, B. C. (2011, août). Bayesian Fundamentalism or Enlightenment? On the explanatory status and theoretical contributions of Bayesian models of cognition. <https://doi.org/10.1017/S0140525X10003134>
94. Kable, J. W., & Glimcher, P. W. (2010). An "As Soon As Possible" Effect in Human Intertemporal Decision Making: Behavioral Evidence and Neural Mechanisms. *Journal of Neurophysiology*, 103(5), 2513-2531. <https://doi.org/10.1152/jn.00177.2009>
95. Kahneman, D., & Tversky, A. (1979). Prospect Theory: An Analysis of Decision under Risk. <https://doi.org/10.2307/1914185>
96. Kamin, L. (1969). Predictability, surprise, attention and conditioning.

97. Kendell, R., & Jablensky, A. (2003). Distinguishing Between the Validity and Utility of Psychiatric Diagnoses. *American Journal of Psychiatry*, *160*(1), 4-12.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.1.4>
98. Kirk, S. A., & Kutchins, H. (1992). *The selling of DSM: The rhetoric of science in psychiatry*. Hawthorne, NY, US: Aldine de Gruyter.
99. Knill, D. C., & Pouget, A. (2004). The Bayesian brain: the role of uncertainty in neural coding and computation. *Trends in Neurosciences*, *27*(12), 712-719.
<https://doi.org/10.1016/j.tins.2004.10.007>
100. Knoblich, G., Stottmeister, F., & Kircher, T. (2004). Self-monitoring in patients with schizophrenia. *Psychological Medicine*, *34*(8), 1561-1569.
101. Koob, G. F. (1992). Dopamine, addiction and reward. *Seminars in Neuroscience*, *4*(2), 139-148. [https://doi.org/10.1016/1044-5765\(92\)90012-Q](https://doi.org/10.1016/1044-5765(92)90012-Q)
102. Körding, K. P., & Wolpert, D. M. (2004). Bayesian integration in sensorimotor learning. *Nature*, *427*(6971), 244-247. <https://doi.org/10.1038/nature02169>
103. Krauzlis, R. J. (2004). Recasting the Smooth Pursuit Eye Movement System. *Journal of Neurophysiology*. <https://doi.org/10.1152/jn.00801.2003>
104. Krystal, J. H., Karper, L. P., Seibyl, J. P., Freeman, G. K., Delaney, R., Bremner, J. D., ... Charney, D. S. (1994). Subanesthetic Effects of the Noncompetitive NMDA Antagonist, Ketamine, in Humans: Psychotomimetic, Perceptual, Cognitive, and Neuroendocrine Responses. *Archives of General Psychiatry*, *51*(3), 199-214. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1994.03950030035004>
105. Laibson, D. (1997). Golden Eggs and Hyperbolic Discounting. *The Quarterly Journal of Economics*, *112*(2), 443-478. <https://doi.org/10.1162/003355397555253>
106. Lattimore, P. K., Baker, J. R., & Witte, A. D. (1992). The influence of probability on risky choice: A parametric examination. *Journal of Economic Behavior & Organization*, *17*(3), 377-400. [https://doi.org/10.1016/S0167-2681\(95\)90015-2](https://doi.org/10.1016/S0167-2681(95)90015-2)
107. Lawson, R. P., Rees, G., & Friston, K. J. (2014). An aberrant precision account of autism. *Frontiers in Human Neuroscience*, *8*.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00302>
108. Le Bouc, R., Rigoux, L., Schmidt, L., Degos, B., Welter, M.-L., Vidailhet, M., ... Pessiglione, M. (2016). Computational Dissection of Dopamine Motor and Motivational Functions in Humans. *The Journal of Neuroscience*, *36*(25), 6623-6633.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3078-15.2016>

