



HAL
open science

Caractérisation neuro-computationnelle des troubles de la motivation dans la dépression : vers une médecine personnalisée en psychiatrie

Claire Jaffré

► **To cite this version:**

Claire Jaffré. Caractérisation neuro-computationnelle des troubles de la motivation dans la dépression : vers une médecine personnalisée en psychiatrie. Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04494202

HAL Id: dumas-04494202

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04494202v1>

Submitted on 7 Mar 2024

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

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



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

UNIVERSITÉ PARIS CITÉ

Faculté de Santé

UFR de Médecine

Année 2023

N°

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 15/09/2023

Par

Claire Jaffré

**Caractérisation neuro-computationnelle des troubles de la
motivation dans la dépression : vers une médecine
personnalisée en psychiatrie**

Dirigée par M. le Professeur Fabien Vinckier

JURY

M. le Professeur Raphaël Gaillard
M. le Professeur Fabien Vinckier
Mme le Professeur Caroline Dubertret
M. le Professeur Pierre Geoffroy

Président
Directeur
Membre du jury
Membre du jury

AVERTISSEMENT

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

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

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

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

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

Remerciements

Monsieur le Professeur Raphaël Gaillard, cher Maître, vous me faites l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie de m'accompagner depuis mes débuts dans le monde de la psychiatrie au cours de mon stage d'externat dans votre service. Je vous remercie pour votre implication et votre présence dans mon parcours, qui ont contribué à lui donner le sens et la complexité qu'il a aujourd'hui et qui contribueront à l'enrichir dans le futur.

Madame le Professeur Caroline Dubertret, je vous remercie pour la collaboration que nous avons menée pendant toutes ces années à l'amélioration de l'offre pédagogique pour les internes de psychiatrie d'Ile-de-France. Je suis très heureuse d'avoir découvert le travail minutieux de la coordination, de la diplomatie et de l'engagement étudiant. J'espère pouvoir continuer cet engagement pour continuer de pouvoir faire progresser notre spécialité.

Monsieur le Professeur Pierre Alexis Geoffroy, cher Pierre, chef de clinique lors de mon début d'internat, tu es désormais un jeune professeur dynamique et créatif. Je te remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse et de continuer à m'accompagner, y compris dans ce moment important, par ton énergie inspirante. Je ne doute pas que nous continuerons de collaborer ensemble.

Monsieur le Professeur Fabien Vinckier, cher Fabien, je te remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse de psychiatrie. Je te remercie pour tout ce que tu m'as transmis depuis le début de notre rencontre, ton engagement indéfectible et sincère. J'ai hâte de poursuivre nos travaux au quotidien.

Je remercie les différents professeurs, praticiens hospitaliers, chefs de cliniques et assistants que j'ai eu la chance de croiser tout au long de ma (longue) route d'interne. C'est grâce à eux que j'ai appris le savoir-faire et surtout le savoir-être qui fait de moi la Psychiatre que je suis aujourd'hui. J'espère avoir tiré un alliage harmonieux de leurs différents enseignements.

Merci aux différentes équipes soignantes qui ont apporté une richesse clinique et humaine à ma pratique.

Merci aux patients que j'ai rencontrés. Ils m'ont appris à les écouter, à les entendre et à les aider.

Rescapée de 3 (ou 4 ?) réformes des études médicales et dernière interne à avoir passé ses concours sur papier, je remercie les amis qui ont partagés les différentes périodes de ma vie d'étudiante en médecine : mes camarades d'externat qui ont rendu cette période si heureuse, en particulier ceux qui ont arpenté la P1 avec moi, mes comparses de MEDISUP et les voyageurs du Canada ; mes compagnons d'internat, avec qui j'ai découvert tous les possibles de cette spécialité et grandi en tant que professionnelle ; mes acolytes de l'engagement associatif et syndical avec qui j'ai partagé combats et rires ; les membres de la MBB team pour ce « petit détour » qui m'a permis de vous rencontrer. Enfin, mes amis non médecins (ce n'est pas si grave...) avec qui j'ai mûri pendant cette période.

Je remercie mes proches de m'avoir soutenue dans ces études, de nouveauté en étirement : médecine, psychiatrie, recherche... Merci de continuer à découvrir de nouveaux mondes avec moi. Merci à tous d'être présents et de m'entourer à chaque étape : à mes parents, à ma sœur, à Annyvone Michard et à Jean-Michel Breton, à Gilles Michard, à Catherine Steullet, à Mima, à la famille Jullien, à la famille Jaffré.

Je remercie la famille Westphalen-Lemaître de m'avoir accueillie et encouragée pendant la fin de mon cursus. Ils m'ont épaulée dans la rédaction de mes deux thèses et je leur fais confiance pour me soutenir dans la suite de mes choix personnels et professionnels.

Je remercie Charles pour son regard qui me donne confiance en moi, pour le lien profond qui nous unit, pour les projets que nous construisons et sur lesquels je m'appuie chaque jour.

Serment d'Hippocrate

En présence des Maitres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maitres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Résumé

La fréquence et la potentielle gravité font de la dépression un défi thérapeutique majeur. Il n'existe pas à l'heure actuelle d'outil permettant de guider le clinicien depuis les symptômes cliniques du patient vers la molécule la plus adaptée. Pourtant, certains symptômes, comme les troubles de la motivation, paraissent de bons candidats pour orienter la prescription. Toutefois, leur évaluation en pratique clinique repose principalement sur la notion d'anhédonie et donc à la dimension de plaisir alors qu'il existe un autre aspect souvent souligné par les patients, mais oublié par les échelles : la dimension d'effort. Nous avons développé une batterie de tests comportementaux permettant de décortiquer la motivation. Une approche appelée psychiatrie computationnelle, consiste à utiliser des modèles computationnels, c'est à dire des algorithmes mathématiques, pour identifier les processus cognitifs sous-tendant le comportement au cours de ces tâches. Cette approche peut être couplée aux outils des neurosciences, afin d'identifier les corrélats neurobiologiques des troubles de la motivation. Il existe des arguments permettant de supposer qu'il existe deux systèmes neuronaux et neurobiologiques distincts pour évaluer les dimensions de coût et de récompense. L'approche computationnelle permet de relier une vision neurobiologique avec les dimensions de bénéfices et de coûts et permettre d'adapter les stratégies médicamenteuses à partir du comportement du patient. Ce travail de thèse évoque la façon dont le concept de dépression s'est façonné jusqu'à nos jours et la place que prennent les troubles de la motivation au sein de cette entité. Puis s'attarde sur l'approche psycho expérimentale, le cadre de la théorie de la décision et l'approche computationnelle. Ensuite le développement des bases cérébrales et neurobiologiques du compromis coût/bénéfice ainsi que les principaux résultats en population clinique sont développés. Enfin, est présentée une étude clinique dont l'hypothèse principale est qu'il est possible de prédire la réponse thérapeutique lors de l'utilisation d'une stratégie thérapeutique par rapport à une autre en fonction des troubles motivationnels initiaux. La dernière partie aborde l'intérêt et les limites de cette approche en pratique courante et dans la recherche.

