HAL
open science

L'anhédonie dans la dépression unipolaire : de son évaluation à sa prise en charge

Frédéric Sirvin

To cite this version:

Frédéric Sirvin. L'anhédonie dans la dépression unipolaire : de son évaluation à sa prise en charge. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01877515

HAL Id: dumas-01877515

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01877515v1

Submitted on 19 Sep 2018

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.

Université de Bordeaux

UFR DES SCIENCES MEDICALES

Année 2018 Thèse n° 3066

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 12 juillet 2018 par

Frédéric SIRVIN

Né le 03 mars 1988 à Saint Maurice (94)

L'ANHEDONIE DANS LA DEPRESSION UNIPOLAIRE : DE SON EVALUATION A SA PRISE EN CHARGE

DIRECTEUR DE THESE

Monsieur Didier DELHAYE, Chef de Clinique

MEMBRES DU JURY

Monsieur Cédric GALERA, Professeur, Président

Monsieur Bruno AOUIZERATE, Professeur, Juge

Madame Marie TOURNIER, Professeur, Juge

Monsieur Laurent GLENISSON, Praticien Hospitalier, Juge

RAPPORTEUR

Madame Djamila BENNABI, maître de conférences des universités – praticien hospitalier

Université de Bordeaux
UFR DES SCIENCES MEDICALES

Année 2018 Thèse n° 3066

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 12 juillet 2018 par

Frédéric SIRVIN
Né le 03 mars 1988 à Saint Maurice (94)

L'ANHEDONIE DANS LA DEPRESSION UNIPOLAIRE : DE SON EVALUATION A SA PRISE EN CHARGE

DIRECTEUR DE THESE
Monsieur Didier DELHAYE, Chef de Clinique

MEMBRES DU JURY
Monsieur Cédric GALERA, Professeur, Président
Monsieur Bruno AOUIZERATE, Professeur, Juge
Madame Marie TOURNIER, Professeur, Juge
Monsieur Laurent GLENISSON, Praticien Hospitalier, Juge
RAPPORTEUR
Madame Djamila BENNABI, maître de conférences des universités – praticien hospitalier

REMERCIEMENTS

Au Directeur de thèse

Monsieur le Docteur Didier Delhaye,

Reçois ma profonde reconnaissance d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse. Je te remercie pour ta disponibilité, ton soutien, ton aide au cours de cette expérience.

J'exprime ici mes sentiments les plus sincères envers toi, ayant pu profiter de tes qualités humaines, professionnelles. Je te témoigne ma profonde sympathie et mon grand respect pour la personne que tu es et les valeurs que tu incarnes.

Au Rapporteur

Madame le Docteur Djamila BENNABI,

Vous me faîtes l'honneur d'accepter d'être le rapporteur de cette thèse. Veuillez recevoir mes sincères remerciements, et l'expression de ma profonde reconnaissance.

Au Président du jury

Monsieur le Professeur GALERA,

Vous me faîtes l'honneur d'accepter la présidence de ce jury. Soyez assuré de mon profond respect et de l'admiration sincère que je vous porte. Je vous témoigne ainsi ma très sincère reconnaissance.

Aux membres du jury

Monsieur le Professeur AOUIZERATE,

Vous me faîtes l'honneur de participer à ce jury. Veuillez recevoir l'expression de ma profonde reconnaissance. Je suis honoré d'avoir pu bénéficier de la richesse de vos enseignements et interventions. Je vous exprime mon profond respect, ainsi que ma sincère gratitude. Je vous prie de vouloir accepter ma respectueuse considération.

Madame le Professeur Marie TOURNIER,

Vous me faîtes l'honneur de participer à ce jury. Soyez assurée de ma sincère admiration et toute ma reconnaissance. Veuillez recevoir mes sentiments les plus distingués.

Monsieur le Docteur Laurent GLENISSON,

Je te remercie infiniment d'avoir accepté de composer ce jury. Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance, pour la richesse de tes compétences, nos partages, ainsi que la profondeur de tes qualités humaines.

A ma famille, je dédie cette thèse sans qui rien ne serait possible

à ma si chère maman, vois ici la reconnaissance majeure de ton aide, ton affection, ton soutien indéfectible. Toi seule connaît notre connivence. Je ne pourrais être exhaustif pour te remercier, te rappeler nos moments de joie mais aussi les difficultés de la vie rencontrées, qui ont consolidé un lien fort, évident, aux valeurs intemporelles.

à mon si cher frère, pour nos anciens partages d'athlètes inoubliables, nos passions communes toujours vivantes, mais aussi pour ta pudeur et ta distance que j'estime bienveillante. Reçois ici ma reconnaissance fraternelle la plus sincère, la plus affectueuse. La vie saura nous rapprocher avec bonheur, j'en suis sûr. Je t'adore frérot.

à ma grand-mère pour notre lien empli d'amour et d'affection, pour nos partages anciens ou plus récents.

à ma tante, pour ta profonde gentillesse, ton agréable compagnie teintée de joie de vivre, la personne si attachante que tu es.

à mon grand père, hélas parti trop tôt, merci pour ta force de vie, ta gouaille cachant une sensibilité certaine, ton désir de vivre avec générosité, ta transmission viscérale de passions. Pour nos parties de pêches, pour nos discussions sportives. Pour tout. Tu as été et restes un modèle à mes yeux. Tu le resteras. A tout point de vue. Merci papi.

A mes amis, qu'ils soient anciens ou récents, mais si souvent présents, si souvent aidants. Vous égayez ma vie. Vous saurez vous reconnaître. Un mot : Merci

A l'ensemble des personnes rencontrées au cours de mon cursus universitaire, au sein du CHU de Tours, mais aussi au cours de mon internat bordelais.

Je remercie tous ces formidables médecins rencontrés au cours de mon internat en région Aquitaine, pour leur compétence délivrée, leur sincérité, faisant de ma formation un moment inoubliable : Dr Malet Pinsolle et Dr Casenave (Dax), Dr Glénisson, Dr Lenoir Roy, Dr Antoniol, Dr Dodré, Dr Tchamgoue, Dr Gard (Bordeaux)…pour ne citer qu'eux. Merci à vous tous.

Je remercie également l'ensemble des internes, plus ou moins proches rencontrés au cours de mon parcours, à l'origine d'amitiés certaines.

Enfin, je remercie l'ensemble du personnel paramédical rencontré au cours de mon cursus, émaillé de rencontres enrichissantes et surprenantes, participant au bien être de ma vie d'interne auprès des patients au quotidien. Merci à vous tous également.

Table des matières

Table des abréviations 9

Introduction 10

1- **Définitions de l'anhédonie** 11

1.1 Historique 11

1.2 Approche catégorielle 12

1.3 Approche conceptuelle 13

1-3-1 L'approche de Klein et la distinction liking/ wanting 14

1-3-2 Les anhédonies de consommation et de motivation 14

1-3-3 Les dimensions liking, wanting et learning 18

1-3-4 L'anhédonie et ses divergences : entre conception conservatrice et nouvelles avancées 21

2- **Evaluation clinique de l'anhédonie** 25

2.1 Place de l'anhédonie dans les échelles d'évaluation de la dépression 25

2-1-1 Place dans l'échelle de Hamilton 25

2-1-2 Place dans l'échelle Montgomery et Asberg 26

2-1-3 Place dans la Beck Depression Inventory 26

2.2 Outils de mesure spécifiques de l'anhédonie 26

2-2-1 Outils de psychométries 26

2-2-1-1 Outils de première génération 27

2-2-1-1-1 Chapman Physical Anhedonia Scale 27

2-2-1-1-2 Fawcett-Clark Pleasure Scale 29

2-2-1-1-3 Snaith-Hamilton Scale 30

2-2-1-2 Outils de seconde génération 33

2-2-1-2-1 Temporal Experience of Pleasure Scale 33

2-2-1-2-2 Sensitivity to Reinforcement to Addictive and other Primary Rewards 34

2-2-1-2-3 Specific Loss of Interest Scale 34

2-2-1-2-4 Anticipatory and Consumatory Interpersonnal Pleasure Scale 35

2-2-1-2-5 Dimensional Anhedonia Rating Scale 35

2-2-2 Tâches comportementales 37

2-2-2-1 Mesures comportementales du wanting 37

2-2-2-2 Mesures comportementales du learning 40

3- **L'anhédonie au cours de la prise en charge de la dépression** 45

3-1 Epidémiologie descriptive et intérêt de prise en charge 45

3-1-1 Symptôme transnosographique 45

3-1-2 Place épidémiologique de l'anhédonie au sein de la dépression 45

3-1-3 Anhédonie, facteur prédictif de complications psychiatriques 46

3-1-3-1 Anhédonie et dépression 46

3-1-3-2 Anhédonie et risque suicidaire 47

3-1-3-3 Anhédonie et troubles anxieux 47

3-2 Contexte et techniques de prise en charge 48

3-2-1 Contexte de la prise en charge de l'anhédonie 48

3-2-2 Techniques de prise en charge 48

3-2-2-1 Traitements pharmacologiques 48

3-2-2-1-1 Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine 49
3-2-2-1-2 Agents actifs sur la noradrénaline et la dopamine 50
3-2-2-1-3 Autres agents anti dépresseurs 52
3-2-2-2 Thérapies cognitivo comportementales 54
3-2-2-3 Techniques de stimulation cérébrale 57

Discussion 59

Conclusion générale 62

Références bibliographiques 64

Serment d'Hippocrate 76

Table des abréviations

ACIPS : Anticipatory and Consumatory Interpersonnal Pleasure Scale
BAS : Behavioral Activation System
BDI : Beck Depression Inventory
CIM-10 : Classification Internationale des Maladies, dixième édition
CPAS : Chapman Physical Anhedonia Scale
CSAS : Chapman Social Anhedonia Scale
DARS : Dimensional Anhedonia Rating Scale
DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EEfRT : Effort-Expenditure for Rewards Task
FCPS : Fawcett-Clark Pleasure Scale
HRSD : Hamilton Rating Scale for Depression
IDS-C30 : Inventory of Depressive Symptomatology Clinician rated
IRSNa : Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine
MADRS : Montgomery et Asberg Depression Rating Scale
MIDAS : Methods to Improve Diagnostic Assessment and Services
MINI : Mini International Neuropsychiatric Interview
NMDA : N-methyl-D-aspartate
PAT : Positive Affect Treatment
QLES-Q : Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire
RDC : Research Diagnosis Criteria
SCID : Structural Clinical Interview for DSM axis-I Disorders
SHAPS : Snaith Hamilton Pleasure Scale
SLIPS : Specific Loss of Interest Scale
STRAP-R : Sensitivity to Reinforcement to Addictive and other Primary Rewards
TCC : Thérapies Cognitivo Comportementales
TEPS : Temporal Experience of Pleasure Scale

Introduction

La dépression unipolaire est une pathologie psychiatrique appartenant aux troubles de l'humeur, d'une prévalence vie entière estimée à 15% de la population générale (1). Fréquente, elle constitue également un enjeu de santé publique majeur puisque prédite par sa sévérité comme étant la première cause d'incapacité dans les années 2030 selon l'organisation mondiale de la santé. Son diagnostic, tel que mentionné dans le manuel statistique et diagnostique des troubles mentaux, requiert la présence d'un des deux symptômes cardinaux suivants : la tristesse de l'humeur et/ou l'anhédonie (Organisation mondiale de la santé, 2008). Au sein de la classification internationale des maladies, son diagnostic requiert la présence minimale de deux des trois symptômes typiques que sont l'anhédonie, la tristesse de l'humeur et la réduction de l'énergie (Organisation mondiale de la santé,1992) (2) .

L'anhédonie, classiquement définie comme l'incapacité à ressentir du plaisir et de l'intérêt, est fréquente au sein de la pathologie dépressive. Elle est retrouvée chez 37% des patients souffrant d'un épisode dépressif caractérisé (3). La présence du symptôme est rapportée comme un facteur de gravité de l'épisode dépressif caractérisé et constitue un facteur prédictif de mauvaise réponse aux traitements antidépresseurs (4) (5)

Ce symptôme d'apparence univoque renvoie en pratique clinique quotidienne à sa définition initiale préservée (6). En effet, symptôme transnosographique, le terme est habituellement utilisé pour décrire une perte de plaisir centré sur l'incapacité partielle ou totale à percevoir un plaisir subjectif. Toutefois, différentes approches théoriques ont été apportées à ce construit au sein de la littérature scientifique au cours des dernières années. En ce sens, le concept de plaisir intègre aussi bien l'éprouvé subjectif du plaisir que des composants distincts en lien avec le processus de récompense. Cette évolution récente a conduit à la description de sous dimensions de l'anhédonie, afin de mieux la caractériser et ensuite de développer des méthodes permettant son évaluation.

Ainsi, l'attention portée sur un abord diagnostique pourra ensuite se traduire par les différentes approches thérapeutiques décrites dans la littérature, permettant de clarifier la place à ce jour de l'anhédonie comme levier dans la prise en charge de la dépression unipolaire.

1 - Définitions de l'anhédonie

L'anhédonie répond à des approches et des définitions ayant varié depuis le XIXème siècle. Après un abord historique puis la description des définitions catégorielles, les différents cadres conceptuels ont fait évoluer ce terme depuis les années 80-90 jusqu'à nos jours.

1.1 Historique

Le principe d'anhédonie, sans qu'il soit nommé ainsi, prend son essence dès les travaux des philosophes grecs. Epicure contemplait la nature du plaisir et son absence il y a deux mille ans. La première description en psychiatrie est datée au début du 19ème siècle. Haslam, qui menait une étude sur un patient psychiatrique souffrant de schizophrénie en 1809, rapportait une « négligence pour les objets et leur poursuite, ayant été une source de plaisir et d'instruction » (7).

Le terme « anhédonie » a été introduit en 1896 par Théophile Ribot, philosophe et psychologue français, dans *La psychologie des sentiments (8)*, provenant du grec a- « sans » et hêdonê, « plaisir ». Ainsi, il a pu décrire le pendant psychique de l'analgésie chez ses patients pour qui « il était impossible de trouver le moindre plaisir ». La création de ce terme s'inscrit dans une volonté de symétrie théorique regroupant douleur/plaisir et analgésie/anhédonie (9). Il se distingue de l'analgésie renvoyant à l'incapacité à ressentir la douleur et à l'alexithymie ciblant l'incapacité à comprendre et décrire ses émotions (10).

La terminologie *anhedonia* et son concept seront davantage employés par les auteurs anglo-saxons que français au cours du XXe siècle. Il sera utilisé dans certains travaux psychanalytiques tels que ceux de Rado en 1956 qui reprit ce terme à travers « l'incapacité à expérimenter le plaisir et à poursuivre les activités gratifiantes ». L'intérêt pour ce concept dans la littérature psychiatrique reprend son essor dans les années 1970.

Dans sa définition de la dépression endogénomorphe, le psychanalyste Klein notait comme centrale « l'altération et la non réactivité à expérimenter le plaisir ou à réagir affectivement à l'anticipation du plaisir » (11). L'anhédonie est présentée dans cette forme de dépression comme symptôme fondamental et composante intégrale par opposition aux affects dépressifs retrouvés dans la dépression réactionnelle à des événements de vie (ou exogène).

Par la suite, une grille de lecture psychopathologique a dichotomisé le terme en symptôme-traits versus symptôme-état. L'anhédonie pourra se référer à un symptôme *état*

au sein de divers troubles psychiatriques comme la dépression. Au-delà de la description clinique de sa survenue durant les épisodes dépressifs caractérisés, il a été retrouvé une diminution de l'intensité de l'anhédonie à distance d'un épisode dépressif (12). Son évolution serait corrélée à celle de l'épisode dépressif caractérisé, état pathologique en rupture avec l'état antérieur. D'autre part, l'anhédonie – trait est décrite comme stable en intensité au cours du temps. Ce symptôme est alors propre au patient et inséré dans des modèles de vulnérabilité (13). Loas *et al.* mettent en avant l'existence d'un état constitutif spécifique proche du tempérament, et centré sur l'anhédonie. Déterminé génétiquement, il se caractérise par une capacité élevée à ressentir du déplaisir, une passivité, des attitudes dysfonctionnelles, un pessimisme, une faible recherche de sensations. Cet état a pu être conceptualisé comme un trouble chronique de l'humeur d'intensité légère, prédisposant à un trouble dépressif unipolaire face à divers facteurs de stress environnementaux. Ceci rejoint la notion de facteur de vulnérabilité de la dépression évoqué dans les années 70 (14).

L'expression d'une anhédonie état au décours de facteurs de stress environnementaux chez un patient présentant un état constitutif d'anhédonie a été décrit comme un endophénotype de dépression (15)(16). Se pose alors la question de la distinction entre l'anhédonie trait et celle, d'état, imputable à l'épisode dépressif caractérisé. La distinction de l'anhédonie trait et état est d'actualité, bien que l'impact de chacune d'entre elles ne soit pas encore défini dans la pathologie dépressive (2). Cette notion d'endophénotype a été reprise par Pizzagalli (17) à travers un modèle heuristique postulant que l'anhédonie est issue d'interactions dysfonctionnelles entre le stress environnemental et les systèmes cérébraux de la récompense.

L'anhédonie trait n'est pas évaluée à visée diagnostique avec les outils utilisés en pratique clinique quotidienne comme le DSM ou les critères CIM-10, au-delà de la rupture avec l'état antérieur. L'anhédonie état comme symptôme prend *in fine* un intérêt diagnostique dès l'inclusion au côté d'autres symptômes nécessaires pour porter le diagnostic de syndrome dépressif.

1.2 Approche catégorielle

La prise en compte de l'anhédonie comme un critère diagnostique de la dépression a débuté à partir des années 1970, avec les critères de Feighner (1972), en tant que perte d'intérêt ou de motivation pour les activités sexuelles (*loss of interest or decreased sex drive*) (18). Cette description sera reprise dans les critères RDC (Research Diagnosis Criteria) en 1975, en tant que perte d'intérêt ou de plaisir (*loss of interest or pleasure*), puis dans le DSM-III en 1980. L'anhédonie occupe alors une place centrale dans la dépression

mélancoliforme en tant que critère nécessaire au diagnostic de mélancolie. Dans le DSM-III R et DSM-IV, ce symptôme fait toujours partie des éléments cliniques permettant de qualifier le sous-type mélancolique de dépression, soit en tant que perte de capacité à éprouver du plaisir, soit en tant que perte de réactivité aux stimuli agréables (9). Dans le DSM-IV puis le DSM 5, l'anhédonie est définie par la perte d'intérêt ou de plaisir dans la plupart des activités, ou dans les activités antérieurement agréables. Elle constitue alors, avec la tristesse de l'humeur, un des deux symptômes nécessaires pour porter le diagnostic d'épisode dépressif caractérisé (Organisation mondiale de la santé, 2008). Il est nécessaire de préciser que l'anhédonie peut ainsi se manifester avec ou sans tristesse de l'humeur (19), et inversement, un sujet souffrant de tristesse de l'humeur peut maintenir l'éprouvé subjectif du plaisir (20). L'anhédonie est également l'un des trois symptômes typiques de la dépression selon la classification internationale des maladies, la CIM-10 (Organisation mondiale de la santé, 1992), sous la notion de « perte d'intérêt et sentiments dits agréables », au même titre que la tristesse de l'humeur et la réduction de l'énergie. Deux symptômes sur trois sont au minimum nécessaires pour porter le diagnostic d'épisode dépressif caractérisé.

Cette définition, plus large, inclut les notions de plaisir et d'intérêt. Ainsi, elle englobe des aspects distincts - plaisir et intérêt - révélant une hétérogénéité au niveau du symptôme et sa définition. Cette division en deux aspects rend nécessaire de spécifier les fonctions hédoniques, et les substrats neurobiologiques sous-jacents (7), afin de mieux comprendre l'anhédonie dans la dépression et développer des traitements plus ciblés (15) (21). Au-delà de l'approche catégorielle, la multiplicité des connaissances neurobiologiques récentes a permis d'aborder diverses conceptualisations de l'anhédonie ; s'éloignant de la définition princeps de Ribot, relativement unitaire et minimaliste (21).

1.3 Approche conceptuelle

La définition clinique de l'anhédonie demeure stable depuis de nombreuses années, ainsi que sa place dans les critères diagnostiques. Néanmoins les progrès récents des neurosciences ont permis une meilleure compréhension des processus liés aux circuits du plaisir et de la récompense (9). Le concept de plaisir intègre ainsi non seulement l'éprouvé subjectif de plaisir, mais aussi des composants distincts en lien avec le processus de la récompense. L'importance des autres aspects du processus de la récompense a un impact dans la symptomatologie de l'anhédonie et les différentes descriptions retrouvées dans la littérature.

L'hétérogénéité du niveau de définition du symptôme anhédonie constitue une réelle problématique diagnostique et thérapeutique (21) même si l'évolution conceptuelle de l'anhédonie au cours du temps depuis Klein jusqu'à nos jours comporte des définitions gagnant en précision, au-delà du simple plaisir perçu.

1.3.1 L'approche de Klein et la distinction liking/ wanting

Klein a pu remarquer chez des patients souffrant de dépression avec anhédonie, que ces derniers semblaient parvenir à expérimenter l'éprouvé subjectif du plaisir à partir de récompenses facilement disponibles, mais exprimaient une plainte à ne sentir aucune envie de les obtenir (22). L'idée que les aspects motivationnels jouent un rôle important dans l'anhédonie au même titre que l'impact hédonique en soi, a été proposé ensuite dans les années 80 et 90 (23,24).

Il a été distingué deux aspects :

- Le liking : l'impact hédonique consenti
- Le wanting : la motivation incitative

Ces deux aspects ont été dissociés physiologiquement et neurobiologiquement par la suite (25–27).

1.3.2 Les anhédonies de consommation et de motivation

La notion d'anhédonie comprend à partir des années 2000 des aspects plus larges dont les mécanismes neurobiologiques seraient mal connus, en lien avec le système de récompense. Tout d'abord, la notion de récompense fait appel à des composantes distinctes. La composante affective ou consommatoire correspond à l'expérience hédonique ressentie lors de la consommation de la récompense. La composante motivationnelle fait place à la motivation déclenchée par la perception ou la représentation de la récompense, à travers un stimulus par exemple. D'un point de vue cognitif, la récompense peut être décrite, selon Pavlov, comme un objet produisant un changement comportemental assimilé à de l'apprentissage. Précisons que les récompenses peuvent être distinctes en deux sous types : les récompenses primaires, et les récompenses secondaires. Les récompenses primaires sont associées à des comportements indispensables à la survie de l'individu (nourriture, boisson, sexe…). Les récompenses secondaires, à l'inverse, sont celles non directement utiles à la survie (récompense monétaire par exemple).

