

## Séance dédiée : « La schizophrénie »

### COMMUNICATION

### Approches computationnelles de la schizophrénie

MOTS-CLÉS : MODÈLES THÉORIQUES. CLASSIFICATION INTERNATIONALE DES MALADIES. PSYCHIATRIE. SCHIZOPHRÉNIE

### *Computational approaches to schizophrenia*

KEY-WORDS: MODELS, THEORETICAL. INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF DISEASES. PSYCHIATRY. SCHIZOPHRENIA

Renaud JARDRI \*

**L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.**

### RÉSUMÉ

*L'un des défis de la psychiatrie contemporaine est de réussir à articuler des données collectées à différentes échelles (moléculaire, neuronale, comportementale, etc.) en un cadre théorique unifié. Une telle approche permettrait d'affiner nos classifications nosographiques, de prédire l'évolution des troubles mentaux et d'accompagner nos décisions thérapeutiques. Malgré d'indéniables progrès dans le champ de la psychiatrie, ce transfert du fondamental vers la clinique reste complexe, notamment du fait de la très grande hétérogénéité de troubles tels que la schizophrénie. Je souhaite ici défendre l'idée qu'une approche computationnelle pourrait permettre d'atteindre cet objectif : (i) en psychiatrie de manière générale et (ii) dans la schizophrénie en particulier. Afin d'illustrer mon propos, j'exposerai le rôle complémentaire que jouent les modèles computationnels « guidés par les données » et ceux « fondés sur une théorie », en m'appuyant respectivement sur la prédiction diagnostique et pronostique par apprentissage-machine dans la schizophrénie et sur les modèles Bayésiens hiérarchiques de l'expérience psychotique.*

---

\* Service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, hôpital Fontan, CS 70001, CHU de Lille, 59037, Lille cedex, France ; e-mail : renaud.jardri@chru-lille.fr

*Tirés à part* : Professeur Renaud JARDRI, même adresse  
*Article reçu le 5 janvier 2018, accepté le 29 janvier 2018*

## SUMMARY

*One main challenge in modern psychiatry is certainly to combine the multiple levels of understanding today available in the field (i.e., molecular, circuits, behavior, etc.) into a unique theoretical framework, and when possible to refine the nosology, predict major outcomes of the illness and support treatment planning. Despite constant efforts in the field of mental health, such translation from bench to bedside remains very challenging, notably for heterogenous super-categories of disorder such as schizophrenia. I would like to argue that computational modeling may help reaching this goal, in psychiatry in general (i), and in schizophrenia in particular (ii). To illustrate the complementary roles of data-driven and theory-driven computational approaches of schizophrenia, I sketch two recent examples from the literature, taken, respectively, from the diagnosis and outcome predictions using machine-learning, and from the hierarchical Bayesian modeling of psychotic experience.*

## INTRODUCTION

Malgré d'indéniables avancées en neuropsychopharmacologie au cours du xx<sup>e</sup> siècle, bien trop peu de résultats en neurosciences se sont traduits par des progrès concrets dans la prise en charge des patients souffrant de troubles psychiatriques au cours des vingt dernières années. Ce transfert partiel de connaissances s'explique notamment par la grande complexité de notre sujet d'étude. L'organe « cerveau » est en lui-même extrêmement complexe. À cela s'ajoute la très grande hétérogénéité des troubles mentaux et des classifications catégorielles faisant aujourd'hui référence. Mais cette complexité se traduit aussi par une importante disparité de résultats obtenus à différentes échelles d'observation, souvent peu compatibles entre eux (e.g., génétique, moléculaire, cellulaire, réseaux de neurones, comportement, environnement, etc.). Il semble qu'aujourd'hui en psychiatrie, l'enjeu soit moins d'aller vers l'infiniment petit (comme ce fut le cas avec l'avènement du microscope en médecine), que d'intégrer ces niveaux de compréhension en un tout cohérent.