Spécialité : Psychiatrie

Mots clés français : psychiatrie computationnelle, Dépression, Motivation, Biomarqueur, Neurosciences cognitives - Imagerie

Forme ou Genre : Dissertation universitaire

Table des matières

Remerciements.....	3
Serment d'Hippocrate.....	5
Résumé.....	6
Table des matières.....	7
Introduction.....	10
1. Les troubles motivationnels dans la dépression.....	12
1.1. Histoire de la dépression : du concept de mélancolie à l'épisode dépressif caractérisé.....	12
1.2. La dépression au XIX^e siècle.....	20
1.2.1. L'épisode dépressif caractérisé dans le DSM-V.....	20
1.2.2. Les limites de la nosographie actuelle	23
1.2.3. Épidémiologie du trouble.....	25
1.3. Place des troubles de la motivation dans la description de la dépression.....	28
1.3.1. L'anhédonie, un trouble du processus de récompense.....	28
1.3.1.1. Définir l'anhédonie.....	28
1.3.1.2. L'anhédonie : facteur prédictif d'un sous-type de dépression ?.....	31
1.3.2. Autres symptômes associés à un trouble de la motivation dans la dépression.....	33
1.3.3. Effet des ISRS sur les troubles de la motivation dans la dépression.....	35
1.3.4. Outils de mesure de l'anhédonie.....	36
1.3.4.1. Évaluation de l'anhédonie dans les échelles d'évaluation de la dépression.....	37
1.3.4.2. Évaluation de l'anhédonie par des outils spécifiques.....	38
1.3.4.2.1. Outils de première génération.....	39
1.3.4.2.2. Outils de seconde génération.....	42
1.3.5. Autres échelles d'évaluation des troubles motivationnels.....	44
1.3.5.1. Échelles générales d'exploration de l'apathie.....	44
1.3.5.2. Échelles explorant la motivation et l'énergie.....	46
1.3.5.3. Échelles d'exploration de la fatigue.....	47

2. Approche psycho expérimentale de la motivation et de la théorie de la décision.....	49
2.1. Théorie de la décision : une optimisation coût/bénéfice.....	50
2.1.1. Le terme de bénéfice.....	50
2.1.2. Le terme de coût.....	54
2.2. Tâches comportementales.....	55
2.2.1. Tâches dites de préférence.....	55
2.2.2. Tâches d'effort.....	58
2.2.2.1. Tâches de choix binaires	59
2.2.2.2. Volonté d'acceptation.....	60
2.2.2.3. Tâches de performance.....	61
2.3. Principe de la modélisation computationnelle du compromis coût/bénéfice.....	62
3. Bases cérébrales et neurobiologiques du compromis coût/bénéfice.....	64
3.1. Le système cérébral des valeurs.....	64
3.1.1. Définitions.....	64
3.1.2. Les propriétés du système cérébral des valeurs.....	66
3.2. Évaluation des récompenses et des punitions : deux systèmes opposants ?.....	68
3.3. Corrélats neuronaux du coût de l'effort.....	70
3.4. Neurobiologie du compromis effort/récompense.....	72
3.4.1. Rôle de la dopamine.....	72
3.4.2. Rôle des autres neuromodulateurs : noradrénaline et sérotonine.....	78
4. Résultats en population clinique.....	82
4.1. Résultats comportementaux dans des populations de sujets déprimés.....	82
4.2. Résultats d'imagerie fonctionnelle dans des populations de sujets déprimés.....	84
5. Vers une médecine personnalisée dans la dépression.....	87
5.1. Etude STRATIDEP : prédiction de la réponse thérapeutique sur la base de l'évaluation neuro-computationnelle de la motivation dans la dépression.....	88
5.2. Limites de l'étude.....	91

6. Perspectives	93
6.1. Intérêt de l'approche dimensionnelle dans la dépression unipolaire.....	93
6.2. L'approche prédictive en psychiatrie computationnelle dans d'autres pathologies.....	97
6.2.1. Prédiction de la réponse thérapeutique sur la base de l'évaluation neuro-computationnelle de la motivation dans la schizophrénie.....	97
6.2.2. Prédiction de la réponse thérapeutique sur la base de l'évaluation neuro-computationnelle de la motivation dans la bipolarité.....	99
6.3. Limites de l'approche psychopharmacologique	102
 Conclusion.....	105
 Bibliographie.....	107
 Annexes.....	125
Annexe 1. Modélisation mathématique du compromis effort/récompense.....	125
Annexe 2. Batterie motivationnelle MOTISCAN.....	134
Annexe 3. Protocole STRATIDEP.....	137

Introduction

La dépression est probablement l'une des maladies qui a le plus suscité d'intérêt au cours des siècles : au carrefour entre médecine et philosophie, elle n'en reste pas moins l'une des pathologies qui provoque la plus grande souffrance aussi bien individuelle qu'en termes de fonctionnement social, de santé, et même de décès. Pourtant, presque 70 ans après la découverte des premiers antidépresseurs, la prévalence du trouble dépressif résistant ne paraît pas faiblir et nous interroge sur l'utilisation des stratégies antidépressives. En effet, il n'existe pas à l'heure actuelle d'outil permettant de guider le clinicien depuis les symptômes cliniques du patient vers la molécule la plus adaptée.

Pourtant, certains symptômes paraissent de bons candidats pour orienter la prescription vers un risque d'échec d'une thérapie de première ligne. Les troubles de la motivation par exemple, sont particulièrement invalidants dans la dépression et sont l'un des meilleurs prédicteurs de la qualité de vie, de l'issue psycho-sociale, des altérations cognitives et de la résistance. Toutefois, leur évaluation en pratique clinique repose principalement sur la notion d'anhédonie et donc à la dimension de plaisir alors qu'il existe un autre aspect souvent souligné par les patients, mais oublié par les échelles : la dimension d'effort.

Nous avons développé une batterie de tests comportementaux permettant de décortiquer la motivation. Une approche particulièrement prometteuse, appelée psychiatrie computationnelle, consiste à utiliser des modèles computationnels, c'est à dire des algorithmes mathématiques, pour identifier les processus cognitifs sous-tendant le comportement au cours de ces tâches. Cette approche peut être couplée aux outils des neurosciences, afin d'identifier les corrélats neurobiologiques des troubles de la motivation. Il existe des arguments permettant de supposer qu'il existe deux systèmes neuronaux et neurobiologiques distincts pour évaluer les dimensions de coût et de récompense. L'approche computationnelle permet de relier une vision neurobiologique avec les dimensions de bénéfices et de coûts et permettre d'adapter les stratégies médicamenteuses à partir du comportement du patient.

L'objectif de cette thèse est donc de passer en revue les études permettant de montrer qu'il est possible de prédire qu'il est possible de prédire la réponse thérapeutique lors de l'utilisation d'une stratégie thérapeutique par rapport à une autre en fonction des troubles motivationnels initiaux et de présenter une étude clinique que j'ai mise en place, sous la direction du Pr. Fabien Vinckier afin de tester cette hypothèse.

Au cours de la première partie, nous évoquerons la façon dont le concept de dépression s'est façonné jusqu'à nos jours et la place que prennent les troubles de la motivation au sein de cette entité. Puis nous nous attarderons sur l'approche psycho expérimentale, sur le cadre de la théorie de la décision qui s'intéresse à l'étude des déterminants du compromis coût/bénéfice et sur l'approche computationnelle. La troisième partie sera consacrée au développement des bases cérébrales et neurobiologiques du compromis coût/bénéfice tandis que la quatrième partie permettra de développer les principaux résultats en population clinique. Enfin, dans une cinquième partie, nous présenterons une étude clinique dont l'hypothèse principale est qu'il est possible de prédire la réponse thérapeutique lors de l'utilisation d'une stratégie thérapeutique par rapport à une autre en fonction des troubles motivationnels initiaux. Cette thèse se conclura par l'intérêt et les limites de cette approche en pratique courante et dans la recherche.