Pour mieux identifier les mécanismes neurobiologiques sous-jacents, Treadway et al (21) se proposent de distinguer deux sous-dimensions de l'anhédonie, l'anhédonie consommatoire et l'anhédonie motivationnelle :

- L’anhédonie consommatoire :

Elle renvoie au déficit de réponse hédonique aux stimuli associés à la récompense. Cette définition est le corrélat du terme « liking » proposé dans la littérature pré clinique (23,25). Dans la dépression, l’anhédonie de consommation peut être retrouvée dans les études de laboratoires par une perception et une évaluation moins agréable des stimuli à valence positive (21). D’autres études ont par ailleurs montré une réponse émotionnelle émoussée en réponse aux stimuli agréables (28,29) chez des patients souffrant de dépression. Certaines études s’avèrent néanmoins contradictoires, notamment le *test au goût sucré* dans lequel les individus souffrant de dépression ne montrent pas de différence significative avec les sujets témoins dans l’impact hédonique rapporté (30,31). Toutefois, des différences inter individuelles importantes dans la sensibilité au goût indépendamment de l’état psychique rendent ces mesures moins sensibles (32). Ainsi, bien que la littérature suggère des réductions du ressenti hédonique, la généralisation de ces déficits reste incertaine. Dans une métanalyse de Bylsma (33) regroupant des études mesurant les réponses physiologiques et subjectives affectives, il est retrouvé que la dépression est associée à une réactivité émoussée aux stimuli à valence positive mais aussi ceux à valence négative. Autrement dit, ces résultats suggèrent que le déclin de réponses hédoniques chez les patients souffrant de dépression soit expliqué par un émoussement affectif généralisé plutôt qu’à un déficit spécifique dans l’expérience subjective du plaisir.

- L’anhédonie motivationnelle :

Elle définit la baisse d’anticipation et de motivation à poursuivre les récompenses. Elle est le corrélat du terme « wanting » proposé dans la littérature pré-clinique (23,25). Dans les années 2000, Henrique and Davidson ont pu remarquer chez des sujets atteints de dépression une réactivité diminuée à la récompense. En 2006, dans le cadre du projet MIDAS pour l’amélioration de la qualité de l’évaluation diagnostique, une étude chez 1523 sujets a pu comparer les aspects psychométriques des critères du DSM actuels avec des critères empiriques incluant le désespoir ou la perte des envies (34). Ce dernier critère, nommé « diminished drive » équivaut à l’anhédonie de motivation, n’est pas présenté de façon distincte dans le DSM mais inclus dans la notion de « perte de plaisir ou d‘intérêt » évaluée par le Structural Clinical Interview for DSM Axis-I Disorders (SCID). L’étude a démontré que le critère perte des envies, impactée par la motivation, présentait une valeur prédictive très élevée pour le diagnostic de dépression, en seconde position derrière l’humeur triste, et significativement plus élevé que l’anhédonie telle qu’évaluée par le SCID (35). En d’autres termes, le diagnostic clinique actuel de l’anhédonie dans la dépression s’avère peu adapté, ne permettant pas une distinction entre les déficits de motivation et les

réductions de plaisir expérimenté. L'anhédonie présenterait en fait, des sous-dimensions dont les mécanismes neurobiologiques seraient distincts. Il s'avère nécessaire d'adopter un modèle intégratif, au sein duquel les définitions du symptôme anhédonie soient fondées sur des hypothèses neurobiologiques.

Treadway évoque en complément les effets de l'anhédonie sur la prise de décision dans l'obtention de la récompense (21). Ainsi, il se propose également de caractériser l'anhédonie à travers l'incapacité dans les prises de décisions basées sur l'acquisition de récompense. En conséquence, le terme d'*anhédonie décisionnelle* est spécifié. Il renvoie également à l'altération de la capacité à équilibrer les coûts et les bénéfices de multiples choix. Ce terme inclut chez les sujets anhédoniques une surestimation des coûts futurs, une sous-estimation des bénéfices ou un défaut d'intégration de la balance coût/bénéfice (21,36). Aussi, il est repéré une tendance chez des patients souffrant de dépression à retenir l'information à valence négative ou à présenter une hypersensibilité à la punition (37,38). D'autre part, ces individus montrent une diminution de l'intégration des stimuli fréquemment associés à la récompense. Cet ensemble contribue à la diminution importante de la saillance des stimuli à valence positive présents dans l'environnement des sujets souffrant de dépression. Dans deux autres articles, Treadway utilise une mesure translationnelle de la motivation à la récompense chez des patients souffrant de dépression et des sujets contrôles (39,40). Ce modèle, nommé « prise de décision basée sur l'effort » dans la dépression, est basé sur le principe d'un modèle animal antérieur (41), et s'appuie sur une tâche objective de prise de décision basée sur le rapport coût bénéfice. Le déficit dans le « wanting » est opérationnalisé comme une volonté réduite à choisir le rapport « Effort important/Récompense importante » au profit du rapport « Moins d'effort/Moins de récompense ». Il démontre initialement, dans un échantillon simple d'étudiants, une corrélation négative entre les scores d'anhédonie et la volonté à poursuivre l'effort pour une récompense. Il est retrouvé au sein d'une population de patients souffrant de dépression comme chez ceux en rémission, qu'ils s'avèrent moins volontaires à poursuivre leur effort pour des récompenses monétaires plus importantes par rapport aux sujets sains. Ce résultat suggère que la motivation joue un rôle crucial dans le processus de récompense chez les patients souffrant de dépression. La principale limite de l'étude est la nature même de la récompense, à savoir monétaire, assez éloignée des récompenses dites fondamentales ou primaires telles que la nourriture. Les sujets s'avèrent aussi moins en mesure d'utiliser efficacement les informations concernant la récompense pour guider leur choix comportemental et sont moins sensibles à l'information sur l'ampleur et la probabilité de la récompense lors de la prise de décision. Ceci est en accord avec d'autres études

préalablement citées, traduisant un défaut d'intégration et de représentation de la probabilité et de la valeur de la récompense au moment des choix basés sur l'effort. De plus, il a été constaté une baisse de la motivation chez les sujets souffrant de dépression à travers une procédure de « bouton-pressoir ». Dans ces études, le wanting est opérationnalisé comme la quantité de travail fournie par les patients à presser une touche dans le but de prolonger la durée de visualisation d'images agréables (42,43). Il est retrouvé une dissociation entre les mesures d'auto évaluation de l'anhédonie et la mesure comportementale motivationnelle, témoignant de la distinction entre les parts consommatoire et motivationnelle de l'anhédonie (42).

Aussi, la notion d'anticipation de la récompense a été explorée avec la démonstration d'un déficit d'émotions positives expérimentées chez les sujets souffrant de dépression par rapport à des sujets sains au cours de la phase d'anticipation de la récompense, mais il n'est pas retrouvé de différence d'anticipation pour les stimuli négatifs entre les groupes. (44).

Ainsi, l'anhédonie s'avère être un processus complexe au-delà du déficit de l'éprouvé subjectif du plaisir. Des déficits impliquant les différentes phases du circuit de la récompense permettraient de définir des sous types d'anhédonie : défaut à anticiper la valeur de la récompense, à évaluer le rapport cout/bénéfice, à déterminer l'effort requis, à prendre la décision selon l'intégration de ces éléments, puis à devenir motivé pour l'obtention de la récompense (45). Toutefois, certains auteurs émettent des limites à ce modèle. Der Avakian *et al* (7) distinguent l'anhédonie des autres phases de la récompense et s'avèrent favorables à la préservation de la définition clinique centrée sur l'expérience hédonique, proche de l'approche de Ribot. Toutefois, ils précisent l'importance de prendre en compte chacune des phases du circuit de la récompense, afin de bien les évaluer distinctement pour mieux cibler les traitements.

Au total, plusieurs revues offrent des informations avec des divergences conceptuelles concernant l'anhédonie. Entre une préservation de la définition originelle fondée sur l'éprouvé subjectif du plaisir (7), et les déficits de motivation et de consommation (21) jusqu'à employer le terme d'anhédonie décisionnelle, il semble en effet pertinent de définir des sous types d'anhédonie afin de mieux préciser la symptomatologie des patients souffrant de dépression. De plus, Treadway *et al* tendent à avancer l'idée que l'anhédonie dite motivationnelle renvoie à un phénomène trait alors que l'anhédonie de consommation représente un phénomène d'état. Ils proposent ainsi de moduler les questionnaires comme la SCID pour clairement dissocier les approches motivationnelles et consommatoires de l'anhédonie. Thomsen et al mettent également en avant le contraste entre :

- le collapsus « wanting - liking » dans le DSM 5 à travers l'anhédonie présentée comme la perte d'intérêt et de plaisir,

- et la distinction entre les deux, faite par une littérature étendue, aussi bien sur le plan neurobiologique que dans les descriptions cliniques comportementales.

Selon Treadway, les définitions cliniques actuelles semblent trop imprécises et nécessitent une caractérisation plus approfondie. L'anhédonie s'avère être un construit « multidimensionnel » requérant une caractérisation plus minutieuse que celle proposée dans le DSM. Il propose ainsi de diviser les symptômes cliniques de l'anhédonie en anhédonies de consommation et de motivation complétées par l'anhédonie se focalisant sur la prise de décision (anhédonie décisionnelle).

1.3.3 Les dimensions liking, wanting et learning

Dans la lignée des études de Treadway et Zald (21) qui proposent de distinguer les types motivationnel et consommatoire de l'anhédonie, Thomsen (6) suggère que la récompense est caractérisée par les sous dimensions du wanting, liking et learning, comme initialement souligné par Berridge et Robinson (25,46). Basé sur leur modèle, Thomsen se propose de conceptualiser l'anhédonie comme des défauts potentiels dans le wanting, le liking et le learning plutôt qu'exclusivement dans l'expérience subjective du plaisir. Cela peut mener à différentes expressions ou sous-types d'anhédonie en fonction des parties du circuit du plaisir affectées. Dès les années 80, Berridge et Robinson, dans le cadre de recherche sur le plaisir, stipulent de diviser la notion de récompense en sous composants : le wanting, le liking et le learning.

- Le wanting : il renvoie à la phase appétitive du cycle du plaisir, à l'anticipation d'une récompense, à la valence incitative, et la motivation. Thomsen peut faire le lien avec la quantité de travail qu'un sujet peut faire avec volonté pour obtenir une récompense.

- Le liking : il renvoie à la phase consommatoire du cycle du plaisir, ou l'impact hédonique, le plaisir actuel ressenti.

- Le learning : il renvoie à la phase de satiété du cycle du plaisir. Il comprend les associations, les représentations et prédictions à propos des futures récompenses en se basant sur l'expérience passée. Thomsen insiste sur le fait que le déficit dans le learning à la récompense n'est pas nécessairement liés à des déficits dans la capacité à apprendre de l'impact hédonique d'une récompense (liking), mais aussi lié à une sensibilité réduite ou modifiée aux propriétés récompensantes du stimulus en l'absence de liking. (6,47). Un défaut du learning est décrit dès les années 90 chez des sujets souffrant de dépression. Une absence de biais positifs dans les tâches attentionnelles vis-à-vis de la récompense

est retrouvée dans différents échantillons de population (48). En effet, ces sujets s'avèrent inaptes à développer au cours du temps une réponse préférentielle et dirigée vers le stimulus agréable ou positif. Plusieurs auteurs ont investigué des déficits dans la capacité ou la propension à développer un biais de réponse vers le stimulus le plus fréquemment associé à la récompense, en utilisant des modèles de tâche de récompense probabiliste (49–52). Pizzagalli *et al* (50) démontrent à travers ce modèle, que des patients souffrant de dépression, non traités, présentent des difficultés à moduler leur comportement en fonction de l'historique des renforcements positifs. En effet, il est retrouvé une diminution au cours du temps à développer un biais de réponse vers le stimulus fréquemment associé à une récompense chez les sujets présentant des scores élevés de dépression. De plus il est retrouvé une réactivité diminuée à la récompense chez les sujets souffrant de dépression par rapport aux sujets sains (51,52), chez les sujets en rémission par rapport aux sujets sains (49) et chez les sujets souffrant de dépression présentant les plus hauts scores d'anhédonie (52). Il est ainsi repéré à travers ce défaut d'intégration du renforcement positif dans le temps, une corrélation entre hyporéactivité à la récompense et les scores d'anhédonie auto évalués (50,53). Ces résultats sont étendus en démontrant que le learning est réduit chez les patients dépressifs ayant les scores les plus élevés d'anhédonie retrouvés par auto questionnaires. Pizzagalli démontre ainsi que les sujets dépressifs, anhédoniques, sont caractérisés par une réactivité émoussée à la récompense, avec un engagement plus faible pour les activités de plaisir et une plus faible motivation à poursuivre des récompenses futures. Ces éléments sont cohérents avec les études sur la dépression retrouvant une réactivité réduite aux stimuli agréables (28), une réactivité émoussée à la récompense et un biais attentionnel positif réduit (48) et apportent l'évidence que la dépression est associée à une propension diminuée à moduler le comportement en fonction de l'histoire des renforcements. Ainsi, l'anhédonie peut être associée à un émoussement de la capacité à apprendre du retour d'information, à travers la notion de feedback (54,55).Thomsen *et al* démontrent au total qu'un déséquilibre dans l'un ou plusieurs composants du wanting, liking ou learning peut mener à un dysfonctionnement du système du plaisir (6). Ainsi la notion d'anhédonie résulterait d'un déséquilibre temporaire dans la balance de ce système, avec des déficits potentiels dans une ou plusieurs des différentes dimensions, menant à différentes expressions ou sous-types d'anhédonie. Ce modèle montre que l'anhédonie peut émerger d'altérations d'une ou plusieurs dimensions du wanting-liking-learning, sous tendus par les réseaux neuronaux différents, et liés aux phases appétitive, consommatoire et de satiété du cycle du plaisir (56). D'autres études se sont basées sur les dimensions du processus de récompense en lien avec ces phases du

cycle du plaisir (25,26). En fonction des dimensions les plus affectées, et de la nature du déficit, nous pouvons distinguer les sous types distincts d'anhédonie qui sont associés à des déséquilibres du système du plaisir. Le terme « plaisir » sous-entend ici l'ensemble des phases du processus de récompense, et n'est pas restreint à l'impact hédonique de la récompense. Par exemple, Ho et Sommers (19) relatent que les sujets souffrant de dépression présentent plus fréquemment des déficits d'anticipation et de motivation au plaisir avec une conservation d'un plaisir consommatoire lors de participation à des activités agréables (57,58).

L'articulation entre les déficits propres au circuit de la récompense est également une notion importante à prendre en compte. Par exemple, Sherdell *et al* proposent l'anhédonie de motivation comme résultante possible d'un déficit sévère d'anticipation de la récompense associée au stimulus (59). Il a été observé que des sujets souffrant de dépression présentaient des déficits d'anticipation et de motivation à visionner une seconde fois des images jugées pourtant agréables la première fois sans effort consenti. Par ailleurs, le plaisir de consommation était identique entre les deux groupes lors de la première exposition aux images. Ainsi, dans le groupe de sujets souffrant de dépression, les faibles niveaux d'anticipation étaient associés à une motivation réduite à fournir l'effort de re visionnage des images. Inversement, chez les sujets du groupe contrôle le « liking » était prédictif de la motivation fournie lors du re visionnage. L'anticipation est alors décrite comme facteur limitant l'expérience de la récompense. Une autre explication envisagée serait une incapacité à transférer la perspective de la récompense en motivation. Ces données sont en accord avec les études de Pizzagalli (17) rapportant le fait que les sujets souffrant de dépression ont une incapacité partielle à détecter la récompense et à incorporer l'expérience de celle-ci, définies par les notions de learning et de feedback. Autrement dit, les sujets fournissent un moindre effort, par déficit de motivation, en vue d'accéder à un stimulus du fait d'une anticipation faible de son caractère agréable. La conséquence serait que les sujets tendent à réduire leur motivation pour des activités, y compris agréables (50), intégrant le déficit d'anticipation comme une distorsion cognitive (19).

En conséquence, Thomsen stipule qu'il est important de préciser les déficits de chaque dimension liée à la récompense. L'anhédonie, selon les apports de Thomsen relatés ci-dessus, peut ainsi être définie de la manière suivante : *le manque de capacité à expérimenter, poursuivre et/ou apprendre du plaisir, qui est souvent mais pas toujours accessible à la volonté consciente (6,47).* De façon plus générale, il est admis qu'il existe une hétérogénéité inter individuelle dans l'expression du symptôme, et même une hétérogénéité chez le même individu au cours du temps (60). Nous l'avons vu, certaines

dimensions citées dans la définition de Thomsen peuvent être intactes et d'autres affectées. Ainsi, les résultats de différents travaux suggèrent que les déficits du processus de récompense entrainent un impact hédonique potentiellement réduit, et que la capacité à poursuivre (wanting) et apprendre (learning) de la récompense est également compromise chez les patients souffrant de dépression (6,21,61). Thomsen stipule que le liking est souvent intact dans la dépression, mais que le wanting et le learning s'avèrent aisément compromis. Ces deux derniers aspects sont d'ailleurs ciblés à travers le modèle de tâche probabiliste à la récompense développé par Pizzagalli et cité antérieurement (51). Les études de Thomsen sont dans la lignée des propos de Ho et Sommers qui mentionnent l'importance de distinguer l'expérience du plaisir à travers plusieurs phases : *anticipées, expérimentées et souvenues* (19,62). Ainsi émane une *composante temporelle* de l'anhédonie à travers les phases pré-citées nécessitant d'intégrer les différents composants du plaisir.

D'autre part, Thomsen, à travers sa conceptualisation de l'anhédonie axée sur les déficits du liking mais aussi du wanting et/ou learning, laisse entrevoir la nécessité de mesures comportementales dans la prise en charge de l'évaluation de la dimension anhédonique, en association avec l'évaluation de l'éprouvé subjectif du plaisir (47).

1.3.4 L'anhédonie et ses divergences : entre conception conservatrice et nouvelles avancées

Plusieurs auteurs émettent un lien fort entre les déficits du circuit de la récompense et la dimension anhédonique. Une minorité, dont Der Avakian *et al* (7), émet un parallèle entre les deux tout en maintenant une distinction, amenant à une préservation originelle de la définition en tant qu'éprouvé subjectif du plaisir (6). Selon Der Avakian *et al*, seule l'anhédonie de consommation doit être classifiée dans le terme anhédonie. De façon commune, il est mis en avant une avancée dans le champ des neurosciences afin de comprendre les déficits liés au système de la récompense. La dépression est marquée par des déficits variés et non systématiques des dimensions du processus de la récompense :

- L'anticipation et la prédiction des récompenses attendues (évaluation)
- L'association coûts et valeurs relatives en lien avec la récompense
- La détermination d'effort requis, et l'intégration de cette information
- La prise de décision appropriée en fonction des expériences passées
- La motivation à obtenir la récompense
- L'éprouvé subjectif du plaisir

Ces diverses dimensions sont potentiellement altérées dans la dépression selon la majorité des auteurs, avec des aires neuroanatomiques spécifiques sous-tendant les différents aspects du processus de récompense (7,21). Ils sont médiés par des circuits neuronaux spécifiques, offrant selon Der Avakian *et al* des possibilités de traitements ciblés. Ce dernier se distingue de la majorité des auteurs en stipulant que les déficits dans les processus du circuit de la récompense ne doivent pas être labélisés sous la notion d'anhédonie. Notamment les processus motivationnels et décisionnels, impliqués dans l'anhédonie selon Treadway, ne le sont pas selon Der Avakian. Les déficits des dimensions motivationnelles et décisionnelles pourraient mener à des comportements interprétés à tort comme la perte (6,63) d'intérêt ou de plaisir selon ce dernier. Ainsi, l'auteur tend à restreindre le terme anhédonie à la description unique des déficits au plaisir perçu, plutôt que d'intégrer les termes additionnels décrivant les déficits d'autres processus lié à la récompense.

A l'inverse, la nécessité de prendre en compte l'anhédonie au sein de l'ensemble des aspects du processus de la récompense est récemment mis en avant par des auteurs comme Thomsen et Rizvi (6,63,64). Ainsi, Rizvi *et al* affirment que les avancées neurobiologiques révèlent une reconceptualisation de l'anhédonie intégrant les différents aspects de la fonction hédonique incluant :

- Le désir, l'intérêt
- L'anticipation, décrite comme l'état de préparation à la récompense. Elle renvoie à la phase appétitive du cycle du plaisir et se réfère à l'aspect gratifiant de l'attente d'une récompense
- La motivation, décrite comme l'énergie initiale dépensée pour atteindre la récompense
- L'effort, décrit comme l'énergie maintenue dépensée pour atteindre la récompense
- La réponse hédonique, décrite comme l'éprouvé du plaisir
- Le feedback, décrit comme l'intégration de la valeur de la récompense à la suite d'une expérience de confrontation à celle-ci.

Le déficit d'une dimension citée ci-dessus pourrait ainsi participer à l'expression de l'anhédonie. Le concept d'anhédonie a beaucoup évolué au XXI ème siècle par les divergences des fondements théoriques. Le développement de la notion d'endophénotype a permis de dépasser certaines limites. L'endophénotype se caractérise par des traits cliniques associés à l'expression de facteurs de vulnérabilité génétique et remplit plusieurs critères : spécificité, héritabilité, indépendance d'état (stabilité dans le temps indépendamment de la maladie), et association familiale (proches présentant l'endophénotype sans exprimer la maladie)(65,66). Il occupe une position intermédiaire entre génotype et phénotype a sein de trouble génétiquement complexe, comme la

dépression. Dès 1975, Meehl considère l'anhédonie comme un possible marqueur-trait liée à une vulnérabilité de dépression(14). Puis, Loas *et al* font émerger la notion d'anhédonie trait dans les années 90, intégrant l'anhédonie dans un modèle de vulnérabilité (13). Le principe renvoie au fait que les patients souffrant de troubles psychiatriques, comme la dépression, peuvent différer d'individus sains, plus quantitativement que qualitativement (15), et que les troubles peuvent d'autant plus s'expliquer par l'impact environnemental sur une vulnérabilité génétique. Il est mis en avant par plusieurs auteurs la notion de continuum du ton hédonique plutôt qu'une dichotomie absence/présence de plaisir (19), y compris chez des individus sains ayant des degrés variés du ton hédonique sans exprimer de trouble dépressif. Finalement, Ho et Sommers montrent que l'anhédonie devient symptôme pathologique dès lors qu'il altère le fonctionnement de vie au quotidien car impacté par sa durée, sa sévérité, même si le point de basculement à travers la notion de continuum reste difficile à définir. L'anhédonie est alors conceptualisée comme un *symptôme gradué* ; ainsi les individus au regard de leur santé mentale influencé par l'environnement, manifestent des degrés variés de tonalité hédonique. Ces sujets présentent, avant décompensation, un phénotype intermédiaire. Dans les années 2000, Hasler et al (16), Goldstein et al (66) et Pizzagalli et al (17), mettent ainsi récemment en avant la notion d'endophénotype pour caractériser l'anhédonie dans la dépression. Le stress environnemental, selon Pizzagalli, jouerait également un rôle crucial. Ce dernier est reconnu depuis longtemps comme un élément clé dans le développement, l'expression et l'exacerbation de la dépression. Concernant l'anhédonie, Pizzagalli *et al* (17) ont récemment présenté un modèle intégratif et heuristique postulant que l'anhédonie serait issue d'interactions dysfonctionnelles entre stress et systèmes cérébraux de la récompense à travers un modèle d'endophénotype de dépression. Ils proposent l'idée que le stress induit un comportement anhédonique en perturbant l'incitation motivationnelle et l'apprentissage par renforcement (67), et en abaissant l'expérience du plaisir (68). Il est remarqué que le stress, est plus important chez les individus présentant des taux élevés d'anhédonie (53) en générant des réductions de la réactivité à la récompense. Par ailleurs, certaines études ont montré que les individus présentant des symptômes d'anhédonie les plus intenses, percevaient un stress plus intense par rapport aux sujets contrôles lors d'exposition similaire à des facteurs de stress (69). Pizzagalli *et al (70)*, tendent ainsi à montrer que le stress chronique, et l'accumulation de facteurs de stress, accroit le risque de développer une dépression en réduisant la capacité hédonique, l'incitation motivationnelle, l'apprentissage par renforcement. Récemment, Bryant *et al* ont également stipulé l'existence d'une relation étroite entre anhédonie, anxiété et développement du syndrome dépressif. Selon cet auteur, l'anxiété

pourrait engendrer une perte de plaisir dans les expériences antérieurement agréables, puis aggravé la tristesse de l'humeur (71). La réciproque serait également valable, à savoir qu'un sujet développerait de l'anxiété en conséquence d'une perte d'intérêt pour des expériences précédemment agréables, puis majorerait sa tristesse.