109. Lebreton, M., Jorge, S., Michel, V., Thirion, B., & Pessiglione, M. (2009). An Automatic Valuation System in the Human Brain: Evidence from Functional Neuroimaging. *Neuron*, 3(64), 431-439. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.09.040>
110. Lencer, R., & Trillenber, P. (2008). Neurophysiology and neuroanatomy of smooth pursuit in humans. *Brain and Cognition*, 68(3), 219-228. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2008.08.013>
111. Levine, J. (1983). MATERIALISM AND QUALIA: THE EXPLANATORY GAP. *Pacific Philosophical Quarterly*, 64(4), 354-361. <https://doi.org/10.1111/j.1468-0114.1983.tb00207.x>
112. Li, D., Sham, P. C., Owen, M. J., & He, L. (2006). Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Human Molecular Genetics*, 15(14), 2276-2284. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddl152>
113. Ligneul, R., Sescousse, G., Barbalat, G., Domenech, P., & Dreher, J.-C. (2013). Shifted risk preferences in pathological gambling. *Psychological Medicine*, 43(05), 1059-1068. <https://doi.org/10.1017/S0033291712001900>
114. Lohrenz, T., McCabe, K., Camerer, C. F., & Montague, P. R. (2007). Neural signature of fictive learning signals in a sequential investment task. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(22), 9493-9498. <https://doi.org/10.1073/pnas.0608842104>
115. Love, B. C. (2015). The Algorithmic Level Is the Bridge Between Computation and Brain. *Topics in Cognitive Science*, 7(2), 230-242. <https://doi.org/10.1111/tops.12131>
116. Löwe, B., Decker, O., Müller, S., Brähler, E., Schellberg, D., Herzog, W., & Herzberg, P. Y. (2008). Validation and Standardization of the Generalized Anxiety Disorder Screener (GAD-7) in the General Population: *Medical Care*, 46(3), 266-274. <https://doi.org/10.1097/MLR.0b013e318160d093>
117. Mamassian, P. (2006). Bayesian inference of form and shape. In S. Martinez-Conde, S. L. Macknik, L. M. Martinez, J.-M. Alonso, & P. U. Tse (Éd.), *Progress in Brain Research* (Vol. 154, p. 265-270). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(06\)54014-2](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(06)54014-2)
118. Marr, D., & Poggio, T. (1976). From Understanding Computation to Understanding Neural Circuitry. Consulté à l'adresse

<http://dspace.mit.edu/handle/1721.1/5782>

119. Marreiros, A., Stephan, K., & Friston, K. (2010). Dynamic causal modeling. *Scholarpedia*, 5(7), 9568. <https://doi.org/10.4249/scholarpedia.9568>
120. Matsumoto, M., & Hikosaka, O. (2007). Lateral habenula as a source of negative reward signals in dopamine neurons. *Nature*, 447(7148), 1111-1115. <https://doi.org/10.1038/nature05860>
121. Mauras, T., Masson, M., Fossati, P., & Pessiglione, M. (2016). Incentive Sensitivity as a Behavioral Marker of Clinical Remission From Major Depressive Episode. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 77(6), e697-703. <https://doi.org/10.4088/JCP.15m09995>
122. McClure, S. M., Laibson, D. I., Loewenstein, G., & Cohen, J. D. (2004). Separate Neural Systems Value Immediate and Delayed Monetary Rewards. *Science*, 306(5695), 503-507. <https://doi.org/10.1126/science.1100907>
123. McKerchar, T. L., Green, L., Myerson, J., Stephen Pickford, T., Hill, J. C., & Stout, S. C. (2009). A Comparison of Four Models of Delay Discounting in Humans. *Behavioural processes*, 81(2), 256-259. <https://doi.org/10.1016/j.beproc.2008.12.017>
124. Metzger, M., Bueno, D., & Lima, L. B. (2017). The lateral habenula and the serotonergic system. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 162, 22-28. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2017.05.007>
125. Mirenowicz, J., & Schultz, W. (1994). Importance of unpredictability for reward responses in primate dopamine neurons. *Journal of Neurophysiology*, 72(2), 1024-1027. <https://doi.org/10.1152/jn.1994.72.2.1024>
126. Montague, P. R., Dolan, R. J., Friston, K. J., & Dayan, P. (2012). Computational psychiatry. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(1), 72-80. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.11.018>
127. Monteith, S., Glenn, T., Geddes, J., & Bauer, M. (2015). Big data are coming to psychiatry: a general introduction. *International Journal of Bipolar Disorders*, 3(1). <https://doi.org/10.1186/s40345-015-0038-9>
128. Monterosso, J. R., Ainslie, G., Xu, J., Cordova, X., Domier, C. P., & London, E. D. (2007). Frontoparietal cortical activity of methamphetamine-dependent and comparison subjects performing a delay discounting task. *Human Brain Mapping*, 28(5), 383-393. <https://doi.org/10.1002/hbm.20281>
129. Monterosso, J. R., Aron, A. R., Cordova, X., Xu, J., & London, E. D. (2005).