1. Les troubles motivationnels dans la dépression

1. 1. Histoire de la dépression : du concept de mélancolie à l'épisode dépressif caractérisé

Le document médical le plus ancien connu à ce jour faisant référence à des symptômes s'apparentant à une dépression est le papyrus d'Ebers¹. Dans ce traité médical, réalisé au XVI^e siècle avant Jésus-Christ, on trouve la description de la probable dépression de Sati Khamois, qui présente au premier plan des symptômes somatiques et des idées suicidaires², mais également des symptômes de l'ordre des troubles de la motivation. En effet, le patient souffrant de dépression est décrit comme un être éteint, au corps, aussi bien qu'à l'esprit lourd et empêché par la maladie dans ses actions quotidiennes.

La médecine Hippocratique voit le jour au V^e siècle avant Jésus-Christ et repose sur la théorie des humeurs³ - le terme d'humeurs n'ayant, ici, pas de lien avec la dépression ou la vie affective. Elle suppose que différents fluides (les humeurs) circulent dans l'organisme et se combinent selon un principe d'équilibre: le sang, le flegme, la bile jaune et la bile noire⁴. Selon cette théorie, un déséquilibre des humeurs peut provoquer de sévères maladies, telle que la mélancolie (étymologiquement *mêlas* signifie « noir » et *kholé*, « bile », en grec) qui correspond à un excès de bile noire³. La mélancolie se manifeste comme un repli sur soi et une difficulté à régler ses pulsions internes, traduisant un abattement tant physique que spirituel dans une perspective moniste liée aux conceptions de l'époque. On y retrouve l'intérêt que les descriptions portaient aux troubles de la motivation : les notions d'abattement et de repli sur soi. La démarche d'Hippocrate est de créer une médecine générale dénuée des mythes et de la religion. Les médecins et philosophes grecs des siècles suivants (Arétée de Capadoce, Rufus d'Ephèse, Galien, et Caelius Aurélien) poursuivront son exemple et ses mises en garde sur la potentielle gravité de la mélancolie : non soignée, la mélancolie peut s'avérer mortelle et ne doit pas être négligée par le médecin. Pourtant, cette pathologie porte encore le sceau de la stigmatisation de nos jours.

A ces descriptions cliniques et thérapeutiques, se superposent un véritable discours philosophique concernant le potentiel créatif de la folie. Dans *Problèmes*, une suite de textes sous la forme de questions-réponses sur toute sortes de sujets scientifiques⁵, Aristote (IV^e siècle avant Jésus-Christ) s'interroge sur le célèbre parallèle entre génie et mélancolie qui a nourri, depuis l'Antiquité jusqu'à nos jours, une tradition de commentaires au croisement de la médecine et de la philosophie⁶. Aristote partage les théories hippocratiques du schéma humoral, mais insiste également sur l'instabilité de cette humeur, soumise aux tourments du chaud et du froid⁷. Selon lui, la nature mélancolique caractérise les Hommes reconnus dans les domaines de l'art, la philosophie ou la gestion de la cité. Le mélancolique est un être d'exception mais fragile, oscillant. Il doit se surveiller, se soigner pour ne pas succomber à de graves maladies : épilepsies, apoplexies, frayeurs, syncopes, et surtout, folie furieuse⁸. Une déstabilisation trop intense de son humeur noire pourrait déstabiliser sa capacité de création et son imagination⁹.

Au Moyen Age, la mélancolie prend un sens spirituel en étant partiellement recouverte par le sens d'un des sept péchés capitaux, l'« *acédie* »¹⁰ qui désigne une indifférence voire une angoisse du travail et de l'ascèse qui pousse le moine à vouloir s'enfuir. Progressivement, à partir du XVIII^e siècle, l'acédie s'éloigne de cette dimension spirituelle pour prendre un sens plus populaire (et laïc) et s'identifie à une mollesse, une fainéantise, une oisiveté stérile qui empêche tout chrétien d'accomplir ses devoirs moraux, en particulier, celui de la charité¹¹. L'acédie devient donc la paresse que l'on retrouve aujourd'hui dans la définition moderne des sept péchés capitaux du Catéchisme de l'Église Catholique. La mélancolie se détache officiellement du péché mais reste connotée négativement et la confusion entre vice et maladie perdure à la Renaissance¹².

Pourtant une « *mode* » de l'humeur mélancolique s'installe en occident. Dans son « *Anatomie de la Mélancolie* », paru en 1621, Robert Burton (1577-1640) rapporte : « *Les mélancoliques courent les rues, ils se trahissent tous seuls. Ils sont tellement nombreux partout, j'en rencontre chaque fois que je sors* ». Il analyse et compile en détail

l'ensemble de connaissances et théories antérieures et contemporaines à son époque¹³. Robert Burton adhérait à la théorie humorale mais considérait l'excès supposé de bile noire comme une conséquence de différents facteurs de causalité : alimentation déséquilibrée, excès d'alcool, rythmes biologiques perturbés⁴... Il s'inscrit donc dans une vision médicale qui postule que la mélancolie est une maladie et non pas un péché divin.

La mélancolie au XVII^e et au XVIII^e siècles est souvent réduite à son apport artistique. Pourtant, il s'agit d'un moment charnière dans l'histoire de la mélancolie qui a acté le détachement de son lien avec le sacré pour enfin permettre aux médecins de s'affranchir d'une explication divine de la maladie¹⁴. En effet, au siècle des Lumières, les hypothèses sur les fonctions des nerfs et du cerveau vont d'abord coexister puis prendre progressivement la primauté sur l'hypothèse humorale. Selon Anne-Charles Lorry (1726-1783) c'est un spasme nerveux qui conduit à l'atonie, la laxité, la langueur, d'où les défaillances de la « *mélancolie nerveuse* »¹⁵.

L'avènement de la psychiatrie au XIX^e siècle, dont Philippe Pinel est considéré comme le père, est permise à la fois par l'abandon de la théorie humorale et du péché religieux ainsi que par la réforme des institutions recevant des aliénés. Cela permet l'observation clinique des malades selon la méthode analytique de Philippe Pinel⁴. Pour lui, les maladies mentales sont liées à des causes héréditaires ou secondaires à une cause extérieure : les émotions, qui se traduisent physiologiquement au niveau des organes. Le « traitement moral » doit être réalisé via la relation interpersonnelle qui s'établit entre le psychiatre et la partie « *restée saine* » du malade mental¹⁶. Il réalise une classification en 4 catégories : la mélancolie (ou délire exclusif), la manie (ou délire général), la démence (altération de toutes les facultés mentales) et l'idiotisme (suppression de l'activité mentale). La définition de la mélancolie qui prévaudra à la fin du XVIII^e siècle sera avant tout intellectuelle : la mélancolie (ou délire exclusif) « *consiste en un faux jugement*¹⁷. » Il s'agit d'un délire restreint, une idée fixe, bruyante ou cachée à l'entourage. Il existe deux formes en fonction de la passion sous-jacente : soit le malade présente « une bouffissure d'orgueil », et est convaincu de posséder un pouvoir et une richesse chimérique, soit il est consterné, abattu, désespéré.