L'anhédonie n'est donc pas un construit unitaire restreint à l'éprouvé subjectif du plaisir tel que décrit par Ribot, mais peut se référer aux multiples aspects du processus de récompense et être impactée également par l'environnement ; faisant de cette entité un concept complexe et équivoque nécessitant un éclaircissement afin d'éviter un mésusage du terme en pratique clinique (19). Certains auteurs sont favorables à la réduction du terme à travers l'incapacité à expérimenter le plaisir (7), mais la plupart d'entre eux stipulent que l'anhédonie doit inclure les déficits propres au champ du circuit de la récompense (6,21). L'hétérogénéité du niveau de définition du symptôme anhédonie constitue une réelle problématique pouvant porter à confusion (21), notamment si la notion se restreint aux critères du DSM-5 pour la décrire. Une solution possible serait d'attribuer des qualificatifs au terme anhédonie : consommatoire, motivationnelle, anticipatoire, décisionnelle (19). Ainsi, l'anhédonie dans la dépression peut se caractériser par des taux normaux de réponses hédoniques (plaisir consommatoire), mais présenter des altérations dans la motivation, la capacité à moduler son comportement en fonction de la récompense, la prise de décision, l'apprentissage par renforcement des expériences passées. Il se conçoit qu'une classification en sous type d'anhédonie permettrait sans doute une meilleure précision diagnostique, et probablement thérapeutique (6,7,19), et idéalement un évitement des mésusages du terme en pratique clinique. Actuellement, la diversité des positions des auteurs rend la définition du terme équivoque, susceptible de rendre imprécise son évaluation (72). Il s'avère donc intéressant de confronter les données actuelles sur l'anhédonie et ses diverses conceptualisations récentes avec ses méthodes d'évaluation validées. Les méthodes d'évaluation sont revues par la suite, avec comme idée de guider les choix thérapeutiques en regard.

2 - Evaluation clinique de l'anhédonie

L'anhédonie se définit comme un processus composite, dont les méthodes d'évaluation sont présentées et confrontées ci-dessous. Nous tenterons de comparer les méthodes actuellement utilisées en pratique clinique quotidienne et la re-conceptualisation présentée ci-dessus, visant une amélioration de l'évaluation diagnostique en vue d'un traitement plus spécifique. La description des multiples dimensions de l'anhédonie développées ci-dessus au cours des dernières années, justifient une résurgence d'intérêt quant à son évaluation et les outils développés à cette fin (63).

L'observation factuelle d'un sujet est insuffisante pour l'évaluation de l'anhédonie. L'expression émotionnelle d'un sujet face à un stimulus ou activité jugé agréable n'est pas corrélée à l'évaluation de la tonalité hédonique par un observateur externe (47). L'appréciation d'une activité par un sujet n'est pas systématiquement associée à des signes manifestes de plaisir, et l'expression émotionnelle limitée d'un sujet peut être un phénomène indépendant de l'anhédonie. De plus, le stimulus ou l'activité explorée peuvent susciter une faible réponse émotionnelle de tonalité agréable à l'état basal contrairement à la plupart des sujets, indépendamment de tout symptomatologie dépressive (19).

Les outils psychométriques d'auto-évaluation et d'hétéro-évaluation de l'anhédonie retrouvés dans la littérature sont présentés ci-après. Nous verrons successivement la place de l'anhédonie dans les échelles d'évaluation de la dépression, puis les méthodes psychométriques spécifiques à l'exploration de l'anhédonie et enfin les tâches comportementales évaluant la dimension anhédonie.

2.1 Place de l'anhédonie dans les échelles d'évaluation de la dépression

2.1.1 Place dans l'échelle de Hamilton

La *Hamilton Depression Scale* est une échelle d'hétéro-évaluation constituée de 17 items, initialement parue en 1960, pouvant être utilisée en pratique clinique pour évaluer la dépression (73). Seul l'item 7 permet une évaluation aspécifique de l'anhédonie, il est intitulé « travail et intérêt » (9). Son attrait pour les activités professionnelles et de loisirs en font une approche indirecte. Il détermine le niveau d'intérêt pour l'activité professionnelle d'un sujet, ainsi que pour ses activités de détente. Une cotation sur une échelle de Likert de 0 à 4 points est réalisée de sorte qu'un score élevé est corrélé avec une perte d'intérêt maximale.

2.1.2 Place dans l'échelle Montgomery et Asberg (MADRS)

Cette échelle créée en 1979 permet l'hétéro-évaluation de la sévérité de la dépression à travers 10 éléments. Seul l'item 8 intitulé « incapacité à ressentir » permet une approche de l'anhédonie (9). Cet item « correspond à l'expérience subjective d'une réduction d'intérêt pour le monde environnant, ou les activités qui donnent normalement du plaisir ». Il détermine si « la capacité à réagir avec une émotion appropriée aux circonstances ou aux gens est réduite ». Une cotation sur une échelle de Likert de 0 à 6 points est réalisée de sorte qu'un score élevé est corrélé avec une perte d'intérêt maximale.

2.1.3 Place dans la Beck Depression Inventory (BDI)

Il s'agit d'une échelle d'auto évaluation de la dépression datant des années 90. Plusieurs items évaluent l'anhédonie dans cette échelle sur les 21 qu'elle contient (74). Une sous échelle anhédonique est créée en sommant les scores associés aux réponses à ces items. Ces derniers comportent la perte de plaisir (item 4), la perte d'intérêt (item12) la perte d'intérêt dans les activités sexuelles (item 21). La cotation se base sur une échelle de Likert de 0 à 3 pour chaque item. Un score élevé est corrélé avec une dimension anhédonique élevée.

Ces trois instruments de mesures de la sévérité de la dépression évaluent l'anhédonie avec un faible nombre d'items (21). Ces outils visent à caractériser la dépression en évaluant ses différentes dimensions. Le peu d'items utilisés est suffisant pour répondre à l'objectif d'évaluation du trouble dépressif au prix d'une limite en précision dans l'évaluation de l'anhédonie. Il existe ainsi d'autres outils de mesures, spécifiques à l'anhédonie, présentés en suivant.

2.2 Outils de mesures spécifiques de l'anhédonie

2.2.1 Outils de psychométries

Rizvi *et al* se proposent de distinguer les outils de première génération des outils de seconde génération développés plus récemment (63). Idéalement, une échelle quantifiant l'anhédonie dans le contexte de dépression doit pouvoir mesurer les différents aspects de l'anhédonie développés dans la partie 1.3. Elle est conçue pour évaluer la capacité hédonique du sujet dans différentes circonstances de la vie quotidienne (9), détecter les différences de trait versus état, et tenir compte des biais culturels et des préférences inter individuelles (63).

2.2.1.1 Outils de première génération

L'anhédonie est traditionnellement mesurée par auto évaluation, trois outils sont principalement décrits et validés dans la littérature (63,72). Le contenu, le format et les caractéristiques psychométriques, ainsi que leurs forces et limites sont abordées ci-après. L'appréciation qualitative des outils reposera entre autres sur des indices statistiques dont les définitions sont les suivantes :

- La consistance interne indique à quel point les items d'un outil mesurent la même dimension. Elle repose sur l'indice de Cronbach qui permet d'évaluer l'homogénéité d'un instrument d'évaluation. Sa valeur varie entre 0 et 1. Le degré d'homogénéité est d'autant plus élevé que sa valeur est proche de 1. Il est généralement considéré que l'homogénéité est satisfaisante lorsque la valeur est au moins égale à 0.80.
- La validité convergente : elle détermine jusqu'à quel point les mesures d'un même concept par des méthodes différentes sont convergentes.
- La validité divergente : elle vérifie l'envers de la validité convergente. Il s'agit de déterminer si seul le construit évalué est mesuré par le test. Il s'agit de savoir si le test fait bien la différence entre le construit mesuré et n'importe quel autre ;
- La fidélité test-retest indique le degré de répétabilité dans le temps des scores. Cette estimation reflète également la stabilité des caractéristiques évaluées par l'outil.

2.2.1.1.1 Echelle de Chapman : Chapman Physical Anhedonia Scale (CPAS)

Présentation : la CPAS a été développée par Chapman et al en 1976, il s'agit de la première échelle d'auto évaluation de l'anhédonie formulée et constitue ainsi la plus empirique des échelles utilisées. Elle est également encore très utilisée au XXIeme siècle. Elle est constituée de 61 items demandant aux participants de répondre par vrai ou faux à des questions centrées sur leurs sentiments habituels générés par des activités ou stimuli classiquement agréables. Selon la question posée, la réponse vrai ou faux attribue ou non des points. Un score élevé reflète une faible capacité à ressentir le plaisir sans qu'il existe toutefois de valeur discriminante entre témoins et patients cliniquement déprimés. Elle mesure et investigue plusieurs domaines de l'expérience du plaisir incluant l'intérêt dans les activités et occupations, les expériences sensorielles, les interactions sociales et les plaisirs primaires (alimentation, boisson) (75).

Forces : elle permet une mesure de divers aspects de l'anhédonie, incluant motivation, effort et plaisir de consommation ; elle n'est ainsi pas restreinte à une dimension unique de l'anhédonie (75). Elle permet une mesure de l'anhédonie au long cours, incitant le sujet à

décrire son état basal lors de sa vie adulte, permettant de percevoir les traits de personnalité du sujet (63).

Limites : l'échelle présente des limites concernant sa validité de construction ; il est également parfois retrouvé une absence de corrélation entre le score de cette échelle et le score hédonique liée à l'exposition à des images agréables (24). L'échelle présente une faible corrélation avec la sévérité des symptômes dépressifs, mais renvoie plutôt à des traits de personnalité (63). Ainsi, cette échelle serait plus à même de mesurer l'anhédonie « en général » ou anhédonie-trait, intégrant des items reflétant l'anhédonie comme traits de personnalité plutôt que des aspects spécifiques de la fonction hédonique. Son association avec certains troubles de personnalité fait que cet outil ne permet pas de discriminer l'anhédonie dépressive de l'anhédonie trait. En ce sens, l'efficacité d'une stratégie thérapeutique sur l'anhédonie dépressive ne peut être évaluée par une mesure de l'anhédonie trait. Gaillard *et al* soulignent que l'échelle n'a pas été développée selon Chapman pour « s'intéresser à une perte passagère de l'expérience du plaisir » mais renvoie plutôt à une mesure d'un possible « déficit caractériologique à vie de la capacité à éprouver le plaisir » (9). L'échelle n'est pas centrée sur une expérience hédonique récente ; ainsi il n'est pas retrouvé d'association significative avec la capacité hédonique, et elle est indépendante de la sévérité de la dépression (75), conférant une faible validité convergente (76). En revanche elle présente des associations marquées avec les aspects non affectifs des troubles de personnalités ou psychotiques (75). Cette échelle présente ainsi une validité divergente faible. Ceci peut expliquer le fait que cette échelle ait été initialement développée pour un usage sur des populations souffrant de schizophrénie plutôt que la dépression (21) ; ainsi ces propriétés psychométriques sont reconnues dans la schizophrénie (77). D'autre part, l'échelle CPAS manque de généralisation et de champ d'applicabilité car exposée à des biais culturels importants et préférences individuelles (78), et son contenu parait inadapté et dépassé de nos jours par rapport aux populations actuelles (6). Par exemple, les items « j'ai toujours trouvé la musique d'orgue terne et peu passionnante » ou « les poètes exagèrent toujours la beauté de la nature » sont exposés à des divergences culturelles et leurs réponses peuvent être indépendantes du statut anhédonique. Ils sont aussi affectés par des différences de classe sociale, de nationalité, ou de générations. Le temps de passation est également un facteur limitant son utilisation en pratique clinique et en recherche, cette échelle étant constituée de 61 items. Enfin, certains items ne sont pas clairement liés à l'anhédonie (63), réduisant sa validité convergente.

A noter qu'en 1982, l'échelle Chapman Social Anhedonia Scale (CSAS) a été développée afin d'évaluer la composante sociale de l'anhédonie. Elle dispose d'une faiblesse de validités convergente et divergente (79).

2.2.1.1.2 Fawcett-Clark Pleasure Scale

Présentation : échelle développée par Fawcett dans les années 80 (80), elle est aussi fréquemment utilisée. Elle est constituée de 36 items, demandant aux participants d'évaluer des réactions hédoniques à des situations de plaisir hypothétiques et imaginées. L'évaluation se fait selon l'état actuel des participants (75) ; et les réponses de chaque item sont cotées sur une échelle de Likert ayant une amplitude de 5 points. Un score total est obtenu en sommant les points issus des réponses données à chaque item. Un score élevé est indicatif d'une meilleure capacité à ressentir le plaisir, sans qu'il existe toutefois de valeur discriminante entre témoins et patients cliniquement déprimés.
Les domaines explorés par l'échelle sont divers et incluent entre autres les activités sociales, les expériences sensorielles, et le sentiment de maîtrise de tâches difficiles (75). Elle se concentre exclusivement sur le plaisir consommatoire.

Forces : la FCPS est adaptée au contexte de la dépression. En effet, ses items sont concentrés sur l'anhédonie-état à l'instant présent, et non l'anhédonie-trait, propres à l'épisode dépressif en cours (63). De plus, elle est plus adaptée pour évaluer l'efficacité d'un traitement ayant démontré sa capacité à mesurer des changements aigus dans l'anhédonie (81,82). Ses validités convergente et divergente sont bonnes selon Leventhal *et al* (75), elle est ainsi modérément corrélée avec la sévérité de la dépression mais non corrélée avec les mesures de l'anxiété. Elle a démontré sa capacité à discriminer les participants dépressifs et non dépressifs, les patients souffrant de dépression et de schizophrénie, et présente une corrélation avec les réponses hédoniques aux solutions sucrées (30).

Limites : peu d'études ont évalué les propriétés psychométriques de cette échelle, et nous disposons finalement de peu d'informations concernant sa validité et fiabilité (76). Sa place dans l'évaluation de l'anhédonie-état présente des données contradictoires, certaines études montrant une stabilité de son score après rémission d'un épisode dépressif chez des patients hospitalisés (83) ou chez des patients souffrant de dépression chronique présentant une réduction des symptômes dépressifs (84). Il reste difficile de conclure entre les limites de cette échelle et l'incapacité des traitements à cibler le symptôme anhédonie (63). Enfin, la FCPS est exposée à des biais culturels limitant sa généralisation, et sa composition de 36 items la rend assez chronophage par là même limitant sa faisabilité (9,63).

2.2.1.1.3 Snaith-Hamilton Pleasure Scale (SHAPS)

Présentation : l'échelle est proposée en 1995 par Snaith *et al* (78), traduite en français par Loas *et al* par la suite (85). Elle est constituée de 14 items demandant aux participants s'ils sont en accord ou non avec des états hédoniques en réponse à des situations agréables hypothétiques. La réponse est formulée sur une échelle de Likert à quatre niveaux pour chaque item (fortement pas d'accord, pas d'accord, d'accord, entièrement d'accord), permettant d'attribuer un score de de 0 ou 1. Un score total élevé, résultant de la somme des scores de chaque item, est révélateur d'une réduction significative de la capacité hédonique (75) ; de telle sorte qu'un score de 3 ou plus sur 14 semble présenter une certaine valeur discriminante entre témoins et patients cliniquement déprimés (78). L'échelle recouvre quatre domaines d'expérience hédonique : intérêt/passe-temps, interaction sociale, expérience sensorielle et alimentation/boisson. Elle est conçue pour évaluer la capacité hédonique du sujet dans différentes circonstances de la vie quotidienne (9,78). Il est demandé aux participants de répondre pour chaque item selon leur capacité à expérimenter le plaisir dans les derniers jours précédant l'évaluation.

Forces : présentée en 1995, cette échelle a été construite spécifiquement pour ne pas être affectée par la classe sociale, le genre, l'âge, les habitudes diététiques et la nationalité (78). La SHAPS dispose ainsi d'une grande applicabilité, dont le contenu semble plus pertinent et approprié (75). Les expériences mentionnées dans les items semblent être susceptibles d'être rencontrées par la plupart des individus. Franken *et al* mettent aussi en avant la concision de cette échelle -seulement 14 items- augmentant sa faisabilité dans des contextes cliniques et de recherche (86). Cette échelle a montré d'intéressantes propriétés psychométriques globales en échantillons cliniques, non cliniques et étudiants (75,78,85–88). En effet, Leventhal *et al*. montrent en 2006 une corrélation positive entre les scores obtenus avec la SHAPS et les échelles de dépression au sein d'une population étudiante (75). Franken *et al*, en 2007(86), ont pu étudier les propriétés psychométriques de cette échelle au sein d'échantillons cliniques souffrant de divers troubles psychiatriques (90 participants) et non cliniques (227 participants), dont les principaux résultats sont les suivants :

- La consistance interne de l'échelle, corrélée à la valeur du coefficient Cronbach's alpha, est élevée : 0.91 au sein d'un échantillon d'individus sains et 0.94 chez des patients hospitalisés en service de psychiatrie. L'échelle n'est pas influencée par l'âge ou le genre.
- Les validités convergente et divergente s'avèrent bonnes, avec corrélation en populations non clinique et clinique avec la Beck Depression Inventory, une échelle

d'évaluation de dépression. De plus, il est retrouvé une corrélation négative avec les échelles représentant les affects positifs et la sensibilité à la récompense ; ainsi qu'une absence de corrélation avec les mesures des affects négatifs. Enfin, les scores de la SHAPS sont significativement différents entre les échantillons de patients souffrant de dépression, de troubles psychotiques et de troubles d'usage de substance.

- La fiabilité et stabilité « test-restest » est également démontrée.

Les principales limites de cette étude résident dans le fait que les échantillons soient restreints et non limités aux troubles dépressifs. Ainsi, plus récemment, Nakonezny *et al* étendent leur champ d'investigation (88). Les propriétés psychométriques de la SHAPS sont étudiées au sein d'un échantillon plus large de 461 patients vivant aux Etats Unis suivis en ambulatoire souffrant uniquement de dépression. Les résultats retrouvés sont :

- Une consistance interne de qualité, révélée par le coefficient Cronbach's alpha à 0.91, dans la lignée des résultats antérieurs chez des sujets souffrant de dépression et de schizophrénie (85,86,89) (Franken07, Franz98, Loas97).
- Une validité convergente de qualité : il est retrouvé une corrélation négative entre les scores de la SHAPS et le score de l'échelle QLES-Q (mesurant la joie et la satisfaction dans les activités), révélant que les sujets présentant des faibles niveaux de qualité de vie et de fonctionnement détiennent des plus hauts niveaux d'anhédonie à la passation de la SHAPS. Il est retrouvé une corrélation entre les scores de la SHAPS et ceux de l'item 17 de l'échelle de dépression IDS-C30 évaluant le plaisir et la satisfaction dans les activités.
- Une validité divergente de qualité : il est retrouvé une corrélation linéaire mais modeste entre les scores de la SHAPS et les scores de plusieurs échelles de dépression, comme retrouvés dans d'autres études : MADRS (90) HRSD (89), Beck Depression Inventory (75,86). La SHAPS est un construit distinct évaluant la capacité hédonique. Il n'est pas retrouvé d'association significative avec la MADRS (78). Enfin, une absence d'influence des éléments suivant sur la SHAPS : le genre, l'âge, l'origine ethnique, l'origine démographique, l'éducation, la durée de l'épisode dépressif en cours, la durée de la maladie. Ceci est corroboré par d'autres études (86) et dans la lignée des études initiales de Snaith et al en 1995 supposant que la SHAPS était développée afin de minimiser les biais liés à la culture, l'âge et le genre dans l'évaluation de la capacité hédonique.

Une des forces de cette étude est la taille de l'échantillon ainsi que le caractère ambulatoire du suivi, permettant selon Nakonezny une meilleure généralisation des résultats. Cet auteur retrouve également en 2015 des résultats similaires, parmi une population de sujets suivis en ambulatoire souffrant de dépression résistante aux traitements (91). La consistante

interne retrouvée est de 0.82. Par ailleurs, il est retrouvé une sensitivité et spécificité de la SHAPS respectivement à 76% et 54% avec l'item plaisir/joie auto évalué de l'échelle de dépression Inventory Depression Symptomatogy. En pratique, la SHAPS s'avère être courte, donc un outil utile pour mesurer l'anhédonie dans les domaines cliniques et de recherche (9).

Limites : la SHAPS, par son champ large d'application cible peu les événements ou activités qui sont à même de susciter des réponses hédoniques habituellement intenses d'un sujet donné (92). Ainsi, selon Rivzi, la capacité à précisément cibler la nature subjective du plaisir et de l'intérêt porté par un individu donné est le plus grand défi dans le domaine de l'évaluation de l'anhédonie (72).

Au total, ces instruments de mesure ou outils de première génération basés sur des auto questionnaires présentent des propriétés psychométriques différentes mais ont comme principal point commun l'évaluation de la capacité hédonique centrée sur l'expérience subjective du plaisir (15). Actuellement, la SHAPS reste le gold standard parmi les trois échelles pour mesurer l'anhédonie dans la dépression, centrée sur l'expérience subjective du plaisir consommatoire exclusivement (63), par ses propriétés psychométriques supérieures (75,86,88). La SHAPS est une échelle présentant les propriétés psychométriques les plus intéressantes en termes de consistance interne, validités convergente et divergente parmi les outils de première génération (86). Elle est la plus à même de cibler la capacité hédonique d'un patient en milieu hospitalier ou ambulatoire ou d'un individu dit « non-patient » (86). Elle est également moins sensible aux biais culturels, démographiques, liés au genre et à l'âge ; rendant son champ d'applicabilité plus large. La FCPS est centrée sur le plaisir de consommation, s'avère chronophage, et exposé à des biais culturels. La CPAS se rapporte préférentiellement à l'anhédonie-trait, ce qui limite son utilisation dans l'évaluation de l'anhédonie dépressive. Elle est plus exposée aux biais culturels que la FCPS et la SHAPS. Ses propriétés psychométriques sont inférieures. Une étude comparative de 2006 par Leventhal *et al* montre que la SHAPS, et à moindre mesure la FCPS peuvent évaluer la capacité hédonique dans la dépression avec pertinence (75).