Il est d'ailleurs intéressant de noter que la nosographie psychiatrique ne s'appuie pas directement sur le biologique ni sur des mécanismes physiopathologiques bien identifiés et spécifiques à chaque trouble. La nosographie psychiatrique reste essentiellement clinique, conduisant à une certaine porosité entre catégories diagnostiques. Pour exemple, le spectre schizophrénique et le trouble bipolaire peuvent partager une vulnérabilité génétique et certaines dimensions cliniques (notamment psychotique). Des alternatives dimensionnelles aux classifications internationales critériologiques que sont la CIM-10 ou le DSM-5 ont pu être récemment proposées [1], afin d'identifier de nouveaux sous-groupes de sujets (i.e., des biotypes, ne respectant pas strictement les frontières cliniques classiques) sur la base de facteurs neurobiologiques et non plus seulement cliniques.

À cette complexité, s'ajoute enfin le facteur temporel, puisque les troubles mentaux surviennent lors de fenêtres développementales précises (e.g., à l'adolescence et chez le jeune adulte dans le cas de la schizophrénie), et ont une évolution et une histoire naturelle qui leur est propre [2]. Comment dépasser ce problème de complexité en

l'absence de correspondance simple entre ces différents niveaux de compréhension des troubles psychiatriques ? Une même perturbation biologique peut en effet entraîner plusieurs manifestations cliniques distinctes (e.g., une perturbation de la balance excitation/inhibition peut être retrouvée à l'origine de crises convulsives mais aussi d'expériences hallucinatoires [3]), et à l'inverse, de multiples causes peuvent être identifiées pour un même trouble du comportement, sans être mutuellement exclusifs (e.g., gènes de vulnérabilité, isolement social, trait impulsif ou syndrome dépressif comorbide dans le comportement suicidaire).

C'est tout l'enjeu de la psychiatrie computationnelle [4], que de viser à identifier des mécanismes élémentaires capables de faire correspondre un changement dans l'architecture neurale ou dans le traitement de l'information avec un changement de comportement ou avec des variations neuro-métaboliques à une autre échelle (Figure 1). La psychiatrie computationnelle s'appuie principalement sur la modélisation mathématique et la simulation informatique pour répondre à ces questions : c'est l'ère du *in silico*, qui vient ainsi compléter les traditionnelles approches des sciences de la vie (*in vitro* et *in vivo*). Ne pouvant être exhaustif sur l'ensemble des possibilités offertes par la psychiatrie computationnelle, je me focaliserai essentiellement sur deux grandes catégories de modèles : (a) les *modèles basés sur les données*, et (b) les *modèles fondés sur une théorie*. Après avoir rappelé leurs principales propriétés, je développerai un exemple pour chacune de ces catégories, adapté à la schizophrénie.

## GRANDS PRINCIPES DE PSYCHIATRIE COMPUTATIONNELLE

Revenons tout d'abord succinctement sur les grandes étapes de conception puis de validation d'un modèle computationnel. Nous l'avons évoqué, un modèle cherche à simplifier un problème complexe et débute par une *étape théorique* (a), dite de modélisation « qualitative ». S'ensuit une *étape de simulation* (b), permettant de tester différentes options d'implémentations et de faire des prédictions à différentes échelles d'intérêt. *L'étape de validation* (c) s'appuie quant à elle sur de véritables données expérimentales. Ces données doivent porter sur le processus d'intérêt (par ex. un domaine cognitif) et font l'objet d'analyses dites de « data-fitting ». Différents modèles candidats sont alors comparés sur leur capacité à expliquer les données. Une dernière étape, bien souvent négligée, repose sur *la réfutation* d'une partie des modèles candidats [5], qui ne seraient pas en mesure d'expliquer la totalité des observations (d). Cette étape peut également reposer sur des simulations mais reste cruciale pour permettre l'évolution des modèles et des théories sous-jacentes dans un contexte d'accumulation constante de nouveaux résultats.