Dans sa lignée, les aliénistes s'attachent à classer les différentes formes de la mélancolie. On assiste à une multiplication de termes pour souligner les formes avec des symptômes prédominants : lypémanie, tristimania, phrénalgie, hypochondrie morale, neurasthénie, psychasthénie... La phrénalgie est par exemple un néologisme formé pour désigner la douleur morale. Aucun nouveau terme ne sera universellement accepté avant la synthèse Kraepelinienne qui recouvrira sous le terme d'« états dépressifs » différents états mélancoliques¹⁸.

Les aliénistes du XIX^e siècle remettent progressivement en cause l'idée du délire comme point d'ancrage de la mélancolie : la mélancolie passe progressivement d'une pathologie de l'intellect à une pathologie des émotions. Jean-Etienne Esquirol (1772-1840), élève de Philippe Pinel remanie la nosographie de son maître et suggère d'utiliser le terme de « lypémanie » pour insister sur la composante affective. La lypémanie est une passion triste, en opposition à la monomanie maniaque, délire général et envahissant, fondé sur une passion expansive ou euphorique¹⁹.

L'une des interrogations des aliénistes est la primauté d'un symptôme par rapport à l'autre. Jean-Etienne Esquirol met en avant les perturbations motivationnelles du tableau clinique, dont le ralentissement moteur et fait de la douleur morale un symptôme secondaire au ralentissement : « *Il est des individus qui, à la suite de causes physiques ou morales variables, tombent dans l'affaissement physique, dans le découragement moral [...] Ils se plaignent d'une sorte d'engourdissement de la tête qui les empêche de penser et d'une torpeur, d'une lassitude générale, qui les empêche d'agir. Ils ne font point de mouvements* ». Tandis que Joseph Guislain (1797-1860), voit dans la douleur morale le symptôme cardinal de la mélancolie²⁰.

L'étude des idées délirantes ne disparaît pas pour autant. On pense, en particulier au travail de Jules Cotard (1840-1889) qui écrit une série d'articles sur la forme de mélancolie qui porte depuis son nom²¹. Mais le délire est désormais considéré comme une forme de mélancolie au même titre que l'anxiété ou le caractère stuporeux (où le ralentissement moteur est au premier plan) : ces trois formes sont principales reconnues dans la classification de Jules Baillarger (1809-1890)²².

Le concept de dépression va finalement trouver une unification dans l'émergence du trouble cyclique de l'humeur aujourd'hui connu sous le nom de maladie bipolaire, dont les premières descriptions sont attribuées à Arétée de Capadoce²³. Au XIX^e siècle, Jules Baillarger (1809-1890) et Jean-Pierre Falret (1794-1870) décrivent la même année, en 1854, ce qu'ils dénomment respectivement la folie à double forme ou folie circulaire et introduisent le terme de « *dépression* »²⁴. Il s'agit d'une maladie composée d'accès en deux périodes (dépression et manie) qui se succèdent. Jean-Pierre Falret suppose des intervalles libres entre les accès. Par ailleurs, Jules Baillarger ne remet pas en cause l'existence autonome de la mélancolie hors de la succession dépression-excitation²⁴.

D'autres aliénistes français poursuivront l'étude de la « folie à double forme » (terme qui prévaudra), mais c'est la synthèse kraepelinienne qui aura un impact majeur. Dans la 8^e édition du Traité de psychiatrie, Emil Kraepelin (1856-1909) réalise une synthèse de toutes les formes de dépression : mélancolie simple, sévère, fantastique, délirante ou avec stupeur. Il ne distingue que les états mixtes et des états fondamentaux de la constitution dépressive²⁵. Il considère qu'il n'existe qu'une seule maladie sous-jacente, que les malades présentent des épisodes maniaques ou non, et surtout peu importe la forme clinique : « *j'ai acquis avec les années, la conviction de plus en plus forte que tous les types cliniques énumérés ci-dessus ne sont pas autre-chose que des manifestations d'un même processus pathologique*²⁵. »

Cependant, la synthèse kraepelinienne de la folie maniaco-dépressive ne fait pas l'unanimité en France et en Europe au début du XX^e siècle. En effet, plusieurs hypothèses physiopathologiques coexistent au début du XX^e. Bien que le tableau clinique soit similaire d'une approche conceptuelle à l'autre, on distingue les dépressions endogènes et les dépression « *psychogènes* » : névrotiques ou réactionnelles¹⁹. Les dépressions endogènes sont issues d'une filiation directe de la folie maniaco-dépressive d'Emil Kraepelin. Il fait l'hypothèse d'une constitution mélancolique, « endogène » et héréditaire de la maladie, avec de faibles possibilités thérapeutiques, mais pouvant réintégrer une normalité (contrairement aux démences précoces)²⁵. Les dépressions névrotiques sont subordonnées à un fonctionnement psychologique plus général de type névrotique selon l'hypothèse psychanalytique,

constituée depuis la fin du XIXe siècle, en particulier autour de la figure de Sigmund Freud (1856-1939). La mélancolie serait l'expression d'un deuil « *pathologique* » sans objet²⁶. Le mélancolique, par ses reproches et auto-accusations, manifeste le conflit non résolu, la haine contre l'objet retournée contre lui-même. Enfin, les dépressions réactionnelles sont des syndromes dépressifs qui surviennent en « réaction » à un événement vécu susceptible de modifier l'état mental d'une personne et de produire une réaction morbide. Les dépressions réactionnelles se distinguent à la fois des dépressions endogènes par le rôle de l'environnement mais également des dépressions névrotiques car le lien avec le facteur de stress doit rester étroit (et pas une manifestation de conflits anciens)¹⁹. Le psychiatre suisse Adolph Meyer (1866-1950) théorise le plus sur cette approche développe son propre modèle « *biopsychosocial* » : il conçoit la dépression comme un mauvais fonctionnement de la capacité à répondre au stress dans un contexte de prédisposition constitutionnelle et psychologique²⁷.

Jusqu'à la fin des années 70, les catégorisations (Statistical Manual Use of Hospitals For Mental Diseases²⁸ en 1918, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders²⁹ (DSM-I) en 1952 révisé en 1968) sont dominées par le point de vue psychodynamique et les conceptions contextualistes. Cependant, les travaux de recherche d'Emil Kraepelin inspirent des chercheurs qui mèneront des recherches empiriques basées sur les groupes de symptômes avec l'objectif de déterminer si la dépression constitue un trouble unifié. Le premier travail notable de ce type est celui du psychiatre Aubrey Lewis (1900-1975) qui démontre que la distinction entre dépression endogène et réactionnelle est inopérante : les dépressions déclarées endogènes peuvent avoir des facteurs précipitants, et les dépressions réactionnelles peuvent montrer une prédisposition avant les symptômes réactionnels³⁰. D'autres auteurs montrent que la dépression s'ordonne selon un continuum, sans parvenir à diviser à la fois dépression endogène et réactionnelle ou dépression névrotique et psychotique³¹⁻³³.