Certaines limites sont à apporter à ses conclusions. Notamment, la prise en compte et l'identification des antécédents d'expériences agréables. Ces échelles n'incorporent pas cette notion d'état antérieur. Elles stipulent que les activités mentionnées dans les questionnaires s'avèrent être agréables en amont du processus dépressif. Or, pour qu'un individu souffre d'anhédonie vis-à-vis d'une activité, il faut qu'il ait expérimenté le plaisir antérieurement à la réalisation de celle-ci (19) . Bien que la plupart des individus apprécient

les activités décrites dans les échelles en dehors du contexte dépressif, il n'est pas à exclure qu'une partie d'individus ne présentent aucun plaisir ni intérêt pour celles-ci (19,93). Une part de subjectivité réduit le potentiel de généralisation de ces échelles. Bien que la SHAPS y soit moins sujette, ces échelles restent exposées à des biais culturels. De plus, selon Argyropoulos *et al* (2), il est débattu de la possible influence des traits anhédoniques chez certains sujets sur l'évaluation de l'anhédonie-état par la SHAPS (76). L'influence d'une vulnérabilité sous-jacente à l'anhédonie dépressive pourrait impacter et influencer les niveaux d'évaluation de l'anhédonie état mesurée par la SHAPS. Les traits anhédoniques propres à un sujet et présents indépendamment d'un état dépressif influeraient sur les scores.

Il est à constater que peu d'échelles sont finalement utilisées en pratique clinique pour l'évaluation de l'anhédonie. Les échelles d'auto évaluations citées ci-dessus sont restreintes à des mesures d'expériences subjectives de l'impact hédonique, ou liking selon Thomsen et al (6). Elles sont principalement axées sur le plaisir consommatoire, limitant de fait la précision et restreignant l'évaluation. Le corollaire est que ces échelles portent peu d'attention quant à l'évaluation des autres déficits potentiels des aspects liés au circuit de la récompense, dont l'anticipation, le désir, la motivation, l'effort, le feedback, aussi regroupés sous le terme de wanting et learning par Thomsen (6). Or, un déficit dans l'une de ces dimensions ou composants peut impacter le ressenti du plaisir.

2.2.1.2 Outils de seconde génération

Par opposition aux outils de première génération, Rizvi explique l'importance d'évaluer la fonction hédonique à travers les déficits potentiels variés du processus de la récompense. Ces dernières années, il est constaté une résurgence dans l'affinage des échelles de l'anhédonie prenant en compte les différentes dimensions de la fonction de récompense au détriment d'un ciblage spécifique et exclusif sur le plaisir de consommation (63).

2.2.1.2.1 The Temporal Experience of Pleasure Scale (TEPS)

Echelle développée par Gard *et al* en 2006 (94), elle est une mesure d'auto évaluation comportant 18 items testée et validée au sein d'une population d'étudiant(63). Ses items sont centrés sur l'anhédonie physique.

Elle présente comme avantage de disposer de deux sous-échelles : l'une d'anticipation constituée de 10 items, et l'autre de consommation constituée de 8 items. Les sujets répondent selon une échelle de Likert de 1 (« extrêmement faux pour moi ») à 6 (extrêmement vrai pour moi ») à chaque item. Elle permet une distinction entre plaisir

anticipatoire et plaisir consommatoire. Cette conception est similaire à celle de Thomsen *et al* portant sur la distinction entre les dimensions Wanting (portant sur l'anticipation et la motivation) et Liking (portant sur la consommation). La sous-échelle wanting permet ainsi une évaluation de la réactivité à la récompense (6,47). Le contenu de ses items réduit les biais culturels (63,95).

Des limites sont à apporter. Son contenu comporte des questions imprécises, insuffisant pour cibler une réponse hédonique forte. En terme psychométrique, sa consistance interne est faible, de 0.64, en dessous du seuil recommandé de 0.80. Des études complémentaires doivent être poursuivies afin de témoigner de propriétés psychométriques, surtout dans le cadre de la dépression. La limitation des biais culturels soulève des questions pour certains items (63).

Ainsi, il s'agit d'une avancée prometteuse et novatrice. Son application en populations cliniques sera nécessaire pour déterminer son utilité dans l'identification de l'anhédonie clinique (21). L'extension à des populations cibles doit mener à d'autres investigations (96,97).

2.2.1.2.2 The Sensitivity to Reinforcement to Addictive and other Primary Rewards (STRAP-R)

Echelle développée par Goldstein *et al* en 2010 (98), elle permet aussi une évaluation distincte de la composante motivationnelle, nommée wanting et de la composante consommatoire nommée liking (6). Il est demandé aux participants d'imaginer trois domaines hédoniques : l'alimentation favorite, l'activité sexuelle et la consommation de substances. Puis il est demandé d'évaluer, par une échelle de Likert de 1 à 5, l'intensité du plaisir potentiellement ressenti et l'intensité de la motivation à acquérir la récompense. Cette échelle, assez récente, présente peu de données sur ses propriétés psychométriques (6).

Les échelles TEPS et STRAP-R permettent d'initier une méthode d'évaluation offrant une différenciation entre la motivation à la récompense ou l'anticipation (wanting) et l'impact hédonique (liking). Elles se distinguent des échelles FCPS et SHAPS, centrées essentiellement sur les réponses hédoniques à des stimuli agréables (6).

2.2.1.2.3 The Specific Loss of Interest Scale (SLIPS)

Echelle développée par Winer *et al* en 2004 (99), elle est constituée de 23 items, chacun constitué d'une cotation sur une échelle de Likert de 0 à 3 points. Elle reflète le degré de changement d'intérêt ou de plaisir ressenti pour des activités antérieurement agréables. Elle

permet une mesure des niveaux d'intérêt et d'expérience d'activités antérieurement agréables, sur une période de deux semaines écoulées. Un score élevé témoigne d'une augmentation de niveaux d'anhédonie (63).

Elle présente l'avantage d'évaluer les changements récents d'anhédonie. En terme psychométrique, elle démontre une consistance interne de 0.94, et des validités de convergence et de divergence correctes. Il est repéré une bonne corrélation avec la SHAPS chez le sujet souffrant de dépression, et une corrélation avec la sous-échelle anticipatoire de la TEPS et avec l'échelle affects positifs et négatifs (63,99). Elle témoigne d'une validité incrémentielle quant à son aptitude à évaluer les changements récents d'anhédonie, ce qui constitue son aspect princeps et novateur.

Une des limites de cette échelle est le faible nombre d'études parues à son sujet. La justification de la période de deux semaines reste peu claire également.

2.2.1.2.4 The Anticipatory and Consumatory Interpersonnal Pleasure Scale (ACIPS)

Echelle développée par Gooding et Pflum en 2014 (100), elle est constituée d'un auto questionnaire de 17 items, avec des composants anticipatoires- 7 items, et consommatoires- 10 items (63). Un faible score est indicateur d'anhédonie d'ordre social, avec par exemple un intérêt décroissant ou déficit de plaisir dans les situations et interactions interpersonnelles.

Son avantage principal est de cibler les mesures d'anhédonie centrées sur le plaisir issu d'interactions sociales, sur des versants anticipatoires et vécus. En terme psychométrique, elle dispose d'une consistance interne de 0.91. Ses scores disposent d'une corrélation positive significative avec ceux des échelles consommatoire et anticipatoire de la TEPS. Si elle présente un chevauchement avec les échelles directe (CSAS) et indirecte de l'anhédonie comme la TEPS, elle présente surtout une unicité dans sa capacité à évaluer à la fois les composantes anticipatoire et consommatoire du plaisir dans les situations sociales. De plus la fiabilité « test/restest » est bonne en population saine.

Une des limites est le faible nombre d'études parues à ce sujet. Il n'est pas retrouvé actuellement d'études centrées sur des populations cliniques, mais exclusivement communautaires.

2.2.1.2.5 The Dimensional Anhedonia Rating Scale (DARS)

Echelle constituée de 17 items, elle est destinée initialement à évaluer l'anhédonie spécifiquement dans la dépression (63,72). Elle répond au besoin d'assurer un outil capable de puiser dans les différentes facettes de la fonction hédonique dont chacune peut altérer

le plaisir consommatoire in fine. Les sujets fournissent leurs propres exemples d'expériences de récompense à travers les quatre domaines suivants : passe-temps, activités sociales, alimentation/boisson, et expériences sensorielles. Pour chaque domaine sont évalués par l'intermédiaire des questions standardisées, l'intérêt, la motivation, l'effort, et la satisfaction (plaisir de consommation) liée à la récompense. Les réponses portent sur le moment de passation uniquement. Cette échelle a été étudiée dans trois études, deux au sein d'échantillons communautaires, et une dans un échantillon de sujets souffrant de dépression comparativement à un groupe contrôle (72).

Ses avantages sont déjà d'ordre psychométriques. La consistance interne de cette échelle est de 0.92 à travers les études. De plus il est retrouvé une bonne validité convergente avec une corrélation forte des scores de la DARS avec ceux de la SHAPS que ce soit en populations cliniques et non cliniques. Il est aussi retrouvé une corrélation avec les scores de l'échelle Behavioral Activation System (BAS) évaluant la réactivité à la récompense et la motivation (72). La DARS dispose également d'une bonne validité divergente. Il est retrouvé des scores sans corrélation avec ceux du Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) évaluant la dépression (72). Elle dispose également d'une capacité de généralisation importante, avec absence d'effet lié à l'âge, le genre, l'origine ethnique. Si la SHAPS présente également une capacité généralisation intéressante (75), elle a comme inconvénient un déficit de spécificité dans le ciblage de réponse hédonique forte (63,92). La DARS présente, selon Rizvi, à la fois un champ d'application large tout en retenant cette forte spécificité ; les sujets fournissant leurs propres exemples d'expériences. En terme pratique, le champ temporel d'évaluation « à l'instant présent » permet de répéter les mesures pour pouvoir évaluer la stabilité de l'anhédonie au cours du temps (72). Chez les sujets souffrant de dépression, la DARS s'avère utile dans la prédiction du statut de résistance au traitement antidépresseur.

Les limites sont centrées sur la nécessité de recherches futures notamment concernant sa fiabilité test-retest. D'autres études devront confirmer les corrélations avec les scores d'échelles de dépression comme la MADRS ou la HRSD, dont les méthodes sont fondées sur de l'hétéro évaluation. Les études ultérieures devront porter sur des échantillons de taille plus conséquente.

Ainsi, les échelles TEPS et STRAP-R permettent d'initier une méthode d'évaluation offrant une différenciation entre la motivation à la récompense ou l'anticipation (wanting) et l'impact hédonique (liking). Elles se distinguent des échelles FCPS et SHAPS, centrées essentiellement sur les réponses hédoniques à des stimuli agréables (6). La DARS

constitue une avancée, un outil de mesure d'anhédonie affiné. Elle inclue les aspects d'intérêt, de motivation, d'effort et de plaisir consommatoire à travers des domaines de récompense. Elle fournit une utilité prédictive additionnelle à la SHAPS par sa potentielle capacité à identifier les sous types d'anhédonie dans la dépression. Il serait utile de développer ce genre d'échelles susceptibles de tenir compte des différentes dimensions du circuit de la récompense (63). Leur but serait entre autres de minimiser autant que possible le caractère subjectif de celles-ci.

2.2.2 Tâches comportementales

Les tâches comportementales ont été développées dans le but d'évaluer le plus objectivement possible les dimensions du processus de récompense. Nous allons voir successivement comment ces tâches peuvent être utilisées pour évaluer les aspects de la fonction de récompense impactant l'anhédonie. La conception plus récente de l'anhédonie inclut les composants wanting et learning, adjoints à l'éprouvé subjectif du plaisir. Nous centrerons cette partie sur l'intérêt d'évaluer ces composants wanting et learning de façon plus objective que les mesures d'auto évaluation de capacité hédonique principalement axées sur la composante « liking » (6)

2.2.2.1 Mesures comportementales du wanting :

Les premières mesures comportementales du « wanting » pour l'utilisation chez l'humain ont été développées par Aharon *et al*, avec la tâche de pression de touche : *« key-press Task » (42).* Dans cette tâche, le « wanting » est opérationnalisé comme la quantité de travail fournie (pression sur une touche) par les participants pour changer la durée relative de visualisation de visages humains, stimuli dits sociaux. Le liking est auto évalué par une note attribuée par les participants à l'attractivité du visage. Les études retrouvent une dissociation entre les mesures du liking, et les mesures comportementales du wanting. Par exemple, des mâles hétérosexuels auto-évaluant des visages de genres féminin et masculin de manière aussi attractive, fournissent plus d'effort pour conserver les visages féminins. Cette étude représente une voie possible pour étudier la capacité à travailler pour l'acquisition de récompenses sociales chez l'humain (47). L'une des faiblesses principales de l'étude est l'absence de mesures d'auto évaluation de l'anhédonie en lien avec la quantité d'effort fourni. De plus, l'étude est centrée sur une récompense attachée à un stimulus social, réduisant son champ d'application.

Une seconde voie est représentée par les *tâches de force incitative* développées par Pessiglione *el al* (101), Aarts *et al* (102). Elles constituent une voie d'évaluation du

processus motivationnel. Le wanting est quantifié par la rapidité de réponse et la quantité de force développée par le poignet par l'intermédiaire d'un « hand-grip test », en fonction de la récompense monétaire attendue. Il est retrouvé une moindre quantité de travail fourni chez les sujets souffrant de dépression. Récemment, Cléry-Melin *et al* (103) ont démontré des résultats contradictoires chez des sujets souffrant de dépression par rapport à un groupe contrôle. Leur étude montre une corrélation entre la force produite et la visualisation d'images positives mais pas de relation entre la force et l'acquisition de récompense monétaire. Si cela souligne l'importance du déficit de motivation incitative dans la dépression, cela témoigne également de la distinction du type de récompense dans la production d'effort en vue de son acquisition. Autrement dit, les sujets souffrant de dépression font plus d'efforts pour la présentation d'images émotionnellement stimulantes mais, contrairement aux sujets sains, ne font pas plus d'effort face à des récompenses monétaires entrevues (9). Toutefois, ces études restent encore peu étendues chez des échantillons de patients, et les résultats n'ont pas été corrélés avec des mesures d'auto évaluation de l'anhédonie (47).

Une autre procédure a été développée par Treadway *et al* (39). Cette procédure, nommée « *Effort-Expenditure for Rewards Task*» (EEfRT), est un modèle applicable à l'homme dérivé d'un modèle animal développé et validé par Salamone *et al* dans les années 90 (41). Chez l'humain, il s'agit d'une tâche reflétant la prise de décision liée à la quantité d'effort à fournir pour l'acquisition d'une récompense. Elle permet une mesure objective de la motivation à fournir l'effort. Une motivation réduite à l'obtention de la récompense est opérationnalisée par une volonté réduite à choisir l'option effort important/récompense importante par rapport à l'option faible effort/faible récompense (47). Les participants ont le choix entre ces deux options, en sachant que la réalisation de la tâche n'aboutit pas systématiquement à l'acquisition de la récompense selon différents niveaux de probabilités connus en amont. Initialement, cette tâche a été étudiée parmi un échantillon d'étudiants. Une relation inversement proportionnelle a été retrouvée entre les scores d'anhédonie-trait auto évaluée par la CPAS et la volonté à fournir un effort pour l'obtention de récompenses (39). En revanche, il n'est pas retrouvé de corrélation entre le niveau de performance et le niveau de plaisir consommatoire évalué par la SHAPS. Il y a une distinction entre l'effort lié à la récompense et la capacité hédonique intrinsèque - liking. Ce modèle initial permet tout de même de dire que l'anhédonie-trait est spécifiquement associée à une motivation réduite pour la récompense - wanting. Il fournit la validation initiale que l'EEfRT est une mesure comportementale de la dimension wanting, de la motivation et de la prise de décision basée sur l'effort.

Dans une seconde étude de 2012 (40), sont inclus des participants séparés en deux groupes : le groupe de sujets souffrant de dépression et le groupe contrôle de sujets sains. Ces sujets ont aussi le choix de fournir un effort plus ou moins intense avec l'opportunité d'acquérir une récompense monétaire proportionnelle à la quantité d'effort. S'opère un choix entre effort élevé/récompense élevée et effort faible/récompense faible. Les sujets sont informés en amont de la probabilité d'acquisition de la récompense si réalisation de la tâche (3 niveaux de probabilité décrits). Il y a un rapport coût/bénéfice qui rentre en compte. Il est repéré chez les sujets souffrant de dépression une moindre disposition à fournir des efforts prolongés par rapport à des sujets contrôles. Treadway a pu retrouver également une relation inversement significative entre l'anhédonie auto évaluée par la SHAPS et la quantité de travail fournie pour l'obtention probabiliste de récompense. Il est retrouvé une moindre capacité et sensibilité à utiliser efficacement l'information de la valeur et probabilité de la récompense pour guider leur choix comportemental. Ceci corrobore l'idée que l'anticipation réduite à la récompense impacte l'élan motivationnel pour son acquisition, comme le suggèrent déjà plusieurs auteurs (19,59). Enfin, il s'avère qu'au sein du groupe souffrant de dépression, la durée de l'épisode en cours de dépression est un facteur prédictif négatif significatif de la performance à l'EEfRT. Il est repéré une tendance à effectuer les choix les moins couteux, indépendamment de la sévérité des symptômes. Ceci montre l'association entre déficits motivationnels sous tendus par l'anhédonie et les faibles issues de l'épisode dépressif (40). Cette étude témoigne que l'anhédonie est spécifiquement liée à une motivation réduite, et que l'EEfRT peut constituer une mesure comportementale de la motivation à la récompense et de la prise de décision basée sur l'effort. Elle rejoint par ailleurs le concept d'anhédonie décisionnelle inhérente à l'anhédonie de motivation suggérée par Treadway (21). Des limites sont à mentionner, notamment le fait que les patients souffrant de dépression ne soient pas naïfs de traitement antidépresseur. Deuxièmement, la nature même de la récompense monétaire, récompense dit secondaire donc non fondamentale, laisse entrevoir une inconnue quant à la validité de la mesure et la qualité des résultats pour des récompenses secondaires autres ou primaires. Nous distinguons ici les récompenses dites primaires comme étant inhérentes à la survie et à caractère inné, des récompenses dites secondaires non indispensables à la survie.

La notion de prise décisionnelle resurgit également dans les études dites de *« delay discounting »*, dans lesquelles la valeur de la récompense se majore proportionnellement avec le retard de son acquisition. Il est proposé aux participants de choisir entre une récompense immédiate associée à une valeur faible, et un retard d'acquisition (*« delay disocunting »*) de la récompense associée à une valeur monétaire plus conséquente. Chez

les sujets souffrant de dépression, il est repéré une tendance à l'acquisition immédiate de la récompense par rapport aux sujets sains (104). Ces sujets ont une préférence pour l'acquisition de récompense immédiate. Mais dans une étude menée par Lempert et Pizzagalli en 2010 au sein d'un échantillon d'étudiants, il est repéré une association entre les hauts niveaux d'anhédonie évaluée par la SHAPS et une réduction de l'actualisation de la récompense (105). Ces résultats sont retrouvés après prise en compte de la capacité de mémoire de travail et de l'impulsivité et témoignent ainsi que la moindre réactivité aux récompenses immédiates sous-tend spécifiquement l'anhédonie.

Au total, ces tâches comportementales permettent d'investiguer le wanting, l'incitation motivationnelle, ainsi que la capacité décisionnelle. Elles mesurent la quantité de travail que les sujets sont aptes à fournir pour l'acquisition de récompense. Leur importance est patente, puisque l'on sait que les déficits motivationnels du plaisir jouent un rôle important dans l'anhédonie. Elles font écho avec les sous type d'anhédonie motivationnelle et décisionnelle décrits ci-dessus.

2.2.2.2 Mesures comportementales du learning :

Le learning fait référence au processus par lequel un sujet apprend et acquiert de l'information concernant un stimulus associé à une récompense. Il sous-tend des modifications comportementales lorsqu'une nouvelle récompense apparait. Il renvoie à la capacité à optimiser le comportement en fonction des expériences passées avec les récompenses, et l'impact des prises de décision. Le déficit de learning comme sous type d'anhédonie peut être évalué à travers divers *tâches de récompense probabiliste (6)*. Elles mesurent la propension à moduler le comportement en fonction de l'histoire de renforcement positif. Ces tâches, centrées sur l'étude de biais de réponse à la récompense, occupent une place centrale. De plus la *théorie de détection du signal* permet une mesure de la capacité à discriminer avec précision les stimuli cibles des non-cibles. avec la tendance à définir un stimulus préférentiel comme cible liée à une récompense dans le cadre de développement de biais de réponse.

Dans une étude de 2005, Pizzagalli *et al* étudient les différences de biais de réponse entre des sujets souffrant de dépression à haut et bas niveaux (50). Il est repéré la tendance à développer un biais de réponse dans les deux groupes vers le stimulus le plus fréquemment associé à la récompense. Ce biais de réponse augmente dans le temps qu'au sein du groupe présentant les plus faibles niveaux de dépression. Les sujets présentant les niveaux de dépression les plus sévères développent un biais de réponse atténué, une

réactivité émoussée pour le stimulus fréquemment lié à la récompense. Ceci traduit une tendance défectueuse à moduler le comportement en fonction de l'histoire des renforcements antérieurs. A noter que la fiabilité « test-restest » s'avère satisfaisante.

Dans une autre étude de 2008, Pizzagalli et al développent aussi une tâche de récompense probabiliste (« *Probabilistic Reward Task* ») (51). Certains stimuli (dessins de visages avec bouches plus ou moins grandes) sont plus fréquemment associés à une récompense donnée. Les auteurs définissent la capacité hédonique comme étant la réactivité à la récompense, c'est-à-dire la propension à moduler le comportement en fonction de la récompense. Ils retrouvent chez des sujets souffrant de dépression par rapport au groupe contrôle sain, essais après essais, une diminution significative de la réactivité à la récompense, une tendance défectueuse à développer un biais de réponse vers le stimulus le plus fréquemment associé à la récompense en l'absence de récompense immédiate. Il est retrouvé une corrélation entre ce déficit et les symptômes d'anhédonie auto-évalués : le déficit du learning à la récompense s'avère positivement associé à des hauts niveaux d'anhédonie. Ces résultats ont été confirmés par d'autres auteurs dont Vrieze *et al* (52). Ces derniers ont mis en évidence qu'une réduction initiale du learning s'avère prédictive d'une pauvre réponse au traitement antidépresseur, après huit semaines de traitement. Les résultats évoqués ci-dessus concernant la tâche EEfRT retrouvent une moindre capacité chez les sujets souffrant de dépression à utiliser efficacement la probabilité de la récompense pour guider le choix comportemental. Ils peuvent être rattachés au leaning mais aussi au wanting (6). Ceci démontre un chevauchement possible de certaines tâches entre les composants du processus de plaisir, wanting et learning. L'un des inconvénients de ces taches est la sollicitation mnésique que peut engendrer la tâche. Le déficit de mémoire de travail est souvent présent dans le trouble dépressif, cela peut induire un biais de confusion (63).

Les *tâches d'apprentissage probabiliste* s'intéressent aussi au learning en différentiant les récompenses et les punitions. Certains auteurs, dont Chase et al, mettent en avant que les patients souffrant de dépression présentent un émoussement global d'apprentissage avec des taux d'apprentissage réduits pour la punition et la récompense (106) et également une corrélation négative entre les taux d'apprentissage et le score d'anhédonie mesurée par la SHAPS. Certains auteurs, dont Huys et al, mettent plutôt en avant un déficit de sensitivité à la récompense dans la dépression plutôt qu'un déficit d'apprentissage. La frontière entre ces deux notions est indécise et floue. Il est retrouvé à travers d'autres écrits, une hypersensibilité au feedback négatif par rapport au feedback positif (63,107) mais aucune corrélation avec les scores d'anhédonie n'a été retrouvée actuellement.