Il convient également de rappeler qu'il n'est pas ici question de développer ou d'identifier un modèle universel à même d'embrasser toute la psychiatrie, voire même toute la schizophrénie. Il s'agit de mieux comprendre et mieux définir les pathologies psychiatriques, afin de mieux prendre en charge les personnes qui en

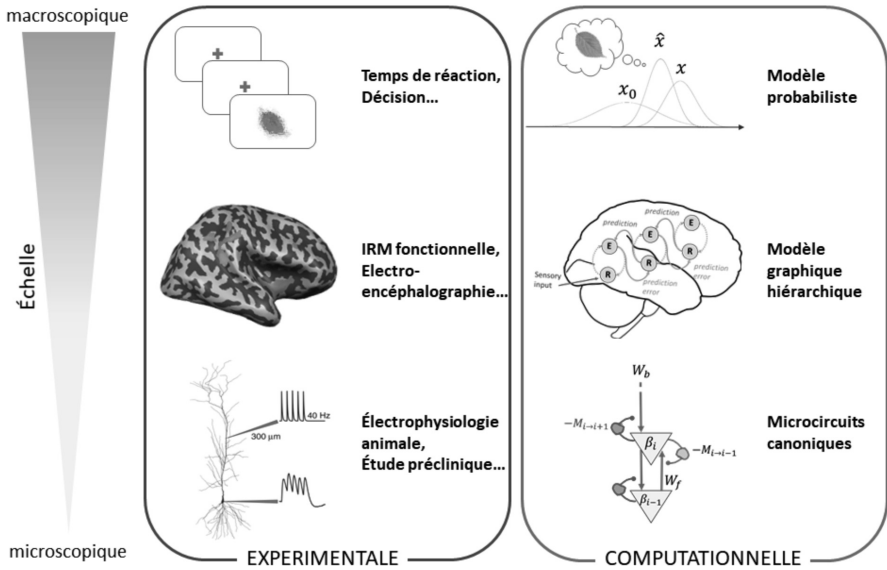


FIG. 1.

**Illustration des liens existants entre les approches expérimentale et computationnelle à 3 niveaux d’observation différents.** Il est possible d’utiliser une approche computationnelle (par exemple ici Bayésienne) pour expliquer les données expérimentales collectées à chaque niveau d’observation (de l’échelle neuronale à l’échelle comportementale, en passant par les réseaux corticaux).

souffrent [6]. Il existe en réalité de nombreux types de modèles computationnels, dont le niveau d’intégration peut être synthétisé **Tableau I**. Nous n’en développerons ici que quelques-uns.

TABLEAU I. — Principaux modèles computationnels et niveaux explicatifs correspondants.

Type de modèle	Échelle biologique
<b>Biophysique</b>	Moléculaire
	Cellulaire
	Circuiterie neuronale
<b>Connexionniste</b>	Cellulaire
	Circuiterie neuronale
	Réseaux Cortico-Sous-corticaux
<b>d’Apprentissage par renforcement</b>	Réseaux Cortico-Sous-corticaux
	Comportemental
<b>Inférentiel (Bayésien)</b>	Circuiterie neuronale
	Réseaux Cortico-Sous-corticaux
	Comportemental

Les *modèles biophysiques* tout d'abord, permettent de tester la façon dont des agents pharmacologiques, des facteurs génétiques ou moléculaires peuvent affecter la dynamique des réseaux de neurones. Les dysrégulations dopaminergiques décrites dans la schizophrénie ainsi que l'effet des antagonistes des récepteurs dopaminergiques  $RD_2$  (i.e., antipsychotiques) sur la symptomatologie positive ont naturellement amené à modéliser ce phénomène dans la schizophrénie. Les changements de polarité membranaire liés à l'activité  $RD_1$  et  $RD_2$  tels que mesurés *in-vitro*, ont ainsi pu être implémentés via un modèle biophysique afin de tester l'impact des changements de courants membranaires sur la dynamique neuronale et la cognition dans la schizophrénie [7]. À l'autre extrémité du continuum, les *modèles Bayésiens* se concentrent davantage sur les échelles mésoscopique et macroscopique. Cette classe de modèle permet d'inférer l'état d'une variable d'intérêt, en combinant : (i) des connaissances a priori sur l'état du système, avec (ii) de nouvelles observations, souvent trop bruitées pour générer isolément une représentation acceptable. Les modèles Bayésiens ont par exemple été utilisés pour modéliser la génération de croyances. C'est notamment le cas du modèle de *l'inférence circulaire* [8], choisi pour illustrer les *modèles fondés sur une théorie* (Cf. section suivante).