L'utilisation des outils d'évaluation statistique devient primordiale pour soutenir ces travaux. Par exemple, concernant l'inclusion de la dépression psychotique dans l'unicité diagnostique de la dépression. Contrairement à Henri Ey (1900-1977) qui continue d'entretenir une différence qualitative entre les formes de mélancolies, Jean Delay

n'observe pas de différence entre les tableaux cliniques mais fait l'hypothèse d'une différence de sévérité. A partir d'une étude statistique basée sur le questionnaire de Beck (une des premières évaluations de la dépression), Jean Delay et Pierre Pichot (1910-2020) concluent à l'existence d'un « *facteur général de sentiment subjectif de dépression* », et donc d'une homogénéité entre les diverses formes de dépressions confirmée par une échelle d'évaluation³⁴. Ainsi, les dépressions dites « endogènes » conservent un statut particulier, à la fois vis-à-vis de la symptomatologie présentée par les patients mais également par leurs propriétés de réponse aux traitements. Elles s'accompagnent volontiers de délires ou d'hallucinations et il est nécessaire de recourir à l'électro-convulsivothérapie (ECT) ou aux imipraminiques pour les soigner. Le terme endogène en vient progressivement à définir un groupe de symptômes et à caractériser une sévérité plus qu'une causalité, en accord avec l'hypothèse de Jean Delay^{31,35-37}.

C'est dans ce contexte que plusieurs critériologies basées sur l'approche symptomatique sont développées avec un double objectif : augmenter la fiabilité du diagnostic de la dépression et faciliter la recherche en psychiatrie en fournissant une base commune à tous les chercheurs. John Feighner (1937-2006) publie, en 1972, les « *critères de Feighner* » pour 15 troubles mentaux dont les troubles de l'humeur et en 1978, Robert Spitzer (1932-2015) et ses collaborateurs développent une critériologie, les RDC (Research Diagnostic Criteria)³⁸ à la demande du National Institute of Mental Health (NIMH).

Ces critériologies affirment une primauté de la sémiologie clinique, mais la conception du RDC s'inscrit également dans le tournant de la psychiatrie biologique. En effet, il a été fondé dans l'espoir de parvenir à lier des syndromes découverts empiriquement à des altérations neurobiologiques spécifiques : « *La direction de l'entreprise va du syndrome à la découverte de la physiopathologie sous-jacente*³⁹. » A partir des années cinquante, la découverte des premiers antidépresseurs (inhibiteurs de la recapture de la monoamine oxydase - IMAO, tricycliques) et de leurs propriétés neurobiologiques fut une étape clef dans la compréhension et le traitement de la dépression. A partir de la découverte des mécanismes des monoamines (sérotonine, noradrénaline et dopamine), la première théorie neurobiologique d'un trouble psychiatrique émergea avec la

construction de nouvelles molécules sur la base d'un rationnel scientifique (nouveau IMAO et tricycliques, apparition d'une nouvelle classe : les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine – ISRS). L'hypothèse monoaminergique, dominante au cours des dernières décennies, postule que la dépression serait liée à des anomalies de la neurotransmission sérotoninergique, noradrénergique et dopaminergique, en reliant, éventuellement, chaque monoamine avec des dimensions symptomatiques particulières⁴⁰. L'émergence de la thérapeutique biologique permet de faire entrer la psychiatrie dans une meilleure efficacité de soin.

Robert Spitzer dirige la « task force » sur le DSM-III qui conduit la révision du manuel en s'appuyant sur les critères de Feighner et les RDC. L'objectif est de créer un système diagnostique basé sur des définitions opérationnelles afin de créer un manuel fiable, volontairement descriptif et athéorique pour permettre aux cliniciens et aux chercheurs d'échanger des informations pertinentes et de conduire des recherches efficaces concernant l'évolution des maladies et la réponse aux traitements⁴¹. Dans le DSM-III, l'épisode dépressif est qualifié de majeur, « major », en anglais : la dépression réactionnelle disparaît et les caractéristiques mélancoliques reprennent les signes cliniques de l'endogénéité⁴². Les critères symptomatiques supposent un épisode qui dure plus de deux semaines, la présence d'une humeur dysthymique envahissante et permanente ou d'une perte généralisée d'intérêt ou de plaisir. De surcroît, sont nécessaires 5 des 8 symptômes complémentaires dans une liste où figurent la perte d'appétit, les difficultés de sommeil, la perte d'énergie, l'agitation, la perte d'intérêt pour les activités habituelles, le sentiment de culpabilité, le ralentissement cognitif et des pensées suicidaires récurrentes, un fonctionnement social diminué à cause des troubles ou une demande d'aide et l'absence de traits suggérant une schizophrénie. Il existe déjà des formes cliniques mettant en exergue des critères d'intensité symptomatique, de durée des épisodes ou de forme évolutive, tel que le trouble dépressif majeur « récidivant » ou « agité ». Dans la lignée du DSM-III, la Classification Internationale des troubles Mentaux (CIM) publiée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), dans sa 10^e édition révisée en 1992 (CIM-10) décrit l'épisode dépressif et insiste sur les critères d'intensité, ainsi que les formes cliniques possibles⁴³.

1. 2. La dépression au XXI^e siècle

1. 2. 1. L'épisode dépressif caractérisé dans le DSM-V

De nos jours, les critères diagnostiques utilisés sont ceux de la cinquième version du DSM, publié en anglais en 2013 puis en français en 2015 (DSM-V), qui corrige le terme de majeur par caractérisé. Comme dans le DSM-III, l'épisode dépressif caractérisé doit être présent depuis au moins deux semaines. Au moins 5 symptômes parmi les 9 symptômes retenus pour faire le diagnostic doivent avoir été présents pendant 2 semaines et avoir représenté un changement par rapport à l'état antérieur. Au moins un des symptômes doit être soit une humeur dépressive, soit une perte d'intérêt ou de plaisir. Les cliniciens doivent éliminer tout autre pathologie psychiatrique ou non psychiatrique expliquant mieux le diagnostic, en particulier la prise de toxiques ou de médicaments. Il convient enfin de préciser si l'épisode dépressif entre dans le cadre d'un trouble bipolaire ou non (antécédent d'épisode maniaque ou non).

Le DSM-V permet de préciser de nombreuses caractéristiques cliniques de l'épisode dépressif. Tout d'abord en termes d'intensité, il est possible de graduer l'épisode en léger, moyen ou sévère. Ensuite, l'épisode peut être intégré dans différentes formes évolutives : isolé, récurrent (deux épisodes séparés par un intervalle libre d'au moins deux mois), persistant (symptômes évoluant pendant plus de deux ans), pré-menstruel (présence de symptômes au cours de la plupart des cycles menstruels). Enfin, l'épisode peut prendre des formes cliniques distinctes :

- Avec caractéristiques mélancoliques : c'est un épisode d'intensité particulièrement sévère avec un risque suicidaire élevé. On remarque une perte du plaisir et/ou un manque de réactivité aux stimuli habituellement agréables associé à un cortège de symptômes tels que la majoration des symptômes le matin, un découragement profond voire des idées d'incurabilité, des réveils

matinaux précoces, un ralentissement marqué ou à l'inverse une agitation, des troubles de l'appétit, une culpabilité inappropriée.