L'ensemble des tâches comportementales ont l'avantage d'investiguer des champs de l'anhédonie non soumis aux réponses verbales subjectives retrouvées dans les échelles d'auto évaluation (7). Elles permettent une exploration des composants wanting et learning. Le manque d'investigation de ces derniers par les échelles d'auto évaluation constitue une lacune au regard de l'anhédonie en tant qu'incapacité à expérimenter, poursuivre, apprendre du plaisir (6). Si les échelles d'auto évaluation comme la SHAPS ne sont pas toujours corrélées avec les performances des tâches comportementales, cela témoigne du focus spécifique de ces tâches sur d'autres composantes comme le wanting ou le learning (64).

Elles présentent toutefois certaines limites. Certaines d'entre elles ne sont pas validées, par défaut de test répétés. De plus, les récompenses utilisées s'avèrent souvent être des récompenses dites secondaires comme l'argent, ce qui limite la validité des résultats pour des récompenses primaires. Les substrats de la motivation à l'effort semblent distincts dans la dépression, puisque seule la motivation au gain semblerait déficitaire dans la dépression. L'effort fourni reste sensible à la modulation émotionnelle engendrée par la visualisation d'images stimulantes (9,103). Il s'avère aussi difficile, dans les paradigmes de renforcement, selon Treadway *et al* (21), de distinguer si les déficits du learning sont produits également par une réduction du plaisir expérimenté (liking), ou de la motivation (wanting) voire des deux. Selon Thomsen *et al*, certaines tâches comportementales font probablement appel à des interactions communes et chevauchements entre les composants liking, wanting et learning. Ceci rend difficile leur exploitation. Par exemple, isoler le learning à la récompense du processus motivationnel (wanting) et de l'impact hédonique (liking) constitue un challenge. Il est évident que le développement d'un biais de réponse dans la tâche de récompense probabiliste prônée par Pizzagalli représente une capacité à optimiser le comportement selon l'histoire du renforcement. Il est aussi évident que ce biais est influencé par le wanting à la récompense et la capacité du sujet à apprécier la valeur hédonique (liking) d'une récompense plutôt qu'une autre. D'autres auteurs, comme Sherdell *et al* (59), montrent une intrication notamment entre l'anticipation, le wanting et le liking. Si chez les sujets sains, le liking prédit la motivation ; chez les sujets souffrant de dépression, ce sont les niveaux d'anhédonie anticipatoire qui prédisent la motivation à fournir l'effort. Les niveaux de liking prédictifs de la motivation à fournir un effort s'avèrent défaillants chez les sujets dépressifs.

Au final, les mesures d'évaluation constituent un enjeu principal pour spécifier les sous types d'anhédonie à considérer. Actuellement, les mesures d'autoévaluation sont les plus utilisées en pratique clinique, la SHAPS étant le gold standard d'entre elles. Certains outils, dont la DARS, laissent entrevoir une progression dans l'évaluation de l'anhédonie en tenant compte des composants du processus de la récompense. A l'avenir, l'idéal serait d'obtenir un modèle unitaire capable d'évaluer l'ensemble des sous types d'anhédonie évoqués. La conceptualisation équivoque de l'anhédonie, ou plutôt des anhédonies, rend complexe, voire imprécise son évaluation en pratique clinique (63,72). Elle témoigne de la problématique de l'hétérogénéité du niveau de définition du symptôme « anhédonie » (21). Les caractéristiques cliniques de l'anhédonie sont différentes selon les patients, mais également au sein d'un même sujet au cours du temps (60). Bien que l'anhédonie soit un symptôme clé du syndrome dépressif, sa précision d'évaluation dans la dépression est restée assez appauvrie et a apporté peu d'attention pendant de nombreuses années (88). Les tâches comportementales permettent d'entrevoir notamment une minoration du caractère subjectif et une meilleure exploitation des dimensions wanting et learning peu ou pas exploitées par les échelles d'auto évaluation, essentiellement centrées sur l'éprouvé subjectif du plaisir. Si ces tâches comportementales ne sont pas encore développées en pratique clinique, elles constituent une voie prometteuse centrée sur la fonction de la récompense. Elles peuvent représenter une méthode plus objective et complémentaire aux outils de psychométrie, et permettre parfois de corroborer avec les mesures d'auto évaluation de l'anhédonie. Les tâches permettent d'évaluer des sous types d'anhédonie non exploitables par les outils de psychométrie, eu égard du concept d'anhédonie - un processus complexe non unitaire (6). Toutefois, il est à modérer leur impact actuel. Si certains déficits fluctuent au gré de l'épisode dépressif (63), d'autres peuvent s'avérer rattachés à un marqueur trait persistant comme les biais de réponse à la récompense qui persistent à distance de l'épisode dépressif (49). D'autres s'ancrent au sein d'un marqueur-état propre à l'épisode dépressif, comme les effets du feedback négatif (104,108).

Dans la lignée d'une approche conceptuelle riche, l'intérêt de développer et valider des outils diagnostiques complémentaires permettrait de majorer la spécificité du diagnostic de l'anhédonie dans la dépression. Il est encore prématuré d'évoquer l'hypothèse d'une unique tâche évaluant l'ensemble des composants (63). Une meilleure qualification des déficits individuels propres au circuit de la récompense permettrait une approche diagnostique fine. Insister sur les différences potentielles entre récompenses primaire et secondaire, et accroitre la validité des tâches pour une meilleure généralisation constitue un enjeu. Au regard de ces éléments de définitions et d'importance diagnostiques, l'intérêt suivant est de

voir quelle est la prégnance épidémiologique de l'anhédonie au sein du trouble dépressif unipolaire et la prise en charge actuelle. Nous situerons l'impact des méthodes de traitement actuelles.

3 - L'anhédonie au cours de la prise en charge de la dépression

Avant d'aborder les modalités de prise en charge de l'anhédonie au cours de la dépression, seront détaillés l'épidémiologie descriptive du symptôme ainsi que ses aspects pronostique et prédictif en psychiatrie. Les modalités de prise en charge traiteront des différentes techniques actuellement évoquées dans la littérature pour traiter l'anhédonie au sein de la dépression.

3.1 Epidémiologie descriptive et intérêt de prise en charge

3.1.1 Symptôme transnosographique

L'anhédonie est un symptôme non restreint au champ de la dépression. Si sa définition clinique revêt un caractère hétérogène avec des approches conceptuelles diverses comme évoqué ci-dessus, sa place s'avère également hétérogène et élargie à diverses pathologies psychiatriques ou neuro-psychiatriques. En addition aux troubles dépressifs unipolaire ou bipolaire, l'anhédonie en tant que « perte d'intérêt et de sentiments dits agréables » mentionnée dans la classification internationale des maladies, la CIM-10 (Organisation mondiale de la santé, 1992), est un symptôme commun à d'autres troubles (neuro)-psychiatriques :

- La schizophrénie, parmi les symptômes négatifs centrés sur l'expression émotionnelle diminuée dans le DSM-5, avec l'avolition (difficultés à initier et poursuivre une activité dirigée vers un but) et l'émoussement de l'expression des affects.
- Les troubles d'usage de substance (109)
- Les troubles du comportement alimentaire (110)
- La maladie de Parkinson (111)
- La maladie d'Alzheimer (112)

L'anhédonie est donc un symptôme transnosographique, aspécifique et non ubiquitaire à la dépression (2), en plus de s'avérer hétérogène dans son niveau de définition.

3.1.2 Place épidémiologique de l'anhédonie au sein de la dépression

L'anhédonie est un des deux symptômes essentiels dans le DSM-5, avec la tristesse de l'humeur, pour porter le diagnostic d'épisode dépressif caractérisé selon *l'American*

Psychiatric Association. Au sein de la classification internationale des maladies – la CIM-10-, il est l'un des trois symptômes cardinaux de l'épisode dépressif dont le diagnostic requiert la présence minimale de deux des trois symptômes typiques que sont l'anhédonie, la tristesse de l'humeur et la réduction de l'énergie (Organisation mondiale de la santé,1992).

En termes de description épidémiologique, la prévalence estimée de l'anhédonie au sein de la dépression est estimée dans la littérature à :

- 18% des sujets selon Fawcett *et al* par l'utilisation de l'échelle d'auto-évaluation homonyme (80).
- 37% des sujets selon Pelizza et Ferrari par l'utilisation de l'échelle d'auto-évaluation de Chapman (3).

Ces données présentent certaines limites puisque l'utilisation d'échelles d'auto évaluation de première génération occulte une partie de l'anhédonie dite motivationnelle décrite ci-dessus. L'importance de la réduction motivationnelle et de la capacité à initier le comportement, revêt une importance capitale. En 2006, dans le cadre du projet MIDAS pour l'amélioration de la qualité de l'évaluation diagnostique, le critère « diminished drive » référence à la perte des envies, présente une valeur prédictive élevée pour le diagnostic de dépression. Sa valeur est significativement plus élevée que l'anhédonie telle qu'évaluée par le SCID (34,35).

3.1.3 Anhédonie, facteur prédictif de complications psychiatriques

3.1.3.1 Anhédonie et dépression :

L'anhédonie est un symptôme prédictif d'épisode dépressif. Sa présence peut précéder le début d'un épisode dépressif caractérisé (113). Il est vrai que l'anhédonie s'avère être un facteur de vulnérabilité de dépression connu depuis les années 1970 (14), ce symptôme peut s'inscrire dans un modèle de vulnérabilité (13).

L'anhédonie s'avère prédictive de mauvaise évolution et d'issue plus sévère de la dépression. Selon Morris et Bylsma (114), l'anhédonie auto évaluée en tant que réduction des émotions positives ressenties, est un facteur prédictif robuste d'issue péjorative des symptômes dépressifs à travers plusieurs études prospectives longitudinales. McMakin *et al* retrouvent également que l'anhédonie est prédictive d'une plus faible rémission symptomatique parmi des adolescents souffrant de dépression résistante aux traitements antidépresseurs inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (4). D'autres études

retrouvent des résultats témoignant d'une évolution péjorative de la dépression en présence d'anhédonie, selon Spijker *et al* (5). L'anhédonie impacte également le caractère chronique du trouble dépressif (115).

Nous avons montré que l'anhédonie est liée aux composants du circuit de la récompense. Des résultats similaires sont retrouvés chez des sujets présentant des altérations dans le processus de récompense. Parmi des patients hospitalisés souffrant de dépression, une réactivité émoussée à la récompense et défaut de modulation comportementale en fonction de celle-ci est prédictive de chronicité du trouble huit semaines après, même après prise en compte de la sévérité initiale du trouble (52). Au sein d'un échantillon pédiatrique, une réduction de biais de réponse envers des récompenses probabilistes est prédictive de symptômes dépressifs l'année qui suit (116). L'identification d'individus à risque de dépression future pourrait donc se faire par connaissance de déficits lors de tâches comportementales évaluant le wanting ou le learning (17).

3.1.3.2 Anhédonie et risque suicidaire :

Dès 1990, Fawcett et al retrouvent une association entre anhédonie et imminence du suicide au cours de la 1ère année chez des patients diagnostiqués de dépression, par opposition à d'autres symptômes prédictifs de suicide plus distant dans le temps (117). Plus récemment, plusieurs études témoignent de l'association entre anhédonie et risque suicidaire (118–122). Spijker *et al*, montrent l'association entre ces deux composants, indépendamment de plusieurs autres symptômes dépressifs en population générale (118). Plus récemment, Winer *et al* (119) démontrent que l'anhédonie – évaluée par les items de la Beck Depression Inventory - est prédictive d'idéations suicidaires dans un large échantillon de patients psychiatriques hospitalisés souffrant de dépression et de troubles anxieux. L'association entre anhédonie et idées suicidaires est retrouvée par ces mêmes auteurs en 2016, en utilisant l'échelle d'anhédonie SLIPS, au sein d'un échantillon large d'étudiants (121). Cette association robuste indépendamment des autres symptômes dépressifs, est également repérée en 2017 dans une étude française menée par Ducasse *et al*, sans qu'il n'y ait encore de distinction entre les types consommatoire et motivationnel de l'anhédonie (120).

3.1.3.3 Anhédonie et troubles anxieux :

L'association entre troubles anxieux et anhédonie est retrouvée dans plusieurs études notamment avec les troubles d'anxiété sociale (123,124), les troubles d'anxiété généralisée (124). Toutefois il est difficile d'affirmer si l'anhédonie est prédictive d'anxiété ou l'inverse,

ou les deux. Kendall *et al* montrent notamment que la présence constitutive d'une faiblesse d'affect positif, proche de l'anhédonie-trait, est prospectivement prédictive de développement de trouble anxieux généralisé et de trouble d'anxiété sociale (125).

L'intérêt d'une prise en charge de qualité de l'anhédonie dans la dépression prend alors tout son sens avec les éléments décrits ci-dessus.

3.2 Contexte et techniques de prise en charge

3.2.1 Contexte de la prise en charge de l'anhédonie

Pour justifier de la nécessité et l'intérêt de traiter efficacement ce symptôme cardinal de la dépression, il est nécessaire de présenter la prégnance de la dépression de nos jours. Il s'agit d'une pathologie fréquente et grave, ayant un coût pour la société. L'épisode dépressif caractérisé présente selon Kessler, une prévalence estimée à 16% sur la vie entière (126). Cette pathologie, dès la fin du 20eme siècle, est considérée comme la seconde cause probable de décès et d'incapacités aux Etats Unis en 2020 (127). En 2008, selon l'Organisation mondiale de la santé, la dépression serait une des causes majeures d'incapacité en 2030.

Or, la présence d'anhédonie est associée à une sévérité plus marquée de la dépression (128). L'anhédonie est corrélée à une pauvre réponse aux traitements chez des sujets souffrant de dépression, elle constitue ainsi un facteur de résistance au traitement antidépresseur dit standard (4,118). De plus, elle constitue un symptôme résiduel fréquent après traitement (129).

3.2.2 Techniques de prise en charge

Nous évoquerons diverses techniques de prises en charge de l'anhédonie au cours de la dépression, en présentant successivement l'impact des traitements pharmacologiques, des thérapies cognitives et comportementales, et enfin les techniques de stimulation cérébrale magnétique.

3.2.2.1 Traitements pharmacologiques

Comme le mentionnent Martinotti *et al* dès 2012, il n'existe pas d'approche pharmacologique spécifique et bien définie de l'anhédonie dans la dépression, bien que les traitements antidépresseurs agissent sur ce symptôme à un certain degré en traitant les symptômes dépressifs comme un ensemble (81). Si nous aborderons essentiellement les traitements antidépresseurs au cours de l'exposé ; il n'existe actuellement pas de

recommandations pharmacologiques clairement définies pour le traitement de l'anhédonie dans la dépression (9).

3-2-2-1-1 Les Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

Antidépresseurs de première intention dans le traitement de l'épisode dépressif, ils présentent des résultats contradictoires concernant l'anhédonie. Si leur efficacité dans la dépression est prouvée, ils semblent susceptibles d'induire une réduction de la réactivité aux stimuli positifs voire d'induire une baisse de l'hédonie.

Dans une étude de 2010, McCabe *et al* étudient les effets du traitement citalopram, un antidépresseur ISRS, chez des sujets sains (130). L'essai est randomisé, en double aveugle, avec 45 patients inclus. 15 sujets reçoivent pendant 7 jours l'ISRS, 15 autres de la reboxetine-antidépresseur inhibiteur de la recapture de la Noradrénaline- et 15 autres un placebo. L'IRM fonctionnelle est utilisée afin d'étudier les effets neuronaux d'exposition à des récompenses primaires et des stimuli aversifs. Chez les sujets avec ISRS, il est repéré un effet inhibiteur des ISRS sur les réponses neuronales aux récompenses et aux stimuli aversifs. L'une des limites de cette étude est la courte durée d'exposition aux traitements, bien que l'efficacité des ISRS est parfois retrouvée au cours de la première semaine (131). De plus, l'effet des ISRS entre patients sains et patients souffrant de dépression est probablement différent d'autant que la dépression engendre souvent un abaissement de la réponse à la récompense avant toute prise de traitement (130). Ceci limite la généralisation des résultats à des patients souffrant d'épisode dépressif caractérisé.

Boyer *et al* notent toutefois l'importance de la prise en considération du schéma séquentiel d'action d'un ISRS en particulier, la sertraline (132). En effet, les effets thérapeutiques de cette molécule seraient séquencés en trois phases : une première avec efficacité sur l'anxiété entre j1 et j7, une seconde entre j7 et j21 avec amélioration franche thymique, enfin une troisième avec régression de l'anhédonie. Autrement dit, cette étude menée sur 140 patients met en évidence un effet différé entre j21 et j56 après l'introduction du traitement de la sertraline sur l'anhédonie. Les auteurs rapportent ainsi l'action dopaminergique spécifique de la molécule par rapport aux autres inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (9). Selon plusieurs auteurs, l'anhédonie est le dernier symptôme amélioré lors de la prise d'ISRS (132,133).

Toutefois, les résultats de l'étude de McCabe citée ci-dessus sont corrélés avec d'autres études retrouvant une réponse émotionnelle globale émoussée avec les traitements ISRS c'est à dire une diminution des affects positifs et négatifs ; certains comme Opbroek *et al (134)* mettent en avant une sous-estimation de l'émoussement émotionnel en tant qu'effet

indésirable, contribuant à la non compliance et/ou la réduction de la qualité de vie. Le caractère patent de cet effet indésirable est mentionné dans une étude de Price *et al* (135), fournissant une évidence robuste quant à l'attribution de l'émoussement émotionnel à la prise d'ISRS.

En 2007, Nutt *et al* mettent également en avant un pattern de symptômes ciblé de façon inadéquate par les agents sérotoninergiques (136). Ainsi l'existence de symptômes dépressifs comme la motivation ou la réduction des affects positifs serait plus à même d'être sous tendus par une activité dopaminergique et noradrénergique. Autrement dit, des antidépresseurs améliorant l'activité dopaminergique et noradrénergique offrent selon Nutt *et al* un avantage thérapeutique aux ISRS dans le traitement de symptômes associés à une baisse des affects positifs.

3.2.2.1.2 Les agents actifs sur la noradrénaline et la dopamine

Même s'il n'est pas établi de façon affirmative que l'incidence de la non efficacité sur le ressenti hédonique est majorée avec les ISRS par rapport à d'autres antidépresseurs, les effets retrouvés dans l'étude de McCabe *et al* tendent à limiter l'efficacité des ISRS dans le traitement de l'anhédonie dans la dépression, et laissent envisager d'autres possibilités :

- l'utilisation en monothérapie d'antidépresseurs à la fois actifs sur la recapture la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) comme la duloxetine ou la venlafaxine (130). Toutefois, leur avantage d'efficacité sur une monothérapie par ISRS semble peu avéré dans la dépression (130,137,138). De plus, il est difficile de spécifier et de retrouver des différences consistantes entre les effets antidépresseurs de la sérotonine ou d'autres neuromédiateurs comme la noradrénaline sur des symptômes spécifiques de dépression (139) ; certains auteurs avancent aussi que les interactions fonctionnelles probables entre les systèmes noradrénergique et sérotoninergique rendraient les effets pharmacologiques des antidépresseurs dits sélectifs non confinés à un seul système de neurotransmetteur (140).
- le recours à d'autres agents antidépresseurs actifs sur la noradrénaline voire la dopamine.

La dopamine est un neurotransmetteur dont l'implication dans la dépression est reconnue depuis les années 1970 mais qui a été occulté par l'essor des traitements antidépresseurs actifs sur la sérotonine et la noradrénaline (21). Le rôle de la dopamine dans l'anhédonie au sein de la dépression explique pourtant l'inefficacité relative de ces antidépresseurs et la persistance de symptômes résiduels (141). Son rôle est notamment important dans la motivation corrélée au wanting et l'activation comportementale (6). La dopamine est

prégnante dans la fonction neuronale de la voie méso-limbique reliant l'aire tegmentaire ventrale au noyau accumbens. Ce réseau neuronal participe au contrôle des processus motivationnels et de récompense (45).

Le *bupropion* est un exemple d'antidépresseur inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine. Certaines études, dont celle de Thase *et al*, retrouvent une efficacité équivalente entre le bubropion et un traitement par ISRS au sein d'une méta-analyse basée sur des essais randomisés (142). Une étude de Jamerson *et al* retrouve une amélioration significative des symptômes liés à la réduction des intérêts, de l'énergie et de la libido. Il s'agit d'une étude basée sur un large échantillon de patients suivis en ambulatoire pour épisode dépressif (143). Une autre étude randomisée en double aveugle de Tomarken *et al* retrouve une efficacité spécifique du bupropion sur l'anhédonie et le ressenti d'affects positifs par rapport au placebo (144). L'une des limites de l'étude est la faiblesse de l'échantillon. Toujours est-il que ses propriétés dopaminergiques doivent impacter l'élan motivationnel. Il peut se concevoir l'idée d'associer un traitement par bupropion à un ISRS n'ayant pas ciblé spécifiquement des symptômes en relation avec la motivation du processus de récompense (2), afin de contrecarrer également les effets secondaires des ISRS (136) incluant réactivité réduite à la récompense et aux expériences positives (130,135). Ainsi, certains auteurs vont jusqu'à catégoriser schématiquement les symptômes dépressifs en deux entités :

- les symptômes essentiellement liés à l'anxiété, l'irritabilité, les manifestations somatiques, pour lesquels l'action de la sérotonine -et des ISRS- s'avère efficace
- les symptômes autres, comprenant anhédonie, réduction de motivation, perte d'énergie, pour lesquels la dopamine s'avère efficace.

Si l'idée émerge de réaliser une adjonction d'inhibiteur de la recapture de la dopamine et noradrénaline aux ISRS pour pallier aux symptômes résiduels de dépression par ISRS, il n'existe toutefois pas encore de pratique standardisée avérée (136). D'autre part, la potentialisation noradrénergique et dopaminergique, par le bupropion par exemple, ne semble pas toujours annuler l'effet inhibiteur de l'ISRS sur les mécanismes neuronaux du processus de la récompense, même s'il existe peu d'études à ce sujet (130). Plus récemment, Rush *el al* ne démontrent pas d'efficacité supérieure de l'association escitalopram (ISRS)-bupropion sur l'association escitalopram-placebo au cours d'un essai randomisé sur large échantillon ; que ce soit à moyen (12 semaines) ou long terme (7 mois) (145). Toutefois, les patients inclus ne sont pas catégorisés selon la prédominance de symptômes inhérents à l'anhédonie comme évoqués ci-dessus. Néanmoins, il semble naitre l'idée de profils différents de patients souffrant de dépression, avec deux catégories de

symptômes : ceux susceptibles de répondre aux agents sérotoninergiques et ceux aux agents dopaminergiques (2).

En plus des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine comme le bupropion évoqué ci-dessus, d'autres agents sont recommandés pour traiter l'anhédonie essentiellement motivationnelle. Parmi ces agents, nous distinguons les agonistes dopaminergiques et les psychostimulants.