## ILLUSTRATION DANS LA SCHIZOPHRÉNIE

Les différents modèles computationnels évoqués précédemment peuvent justement être distingués selon qu'ils s'appuient directement sur les données, de manière quasi-agnostique, ou qu'ils cherchent à identifier mathématiquement les mécanismes reliant les variables (observées ou cachées) disponibles à différentes échelles, en s'appuyant sur une théorie du fonctionnement cérébral [9].

La première catégorie, dite *guidée par les données*, vise notamment à optimiser la classification des maladies (e.g., via phénotypage computationnel), ou à prédire l'évolution et/ou la réponse à un traitement. L'enjeu computationnel de cette approche est de réduire la très forte dimensionnalité des données disponibles (e.g., par régularisation, sélection bayésienne, validation croisée, etc.), avant de tenter de les classer, au risque de limiter la généralisation des résultats à un nouvel échantillon. Dans le champ de la schizophrénie, les méthodes d'apprentissage-machine ont par exemple pu être appliquées avec succès aux données issues d'un essai contrôlé randomisé multicentrique, l'étude EUFEST (*European First Episode of Schizophrenia Trial*). La combinaison fine d'un groupe de variables cliniques serait à même de prédire avec une précision de 70 % le devenir d'un sujet avec premier épisode psychotique, à 4 semaines puis à 1 an d'évolution [10]. L'apprentissage-machine permet également de détecter la présence de patrons complexes d'activation cérébrale, détectables en Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf) et associés à certains états mentaux, physiologiques ou pathologiques. Une étude récente a ainsi pu montrer que de tels algorithmes pouvaient capturer de manière automatique et fiable lors d'un enregistrement IRMf de repos réalisé chez

des patients avec schizophrénie, des changements d'activité précédant l'expérience hallucinatoire [11], ouvrant la voie à de nouvelles thérapies des hallucinations guidées par imagerie cérébrale, telles que le neurofeedback [12].

La seconde grande catégorie de modèle, *fondée sur une théorie*, s'appuie sur des hypothèses, mécanistiques ou probabilistes, afin de comprendre et d'intégrer des résultats et des données disparates. Nous pouvons illustrer cette approche en prenant comme exemple la théorie de la balance excitation/inhibition (E/I) dans la schizophrénie [13]. Selon cette théorie, un certain nombre de facteurs développementaux (environnementaux et génétiques) pourraient concourir à compromettre la connectivité synaptique glutamatergique de manière globale au cours du développement cérébral. Du fait d'une compensation par la prolifération de synapses glutamatergiques au cours de l'enfance et d'un déficit compensatoire du signal GABAergique, la balance E/I se maintiendrait à l'équilibre et cette phase précoce s'avèrerait silencieuse. L'hyperdopaminergie mésolimbique observée en phase d'état et associée aux symptômes positifs de la pathologie pourrait être une des conséquences négatives de la désinhibition glutamatergique chronique. L'adolescence, accompagnée d'un important élagage synaptique maturatif, signerait l'augmentation drastique de la balance E/I, associée aux premières manifestations cliniques de schizophrénie.

À l'échelle d'un réseau de neurones, des simulations ont pu montrer qu'un déséquilibre de la balance E/I entraînait une redondance d'information (non correctement inhibée ou filtrée) et une augmentation anormale du poids accordé in fine à cette information [8]. Cette « circularité » résultant de l'augmentation de la balance E/I induirait ainsi à l'échelle comportementale des croyances et/ou des percepts aberrants, similaires aux expériences délirantes et hallucinatoires décrites par les patients souffrant de schizophrénie. Le modèle *d'inférence circulaire* a récemment reçu une validation expérimentale [14]. Il est par ailleurs intéressant de noter que ce modèle, comparativement à d'autres modèles candidats, est à même de rendre compte d'un phénomène à priori contre-intuitif mais pourtant bien connu de la pathologie : la coexistence chez les patients, de symptômes psychotiques tels que les hallucinations, et d'une baisse de vulnérabilité aux illusions perceptives [15].