- Avec caractéristiques psychotiques : on observe alors des idées délirantes ou des hallucinations souvent congruentes à l'humeur (délire de ruine, de mort, de maladie, de culpabilité).
- Avec caractéristiques mixtes : l'épisode comprend au moins trois caractéristiques d'un épisode maniaque ou hypomaniaque.
- Avec caractéristiques atypiques : l'humeur y est réactive, (c'est à dire les événements positifs réels ou potentiels améliorent l'humeur). D'autres symptômes peuvent être associés : augmentation de l'appétit ou prise de poids, hypersomnie, sensation de membres lourds, sensibilité au rejet dans les relations interpersonnelles ne se limitant pas à l'épisode.
- Avec caractéristiques anxieuses.
- Avec caractéristiques catatoniques : le patient présente alors un syndrome catatonique. Il s'agit d'un ensemble de symptômes psychomoteurs qui peuvent comprendre : la catalepsie (flexibilité cireuse), le négativisme, les stéréotypies, les écholalies etc.

La CIM-11, publiée en juin 2018, est entrée en vigueur le 1^{er} janvier 2022. Les spécifications sont aussi possibles comme dans le DSM-V : intensité des symptômes, caractéristiques psychotiques et évolutives de l'épisode.⁴⁴

Tableau de comparaison des symptômes (DSM-V/CIM-10/CIM-11)

	DSM-V	CIM-10	CIM-11
Durée minimale	Deux semaines	Deux semaines	Deux semaines
Symptômes essentiels	<ul style="list-style-type: none"> - Humeur dépressive - Perte d'intérêt ou de plaisir <p><i>Présence d'au moins 1 symptôme</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - Humeur dépressive - Perte d'intérêt ou de plaisir - Fatigue ou perte d'énergie <p><i>Présence d'au moins 2 symptômes</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - Humeur dépressive - Perte d'intérêt ou de plaisir <p><i>Présence d'au moins 1 symptôme</i></p>
Autres symptômes	<ul style="list-style-type: none"> - Perte ou gain de poids significatif - Insomnie ou hypersomnie - Agitation ou ralentissement psychomoteur - Fatigue ou perte d'énergie - Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) - Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer - Pensées de mort récurrentes, idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider <p><i>Présence d'au moins 5 symptômes au total</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - Concentration et attention réduite - Diminution de l'estime de soi et de la confiance en soi - Sentiment de culpabilité et d'inutilité - Perspectives négatives et pessimistes pour le futur - Idées et comportement suicidaires - Troubles du sommeil - Perte d'appétit. <p><i>Présence d'au moins 4 symptômes au total</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - Concentration et attention réduite ou indécision marquée - Diminution de l'estime de soi, sentiment de culpabilité - Perspectives négatives et pessimistes pour le futur - Idées et comportement suicidaires - Troubles du sommeil - Perturbations de l'appétit ou du poids - Agitation ou ralentissement psychomoteur - Fatigue ou perte d'énergie <p><i>Présence d'au moins 5 symptômes au total</i></p>

1. 2. 2. Les limites de la nosographie actuelle

L'approche athéorique décontextualisée de la nosographie du DSM ou de la CIM a été l'objet de nombreuses controverses. Certaines critiques sont issues du courant psychanalytique qui réfute le point de vue descriptif et continue de s'attacher au cadre théorique d'une expression « symbolique » des troubles par les symptômes. D'autres psychiatres mettent en avant des conflits d'intérêt dans la construction du DSM au cours de la deuxième moitié du XX^e siècle, au moment de l'avènement de la psychiatrie biologique, et en particulier des psychotropes. La multiplication de diagnostics aurait été nécessaires dès les années 80 pour assurer le remboursement par les assurances des traitements médicaux et encore aujourd'hui pour le développement pharmacologique par les laboratoires (développement et remboursement uniquement en cas d'indication dans la classification)⁴⁵. A l'extrême, les classifications sont parfois dénoncées comme soutenant une idéologie visant à normaliser les comportements via une médecine enchaînée aux intérêts économiques. Les critiques portent principalement sur l'augmentation des diagnostics et des prescriptions qui seraient au bénéfice exclusif des industriels, des médecins et des pouvoirs publics⁴⁶. Ces théories non démontrées et simplistes sont minoritaires mais leur radicalité fait disparaître l'enjeu premier de la maladie et des souffrances qu'elle génère pour les personnes. Elles entretiennent une double méfiance : envers les acteurs du soin psychique qui sont soupçonnés de poser des diagnostics et de prescrire des traitements pour des raisons économiques, et envers les troubles psychiques qui ne seraient pas des maladies mais un processus d'étiquetage au sein d'un système d'oppression.

Toutefois, le développement médicamenteux associé au développement de la construction des échelles n'a pas été exemptés d'effets négatifs. La recherche s'est développée en ciblant principalement les monoamines. Cela s'est traduit dans le développement de nouvelles molécules par l'évaluation de leur efficacité par la reproduction d'effets sérotoninergiques ou noradrénergiques au niveau animal plutôt que d'effets réellement antidépresseurs⁴⁷. Lors de la construction des échelles développées à la même période que les molécules, l'intérêt s'est focalisé principalement

sur les dimensions qui répondaient aux traitements utilisés. Ainsi, l'une des échelles les plus utilisées, la MADRS (Montgomery-Asberg depression rating scale, en 1979) a été construite en sélectionnant les symptômes les plus susceptibles de répondre à un traitement sérotoninergique, et en délaissant d'autres dimensions présentes dans la dépression⁴⁸.

Ainsi, les critiques les plus importantes du DSM portent sur la validité de ses catégories nosographiques⁴⁹. En effet, le DSM, à partir de sa troisième édition, a fondé son caractère scientifique sur l'utilisation des statistiques pour garantir la validité des catégories répertoriées. L'intégration des données neurobiologiques était un des objectifs du DSM-V, mais il n'a pas pu être réalisé. En juillet 2010, faisant le constat que les catégories cliniques du DSM comme de la CIM ne correspondent plus aux résultats des neurosciences fondamentales, cliniques et de la génétique, Thomas Insel, directeur du NIMH décide d'adopter une démarche translationnelle pour la classification en psychiatrie : de la compréhension des mécanismes de fonctionnement fondamentaux du « mental » vers les expressions visibles des dysfonctionnements (« syndromes »), plutôt que l'approche classificatoire inverse⁵⁰. C'est la naissance des *Research Domain Criteria* (RDoC).

Il s'agit d'un projet à long terme qui vise à donner un cadre aux recherches fondamentales en neurogénétique, neurosciences et sciences comportementales, pour les fédérer et les soutenir financièrement. A plus long terme, les objectifs sont d'identifier les déterminants biologiques du comportement humain normal et pathologique, ainsi que de mettre au point des biomarqueurs diagnostiques et thérapeutiques. Enfin, ces déterminants biologiques permettront d'aboutir à une classification des troubles mentaux basée sur la physiopathologie cérébrale⁵¹. L'architecture du programme repose sur sept niveaux d'analyse (gènes, molécules, cellules, circuits, physiologie, comportements, descriptions subjectives) avec cinq domaines fonctionnels (systèmes des valences négatives, systèmes des valences positives, systèmes cognitifs, systèmes des processus sociaux, systèmes d'éveil et de modulation). Ces domaines fonctionnels sont eux-mêmes décomposés en construits théoriques observables et testables à l'aide d'outils neuroscientifiques cliniques⁵¹.