- Deficits in response inhibition associated with chronic methamphetamine abuse. *Drug and Alcohol Dependence*, 79(2), 273-277.
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2005.02.002>
130. Moore, J., & Haggard, P. (2008). Awareness of action: Inference and prediction. *Consciousness and Cognition*, 17(1), 136-144.
<https://doi.org/10.1016/j.concog.2006.12.004>
131. Moseley, P., Fernyhough, C., & Ellison, A. (2013). Auditory verbal hallucinations as atypical inner speech monitoring, and the potential of neurostimulation as a treatment option. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(10), 2794-2805. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.10.001>
132. Moutoussis, M., Bentall, R. P., El-Deredy, W., & Dayan, P. (2011). Bayesian modelling of Jumping-to-Conclusions bias in delusional patients. *Cognitive Neuropsychiatry*, 16(5), 422-447. <https://doi.org/10.1080/13546805.2010.548678>
133. Murphey, R. M. (1967). Instrumental conditioning of the fruit fly, *Drosophila melanogaster*. *Animal Behaviour*, 15(1), 153-161. [https://doi.org/10.1016/S0003-3472\(67\)80027-7](https://doi.org/10.1016/S0003-3472(67)80027-7)
134. Murphy, D. (2017). Can psychiatry refurnish the mind? *Philosophical Explorations*, 20, 160-174. <https://doi.org/10.1080/13869795.2017.1312499>
135. Neumann, J. von, & Morgenstern, O. (1944). *Theory of Games and Economic Behavior (Commemorative Edition) (Princeton Classic Editions)*. Consulté 26 août 2018, à l'adresse <http://www.citeulike.org/group/1702/article/494140>
136. Noël, X., Van der Linden, M., d'Acremont, M., Bechara, A., Dan, B., Hanak, C., & Verbanck, P. (2007). Alcohol cues increase cognitive impulsivity in individuals with alcoholism. *Psychopharmacology*, 192(2), 291-298.
<https://doi.org/10.1007/s00213-006-0695-6>
137. Notredame, C.-E., Pins, D., Deneve, S., & Jardri, R. (2014). What visual illusions teach us about schizophrenia. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 8.
<https://doi.org/10.3389/fnint.2014.00063>
138. O'Doherty, J. P., Hampton, A., & Kim, H. (2007). Model-Based fMRI and Its Application to Reward Learning and Decision Making. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1104(1), 35-53. <https://doi.org/10.1196/annals.1390.022>
139. O'Reilly, R. C. (1998). Six principles for biologically based computational models of cortical cognition. *Trends in Cognitive Sciences*, 2(11), 455-462.