Le modèle de l'inférence circulaire répond ainsi bien aux quatre principes de construction et de validation d'un modèle computationnel tel qu'explicité à la section précédente. Il s'avère également compatible avec plusieurs résultats récents en neurosciences obtenus à diverses échelles, tels que l'augmentation initiale du vécu d'incertitude lors de la phase prodromale de schizophrénie [16], phénomène qui a pu être également modélisé chez le volontaire sain sous kétamine par le biais de modèles d'apprentissage [17], ou encore l'existence d'une vulnérabilité plus grande des aires cérébrales associatives à la circularité [16], ce que prédisent également des simulations de perturbations locale et/ou globale de la balance E/I dans des modèles hiérarchiques de schizophrénie [18].

## CONCLUSION

Au total, l'approche computationnelle vise à clarifier les mécanismes à l'origine des perturbations multi-échelles observées dans les pathologies psychiatriques. Les modèles qui en résultent cherchent ainsi à réduire la complexité du cerveau normal et pathologique, afin de mieux caractériser les troubles mentaux, prédire le devenir des patients à court/moyen terme, notamment leur réponse aux traitements, et guider le clinicien dans sa stratégie de prise en charge. J'ai illustré cette approche à travers deux applications complémentaires portant sur la schizophrénie. Ces objectifs annoncés, bien qu'extrêmement prometteurs, pourraient sembler relativement lointains, du fait notamment du haut-degré de pluridisciplinarité et de validation que requiert l'approche computationnelle. La psychiatrie computationnelle reste une discipline jeune mais en plein essor. Parmi ses nombreuses perspectives, figure l'articulation des méthodes précédemment introduites pour encore optimiser leurs performances algorithmiques. Il a par exemple récemment été proposé qu'un modèle *fondé sur une théorie* puisse réduire la forte dimensionalité d'un jeu de données à seulement quelques paramètres pertinents, qui pourraient à leur tour être utilisés par un modèle *guidé par les données* afin de réaliser des prédictions qui jusque-là s'avéraient impossibles à partir de la masse de données brutes [9]. Un tel gain pourrait enfin permettre le transfert tant attendu de ces découvertes du champ de la recherche fondamentale vers l'application clinique pour, je l'espère, le plus grand bénéfice de nos patients.

## RÉFÉRENCES

- [1] Insel TR. The NIMH Research Domain Criteria (RDoC) Project: Precision Medicine for Psychiatry. *Am J Psychiatry*. 2014;171:395-7.
- [2] Nelson B, McGorry PD, Wichers M, Wigman JTW, Hartmann JA. Moving From Static to Dynamic Models of the Onset of Mental Disorder. *JAMA Psychiatry*. 2017;74:528-34.
- [3] Jardri R, Hugdahl K, Hughes M, Brunelin J, Waters F, Alderson-Day B, et al. Are hallucinations due to an imbalance between excitatory and inhibitory influences on the brain? *Vol. 42(5), Schizophrenia Bulletin*. 2016. p. 1124-34.
- [4] Stephan KE, Mathys C. Computational approaches to psychiatry. *Curr Opin Neurobiol*. 2014 ; 25:85-92.
- [5] Palminteri S, Wyart V, Koechlin E. The Importance of Falsification in Computational Cognitive Modeling. *Trends Cogn Sci*. 2017;21:425-33.
- [6] Redish AD, Gordon JA. *Computational psychiatry: new perspectives on mental illness*. Cambridge, MA: MIT Press;2016.
- [7] Durstewitz D, Seamans JK. The Dual-State Theory of Prefrontal Cortex Dopamine Function with Relevance to Catechol-O-Methyltransferase Genotypes and Schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2008 Nov 1;64:739-49.