Les agonistes dopaminergiques ont montré des propriétés intéressantes dans la dépression (21) ; notamment le pramipexole chez les patients souffrant de la maladie de Parkinson sans pour autant retrouver d'effet significatif sur l'anhédonie mesurée avec la SHAPS dans une étude contre placebo (146). Dans la dépression, des résultats contradictoires sont retrouvés, mais il peut montrer un intérêt en monothérapie (147), ou en association à des ISRS dans les dépressions résistantes (148). Toutefois, il n'est pas retrouvé d'évaluation spécifique de l'anhédonie ; ce qui limite la portée de cette approche spécifiquement dopaminergique (9). Récemment, Soskin *et al* proposent une considération plus accrue de ces molécules pro dopaminergiques pour le traitement du déficit motivationnel dans la dépression (149).

Les psychostimulants ont la propriété d'augmenter la concentration de dopamine intra-synaptique. Pour l'heure, il n'y a pas d'études ni de données qui mentionnent un effet spécifique des psychostimulants sur l'anhédonie dans la dépression. S'il est retrouvé dans une revue de la littérature de 2008 un effet antidépresseur supérieur au placebo pour les thérapeutiques amphétaminiques, il n'est pas identifié d'effet spécifique sur l'anhédonie, essentiellement par utilisation de méthodologies anciennes (150). Seule une étude empirique de Robin et Wiseberg rapporte une augmentation des champs d'intérêts chez des patients souffrant de dépression traitée par méthylphénidate par rapport au placebo (151).

3.2.2.1.3 Autres agents anti dépresseurs

L'*agomélatine* : il s'agit d'un antidépresseur particulier, à la fois agoniste mélatoninergique et antagoniste sérotoninergique (152). Cette synergie permet à la fois un rétablissement de rythmes circadiens et une action sur les symptômes dépressifs dont l'anhédonie ; favorisant notamment une augmentation de la libération dopaminergique (9).

Ainsi, plusieurs études rapportent une efficacité sur l'anhédonie ces dernières années. En 2011, Di Giannantonio *et al* démontrent une réduction du score d'anhédonie évaluée par la SHAPS dans un essai ouvert sans comparateur (153). Puis en 2012, Martinotti *et al* démontrent également une efficacité sur l'anhédonie, à des taux significativement

supérieurs à la venlafaxine (81). Récemment, Gargoloff et al retrouvent un impact de ce traitement sur l'anhédonie au sein d'une étude multicentrique menée sur un échantillon de patients plus conséquent (154). Il est repéré une réduction significative de la sévérité de l'anhédonie mesurée par la SHAPS entre une semaine et huit semaines de traitement. L'un des avantages de ce traitement est également un profil de tolérance correct ; associé à une efficacité relativement précoce dans le temps (155,156), et équivalente aux autres antidépresseurs (157).

La *Kétamine* : il s'agit d'un traitement récent dans la dépression, dont la propriété principale est l'efficacité antidépressive précoce, notamment sur les idées suicidaires. Son mécanisme d'action s'explique par son effet antagoniste des récepteurs NMDA au glutamate. Son efficacité rapide sur le symptôme anhédonie est démontrée chez les patients souffrant de dépression bipolaire (158) mais aussi unipolaire (128) par réduction significative du score de l'item lié à l'anhédonie dans la MADRS ou du score de la SHAPS. Son effet anti-anhédonique s'explique, en neuro imagerie, par la mise en jeu de régions cérébrales impliquées dans le circuit de la récompense. Son efficacité sur le score d'anhédonie a été retrouvée à 24h post-injection dans le cadre de dépression unipolaire résistante au traitement standard (128,158). Très récemment, il est également démontré une relation étroite entre la régression de pensées suicidaires lors d'administration de kétamine et la réduction de l'anhédonie évaluée par la SHAPS, indépendamment des autres symptômes dépressifs (159). Ballard *et al* stipulent aussi que les effets anti suicide de la kétamine seraient causés par sa capacité à réduire l'anhédonie. Toutefois l'absence de comparateur placebo constitue une limite à ces études. Surtout, des informations concernant l'innocuité et l'efficacité au long court au sein d'essais cliniques sont nécessaires pour en faire un traitement de premier choix (160). Mais le développement de molécules actives sur le système glutamatergique constitue une voie prometteuse, au-delà des agents sérotoninergiques et noradrénergiques voire dopaminergiques.

La *Tianeptine* : dans la lignée de la voie glutamatergique, l'antidépresseur *Tianeptine* agit également sur cette voie en combinant des effets antidépresseurs et des effets spécifiques sur la neuroplasticité (161,162) ; toutefois aucune étude n'a prouvé un effet bénéfique direct sur l'anhédonie.

Les *antidépresseurs imipraminiques tricycliques* : leur efficacité dans le traitement de la dépression notamment d'intensité sévère est prouvée depuis de nombreuses années. Si ce profil d'efficacité est comparable à celui des ISRS, la tolérance est moins bonne (163). Surtout, il n'est pas retrouvé d'études mentionnant un rôle spécifique sur l'anhédonie.

L'anhédonie est donc un symptôme hétérogène, transnosographique, prégnant mais difficile à traiter puisque les pharmacothérapies de première ligne ne suffisent pas toujours à la corriger. Nous avons vu que l'anhédonie peut être déclinée en sous type d'anhédonie en fonction des déficits du processus de récompense. Ces déficits dans les liking, wanting, learning s'avèrent être sous tendus par des réseaux neuronaux et des neurotransmetteurs divers (6). En spécifiant une meilleure caractérisation des déficits spécifiques à chaque patient, le traitement pharmacologique serait plus à même de cibler les sous types d'anhédonie.

Le choix d'agents sérotoninergiques en première intention serait essentiel pour traiter les symptômes de détresse générale et d'anxiété dans la dépression. Le choix d'agents cathécolaminergiques- actifs sur la dopamine ou la noradrénaline- serait plus opérant en association ou en monothérapie pour le traitement de l'anhédonie et la réduction motivationnelle (133). Des auteurs, dont Nutt et Argyropoulos, stipulent dans un modèle heuristique l'idée d'associer des agents dopaminergiques aux ISRS en vue d'amender les symptômes résiduels dont l'anhédonie. Un meilleur profilage des molécules par rapport au profil de symptômes présentés par le patient pourrait permettre une meilleure prise en compte de l'anhédonie pour traiter la dépression.

Toutefois, il s'avère intéressant d'évaluer l'utilité et l'impact d'autres thérapies comme les thérapies cognitivo comportementales (TCC) en parallèle de la pharmacothérapie.

3.2.2.2 Thérapies cognitivo comportementales (TCC) :

Les TCC sont une forme de thérapie dont le fondement initial est que la détresse émotionnelle et les comportements inadaptés sont causés par des patterns dysfonctionnels cognitifs (164). Elles constituent un traitement de choix dans le traitement préventif et curatif de la dépression, essentiellement en association avec le traitement pharmacologique (165,166). Toutefois, essentiellement axées et efficaces sur l'élévation des affects négatifs, elles présentent des limites quant à leur portée sur la diminution des affects positifs (167). La majorité des études portent sur le processus d'événements désagréables, par rapport au processus d'événements agréables. Ces effets limités peuvent s'expliquer par le fait que peu d'attention soit prêtée sur les expériences émotionnelles positives et leur amélioration potentielle (168).

Concernant l'anhédonie, de nos jours, les thérapies sont essentiellement comportementales et présentent un intérêt essentiellement pour les dépressions résistantes impliquant une anhédonie motivationnelle patente (21). L'un des exemples potentiel de traitement psychothérapeutique approprié à l'anhédonie motivationnelle est l'activation

comportementale (*behavioral activation*). Initialement développée comme une entité de la TCC (169), cette technique a pour but d'aider à :

- L'*identification* des comportements récompensants et non récompensants.
- L'*engagement* dans des comportements susceptibles de majorer l'*exposition* à des expériences positives et événements de plaisir.
- Le *renforcement* positif à la suite d'expositions positives.

Cette technique tient sa spécificité dans son focus sur les activités agréables, par rapport aux TCC plus empiriques ciblant les affects négatifs et les distorsions cognitives (4). En ce sens, le but de cette technique est d'aider les patients à choisir les comportements les plus à mêmes d'augmenter l'exposition à des expériences positives renforcantes. Elle agit sur le retrait et l'évitement au détriment d'un travail sur les cognitions et le contenu des pensées. Ainsi, en favorisant la majoration des comportements motivationnels, l'activation comportementale se différencie de la TCC plus empirique (21). En 2006, Dimidjian *et al* retrouvent dans un essai contrôlé randomisé chez 221 sujets souffrant de dépression, une efficacité comparable de l'activation comportementale à celle des traitements pharmacologiques, et supérieure à celle des thérapies cognitives (169). Ces résultats différentiels sont retrouvés uniquement pour des patients ayant des stades sévères d'épisode dépressif caractérisé. Cet aspect est principalement intéressant lorsque l'on sait que tous les sujets ne désirent pas de traitement pharmacologique au regard des effets indésirables potentiels (170). A noter que ces effets sont essentiellement patents dans le traitement précoce de dépression ; les distorsions cognitives semblant apparaitre à plus long terme, cela peut expliquer la moindre efficacité des thérapies cognitives à ce stade précoce. Une des faiblesses de cette étude est l'existence de biais d'attrition dans l'analyse des résultats, minimisant l'impact positif des traitements pharmacologiques. De plus, ces derniers reposent uniquement sur un ISRS, la paroxetine, dont la dose est augmentée progressivement selon la tolérance. De plus, il n'est pas retrouvé d'analyse de l'impact de cette thérapie sur les scores d'anhédonie même si l'impact sur le comportement semble être actif sur les dimensions wanting et learning. Malgré tout, l'activation comportementale constitue une voie concurrentielle et/ou complémentaire à la pharmacothérapie. Cette technique cible également les symptômes d'anhédonie décisionnelle. Un des principes est d'encourager le patient à ne pas attendre systématiquement un ressenti de bien être lors d'engagement à des activités sources de récompense. Ceci peut permettre de combler et contourner les déficits dans la prise de décision inhérant à un manque de motivation (21).

Craske *et al*, en 2016, rapportent l'intérêt de l'activation comportementale ciblant le système d'émotions positives par une technique nommée Positive Affect Treatment (PAT) (124). Celle-ci est fondée sur 3 phases qui ciblent directement les affects positifs et les composants du système de la récompense : anticipation-motivation-wanting, consommation-liking et learning.

- Le premier module combine un planning pour l'engagement (anticipation et motivation), l'amélioration de l'impact hédonique (consommation) et le renforcement positif induit par certaines activités (learning). Le but est de réactiver des comportements adaptatifs ; sans se focaliser sur les ruminations, ou pensées dépressives (affects négatifs). Il y a un entrainement attentionnel aux informations positives et stimuli positifs, détournant ainsi l'intérêt pour les informations négatives, dans le but de renforcer les affects positifs dans les expériences quotidiennes.
- Le second module comprend un panel d'exercices d'entrainements plutôt d'ordre cognitifs. Le but est :
  - d'identifier et d'apprécier les aspects positifs de l'expérience vécue (consommation) y compris les situations à valence négative,
  - d'intégrer les événements positifs et les comportements y menant (learning), et d'en apprécier la maîtrise voire la fierté,
  - d'imaginer et d'apprécier les événements positifs futurs (anticipation et consommation).
- Le troisième module est constitué de multiples exercices expérimentaux désignés à cultiver et savourer des expériences positives (actes de bonté, générosité, appréciation de la joie, gratitude...), afin d'augmenter la positivité, le bien-être ressenti, les ressources personnelles, les relations interpersonnelles.

A travers cet exemple, nous avons donc constaté qu'une autre composante de l'anhédonie peut être prise en compte par les TCC : l'anhédonie anticipatoire. En effet, il est démontré une efficacité également durant la phase d'anticipation à la récompense. En pratique, le praticien encourage en amont l'individu à participer à des activités potentiellement de plaisir même si l'individu ne pense pas que celle-ci soit agréable. Le principe est qu'avec le temps et le renforcement, le sujet pourra identifier l'anhédonie anticipatoire comme une distorsion cognitive et reformuler sa pensée en conséquence (7,19). Cette pratique serait principalement utile lorsque les patients souffrant d'anhédonie ne répondent pas à la première ligne de traitement antidépresseurs (19). Toutefois, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer l'efficacité de ces interventions dans le traitement spécifique de l'anhédonie dans la dépression.

Toujours est-il que si la thérapie cognitive est surtout active sur le contingent des affects négatifs en permettant une réduction de la sensibilité aux stimuli négatifs (171), des voies prometteuses existent ciblant le contingent des affects positifs, symbolisées par l'activation comportementale. En ciblant les dimensions anticipatoire, motivationnelle, décisionnelle, et liées au learning, les TCC dans leur ensemble offrent une approche complémentaire aux traitements pharmacologiques de première intention.

3.2.2.3 Techniques de stimulation cérébrale

Plus invasives, les techniques de stimulation cérébrale magnétique constituent un recours au traitement des dépressions réfractaires aux traitements standards initiaux (172–174). Elles ciblent l'activité neuronale de diverses régions cérébrales hyperactives dans la dépression, dont la gyrus cingulaire subgénual constitue la cible principale ces dernières années, parmi d'autres régions (175). Ainsi, il est retrouvé dans plusieurs études une efficacité sur le syndrome dépressif, que ce soit pour la stimulation du cortex cingulaire subgénual (175), ou le striatum ventral (172), le noyau accumbens (176) voire la partie médiale du cerveau antérieur (174). Cela suggère par ailleurs l'implication d'un réseau neuronal large avec divers nœuds anatomiques comme cibles potentielles thérapeutiques. Une amélioration significative peut atteindre environ la moitié des sujets inclus dans les études (176). Ces résultats sont retrouvés chez des sujets résistants au traitement pharmacologique, ce qui est prometteur lorsque l'on sait que 30 à 40% des sujets souffrant de dépression sont résistants à ce type de traitement, constituant un véritable problème de santé publique (177). Les effets sont essentiellement patents au long cours, entre 6 et 12 mois de traitement (178) et peuvent s'étendre à plusieurs années (179). En outre, son efficacité au long court permet d'améliorer le fonctionnement social chez les sujets répondeurs. Il existe également des études retrouvant une efficacité à court terme (173).

Peu d'études font de corrélation entre l'amélioration symptomatique des sujets souffrant de dépression avec cette thérapie et l'évolution de l'anhédonie. Il est quand même retrouvé quelques études retrouvant un effet anti-anhédonique : en 2008, Schlaepfer *et al* montrent une efficacité clinique précoce sur la dépression, principalement par des effets anti-anhédoniques après une semaine de stimulation du noyau accumbens, particulièrement impliqué dans le circuit de la récompense et la motivation (180). Ces résultats sont retrouvés au sein d'un échantillon faible de sujets, avec implantation d'électrodes au niveau du striatum ventral, essentiellement le noyau accumbens. Les sujets inclus s'avèrent être résistants aux traitements pharmacologiques standards, aux psychothérapies ainsi qu'à l'électroconvulsivothérapie. Bewenick *et al* retrouvent un effet anti anhédonique dès le

premier mois par une majoration du niveau d'activités positives, avec un effet qui se poursuit après un an pour les sujets répondeurs (176). Toutefois, il n'y a pas d'analyse des scores des échelles d'auto évaluation.

Cette technique présente toutefois certaines limites. Il s'agit d'une méthode chirurgicale invasive, dont le profil de tolérance peut être impacté par le risque d'infection post chirurgicale. Il est également décrit des états d'hypomanie voire des cas de suicides même si ces derniers peuvent être inhérents à la sévérité de la dépression puisque les sujets inclus sont réfractaires aux traitements standards (172). La plupart des auteurs rapportent des effets indésirables minimes et transitoires, souvent liés à l'intervention chirurgicale ou pouvant être contrecarrés par des ajustements des paramètres de stimulation (176). Toutefois, son caractère invasif soulève également la question de l'acceptabilité de ce traitement (178). Encore récente, cette technique nécessite l'identification plus précise des sites neuro anatomiques spécifiques et des paramètres de stimulation. De plus, les études portant sur cette thérapie incluent relativement peu de patients et ne sont pas des essais contrôlés randomisés pour la plupart, réduisant leur niveau de preuve (176).

Malgré tout, en ciblant le noyau accumbens, particulièrement impliqué dans le processus de récompense et du plaisir, et de la dépression, il est possible d'agir sur le symptôme anhédonie (176). La modulation du noyau accumbens dysfonctionnel pourrait ainsi améliorer l'anhédonie en abaissant son hyper métabolisme. Il s'agit d'une approche computationnelle prometteuse : il semble possible de moduler des symptômes spécifiques de dépression en ciblant des aires structurelles distinctes avec la stimulation cérébrale. Cibler un site parmi le réseau de régions impliquées dans le processus des stimuli affectifs permettrait ainsi de *manipuler* l'anhédonie.

Au total, il existe des voies alternatives et/ou complémentaires efficaces pour cibler l'anhédonie dépressive. Il reste à développer plus d'études afin d'en apporter un niveau de preuve plus important. Quant aux traitements pharmacologiques, une meilleure caractérisation du symptôme anhédonie permettrait une meilleure identification de patients souffrant de dépression en sous-groupes plus homogènes. Elle conduirait à une approche psychopharmacologique mieux définie et plus efficiente (9).

Discussion

La prise en charge de l'anhédonie au sein du trouble dépressif constitue un enjeu majeur. L'anhédonie est un symptôme cardinal et fréquent au sein de la dépression unipolaire, et peut précéder l'apparition d'un épisode dépressif. Pour autant, il s'avère être un facteur difficilement pris en charge. Il peut influer la gravité de l'épisode dépressif, prédire un mauvais pronostic et un risque suicidaire plus élevé. Il est prédictif de mauvaise réponse au traitement antidépresseur et constitue un symptôme résiduel fréquent au décours de la pharmacothérapie.

L'anhédonie peut se concevoir comme une altération d'un ou de plusieurs processus du circuit de la récompense et de la fonction hédonique. Elle peut s'exprimer comme un déséquilibre du processus par dysfonctionnement dans le liking, le wanting et/ou le learning. Elle peut se définir comme l'incapacité à expérimenter, à poursuivre et/ou apprendre autour de la notion de plaisir (6). La dimension anhédonique sous-tend les processus motivationnels et de prise de décision basée sur l'effort dans l'acquisition de la récompense, en plus de l'expérience subjective du plaisir. Ainsi, elle peut se concevoir en sous types : anhédonie motivationnelle, anhédonie consommatoire ou encore anhédonie décisionnelle (21). Sa définition en tant que perte d'intérêt et de plaisir dans le DSM-5 laisse entrevoir une approche trop large et globale nécessitant une caractérisation plus fine du symptôme. Il persiste dans cette approche un collapsus des dimensions wanting et liking. Les études retrouvent une dimension du liking plus souvent intacte que les dimensions wanting ou learning (6). Il est retrouvé, de plus, la nécessité de spécifier en sous type d'anhédonie en parallèle avec les altérations du système de récompense. Certains auteurs mentionnent aussi des composants plutôt affectés aux traits- l'anhédonie motivationnelle-, d'autres plutôt affectés à l'état dépressif- l'anhédonie consommatoire. Cette nuance pourrait se retrouver dans l'objectif d'un traitement de l'anhédonie (2,21).

Les méthodes d'évaluation actuellement utilisées en pratique clinique sont essentiellement des outils de mesures d'auto évaluation. Celles-ci sont principalement fondées sur l'approche princeps de Ribot, ciblant l'éprouvé subjectif du plaisir, l'anhédonie de consommation. Ceci biaise l'évaluation précise du dysfonctionnement du processus de la récompense. Le développement ces dernières années de tâches comportementales permet une approche plus précise et plus étoffée des sous types d'anhédonie. Ces méthodes restent encore naissantes. Le développement d'une tâche unique permettant l'accès à l'ensemble des composants de l'anhédonie reste de l'ordre utopiste. Toujours est-

il que la validité d'outils psychométriques ciblant les étapes du processus récompense et d'outils comportementaux permettra une approche complémentaire aux outils de psychométries actuellement utilisés. D'autant plus que les résultats entre ces deux approches ne sont pas toujours corrélés, puisque évaluant des sous types d'anhédonie distincts. Compléter l'évaluation par auto questionnaires d'anhédonie par des mesures comportementales peut être une voie intéressante. Le développement des méthodes de neuro imagerie, non abordées dans ce travail, est actuellement également manifeste. Connaitre et cibler les dysfonctionnements neuro biologiques sous-tendant les sous types d'anhédonie constituent un enjeu grandissant. Certains auteurs abordent une approche computationnelle dans laquelle la prédiction des conséquences fonctionnelles des anomalies structurelles peut mener à un diagnostic précis de l'anhédonie.

Le traitement principal de l'anhédonie dans la dépression est pharmacologique. Il repose sur l'utilisation d'antidépresseurs, bien qu'il n'y ait pas de consensus actuel. Le traitement de première ligne des épisodes dépressifs caractérisés constitue en l'administration d'ISRS. Ces derniers s'avèrent pourtant peu actifs sur l'anhédonie, de par l'implication d'autres neuromédiateurs que la sérotonine sur la composante anhédonique. Le traitement ciblant spécifiquement la sérotonine a ainsi une efficacité limitée sur l'anhédonie. L'association à des pharmacothérapies actives sur le fonctionnement noradrénergiques et dopaminergiques -voire glutamatergiques- efficaces sur la dynamique motivationnelle peut être pertinente en présence de symptômes résiduels notamment. Il ressort l'idée d'évaluer avec précision le profil clinique propre à chaque patient, et les sous types d'anhédonie chez les sujets souffrant de dépression afin d'optimiser l'utilisation d'antidépresseurs adéquats. Les processus liking, wanting et learning étant sous-tendus par des réseaux neuronaux distincts, nous pouvons dégager l'idée de la nécessité d'une meilleure caractérisation des déficits propres à chaque patient souffrant de dépression afin d'orienter les choix pharmacologiques justes (6). Il est également décrit dans la littérature des voies d'avenir prometteuses en lien avec l'impact du processus inflammatoire dans la dépression. Il s'avère que les processus inflammatoires peuvent freiner le métabolisme des neuromédiateurs ayant une fonction dans la réponse à la récompense, l'anticipation, la motivation et la prise de décision (181). Corrélée à des hauts niveaux d'anhédonie, l'inflammation peut être ainsi perçue comme une cible thérapeutique dans les dépressions à prédominance anhédonique. Dans ce sens, nous pouvons supposer que la voie des traitements anti inflammatoires est à considérer au présent et à l'avenir (182).

En parallèle des pharmacothérapies, la prégnance de la TCC est à prendre en compte. Principalement efficace, la thérapie par activation comportementale s'avère une voie

complémentaire patente. Son action centrée sur les stimuli agréables et positifs retrouve des résultats intéressants sur l'anhédonie dépressive.

Les techniques de stimulation cérébrale magnétique constituent une autre alternative à l'avenir. Les résultats retrouvés dans la littérature montrent qu'il s'agit d'une source potentielle de traitement efficace de l'anhédonie dépressive. Le développement d'études à plus grande échelle devra permettre une approche plus sécure même si cette technique reste invasive.

Une des limites de l'ensemble de ces propos est l'absence d'homogénéité du symptôme anhédonie. Celle-ci peut être perçue comme un facteur limitant dans la considération et la compréhension de l'anhédonie dans la dépression. Certains auteurs mentionnent aussi une distinction nécessaire entre déficits dans les composants du processus de la récompense et l'anhédonie exclusivement limitée à la perte d'intérêt de plaisir (7). De plus, l'impact de l'anhédonie trait dans la prise en compte diagnostique et thérapeutique de l'anhédonie dépressive nécessiterait plus d'approfondissement. La notion d'endophénotype constitue un modèle intéressant à la croisée des prédispositions génétiques, de la susceptibilité aux facteurs de stress et à l'anxiété.