- [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(98\)01241-8](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(98)01241-8)
140. Palminteri, S., Clair, A.-H., Mallet, L., & Pessiglione, M. (2012). Similar Improvement of Reward and Punishment Learning by Serotonin Reuptake Inhibitors in Obsessive-Compulsive Disorder. *Biological Psychiatry*, *72*(3), 244-250.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.12.028>
141. Palminteri, S., Lebreton, M., Worbe, Y., Grabli, D., Hartmann, A., & Pessiglione, M. (2009). Pharmacological modulation of subliminal learning in Parkinson's and Tourette's syndromes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *106*(45), 19179-19184. <https://doi.org/10.1073/pnas.0904035106>
142. Panlilio, L. V., Thorndike, E. B., & Schindler, C. W. (2007). Blocking of conditioning to a cocaine-paired stimulus: testing the hypothesis that cocaine perpetually produces a signal of larger-than-expected reward., Blocking of conditioning to a cocaine-paired stimulus: Testing the hypothesis that cocaine perpetually produces a signal of larger-than-expected reward. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, *86*, 86(4, 4), 774, 774-777. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2007.03.005>, [10.1016/j.pbb.2007.03.005](https://doi.org/10.1016/j.pbb.2007.03.005)
143. Patton, J. H., Stanford, M. S., & Barratt, E. S. (1995). Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *Journal of Clinical Psychology*, *51*(6), 768-774.
[https://doi.org/10.1002/1097-4679\(199511\)51:6<768::AID-JCLP2270510607>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/1097-4679(199511)51:6<768::AID-JCLP2270510607>3.0.CO;2-1)
144. Paulus, M. P. (2007). Decision-Making Dysfunctions in Psychiatry Altered Homeostatic Processing? *Science*, *318*(5850), 602-606.
<https://doi.org/10.1126/science.1142997>
145. Paulus, Martin P., Huys, Q. J. M., & Maia, T. V. (2016). A Roadmap for the Development of Applied Computational Psychiatry. *Biological Psychiatry : Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, *1*(5), 386.
<https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2016.05.001>
146. Pavlov, I. . (1927). Conditional reflexes: an investigation of the physiological activity of the cerebral cortex.
147. Pessiglione, M., Le Bouc, R., & Vinckier, F. (2018). When decisions talk: computational phenotyping of motivation disorders. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, *22*, 50-58. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2017.12.014>
148. Pessiglione, M., Seymour, B., Flandin, G., Dolan, R. J., & Frith, C. D. (2006).

- Dopamine-dependent prediction errors underpin reward-seeking behaviour in humans. *Nature*, 442(7106), 1042-1045. <https://doi.org/10.1038/nature05051>
149. Pessiglione, M., Vinckier, F., Bouret, S., Daunizeau, J., & Le Bouc, R. (2017). Why not try harder? Computational approach to motivation deficits in neuro-psychiatric diseases. *Brain*. <https://doi.org/10.1093/brain/awx278>
 150. Peters, E. R., Joseph, S. A., & Garety, P. A. (1999). Measurement of Delusional Ideation in the Normal Population: Introducing the PDI (Peters et al. Delusions Inventory). *Schizophrenia Bulletin*, 25(3), 553-576. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033401>
 151. Petry, N. M. (2001). Delay discounting of money and alcohol in actively using alcoholics, currently abstinent alcoholics, and controls. *Psychopharmacology*, 154(3), 243-250. <https://doi.org/10.1007/s002130000638>
 152. Prosser, A., Friston, K. J., Bakker, N., & Parr, T. (2018). A Bayesian account of psychopathy: A model of lacks remorse and self-aggrandizing. *Computational Psychiatry. Advance Publication*. https://doi.org/10.1162/cpsy_a_00016
 153. Rangel, A., Camerer, C., & Montague, P. R. (2008). A framework for studying the neurobiology of value-based decision making. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(7), 545-556. <https://doi.org/10.1038/nrn2357>
 154. Rankin, C. H. (2004). Invertebrate Learning: What Can't a Worm Learn? *Current Biology*, 14(15), R617-R618. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2004.07.044>
 155. Rao, R. P. N., & Ballard, D. H. (1999). Predictive coding in the visual cortex: a functional interpretation of some extra-classical receptive-field effects. *Nature Neuroscience*, 2(1), 79-87. <https://doi.org/10.1038/4580>
 156. Redish, A. D. (2004). Addiction as a Computational Process Gone Awry. *Science*, 306(5703), 1944-1947. <https://doi.org/10.1126/science.1102384>
 157. Reiter, A. M. F., Deserno, L., Kallert, T., Heinze, H.-J., Heinz, A., & Schlagenhauf, F. (2016). Behavioral and Neural Signatures of Reduced Updating of Alternative Options in Alcohol-Dependent Patients during Flexible Decision-Making. *Journal of Neuroscience*, 36(43), 10935-10948. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4322-15.2016>
 158. Rescorla, R. A. (1967). Pavlovian conditioning and its proper control procedures. *Psychological Review*, 74(1), 71-80. <https://doi.org/10.1037/h0024109>
 159. Rescorla, R. A., & Wagner, A. R. (1972). A theory of Pavlovian conditioning:

- Variations in the effectiveness of reinforcement and nonreinforcement. In *Classical conditioning II: Current research and theory* (Vol. 2, p. 64-99).
160. Robbins, T. W., Gillan, C. M., Smith, D. G., de Wit, S., & Ersche, K. D. (2012). Neurocognitive endophenotypes of impulsivity and compulsivity: towards dimensional psychiatry. *Trends in Cognitive Sciences*, *16*(1), 81-91.
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.11.009>
 161. Romaniuk, L., Honey, G. D., King, J. R. L., Whalley, H. C., McIntosh, A. M., Levita, L., ... Hall, J. (2010). Midbrain Activation During Pavlovian Conditioning and Delusional Symptoms in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *67*(12), 1246-1254. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.169>
 162. R.S. Sutton, & Barto, A. G. (1998). *Reinforcement Learning: An Introduction*. MIT Press, Cambridge.
 163. Saunders, J. A., & Knill, D. C. (2001). Perception of 3D surface orientation from skew symmetry. *Vision Research*, *41*(24), 3163-3183.
[https://doi.org/10.1016/S0042-6989\(01\)00187-0](https://doi.org/10.1016/S0042-6989(01)00187-0)
 164. Scheres, A., Lee, A., & Sumiya, M. (2008). Temporal reward discounting and ADHD: task and symptom specific effects. *Journal of Neural Transmission*, *115*(2), 221-226. <https://doi.org/10.1007/s00702-007-0813-6>
 165. Schlagenhauf, F., Huys, Q. J. M., Deserno, L., Rapp, M. A., Beck, A., Heinze, H.-J., ... Heinz, A. (2014). Striatal dysfunction during reversal learning in unmedicated schizophrenia patients. *NeuroImage*, *89*, 171-180.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.11.034>
 166. Sengupta, B., Stemmler, M. B., & Friston, K. J. (2013). Information and Efficiency in the Nervous System—A Synthesis. *PLoS Computational Biology*, *9*(7), e1003157. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003157>
 167. Sharp, C., Monterosso, J., & Montague, P. R. (2012). Neuroeconomics: A Bridge for Translational Research. *Biological Psychiatry*, *72*(2), 87-92.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.02.029>
 168. Shenhav, A., Botvinick, M. M., & Cohen, J. D. (2013). The Expected Value of Control: An Integrative Theory of Anterior Cingulate Cortex Function. *Neuron*, *79*(2), 217-240. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.07.007>
 169. Sherdell, L., Waugh, C. E., & Gotlib, I. H. (2012). Anticipatory Pleasure Predicts Motivation for Reward in Major Depression. *Journal of Abnormal*