Dans le cas de la dépression, les construits qui semblent pertinents appartiennent aux 5 domaines fonctionnels. La méthode utilisée dans les études cherchant à identifier des phénotypes basés sur les RDoC consiste souvent à faire coïncider des échelles utilisées habituellement en pratique clinique avec les construits des RDoC⁵²⁻⁵⁴. Cette méthode présente une évidente limite qui est de se construire à partir d'échelles pré-existantes alors que l'objectif est, au contraire, de prendre de la distance par rapport à ses échelles empiriques. Les experts mettent en avant un chevauchement des symptômes entre différents construits. Les principaux sous-construits utilisés sont : perte, menace potentielle (« anxiété »), motivation d'approche, réponse initiale à la récompense, réponse soutenue à la récompense, veille-sommeil.

Les travaux réalisés à ce jour dans le cadre du RDoC n'ont pas fait tourner la page du DSM aux cliniciens ou aux chercheurs. Il n'est à ce jour que l'une des multiples approches qui tentent d'expliquer les troubles des fonctions mentales⁵⁵. Pour autant, il représente un important mouvement de fond dans la littérature internationale : déconstruire les entités des nosographies actuelles pour retrouver la finesse des intuitions cliniques des auteurs qui nous ont précédé depuis 2500 ans, la complexité qui explique les facteurs de causalité, de résistance ou les différentes formes cliniques de la dépression⁵⁶.

1. 2. 3. Épidémiologie du trouble

Cette généalogie de la dépression est loin d'être exhaustive mais la continuité de l'intérêt que cette maladie a suscité au cours des siècles montre bien la souffrance personnelle des individus qui sont touchés mais aussi les conséquences souvent lourdes en termes de fonctionnement social, de santé, et même de décès. En effet, la dépression est une maladie extrêmement fréquente dans le monde puisqu'on estime sa prévalence à 3,8% de la population mondiale dont 5,0 % d'adultes et 5,7% de personnes âgées de plus de 60 ans. Cela représente 280 millions de personnes dans le monde⁵⁷. Elle peut toucher tous les âges de la vie et toutes les situations sociales. En France, lors

de la dernière vague du baromètre santé en 2017, 25 000 personnes ont été interrogées sur les thèmes de la santé mentale et des addictions. Cette enquête a montré que près d'une personne sur 5 a souffert ou souffrira d'une dépression au cours de sa vie. De plus, près d'une personne sur 10 âgée de 18 à 75 ans déclarait avoir vécu un épisode dépressif au cours de l'année précédente : la prévalence était particulièrement importante chez les 15-44 ans (entre 11,2 et 11,4%) et diminuait progressivement jusqu'à 5,5% chez les 65-75 ans⁵⁸. Ces chiffres sont en augmentation depuis 2010, en particulier dans les catégories les plus à risques : sexe féminin, classe d'âge 35-44 ans et personnes sans emploi même s'il est comme toujours difficile de distinguer une augmentation réelle de la prévalence d'une meilleure sensibilisation au diagnostic ou d'une diminution des biais de réponse permettant un meilleur repérage.

Les conséquences au niveau individuel ou sur la sphère familiale sont sévères. Tout d'abord, il existe un retentissement sur l'entourage et des conséquences sur le fonctionnement familial et social au sens plus large : incompréhension des proches, isolement, charge psychologique et domestique portée sur les aidants. Par ailleurs, le retentissement sur la santé physique du malade est extrêmement important : on estime que la dépression peut rivaliser avec n'importe quel autre trouble non psychiatrique invalidant, en ce qui concerne le retentissement sur le fonctionnement⁵⁹ et provoque une perte d'espérance de vie de 7 à 10 ans qui n'est pas uniquement liée au décès par suicide⁶⁰. La première cause des décès pour les personnes déprimées est d'origine cardiovasculaire, et la dépression est associée à de nombreuses maladies non psychiatriques chroniques comme le diabète, les maladies cardio-vasculaires, le cancer... La dépression conduit souvent les patients à avoir des difficultés à prendre soin de leur santé voire à ne pas pouvoir adopter une hygiène de vie bénéfique (e.g. activité physique, suivi médical assidu)⁶¹. Ce qui souligne à nouveau l'importance de la dimension motivationnelle. Mais la complication la plus grave reste le risque de suicide. Chaque année, près de 800 000 personnes meurent par suicide. Le suicide est la deuxième cause de mortalité chez les 15-29 ans. Or, on estime que deux tiers des suicidés présentent un épisode dépressif caractérisé au moment du passage à l'acte et que 21% des patients atteints de trouble dépressif récurrent tentent de se suicider⁶¹.

Enfin, la dépression est au premier rang en termes de dépenses globales directes et indirectes pour la société. On estime que les coûts des troubles psychiques pour les pays européens représentent 600 milliards d'euros, soit plus de 4% du PIB (dont 170 milliards pour la dépression seule)⁵⁷. Dans le détail, ces coûts sont liés au taux d'emploi et à la productivité moins élevés des personnes souffrant de troubles psychiques (1.6 % du PIB ou 260 milliards d'euros) et aux dépenses plus importantes consacrées aux programmes de sécurité sociale (1.2 % du PIB ou 170 milliards d'euros), le reste correspondant aux dépenses directement allouées aux soins de santé (1.3 % du PIB ou 190 milliards d'euros)⁶².

L'avènement des traitements biologiques (ECT et antidépresseurs) a fait entrer la dépression dans le domaine des maladies curables. Mais le constat d'échecs thérapeutiques a interrogé l'utilisation des stratégies antidépressives. En effet, dans la plus grande étude évaluant la réponse aux antidépresseurs à ce jour, l'étude STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression), seuls 30% des 3000 patients ambulatoires moyennement à sévèrement déprimés ont obtenu une rémission après 3 mois de traitement avec un premier antidépresseur (CITALOPRAM, en moyenne 42 mg/jour à la fin du traitement). Deux tiers ont présenté une rémission complète après trois traitements supplémentaires bien conduits (switch ou association d'antidépresseurs, avec thérapie cognitivo-comportementale possible)⁶³. Progressivement, un consensus s'est établi autour de la définition de dépression résistante au traitement : persistance des troubles après deux traitements de classes différentes, de durée et de dosage adéquats, sans obtenir de réponse⁶⁴.

Toutefois, la compréhension d'un échec thérapeutique est un challenge en soi : le choix de l'antidépresseur se base sur les consensus thérapeutiques issus des recommandations internationales et non pas sur des considérations étiologiques. De nombreux auteurs soutiennent l'idée que la notion de traitement adéquat ne peut être découplée de considérations cliniques et d'hypothèses étiopathogéniques. Selon ces auteurs, une part non négligeable de l'échec d'un traitement pourrait provenir de la non reconnaissance de certains sous-types de dépression⁶⁵. Comme nous l'avons vu précédemment, les systèmes de classification ne prennent pas en compte les

hypothèses neurobiologiques⁶⁶. C'est pourquoi, dans la lignée du projet RDoC, de nouvelles approches thérapeutiques se développent en ciblant certains symptômes, permettant d'envisager de nouveaux leviers thérapeutiques et de répondre à la question : quel patient répondra à quel traitement ?