- [8] Jardri R, Denève S. Circular inferences in schizophrenia. *Brain*. 2013;136(11):3227-41.
- [9] Huys QJM, Maia T V, Frank MJ. Computational psychiatry as a bridge from neuroscience to clinical applications. *Nat Neurosci*. 2016;19:404-13.
- [10] Koutsouleris N, Kahn RS, Chekroud AM, Leucht S, Falkai P, Wobrock T, et al. Multisite prediction of 4-week and 52-week treatment outcomes in patients with first-episode psychosis: a machine learning approach. *The Lancet Psychiatry*. 2016;3:935-46.
- [11] de Pierrefeu A, Fovet T, Hadj-selem F, Lofstedt T, Ciuciu P, Lefebvre S, et al. Prediction of activation patterns preceding hallucinations in patients with schizophrenia using machine learning with structured sparsity. *Hum Brain Mapp*. 2018;39:1777-88.
- [12] Fovet T, Orlov N, Dyck M, Allen P, Mathiak K, Jardri R. Translating neurocognitive models of auditory-verbal hallucinations into therapy: Using real-time fMRI-neurofeedback to treat voices. *Front Psychiatry*. 2016;7(JUN).
- [13] Lisman J. Excitation, inhibition, local oscillations, or large-scale loops: What causes the symptoms of schizophrenia? *Curr Opin Neurobiol*. 2012;22:537-44.
- [14] Jardri R, Duverne S, Litvinova AS, Denève S. Experimental evidence for circular inference in schizophrenia. *Nat Commun*. 2017;8.
- [15] Notredame C-E, Pins D, Deneve S, Jardri R. What visual illusions teach us about schizophrenia. *Front Integr Neurosci*. 2014;8:63.
- [16] Denève S, Jardri R. Circular inference: Mistaken belief, misplaced trust. *Curr Opin Behav Sci*. 2016;11:40-8.
- [17] Vinckier F, Gaillard R, Palminteri S, Rigoux L, Salvador A, Fornito A, et al. Confidence and psychosis: a neuro-computational account of contingency learning disruption by NMDA blockade. *Mol Psychiatry*. 2016;21:946-55.
- [18] Yang GJ, Murray JD, Wang X-J, Glahn DC, Pearlson GD, Repovs G, et al. Functional hierarchy underlies preferential connectivity disturbances in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci*. 2015;201508436.

## DISCUSSION

### M. Henri LOÛ

*L'approche computationnelle donne des photographies immédiates de la maladie, éventuellement à différents temps, mais ne reflète en rien le potentiel évolutif ou l'évolution. L'augmentation des hallucinations s'accompagnant d'une baisse des illusions, suggère-t-elle, une saturation perceptive ?*

Vous avez tout à fait raison de rappeler qu'un modèle satisfaisant de la schizophrénie se doit de prendre en compte le caractère dynamique du trouble, sa diachronie (des prodromes à la conversion psychotique), mais aussi l'histoire naturelle des épisodes et de leur rémission, parfois incomplète. Bien qu'encore très préliminaire, des simulations issues du modèle de *l'Inférence Circulaire* montrent comment un déséquilibre progressif de la balance excitation/inhibition corticale peut dans un premier temps être associé à : (i) une augmentation de l'incertitude, proche du sentiment d'« inquiétante étrangeté » décrite en phase prodromale, et à (ii) une association forcée entre événements initialement indépendants, similaire à la « détection aberrante de coïncidences » également retrouvée chez les patients en phase précoce du trouble (voir Denève & Jardri, *Curr Opin Behav Sci* 2016). Progressivement, ces croyances se renforcent sous l'effet de l'augmen-



tation du déséquilibre excitation/inhibition pour acquérir l'une des caractéristiques centrales de la pensée délirante, son inflexibilité.

L'autre point portait sur la coexistence fascinante entre hallucinations d'une part et moindre vulnérabilité aux illusions d'autre part. Le modèle de *l'Inférence Circulaire* propose en effet que ces deux manifestations cliniques puissent être la conséquence d'un seul et même mécanisme : une amplification aberrante de l'information sensorielle dans la hiérarchie corticale. L'hallucination résulterait de l'augmentation de la certitude de percevoir un évènement sensoriel, jusque-là peu probable. L'illusion quant à elle, censée être la conséquence d'une attente trop forte par rapport aux entrées sensorielles, deviendrait plus difficile à produire du fait de l'amplification ascendante dans la hiérarchie corticale.