- Psychology*, 121(1), 51. <https://doi.org/10.1037/a0024945>
170. Shergill, S. S., Samson, G., Bays, P. M., Frith, C. D., & Wolpert, D. M. (2005). Evidence for Sensory Prediction Deficits in Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 162(12), 2384-2386. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.12.2384>
171. Skinner, B. (1948). Superstition in the pigeon.
172. Sohal, V. S., Zhang, F., Yizhar, O., & Deisseroth, K. (2009). Parvalbumin neurons and gamma rhythms enhance cortical circuit performance. *Nature*, 459(7247), 698-702. <https://doi.org/10.1038/nature07991>
173. Stanford, M. S., Mathias, C. W., Dougherty, D. M., Lake, S. L., Anderson, N. E., & Patton, J. H. (2009). Fifty years of the Barratt Impulsiveness Scale: An update and review. *Personality and Individual Differences*, 47(5), 385-395. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2009.04.008>
174. Starkstein, S. E., D, P., Mayberg, H. S., D, T. P. M., A, P. A. M., D, R. L. M., & Robinson, R. G. (1992). Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 134.
175. Steel, P. (2007). The nature of procrastination: A meta-analytic and theoretical review of quintessential self-regulatory failure. *Psychological Bulletin*, 133(1), 65-94. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.133.1.65>
176. Steele, J. D., Kumar, P., & Ebmeier, K. P. (2007). Blunted response to feedback information in depressive illness. *Brain*, 130(9), 2367-2374. <https://doi.org/10.1093/brain/awm150>
177. Stengel, E. (1959). Classification of mental disorders. - PubMed - NCBI. Consulté 8 août 2018, à l'adresse <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13834299>
178. Stephan, K. E., & Mathys, C. (2014). Computational approaches to psychiatry. *Current Opinion in Neurobiology*, 25, 85-92. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2013.12.007>
179. Stewart, J. L., Connolly, C. G., May, A. C., Tapert, S. F., Wittmann, M., & Paulus, M. P. (2014). Striatum and Insula Dysfunction during Reinforcement Learning Differentiates Abstinent and Relapsed Methamphetamine Dependent Individuals. *Addiction (Abingdon, England)*, 109(3), 460-471. <https://doi.org/10.1111/add.12403>
180. Strauss, G. P., Frank, M. J., Waltz, J. A., Kasonova, Z., Herbener, E. S., & Gold, J. M. (2011). Deficits in Positive Reinforcement Learning and Uncertainty-Driven Exploration Are Associated with Distinct Aspects of Negative Symptoms in

- Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 69(5), 424-431.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.10.015>
181. Studer, B., Manes, F., Humphreys, G., Robbins, T. W., & Clark, L. (2015). Risk-Sensitive Decision-Making in Patients with Posterior Parietal and Ventromedial Prefrontal Cortex Injury. *Cerebral Cortex*, 25(1), 1-9.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bht197>
182. Suri, R. E., & Schultz, W. (1999). A neural network model with dopamine-like reinforcement signal that learns a spatial delayed response task. *Neuroscience*, 91(3), 871-890. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(98\)00697-6](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(98)00697-6)
183. Synofzik, M., Thier, P., Leube, D. T., Schlotterbeck, P., & Lindner, A. (2010). Misattributions of agency in schizophrenia are based on imprecise predictions about the sensory consequences of one's actions. *Brain*, 133(1), 262-271.
<https://doi.org/10.1093/brain/awp291>
184. Tervo, D. G. R., Proskurin, M., Manakov, M., Kabra, M., Vollmer, A., Branson, K., & Karpova, A. Y. (2014). Behavioral Variability through Stochastic Choice and Its Gating by Anterior Cingulate Cortex. *Cell*, 159(1), 21-32.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.08.037>
185. Anttila, V., Bulik-Sullivan, B., Finucane, H. K., Walters, R. K., Bras, J., Duncan, L., ... The Brainstorm Consortium. (2018). Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science*, 360(6395), eaap8757.
<https://doi.org/10.1126/science.aap8757>
186. Thorndike, E. L. (1911). *Animal intelligence: Experimental studies*. (Macmillan Press). Lewiston, NY, US.
187. Tom, S. M., Fox, C. R., Trepel, C., & Poldrack, R. A. (2007). The Neural Basis of Loss Aversion in Decision-Making Under Risk. *Science*, 315(5811), 515-518.
<https://doi.org/10.1126/science.1134239>
188. Treadway, M. T., Bossaller, N., Shelton, R. C., & Zald, D. H. (2012). Effort-Based Decision-Making in Major Depressive Disorder: A Translational Model of Motivational Anhedonia. *Journal of Abnormal Psychology*, 121(3), 553.
<https://doi.org/10.1037/a0028813>
189. Treadway, M. T., Peterman, J. S., Zald, D. H., & Park, S. (2015). Impaired Effort Allocation in Patients with Schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 161(0), 382. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.11.024>