Nous pouvons avancer qu'une relecture de la définition de l'anhédonie est pertinente dans les outils diagnostiques de la dépression. Nous pouvons appuyer certains auteurs mentionnant que *les* anhédonies nécessiteraient une meilleure caractérisation que celle fournie par le DSM 5 et la SCID. Il serait ainsi intéressant de parler de la pluralité de l'anhédonie et de définir des sous types d'anhédonie chez les sujets souffrant d'un épisode dépressif caractérisé : anhédonie motivationnelle, anhédonie consommatoire, anhédonie décisionnelle, voire déficits dans le liking, le wanting ou le learning. Améliorer la précision des déficits individuels composant le processus de la récompense et du plaisir, permettrait une meilleure caractérisation diagnostique de l'anhédonie dépressive. L'intérêt est d'affiner des profils de dépression anhédonique selon la prédominance des déficits symptomatiques individuels. Cibler l'évaluation de l'anhédonie-état et non l'anhédonie-trait constitue aussi une nécessité pour évaluer l'impact d'une stratégie thérapeutique d'un épisode dépressif caractérisé.

Conclusion

Le manuel diagnostique et statistique des maladies, cinquième édition, définit l'anhédonie sous la notion de perte d'intérêt ou de plaisir dans la plupart des activités ou dans les activités antérieurement agréables. La place de l'anhédonie dans les critères diagnostiques et sa définition clinique demeurent stables depuis de nombreuses années.
Ce travail met en perspective l'évolution conceptuelle de l'anhédonie dans la dépression, dont différentes sous dimensions ont été dégagées au fil des vingt dernières années. Le concept de plaisir est un construit complexe intégrant -outre l'éprouvé subjectif tel que défini par Ribot- les notions de désir, de motivation, de renforcement, de traitement de la récompense. Le concept d'anhédonie a évolué vers l'incapacité totale ou partielle à expérimenter, ou encore poursuivre et/ou enfin apprendre du plaisir, permettant d'en distinguer différents sous-types. Ils font référence à des déséquilibres dans une ou plusieurs composantes du processus de récompense intégrées dans les notions wanting, liking, learning.

En dépit de cette nouvelle conceptualisation, les critères diagnostiques de l'anhédonie formulés par le DSM restent inchangés depuis plusieurs décennies. Il est retrouvé une association entre anhédonie, au sens général, et sévérité du pronostic de la dépression. Les méthodes d'évaluation validées, pour la plupart empiriques, sont essentiellement orientées vers la mesure de l'éprouvé subjectif du plaisir – le liking. Ils constituent les outils de première génération. Les méthodes d'évaluation des autres composantes tels que le wanting et le learning restent peu utilisées en pratique clinique et font l'objet de recherches, afin de rendre compte de leur validité. Ces outils d'évaluation de seconde génération, aux côtés des tâches comportementales de mesure motivationnelle constituent des voies d'avenir pour affiner la caractérisation de l'anhédonie.

Les méthodes thérapeutiques ciblant l'anhédonie dans la dépression sont principalement accès sur le traitement du syndrome dépressif dans sa globalité. Les antidépresseurs ISRS constituent le premier recours, mais le profil sérotoninergique de ces molécules reste peu efficace sur l'anhédonie. La revue de la littérature retrouve des travaux mettant en évidence l'absence d'effet, ou un effet modéré, des ISRS sur l'anhédonie au cours d'un épisode dépressif caractérisé. La perspective de pharmacothérapies actives sur d'autres neuromédiateurs que la sérotonine, modulant l'activité des systèmes noradrénergiques, dopaminergiques ou encore glutamatergiques laisse entrevoir de nouvelles approches thérapeutiques. En particulier, la transmission dopaminergique sous-

tendrait la motivation (wanting) à réaliser un comportement plutôt que l'appréciation d'une récompense (liking), en sorte qu'elle ne serait ni nécessaire ni suffisante pour que l'hédonie de consommation se produise (9). Les thérapies complémentaires ou alternatives non pharmacologiques sont aussi en essor. Les thérapies cognitivo- comportementales, principalement représentées par l'activation comportementale, permettent une approche orientée sur le contingent des affects positifs. Les techniques de stimulation cérébrale – essentiellement centrées sur le noyau accumbens – permettent de cibler un *hotspot* majeur du circuit de la récompense et offrent une voie de recherche active avec des résultats préliminaires favorables. Ces études nécessiteront des investigations approfondies afin de permettre une amélioration de la prise en charge spécifique de l'anhédonie au sein de la dépression.

Un affinage des critères diagnostiques de l'anhédonie, et des techniques d'évaluation plus en accord avec la nouvelle conceptualisation permettraient une approche psychothérapeutique et pharmacologique mieux définie, plus ciblée, et possiblement plus efficiente pour le patient. Il pourrait être envisagé la création de profils homogènes de patients en fonction des sous types d'anhédonie permettant un meilleur ciblage thérapeutique.

Références bibliographiques

1. Kessler RC, Petukhova M, Sampson NA, Zaslavsky AM, Wittchen H-U. Twelve-month and lifetime prevalence and lifetime morbid risk of anxiety and mood disorders in the United States. Int J Methods Psychiatr Res. 2012 Sep;21(3):169–84.

2. Argyropoulos SV, Nutt DJ. Anhedonia revisited: is there a role for dopamine-targeting drugs for depression? J Psychopharmacol Oxf Engl. 2013 Oct;27(10):869–77.

3. Pelizza L, Ferrari A. Anhedonia in schizophrenia and major depression: state or trait? Ann Gen Psychiatry. 2009 Oct 8;8:22.

4. McMakin DL, Olino TM, Porta G, Dietz LJ, Emslie G, Clarke G, et al. Anhedonia Predicts Poorer Recovery among Youth with Selective Serotonin Reuptake Inhibitor-Treatment Resistant Depression. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2012 Apr;51(4):404–11.

5. Spijker J, Bijl RV, de Graaf R, Nolen WA. Determinants of poor 1-year outcome of DSM-III-R major depression in the general population: results of the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). Acta Psychiatr Scand. 2001 Feb;103(2):122–30.

6. Rømer Thomsen K, Whybrow PC, Kringelbach ML. Reconceptualizing anhedonia: novel perspectives on balancing the pleasure networks in the human brain. Front Behav Neurosci. 2015;9:49.

7. Der-Avakian A, Markou A. The neurobiology of anhedonia and other reward-related deficits. Trends Neurosci. 2012 Jan;35(1):68–77.

8. Ribot Théophile. Psychologie des sentiments. 1896.

9. Gaillard R, Gourion D, Llorca PM. [Anhedonia in depression]. L'Encephale. 2013 Sep;39(4):296–305.

10. Lee JS, Park H-J, Chun JW, Seok J-H, Park I-H, Park B, et al. Neuroanatomical correlates of trait anhedonia in patients with schizophrenia: a voxel-based morphometric study. Neurosci Lett. 2011 Feb 4;489(2):110–4.

11. Klein DF. Endogenomorphic depression. A conceptual and terminological revision. Arch Gen Psychiatry. 1974 Oct;31(4):447–54.

12. Blanchard JJ, Horan WP, Brown SA. Diagnostic differences in social anhedonia: a longitudinal study of schizophrenia and major depressive disorder. J Abnorm Psychol. 2001 Aug;110(3):363–71.

13. Loas G. Vulnerability to depression: a model centered on anhedonia. J Affect Disord. 1996 Nov 4;41(1):39–53.

14. Meehl PE. Hedonic capacity: some conjectures. Bull Menninger Clin. 1975 Jul;39(4):295–307.

15. Gorwood P. Neurobiological mechanisms of anhedonia. Dialogues Clin Neurosci. 2008 Sep;10(3):291–9.

16. Hasler G, Drevets WC, Manji HK, Charney DS. Discovering endophenotypes for major depression. Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol. 2004 Oct;29(10):1765–81.

17. Pizzagalli DA. Depression, stress, and anhedonia: toward a synthesis and integrated model. Annu Rev Clin Psychol. 2014;10:393–423.

18. Kendler KS, Muñoz RA, Murphy G. The development of the Feighner criteria: a historical perspective. Am J Psychiatry. 2010 Feb;167(2):134–42.

19. Ho N, Sommers M. Anhedonia: a concept analysis. Arch Psychiatr Nurs. 2013 Jun;27(3):121–9.

20. Compton MT, Frank E. Mental health concerns among Canadian physicians: results from the 2007-2008 Canadian Physician Health Study. Compr Psychiatry. 2011 Oct;52(5):542–7.

21. Treadway MT, Zald DH. Reconsidering anhedonia in depression: lessons from translational neuroscience. Neurosci Biobehav Rev. 2011 Jan;35(3):537–55.

22. Klein DF. Depression and anhedonia. In Anhedonia and affect deficit states.

23. Berridge KC, Robinson TE. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? Brain Res Brain Res Rev. 1998 Dec;28(3):309–69.

24. Germans MK, Kring AM. Hedonic deficit in anhedonia: support for the role of approach motivation. Personal Individ Differ. 2000 Apr 1;28(4):659–72.

25. Berridge KC, Robinson TE. Parsing reward. Trends Neurosci. 2003 Sep;26(9):507–13.

26. Berridge KC, Kringelbach ML. Affective neuroscience of pleasure: reward in humans and animals. Psychopharmacology (Berl). 2008 Aug;199(3):457–80.

27. Berridge KC. The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience. Psychopharmacology (Berl). 2007 Apr;191(3):391–431.

28. Sloan DM, Strauss ME, Wisner KL. Diminished response to pleasant stimuli by depressed women. J Abnorm Psychol. 2001 Aug;110(3):488–93.

29. Suslow T, Junghanns K, Arolt V. Detection of facial expressions of emotions in depression. Percept Mot Skills. 2001 Jun;92(3 Pt 1):857–68.

30. Berlin I, Givry-Steiner L, Lecrubier Y, Puech AJ. Measures of anhedonia and hedonic responses to sucrose in depressive and schizophrenic patients in comparison with healthy subjects. Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr. 1998 Sep;13(6):303–9.

31. Dichter GS, Smoski M, Kampov-Polevoy AB, Gallop R, Garbutt JC. Unipolar Depression Does Not Moderate Responses to the Sweet Taste Test. Depress Anxiety. 2010 Sep;27(9):859–63.

32. Duffy VB, Bartoshuk LM. Food acceptance and genetic variation in taste. J Am Diet Assoc. 2000 Jun;100(6):647–55.

33. Bylsma LM, Morris BH, Rottenberg J. A meta-analysis of emotional reactivity in major depressive disorder. Clin Psychol Rev. 2008 Apr;28(4):676–91.

34. Zimmerman M, McGlinchey JB, Young D, Chelminski I. Diagnosing major depressive disorder introduction: an examination of the DSM-IV diagnostic criteria. J Nerv Ment Dis. 2006 Mar;194(3):151–4.

35. McGlinchey JB, Zimmerman M, Young D, Chelminski I. Diagnosing major depressive disorder VIII: are some symptoms better than others? J Nerv Ment Dis. 2006 Oct;194(10):785–90.

36. Croxson PL, Walton ME, O'Reilly JX, Behrens TEJ, Rushworth MFS. Effort-based cost-benefit valuation and the human brain. J Neurosci Off J Soc Neurosci. 2009 Apr 8;29(14):4531–41.

37. Gotlib IH, Kasch KL, Traill S, Joormann J, Arnow BA, Johnson SL. Coherence and specificity of information-processing biases in depression and social phobia. J Abnorm Psychol. 2004 Aug;113(3):386–98.

38. Gotlib IH, Krasnoperova E, Yue DN, Joormann J. Attentional biases for negative interpersonal stimuli in clinical depression. J Abnorm Psychol. 2004 Feb;113(1):121–35.

39. Treadway MT, Buckholtz JW, Schwartzman AN, Lambert WE, Zald DH. Worth the "EEfRT"? The effort expenditure for rewards task as an objective measure of motivation and anhedonia. PloS One. 2009 Aug 12;4(8):e6598.

40. Treadway MT, Bossaller NA, Shelton RC, Zald DH. Effort-based decision-making in major depressive disorder: a translational model of motivational anhedonia. J Abnorm Psychol. 2012 Aug;121(3):553–8.

41. Salamone JD, Cousins MS, McCullough LD, Carriero DL, Berkowitz RJ. Nucleus accumbens dopamine release increases during instrumental lever pressing for food but not free food consumption. Pharmacol Biochem Behav. 1994 Sep;49(1):25–31.

42. Aharon I, Etcoff N, Ariely D, Chabris CF, O'Connor E, Breiter HC. Beautiful faces have variable reward value: fMRI and behavioral evidence. Neuron. 2001 Nov 8;32(3):537–51.

43. Parsons CE, Young KS, Kumari N, Stein A, Kringelbach ML. The motivational salience of infant faces is similar for men and women. PloS One. 2011;6(5):e20632.

44. McFarland BR, Klein DN. Emotional reactivity in depression: diminished responsiveness to anticipated reward but not to anticipated punishment or to nonreward or avoidance. Depress Anxiety. 2009;26(2):117–22.

45. Keedwell PA, Andrew C, Williams SCR, Brammer MJ, Phillips ML. The Neural Correlates of Anhedonia in Major Depressive Disorder. Biol Psychiatry. 2005 Dec 1;58(11):843–53.

46. Berridge KC, Robinson TE, Aldridge JW. Dissecting components of reward: "liking", "wanting", and learning. Curr Opin Pharmacol. 2009 Feb;9(1):65–73.

47. Thomsen KR. Measuring anhedonia: impaired ability to pursue, experience, and learn about reward. Front Psychol. 2015;6:1409.

48. McCabe SB, Gotlib IH. Selective attention and clinical depression: performance on a deployment-of-attention task. J Abnorm Psychol. 1995 Feb;104(1):241–5.

49. Pechtel P, Dutra SJ, Goetz EL, Pizzagalli DA. Blunted reward responsiveness in remitted depression. J Psychiatr Res. 2013 Dec;47(12):1864–9.

50. Pizzagalli DA, Jahn AL, O'Shea JP. Toward an Objective Characterization of an Anhedonic Phenotype. Biol Psychiatry. 2005 Feb 15;57(4):319–27.

51. Pizzagalli DA, Iosifescu D, Hallett LA, Ratner KG, Fava M. Reduced hedonic capacity in major depressive disorder: evidence from a probabilistic reward task. J Psychiatr Res. 2008 Nov;43(1):76–87.

52. Vrieze E, Pizzagalli DA, Demyttenaere K, Hompes T, Sienaert P, de Boer P, et al. Reduced reward learning predicts outcome in major depressive disorder. Biol Psychiatry. 2013 Apr 1;73(7):639–45.

53. Bogdan R, Pizzagalli DA. Acute stress reduces reward responsiveness: implications for depression. Biol Psychiatry. 2006 Nov 15;60(10):1147–54.

54. Gradin VB, Kumar P, Waiter G, Ahearn T, Stickle C, Milders M, et al. Expected value and prediction error abnormalities in depression and schizophrenia. Brain J Neurol. 2011 Jun;134(Pt 6):1751–64.

55. Kumar P, Waiter G, Ahearn T, Milders M, Reid I, Steele JD. Abnormal temporal difference reward-learning signals in major depression. Brain J Neurol. 2008 Aug;131(Pt 8):2084–93.

56. Kringelbach ML, Stein A, van Hartevelt TJ. The functional human neuroanatomy of food pleasure cycles. Physiol Behav. 2012 Jun 6;106(3):307–16.

57. Dichter. Anhedonia in Unipolar Major Depressive Disorder: A Review. The Open Psychiatry Journal. 2010;

58. Smoski MJ, Felder J, Bizzell J, Green SR, Ernst M, Lynch TR, et al. fMRI of alterations in reward selection, anticipation, and feedback in major depressive disorder. J Affect Disord. 2009 Nov;118(1–3):69–78.

59. Sherdell L, Waugh CE, Gotlib IH. Anticipatory pleasure predicts motivation for reward in major depression. J Abnorm Psychol. 2012 Feb;121(1):51–60.

60. Nelson SE, Gebauer L, Labrie RA, Shaffer HJ. Gambling problem symptom patterns and stability across individual and timeframe. Psychol Addict Behav J Soc Psychol Addict Behav. 2009 Sep;23(3):523–33.

61. Whitton AE, Treadway MT, Pizzagalli DA. Reward processing dysfunction in major depression, bipolar disorder and schizophrenia. Curr Opin Psychiatry. 2015 Jan;28(1):7–12.

62. Strauss GP, Gold JM. A new perspective on anhedonia in schizophrenia. Am J Psychiatry. 2012 Apr;169(4):364–73.

63. Rizvi SJ, Pizzagalli DA, Sproule BA, Kennedy SH. Assessing anhedonia in depression: Potentials and pitfalls. Neurosci Biobehav Rev. 2016 Jun;65:21–35.

64. Rizvi SJ, Lambert C, Kennedy S. Presentation and Neurobiology of Anhedonia in Mood Disorders: Commonalities and Distinctions. Curr Psychiatry Rep. 2018 Mar 8;20(2):13.

65. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. Am J Psychiatry. 2003 Apr;160(4):636–45.

66. Goldstein BL, Klein DN. A review of selected candidate endophenotypes for depression. Clin Psychol Rev. 2014 Jul;34(5):417–27.

67. Nikolova Y, Bogdan R, Pizzagalli DA. Perception of a naturalistic stressor interacts with 5-HTTLPR/rs25531 genotype and gender to impact reward responsiveness. Neuropsychobiology. 2012;65(1):45–54.

68. Berenbaum H, Connelly J. The effect of stress on hedonic capacity. J Abnorm Psychol. 1993 Aug;102(3):474–81.

69. Horan WP, Brown SA, Blanchard JJ. Social anhedonia and schizotypy: the contribution of individual differences in affective traits, stress, and coping. Psychiatry Res. 2007 Jan 15;149(1–3):147–56.

70. Pizzagalli DA, Bogdan R, Ratner KG, Jahn AL. Increased Perceived Stress is Associated with Blunted Hedonic Capacity: Potential Implications for Depression Research. Behav Res Ther. 2007 Nov;45(11):2742–53.

71. Bryant J, Winer ES, Salem T, Nadorff MR. Struggling toward reward: Recent experience of anhedonia interacts with motivation to predict reward pursuit in the face of a stressful manipulation. PLoS ONE [Internet]. 2017 Mar 8;12(3). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5342255/

72. Rizvi SJ, Quilty LC, Sproule BA, Cyriac A, Michael Bagby R, Kennedy SH. Development and validation of the Dimensional Anhedonia Rating Scale (DARS) in a community sample and individuals with major depression. Psychiatry Res. 2015 Sep 30;229(1–2):109–19.

73. Hamilton M. A RATING SCALE FOR DEPRESSION. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1960 Feb;23(1):56–62.

74. Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri W. Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. J Pers Assess. 1996 Dec;67(3):588–97.

75. Leventhal AM, Chasson GS, Tapia E, Miller EK, Pettit JW. Measuring hedonic capacity in depression: a psychometric analysis of three anhedonia scales. J Clin Psychol. 2006 Dec;62(12):1545–58.

76. D'haenen H. Measurement of anhedonia. Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr. 1996;11(7):335–43.

77. Peterson CA, Knudson RM. Anhedonia: a construct validation approach. J Pers Assess. 1983 Oct;47(5):539–51.

78. Snaith RP, Hamilton M, Morley S, Humayan A, Hargreaves D, Trigwell P. A scale for the assessment of hedonic tone the Snaith-Hamilton Pleasure Scale. Br J Psychiatry J Ment Sci. 1995 Jul;167(1):99–103.

79. Leak GK. An examination of the construct validity of the Social Anhedonia Scale. J Pers Assess. 1991 Feb;56(1):84–95.

80. Fawcett J, Clark DC, Scheftner WA, Gibbons RD. Assessing anhedonia in psychiatric patients. Arch Gen Psychiatry. 1983 Jan;40(1):79–84.

81. Martinotti G, Sepede G, Gambi F, Di Iorio G, De Berardis D, Di Nicola M, et al. Agomelatine versus venlafaxine XR in the treatment of anhedonia in major depressive disorder: a pilot study. J Clin Psychopharmacol. 2012 Aug;32(4):487–91.

82. Willner P, Hale AS, Argyropoulos S. Dopaminergic mechanism of antidepressant action in depressed patients. J Affect Disord. 2005 May;86(1):37–45.

83. Clark DC, Fawcett J, Salazar-Grueso E, Fawcett E. Seven-month clinical outcome of anhedonic and normally hedonic depressed inpatients. Am J Psychiatry. 1984 Oct;141(10):1216–20.

84. Schrader GD. Does anhedonia correlate with depression severity in chronic depression? Compr Psychiatry. 1997 Oct;38(5):260–3.

85. Loas G, Dubal S, Perot P, Tirel F, Nowaczkowski P, Pierson A. [Validation of the French version of the Snaith-Hamilton Pleasure Scale (SHAPS, Snaith et al. 1995). Determination of the statistical parameters in 208 normal subjects and 103 hospitalized patients presenting with depression or schizophrenia]. L'Encephale. 1997 Dec;23(6):454–8.

86. Franken IHA, Rassin E, Muris P. The assessment of anhedonia in clinical and non-clinical populations: further validation of the Snaith-Hamilton Pleasure Scale (SHAPS). J Affect Disord. 2007 Apr;99(1–3):83–9.

87. Gilbert P, Allan S, Brough S, Melley S, Miles JNV. Relationship of anhedonia and anxiety to social rank, defeat and entrapment. J Affect Disord. 2002 Sep 1;71(1):141–51.

88. Nakonezny PA, Carmody TJ, Morris DW, Kurian BT, Trivedi MH. Psychometric evaluation of the Snaith-Hamilton pleasure scale in adult outpatients with major depressive disorder. Int Clin Psychopharmacol. 2010 Nov;25(6):328–33.

89. Franz M, Lemke MR, Meyer T, Ulferts J, Puhl P, Snaith RP. [German version of the Snaith-Hamilton-Pleasure Scale (SHAPS-D). Anhedonia in schizophrenic and depressive patients]. Fortschr Neurol Psychiatr. 1998 Sep;66(9):407–13.

90. Mazza M, Squillacioti MR, Pecora RD, Janiri L, Bria P. Effect of aripiprazole on self-reported anhedonia in bipolar depressed patients. Psychiatry Res. 2009 Jan 30;165(1–2):193–6.

91. Nakonezny PA, Morris DW, Greer TL, Byerly MJ, Carmody TJ, Grannemann BD, et al. Evaluation of anhedonia with the Snaith–Hamilton Pleasure Scale (SHAPS) in adult outpatients with major depressive disorder. J Psychiatr Res. 2015 Jun 1;65:124–30.

92. Lang TJ, Blackwell SE, Harmer CJ, Davison P, Holmes EA. Cognitive Bias Modification Using Mental Imagery for Depression: Developing a Novel Computerized Intervention to Change Negative Thinking Styles. Eur J Personal. 2012 Mar;26(2):145–57.

93. Germine LT, Garrido L, Bruce L, Hooker C. Social anhedonia is associated with neural abnormalities during face emotion processing. NeuroImage. 2011 Oct 1;58(3):935–45.