### M. Emmanuel Alain CABANIS

*Ce rappel bayésien est utile. Mais votre choix de logiciel IRM corticale semble peu affiné sur les aires visuelles, entre formes et couleurs, mouvement, qu'en est-il dans cette segmentation ?*

Les méthodes d'analyse computationnelle du signal IRMf n'en sont encore qu'à leur début, mais il est cependant possible de corréliser assez finement la phénoménologie de l'expérience hallucinatoire avec la topographie des réseaux corticaux identifiés en imagerie de capture de symptôme. Il a par exemple été montré, dans le premier épisode psychotique (Jardri *et al.*, *Cereb Cortex* 2013), mais aussi dans le syndrome de Charles-Bonnet (ffytche *et al.*, *Nat Neurosci* 1998), qu'il existait une bonne concordance anatomo-fonctionnelle entre la mesure IRMf et ce qui était rapporté par ces patients pendant ou après enregistrement : e.g., territoire de Broca et de Wernicke chez des entendeurs de voix/ gyrus fusiforme (face fusiform area) lors de vision d'un visage, etc.

*La circonstance du tunnel IRM ne risque-t-elle pas de modifier l'expérience clinique, en fonction de l'âge, notamment ? Qu'en est-il des différences de l'adolescence au patient âgé ?*

Oui tout à fait : il s'agit pour le moins d'un contexte expérimental peu écologique et parfois même stressant. Il est crucial de bien préparer ces sujets à l'examen avec par exemple une première passation de familiarisation dans une IRM factice. Nous avons de plus développé des méthodes de signalement plus simples de l'évènement hallucinatoire, en laissant par exemple le sujet ne rapporter ces expériences qu'après l'acquisition (e.g., Leroy *et al.*, *Hum Brain Mapp* 2017), ou en détectant automatiquement les activations per-hallucinatoires par apprentissage-machine (e.g., de Pierrefeu *et al.*, *Hum Brain Mapp* 2018). Comme il n'est plus nécessaire pour le sujet de signaler ses hallucinations en temps-réel avec un boîtier réponse dans l'IRM, ces méthodes deviennent accessibles à des populations plus jeunes ou plus âgées.

### M. Jean-Pierre OLIÉ

*Cet excès de confiance relevé chez les patients en comparaison des volontaires sains est-il retrouvé chez les parents du premier degré des patients ?*

À ma connaissance cela n'a pas encore été testé, mais les effets progressifs décrits en phases prodromales de schizophrénie m'amènent à prédire qu'un excès de confiance massif tel que présenté ici à titre illustratif constituerait d'avantage un marqueur « état »

qu'un marqueur « trait »<sup>1</sup> de schizophrénie. Cela peut toutefois être nuancé par un point : ce déséquilibre est également observé à minima chez les sujets témoins de l'étude princeps (Jardri et *al.*, *Nat Commun* 2017), et est corrélé avec le degré de conviction générale des croyances de ces sujets, tel qu'il a pu être mesuré par l'échelle PDI-21. Il semble donc y avoir un continuum au sein de la population générale entre équilibre parfait et inférence circulaire.

*Soulignant vous-même l'hétérogénéité, quels critères d'inclusion et/ou d'exclusion retenir-vous chez les patients qui participent à vos études ?*

Concernant les études de capture IRMf de l'hallucination, il s'agit de sujets répondant aux critères diagnostiques de schizophrénie ou de premier épisode psychotique (selon la CIM-10 ou le DSM-IV ou 5 selon l'étude), avec une fréquence hallucinatoire très élevée (au moins 3 à 5 épisodes/ 15 min.), puisque l'objectif est de mesurer l'activité cérébrale synchronisée à un événement hallucinatoire. Pour les études testant le modèle de l'*Inférence Circulaire*, la première étude avait inclus des sujets répondant également aux critères diagnostiques suscités, mais sans limitation syndromique (à l'exception bien sûr de l'agitation). Dans une perspective dimensionnelle, il serait bien entendu intéressant dans de futurs travaux d'élargir les populations testées : par ex. en incluant des patients souffrant de schizophrénie ou de trouble bipolaire, mais partageant des symptômes psychotiques, ou des patients présentant un syndrome psychotique atténué avant ou après mise sous antipsychotique, de rajouter un groupe témoin d'apparentés sains, etc.

---

<sup>1</sup> C'est-à-dire un marqueur présent également avant le déclenchement de la maladie et chez les apparentés sains, qui partageraient une vulnérabilité génétique au trouble.