190. Uhlhaas, P. J., & Singer, W. (2010). Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience*, *11*(2), 100-113. <https://doi.org/10.1038/nrn2774>
191. Vaghi, M. M., Luyckx, F., Sule, A., Fineberg, N. A., Robbins, T. W., & De Martino, B. (2017). Compulsivity Reveals a Novel Dissociation between Action and Confidence. *Neuron*, *96*(2), 348-354.e4. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.09.006>
192. Van Dael, F., Versmissen, D., Janssen, I., Myin-Germeys, I., van Os, J., & Krabbendam, L. (2006). Data Gathering: Biased in Psychosis? *Schizophrenia Bulletin*, *32*(2), 341-351. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbj021>
193. Vinckier, F., Gaillard, R., Palminteri, S., Rigoux, L., Salvador, A., Fornito, A., ... Fletcher, P. C. (2016). Confidence and psychosis: a neuro-computational account of contingency learning disruption by NMDA blockade. *Molecular Psychiatry*, *21*(7), 946-955. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.73>
194. Vinckier, Fabien, Rigoux, L., Oudiette, D., & Pessiglione, M. (2018). Neuro-computational account of how mood fluctuations arise and affect decision making. *Nature Communications*, *9*. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03774-z>
195. von Helmholtz, H. (1866). *Handbuch der physiologischen Optik*. Leipzig: Voss.
196. Voon, V., Baek, K., Enander, J., Worbe, Y., Morris, L. S., Harrison, N. A., ... Daw, N. (2015). Motivation and value influences in the relative balance of goal-directed and habitual behaviours in obsessive-compulsive disorder. *Translational Psychiatry*, *5*(11), e670. <https://doi.org/10.1038/tp.2015.165>
197. Voon, V., Derbyshire, K., Rück, C., Irvine, M. A., Worbe, Y., Enander, J., ... Bullmore, E. T. (2015). Disorders of compulsivity: a common bias towards learning habits. *Molecular Psychiatry*, *20*(3), 345. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.44>
198. Voon, Valerie, Pessiglione, M., Brezing, C., Gallea, C., Fernandez, H. H., Dolan, R. J., & Hallett, M. (2010). Mechanisms Underlying Dopamine-Mediated Reward Bias in Compulsive Behaviors. *Neuron*, *65*(1), 135-142. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.12.027>
199. Wakefield, J. C. (1992). The concept of mental disorder. On the boundary between biological facts and social values. *The American Psychologist*, *47*(3), 373-388. <https://doi.org/10.1037//0003-066X.47.3.373>
200. Wakefield, Jerome C. (2014). Wittgenstein's nightmare: why the RDoC grid