94. Gard DE, Gard MG, Kring AM, John OP. Anticipatory and consummatory components of the experience of pleasure: A scale development study. J Res Personal. 2006 Dec 1;40(6):1086–102.

95. Li Z, Shi H-S, Elis O, Yang Z-Y, Wang Y, Lui SSY, et al. The structural invariance of the Temporal Experience of Pleasure Scale across time and culture. PsyCh J. 2018 Feb 12;

96. Favrod J, Ernst F, Giuliani F, Bonsack C. [Validation of the Temporal Experience of Pleasure Scale (TEPS) in a French-speaking environment]. L'Encephale. 2009 Jun;35(3):241–8.

97. Simon JJ, Zimmermann J, Cordeiro SA, Marée I, Gard DE, Friederich H-C, et al. Psychometric evaluation of the Temporal Experience of Pleasure Scale (TEPS) in a German sample. Psychiatry Res. 2017 Nov 21;260:138–43.

98. Goldstein RZ, Woicik PA, Moeller SJ, Telang F, Jayne M, Wong C, et al. Liking and wanting of drug and non-drug rewards in active cocaine users: the STRAP-R questionnaire. J Psychopharmacol Oxf Engl. 2010 Feb;24(2):257–66.

99. Winer ES, Veilleux JC, Ginger EJ. Development and validation of the Specific Loss of Interest and Pleasure Scale (SLIPS). J Affect Disord. 2014 Jan;152–154:193–201.

100. Gooding DC, Pflum MJ. Further validation of the ACIPS as a measure of social hedonic response. Psychiatry Res. 2014 Mar 30;215(3):771–7.

101. Pessiglione M, Schmidt L, Draganski B, Kalisch R, Lau H, Dolan RJ, et al. How the brain translates money into force: a neuroimaging study of subliminal motivation. Science. 2007 May 11;316(5826):904–6.

102. Aarts H, Custers R, Marien H. Preparing and motivating behavior outside of awareness. Science. 2008 Mar 21;319(5870):1639.

103. Cléry-Melin M-L, Schmidt L, Lafargue G, Baup N, Fossati P, Pessiglione M. Why don't you try harder? An investigation of effort production in major depression. PloS One. 2011;6(8):e23178.

104. Pulcu E, Trotter PD, Thomas EJ, McFarquhar M, Juhasz G, Sahakian BJ, et al. Temporal discounting in major depressive disorder. Psychol Med. 2014 Jul;44(9):1825–34.

105. Lempert KM, Pizzagalli DA. Delay discounting and future-directed thinking in anhedonic individuals. J Behav Ther Exp Psychiatry. 2010 Sep;41(3):258–64.

106. Chase HW, Frank MJ, Michael A, Bullmore ET, Sahakian BJ, Robbins TW. Approach and avoidance learning in patients with major depression and healthy controls: relation to anhedonia. Psychol Med. 2010 Mar;40(3):433–40.

107. Taylor Tavares JV, Clark L, Furey ML, Williams GB, Sahakian BJ, Drevets WC. Neural basis of abnormal response to negative feedback in unmedicated mood disorders. NeuroImage. 2008 Sep 1;42(3):1118–26.

108. Hasler G, Mondillo K, Drevets WC, Blair JR. Impairments of probabilistic response reversal and passive avoidance following catecholamine depletion. Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol. 2009 Dec;34(13):2691–8.

109. Markou A, Kosten TR, Koob GF. Neurobiological similarities in depression and drug dependence: a self-medication hypothesis. Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol. 1998 Mar;18(3):135–74.

110. Davis C, Woodside DB. Sensitivity to the rewarding effects of food and exercise in the eating disorders. Compr Psychiatry. 2002 Jun;43(3):189–94.

111. Isella V, Iurlaro S, Piolti R, Ferrarese C, Frattola L, Appollonio I, et al. Physical anhedonia in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2003 Sep;74(9):1308–11.

112. Starkstein SE, Jorge R, Mizrahi R, Robinson RG. The construct of minor and major depression in Alzheimer's disease. Am J Psychiatry. 2005 Nov;162(11):2086–93.

113. Dryman A, Eaton WW. Affective symptoms associated with the onset of major depression in the community: findings from the US National Institute of Mental Health Epidemiologic Catchment Area Program. Acta Psychiatr Scand. 1991 Jul;84(1):1–5.

114. Morris BH, Bylsma LM, Rottenberg J. Does emotion predict the course of major depressive disorder? A review of prospective studies. Br J Clin Psychol. 2009 Sep;48(Pt 3):255–73.

115. Moos RH, Cronkite RC. Symptom-based predictors of a 10-year chronic course of treated depression. J Nerv Ment Dis. 1999 Jun;187(6):360–8.

116. Forbes EE, Shaw DS, Dahl RE. Alterations in reward-related decision making in boys with recent and future depression. Biol Psychiatry. 2007 Mar 1;61(5):633–9.

117. Fawcett J, Scheftner WA, Fogg L, Clark DC, Young MA, Hedeker D, et al. Time-related predictors of suicide in major affective disorder. Am J Psychiatry. 1990 Sep;147(9):1189–94.

118. Spijker J, de Graaf R, Ten Have M, Nolen WA, Speckens A. Predictors of suicidality in depressive spectrum disorders in the general population: results of the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2010 May;45(5):513–21.

119. Winer ES, Nadorff MR, Ellis TE, Allen JG, Herrera S, Salem T. Anhedonia predicts suicidal ideation in a large psychiatric inpatient sample. Psychiatry Res. 2014 Aug 15;218(1–2):124–8.

120. Ducasse D, Loas G, Dassa D, Gramaglia C, Zeppegno P, Guillaume S, et al. Anhedonia is associated with suicidal ideation independently of depression: A meta-analysis. Depress Anxiety. 2017 Dec 12;

121. Winer ES, Drapeau CW, Veilleux JC, Nadorff MR. The Association between Anhedonia, Suicidal Ideation, and Suicide Attempts in a Large Student Sample. Arch Suicide Res Off J Int Acad Suicide Res. 2016;20(2):265–72.

122. Loas G, Lefebvre G, Rotsaert M, Englert Y. Relationships between anhedonia, suicidal ideation and suicide attempts in a large sample of physicians. PloS One. 2018;13(3):e0193619.

123. Kashdan TB, Weeks JW, Savostyanova AA. Whether, how, and when social anxiety shapes positive experiences and events: a self-regulatory framework and treatment implications. Clin Psychol Rev. 2011 Jul;31(5):786–99.

124. Craske MG, Meuret AE, Ritz T, Treanor M, Dour HJ. Treatment for Anhedonia: A Neuroscience Driven Approach. Depress Anxiety. 2016;33(10):927–38.

125. Kendall AD, Zinbarg RE, Mineka S, Bobova L, Prenoveau JM, Revelle W, et al. Prospective associations of low positive emotionality with first onsets of depressive and anxiety disorders: Results from a 10-wave latent trait-state modeling study. J Abnorm Psychol. 2015 Nov;124(4):933–43.

126. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). JAMA. 2003 Jun 18;289(23):3095–105.

127. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. Lancet Lond Engl. 1997 May 17;349(9063):1436–42.

128. Lally N, Nugent AC, Luckenbaugh DA, Niciu MJ, Roiser JP, Zarate CA. Neural correlates of change in major depressive disorder anhedonia following open-label ketamine. J Psychopharmacol Oxf Engl. 2015 May;29(5):596–607.

129. Nierenberg AA, Keefe BR, Leslie VC, Alpert JE, Pava JA, Worthington JJ, et al. Residual symptoms in depressed patients who respond acutely to fluoxetine. J Clin Psychiatry. 1999 Apr;60(4):221–5.

130. McCabe C, Mishor Z, Cowen PJ, Harmer CJ. Diminished neural processing of aversive and rewarding stimuli during selective serotonin reuptake inhibitor treatment. Biol Psychiatry. 2010 Mar 1;67(5):439–45.

131. Taylor MJ, Freemantle N, Geddes JR, Bhagwagar Z. Early Onset of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressant Action. Arch Gen Psychiatry. 2006 Nov;63(11):1217–23.

132. Boyer P, Tassin JP, Falissart B, Troy S. Sequential improvement of anxiety, depression and anhedonia with sertraline treatment in patients with major depression. J Clin Pharm Ther. 2000 Oct;25(5):363–71.

133. Shelton RC, Tomarken AJ. Can recovery from depression be achieved? Psychiatr Serv Wash DC. 2001 Nov;52(11):1469–78.

134. Opbroek A, Delgado PL, Laukes C, McGahuey C, Katsanis J, Moreno FA, et al. Emotional blunting associated with SSRI-induced sexual dysfunction. Do SSRIs inhibit emotional responses? Int J Neuropsychopharmacol. 2002 Jun;5(2):147–51.

135. Price J, Cole V, Goodwin GM. Emotional side-effects of selective serotonin reuptake inhibitors: qualitative study. Br J Psychiatry J Ment Sci. 2009 Sep;195(3):211–7.

136. Nutt D, Demyttenaere K, Janka Z, Aarre T, Bourin M, Canonico PL, et al. The other face of depression, reduced positive affect: the role of catecholamines in causation and cure. J Psychopharmacol Oxf Engl. 2007 Jul;21(5):461–71.

137. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Stewart JW, Nierenberg AA, Thase ME, et al. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. N Engl J Med. 2006 Mar 23;354(12):1231–42.

138. Papakostas GI, Thase ME, Fava M, Nelson JC, Shelton RC. Are antidepressant drugs that combine serotonergic and noradrenergic mechanisms of action more effective than the selective serotonin reuptake inhibitors in treating major depressive disorder? A meta-analysis of studies of newer agents. Biol Psychiatry. 2007 Dec 1;62(11):1217–27.

139. Nelson JC, Portera L, Leon AC. Are there differences in the symptoms that respond to a selective serotonin or norepinephrine reuptake inhibitor? Biol Psychiatry. 2005 Jun 15;57(12):1535–42.

140. Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR, Thase ME, Quitkin F, Warden D, et al. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. N Engl J Med. 2006 Mar 23;354(12):1243–52.

141. Dunlop BW, Nemeroff CB. The role of dopamine in the pathophysiology of depression. Arch Gen Psychiatry. 2007 Mar;64(3):327–37.

142. Thase ME, Haight BR, Richard N, Rockett CB, Mitton M, Modell JG, et al. Remission rates following antidepressant therapy with bupropion or selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of original data from 7 randomized controlled trials. J Clin Psychiatry. 2005 Aug;66(8):974–81.

143. Jamerson BD, Krishnan KRR, Roberts J, Krishen A, Modell JG. Effect of bupropion SR on specific symptom clusters of depression: analysis of the 31-item Hamilton Rating Scale for depression. Psychopharmacol Bull. 2003;37(2):67–78.

144. Tomarken AJ, Dichter GS, Freid C, Addington S, Shelton RC. Assessing the effects of bupropion SR on mood dimensions of depression. J Affect Disord. 2004 Mar;78(3):235–41.

145. Rush AJ, Trivedi MH, Stewart JW, Nierenberg AA, Fava M, Kurian BT, et al. Combining medications to enhance depression outcomes (CO-MED): acute and long-term outcomes of a single-blind randomized study. Am J Psychiatry. 2011 Jul;168(7):689–701.

146. Barone P, Poewe W, Albrecht S, Debieuvre C, Massey D, Rascol O, et al. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2010 Jun;9(6):573–80.

147. Franco-Chaves JA, Mateus CF, Luckenbaugh DA, Martinez PE, Mallinger AG, Zarate CA. Combining a dopamine agonist and selective serotonin reuptake inhibitor for the treatment of depression: A double-blind, randomized pilot study. J Affect Disord. 2013 Jul;149(0):319–25.

148. Hori H, Kunugi H. The Efficacy of Pramipexole, a Dopamine Receptor Agonist, as an Adjunctive Treatment in Treatment-Resistant Depression: An Open-Label Trial. Sci World J [Internet]. 2012 Aug 1;2012. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3415165/

149. Soskin DP, Holt DJ, Sacco GR, Fava M. Incentive salience: novel treatment strategies for major depression. CNS Spectr. 2013 Dec;18(6):307–14.

150. Candy M, Jones L, Williams R, Tookman A, King M. Psychostimulants for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Apr 16;(2):CD006722.

151. Robin AA, Wiseberg S. A controlled trial of methyl phenidate (ritalin) in the treatment of depressive states. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1958 Feb;21(1):55–7.

152. Racagni G, Riva MA, Molteni R, Musazzi L, Calabrese F, Popoli M, et al. Mode of action of agomelatine: synergy between melatonergic and 5-HT2C receptors. World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry. 2011 Dec;12(8):574–87.

153. Di Giannantonio M, Di Iorio G, Guglielmo R, De Berardis D, Conti CM, Acciavatti T, et al. Major depressive disorder, anhedonia and agomelatine: an open-label study. J Biol Regul Homeost Agents. 2011 Mar;25(1):109–14.

154. Gargoloff PD, Corral R, Herbst L, Marquez M, Martinotti G, Gargoloff PR. Effectiveness of agomelatine on anhedonia in depressed patients: an outpatient, open-label, real-world study. Hum Psychopharmacol. 2016;31(6):412–8.

155. Olié JP, Kasper S. Efficacy of agomelatine, a MT1/MT2 receptor agonist with 5-HT2C antagonistic properties, in major depressive disorder. Int J Neuropsychopharmacol. 2007 Oct;10(5):661–73.

156. Stahl SM, Fava M, Trivedi MH, Caputo A, Shah A, Post A. Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: an 8-week, multicenter, randomized, placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry. 2010 May;71(5):616–26.

157. Taylor D, Sparshatt A, Varma S, Olofinjana O. Antidepressant efficacy of agomelatine: meta-analysis of published and unpublished studies. BMJ. 2014 Mar 19;348:g1888.

158. Lally N, Nugent AC, Luckenbaugh DA, Ameli R, Roiser JP, Zarate CA. Anti-anhedonic effect of ketamine and its neural correlates in treatment-resistant bipolar depression. Transl Psychiatry. 2014 Oct 14;4:e469.

159. Ballard ED, Wills K, Lally N, Richards EM, Luckenbaugh DA, Walls T, et al. Anhedonia as a clinical correlate of suicidal thoughts in clinical ketamine trials. J Affect Disord. 2017 15;218:195–200.

160. DeWilde KE, Levitch CF, Murrough JW, Mathew SJ, Iosifescu DV. The promise of ketamine for treatment-resistant depression: current evidence and future directions. Ann N Y Acad Sci. 2015 May;1345:47–58.

161. McEwen BS, Olié JP. Neurobiology of mood, anxiety, and emotions as revealed by studies of a unique antidepressant: tianeptine. Mol Psychiatry. 2005 Jun;10(6):525–37.

162. McEwen BS, Chattarji S, Diamond DM, Jay TM, Reagan LP, Svenningsson P, et al. The neurobiological properties of tianeptine (Stablon): from monoamine hypothesis to glutamatergic modulation. Mol Psychiatry. 2010 Mar;15(3):237–49.

163. Hirschfeld RM. Efficacy of SSRIs and newer antidepressants in severe depression: comparison with TCAs. J Clin Psychiatry. 1999 May;60(5):326–35.

164. Beck AT, Haigh EAP. Advances in cognitive theory and therapy: the generic cognitive model. Annu Rev Clin Psychol. 2014;10:1–24.

165. Cuijpers P, Cristea IA, Weitz E, Gentili C, Berking M. The effects of cognitive and behavioural therapies for anxiety disorders on depression: a meta-analysis. Psychol Med. 2016 Dec;46(16):3451–62.

166. van Zoonen K, Buntrock C, Ebert DD, Smit F, Reynolds CF, Beekman ATF, et al. Preventing the onset of major depressive disorder: a meta-analytic review of psychological interventions. Int J Epidemiol. 2014 Apr;43(2):318–29.

167. DeRubeis RJ, Hollon SD, Amsterdam JD, Shelton RC, Young PR, Salomon RM, et al. Cognitive therapy vs medications in the treatment of moderate to severe depression. Arch Gen Psychiatry. 2005 Apr;62(4):409–16.

168. Dunn BD. Helping depressed clients reconnect to positive emotion experience: current insights and future directions. Clin Psychol Psychother. 2012 Aug;19(4):326–40.

169. Dimidjian S, Hollon SD, Dobson KS, Schmaling KB, Kohlenberg RJ, Addis ME, et al. Randomized trial of behavioral activation, cognitive therapy, and antidepressant medication in the acute treatment of adults with major depression. J Consult Clin Psychol. 2006 Aug;74(4):658–70.

170. Hollon SD, Thase ME, Markowitz JC. Treatment and Prevention of Depression. Psychol Sci Public Interest J Am Psychol Soc. 2002 Nov;3(2):39–77.

171. Siegle GJ, Carter CS, Thase ME. Use of FMRI to predict recovery from unipolar depression with cognitive behavior therapy. Am J Psychiatry. 2006 Apr;163(4):735–8.

172. Malone DA, Dougherty DD, Rezai AR, Carpenter LL, Friehs GM, Eskandar EN, et al. Deep Brain Stimulation of the Ventral Capsule/Ventral Striatum for Treatment-Resistant Depression. Biol Psychiatry. 2009 Feb 15;65(4):267–75.

173. Schlaepfer TE, Bewernick BH, Kayser S, Mädler B, Coenen VA. Rapid effects of deep brain stimulation for treatment-resistant major depression. Biol Psychiatry. 2013 Jun 15;73(12):1204–12.

174. Schlaepfer TE, Bewernick BH. Deep brain stimulation for major depression. Handb Clin Neurol. 2013;116:235–43.

175. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. Neuron. 2005 Mar 3;45(5):651–60.

176. Bewernick BH, Hurlemann R, Matusch A, Kayser S, Grubert C, Hadrysiewicz B, et al. Nucleus accumbens deep brain stimulation decreases ratings of depression and anxiety in treatment-resistant depression. Biol Psychiatry. 2010 Jan 15;67(2):110–6.

177. Nemeroff CB. Prevalence and management of treatment-resistant depression. J Clin Psychiatry. 2007;68 Suppl 8:17–25.

178. Berlim MT, McGirr A, Van den Eynde F, Fleck MPA, Giacobbe P. Effectiveness and acceptability of deep brain stimulation (DBS) of the subgenual cingulate cortex for treatment-resistant depression: a systematic review and exploratory meta-analysis. J Affect Disord. 2014 Apr;159:31–8.

179. Merkl A, Aust S, Schneider G-H, Visser-Vandewalle V, Horn A, Kühn AA, et al. Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate gyrus in patients with treatment-resistant depression: A double-blinded randomized controlled study and long-term follow-up in eight patients. J Affect Disord. 2018;227:521–9.

180. Schlaepfer TE, Cohen MX, Frick C, Kosel M, Brodesser D, Axmacher N, et al. Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression. Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol. 2008 Jan;33(2):368–77.

181. Swardfager W, Rosenblat JD, Benlamri M, McIntyre RS. Mapping inflammation onto mood: Inflammatory mediators of anhedonia. Neurosci Biobehav Rev. 2016 May;64:148–66.

182. Köhler O, Benros ME, Nordentoft M, Farkouh ME, Iyengar RL, Mors O, et al. Effect of anti-inflammatory treatment on depression, depressive symptoms, and adverse effects: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. JAMA Psychiatry. 2014 Dec 1;71(12):1381–91.

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.
Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.
Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque».

ABSTRACT

Unipolar depression, frequent psychiatric disorder, is a major public health issue as it was predicted as the leading cause of disability in the 2030s by the World Health Organization (WHO). Its diagnosis, according to the WHO, requires the presence of one of the following two cardinal symptoms: sadness of mood and / or anhedonia.

Anhedonia, classically defined as the inability to feel pleasure and interest, is common in depressive disorders. It is a factor of severity of depression, and a predictor of poor response to antidepressant treatments. This symptom is often presented with an univocal and preserved appearance since its original definition. This work underlines the historical, categorical but also conceptual approaches to anhedonia from its original definition to the present day. Thus, the importance of links with the reward processes builds a conception of anhedonia in sub-dimensions including consummatory, motivational and decisional anhedonia. Parallelism with this process and the pleasure cycle then makes it possible to define anhedonia as the total or partial inability to experiment, to pursue and / or learn pleasure, with deficits in experienced hedonic impacts (liking), incentive motivation (wanting), or representations and learning related to the reward (learning).

A detailed characterization of the concept aims to provide a more precise diagnostic approach to the symptom. Literature lists empirical psychometric tools to evaluate experienced pleasure, including SHAPS. Recent tools evaluate the other components of the reward processes. In parallel, the use of more objective behavioral tasks is mainly focused on wanting and learning assessments.

Finally, clinical management, whether pharmacologically or not, can benefit from a clarification of the role of anhedonia as a lever in unipolar depression. Literature suggests a limit of serotoninergic antidepressants efficacy. There is an interest in cognitive-behavioral therapies and brain stimulation in the specific treatment of this symptom.

RESUME

La dépression unipolaire, pathologie psychiatrique fréquente, constitue un enjeu de santé publique majeur puisque prédite première cause d'incapacité dans les années 2030 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Son diagnostic, selon l'OMS, requiert la présence d'un des deux symptômes cardinaux suivants : la tristesse de l'humeur et/ou l'anhédonie.

L'anhédonie, classiquement définie comme l'incapacité à ressentir du plaisir et de l'intérêt, est fréquente au sein de la pathologie dépressive. Elle constitue un facteur de gravité de la dépression, et un facteur prédictif de mauvaise réponse aux traitements antidépresseurs. Ce symptôme présente souvent une apparence univoque et préservée depuis sa définition originelle. Ce travail permet d'aborder dans un premier temps les approches historiques, catégorielles mais aussi conceptuelles de l'anhédonie depuis sa définition princeps jusqu'à nos jours. Ainsi, l'importance des liens avec le processus de la récompense fait émerger une conception de l'anhédonie en sous dimensions comprenant anhédonies consommatoire, motivationnelle et décisionnelle. Le parallélisme avec ce processus et le cycle du plaisir permet alors de définir l'anhédonie comme l'incapacité totale ou partielle à expérimenter, à poursuivre et/ou apprendre du plaisir, avec des déficits dans les impacts hédoniques expérimentés (*liking*), la motivation incitative (*wanting*), ou les représentations et apprentissages en lien avec la récompense (*learning*).

Une caractérisation fine du concept a l'objectif d'avoir un abord diagnostique plus précis du symptôme. La littérature permet de lister les outils de psychométrie empiriques permettant une évaluation du plaisir expérimenté, dont la SHAPS. Elle retrouve des outils récents évaluant les autres composants du processus de récompense. En parallèle, l'utilisation de tâches comportementales, plus objectives, est essentiellement axée sur les évaluations du *wanting* et du *learning*.

Enfin, les techniques de prise en charge qu'elles soient pharmacologiques ou non, permettent de clarifier la place à ce jour de l'anhédonie comme levier dans la prise en charge de la dépression unipolaire. La littérature permet d'entrevoir une limite d'efficacité des antidépresseurs actifs sur la sérotonine. De plus il est retrouvé un intérêt des thérapies cognitivo-comportementales et des techniques de stimulation cérébrale dans le traitement spécifique de ce symptôme.

Spécialité : psychiatrie

Mots clés : anhédonie, dépression, plaisir