- needs a conceptual dimension. *World Psychiatry*, 13(1), 38-40.
<https://doi.org/10.1002/wps.20097>
201. Waltz, J. A., Xu, Z., Brown, E. C., Ruiz, R. R., Frank, M. J., & Gold, J. M. (2018). Motivational Deficits in Schizophrenia Are Associated With Reduced Differentiation Between Gain and Loss-Avoidance Feedback in the Striatum. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 3(3), 239-247.
<https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2017.07.008>
202. Warman, D. M., Lysaker, P. H., Martin, J. M., Davis, L., & Haudenschild, S. L. (2007). Jumping to conclusions and the continuum of delusional beliefs. *Behaviour Research and Therapy*, 45(6), 1255-1269. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2006.09.002>
203. Watkins, C. J. C. H., & Dayan, P. (1992). Q-learning. *Machine Learning*, 8(3-4), 279-292. <https://doi.org/10.1007/BF00992698>
204. Weiss, Y., Simoncelli, E. P., & Adelson, E. H. (2002). Motion illusions as optimal percepts. *Nature Neuroscience*, 5(6), 598-604.
<https://doi.org/10.1038/nn0602-858>
205. Williams, J., & Dayan, P. (2005). Dopamine, learning, and impulsivity: a biological account of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 15(2), 160-179; discussion 157-9.
<https://doi.org/10.1089/cap.2005.15.160>
206. Williams, Jonathan, & Dayan, P. (2005, mai 23). Dopamine, Learning, and Impulsivity: A Biological Account of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder [research-article]. <https://doi.org/10.1089/cap.2005.15.160>
207. Wilson, R. C., Takahashi, Y. K., Schoenbaum, G., & Niv, Y. (2014). Orbitofrontal Cortex as a Cognitive Map of Task Space. *Neuron*, 81(2), 267-279.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.11.005>
208. Yoon, J. H., Maddock, R. J., Rokem, A., Silver, M. A., Minzenberg, M. J., Ragland, J. D., & Carter, C. S. (2010). GABA Concentration Is Reduced in Visual Cortex in Schizophrenia and Correlates with Orientation-Specific Surround Suppression. *Journal of Neuroscience*, 30(10), 3777-3781.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6158-09.2010>
209. Zénon, A., Devesse, S., & Olivier, E. (2016). Dopamine Manipulation Affects Response Vigor Independently of Opportunity Cost. *Journal of Neuroscience*, 36(37), 9516-9525. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4467-15.2016>

Résumé

Titre (français) : LA PSYCHIATRIE COMPUTATIONNELLE : VERS UNE NOUVELLE APPROCHE THEORIQUE DE LA PSYCHOPATHOLOGIE

Résumé (français) :

L'étiologie des maladies psychiatriques est encore mal connue, malgré d'importants progrès en neurosciences et en psychopharmacologie. La limite que rencontrent ces approches tient probablement à l'absence de modèles explicatifs permettant de lier causalement les symptômes psychiatriques et les données neurobiologiques. Cette thèse aborde une nouvelle approche théorique de la psychopathologie, la psychiatrie computationnelle, dont l'objectif est de proposer et de tester empiriquement des hypothèses quant aux algorithmes implémentés par le cerveau, à l'origine des comportements observés. Pour cela, nous présentons deux grands types de modèles computationnels. Premièrement, les modèles issus de l'apprentissage par renforcement et de la neuro-économie, permettent de redéfinir les symptômes traduisant une altération de la prise de décision (addiction, impulsivité, compulsions, apathie). Deuxièmement, nous examinons en quoi les modèles bayésiens d'inférence probabiliste apportent un éclairage sur les symptômes psychotiques. Enfin, nous discutons dans un troisième temps les limites et perspectives de l'approche computationnelle en psychiatrie.

Mots clés (français) : Psychiatrie, Psychopathologie, Psychiatrie computationnelle, Modélisation, Apprentissage par renforcement, Neuro-économie, Prise de décision, Modèles bayésiens, Inférence probabiliste

Title (English) : COMPUTATIONAL PSYCHIATRY : TOWARDS A THEORY-DRIVEN PSYCHOPATHOLOGY

Abstract (English) :

The aetiology of psychiatric disorders remains poorly understood, despite significant progress in neurosciences and psychopharmacology. These approaches might be limited by their lack of causal account linking psychiatric symptoms and neurobiological data. This dissertation presents a new theoretical approach of psychopathology, i.e. computational psychiatry, that aims to develop and test hypotheses about the algorithms that the brain implements to produce observable behavior. To that purpose, we review two major computational models. First, models from reinforcement learning and neuro-economics give a novel account of symptoms as a decision making process gone awry (such as addiction, impulsiveness, compulsions or apathy). Then, we examine how Bayesian modeling of probabilistic inference enlightens psychotic symptoms. Finally, we discuss the limitations and future applications of computational approaches in psychiatry.

Keywords (english) : Psychiatry, Psychopathology, Computational psychiatry, Computational models, Reinforcement learning, Neuro-economics, Decision making, Bayesian models, Probabilistic inference

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'Ecole de Médecine
75270 Paris cedex 06