1. 3. Place des troubles de la motivation dans la description de la dépression

1. 3.1. L'anhédonie, un trouble du processus de récompense

Au sein des différents symptômes cibles de nouveaux leviers thérapeutiques, les troubles de la motivation sont au cœur d'une recherche particulièrement active. En effet, les symptômes motivationnels tels que l'anhédonie sont trouvés de façon fréquente au cours d'un épisode dépressif caractérisé et constituent un facteur de mauvaise réponse aux antidépresseurs⁶⁷. Une hypothèse séduisante serait que ces symptômes pourraient être sous-tendus par un processus physiopathologique particulier, définissant un sous-type de patients parmi ceux atteints de dépression. L'anhédonie, a fait l'objet de recherches particulièrement nombreuses visant à mieux la caractériser, à développer des méthodes d'évaluation et à en comprendre les bases neurophysiologiques. Si le terme est utilisé de façon quotidienne pour décrire un éprouvé subjectif chez les patients, les processus cognitifs en jeu sont probablement complexes et sources d'une littérature riche.

1. 3. 1. 1. Définir l'anhédonie

Si le débat sur le concept du plaisir, de son absence et de son contrôle est ancien, le terme « anhédonie » est un néologisme introduit en 1896 par Théophile Ribot (1839-1916), philosophe et psychologue français dans « La psychologie des sentiments ». Il

créé ce terme à partir du grec *a-* « sans » et *hêdonê*, « plaisir » avec une volonté de correspondance entre douleur/plaisir et analgésie/anhédonie, où l'analgésie est l'incapacité à ressentir la douleur et indique que « le plaisir dans certaines circonstances anormales peut totalement disparaître⁶⁸. »

Des travaux seront poursuivis en Europe au cours du XX^e siècle par Abraham Myerson (1881-1948) dès 1920 qui décrit le « syndrome anhédonique⁶⁹ » ou Sandor Rado (1890-1972) qui reprit ce terme pour parler de « l'incapacité à expérimenter le plaisir et à poursuivre les activités gratifiantes⁷⁰. » En France dans les années 1970, la psychanalyste Mélanie Klein (1882-1960) développa la définition de dépression endogénomorphe, dans laquelle « l'altération et la non-réactivité à expérimenter le plaisir ou à réagir affectivement à l'anticipation du plaisir » est centrale par opposition aux dépressions réactionnelles (ou exogènes)³⁷. Mélanie Klein observe que certains patients avec anhédonie semblent parvenir à ressentir le plaisir à partir de récompenses facilement disponibles mais expriment une plainte à ne sentir aucune envie de les obtenir⁷¹. Cette idée que la notion d'anhédonie ne se restreint pas à l'éprouvé subjectif du plaisir mais englobe le processus de motivation dans un concept plus complexe se retrouve également dans les différentes approches catégorielles de la dépression développées à partir des années 70.

La prise en compte de l'anhédonie comme critère diagnostique de la dépression débute dans les critères de Feighner en 1972 dans l'item « perte d'intérêt ou de motivation pour les activités sexuelles » (*loss of interest or decreased sex drive*)⁷² puis dans les critères RDC en 1975 sous la forme de la « perte d'intérêt ou de plaisir³⁸. » Comme nous l'avons évoqué précédemment, ces critères ont été un point de départ pour la formulation de ceux du DSM-III. Dans ce manuel, la perte d'intérêt ou de plaisir devient un critère nécessaire avec l'humeur dépressive pour poser le diagnostic d'épisode dépressif « majeur⁴² ». Ce critère sera maintenu dans les éditions ultérieures (DSM-III R, DSM-IV puis DSM-V). L'anhédonie peut donc se manifester avec ou sans tristesse de l'humeur et inversement⁷³. La perte d'intérêt ou de plaisir est également l'un des deux critères nécessaires sur trois pour poser le diagnostic de dépression selon la CIM-10 avec la tristesse de l'humeur et la réduction de l'énergie⁴³. Dans la CIM-11, son importance

augmente encore car le nombre de critères diminue et s'approche du DSM-V : un critère nécessaire parmi l'humeur dépressive ou une diminution de l'intérêt ou du plaisir pour les activités⁴⁴. Il est à noter que le deuxième critère mélange en réalité deux notions très différentes : la diminution du *ressenti* de plaisir (anhédonie) et la diminution de l'*intérêt* pour les activités sources de plaisir (qui appartient aux troubles de la motivation). Nous reviendrons sur ces notions, leurs articulations et leurs débats dans les sections suivantes.

En partant de la définition de Ribot, plusieurs auteurs ont cherché à préciser le concept d'anhédonie. La principale distinction qui a été faite porte sur les différents temps auxquels il est possible de l'évaluer. En effet, certains auteurs proposent de faire la différence entre le plaisir par anticipation, ou au moment de la consommation. Cette distinction se superpose aux différentes composantes de la sensibilité à la récompense : l'évaluation, l'anticipation, la mise en mouvement ou son maintien, l'expérience hédonique proprement dite, et ses effets à long terme (l'apprentissage)^{74,75}.

La plupart des modèles proposés sont fondés sur des modèles pré-cliniques issus de la littérature animale. Dans les modèles animaux, il est difficile d'évaluer la sensibilité à la récompense, autrement que par l'évaluation directe du comportement d'accès à la récompense. Ce qui a conduit de nombreux auteurs à utiliser le terme clinique d'anhédonie pour désigner ces comportements alors que celui a été construit initialement pour désigner les ressentis associés aux récompenses⁷⁴⁻⁷⁶. Chez l'homme, cette utilisation indifférente est potentiellement problématique car elle mélange des aspects différents de la sensibilité à récompense, probablement sous tendus par des systèmes neurobiologiques distincts.

Il peut être parfois difficile de savoir ce que l'on mesure en clinique. Par exemple, si la question posée (par le clinicien ou par une échelle) manque de précision, un patient peut se juger anhédonique en se basant sur son comportement. Il peut tenir le raisonnement suivant « si je ne trouve plus la force de faire du tennis, c'est probablement que cela ne me fait plus plaisir ». Les différentes facettes de la sensibilité à la récompense peuvent interagir entre elles. L'incapacité à ressentir du plaisir peut

être la cause de l'absence de comportement d'accès à la récompense (à quoi bon faire quelque chose si je n'éprouve plus aucun plaisir ?) mais également une conséquence. Par exemple en cas de déficit de l'apprentissage, si l'association entre le stimulus et la sensation de plaisir n'est plus réalisée, alors il n'y aura plus de capacité à éprouver du plaisir par anticipation.

1. 3.1.2. L'anhédonie : facteur prédictif d'un sous-type de dépression ?

Il paraît pertinent de s'intéresser à l'anhédonie car elle pourrait permettre de caractériser certains sous-types de dépression, d'en comprendre les mécanismes et d'ajuster les traitements de façon adaptée au sous-type identifié. En effet, certains auteurs ont étudié les typologies cliniques associées aux symptômes d'anhédonie et ont montré que les patients chez qui l'anhédonie dominait sur la tristesse avaient un niveau plus élevé de retrait social, d'altération des capacités sociales, de rumination et de variations thymiques au cours de la journée (altération, plus marquée le matin)⁷⁷.

Par ailleurs, l'anhédonie est un facteur de mauvais pronostic et d'issue plus sévère de l'épisode. L'anhédonie est un facteur d'issue péjorative dans plusieurs études⁷⁸ et est un symptôme difficile à traiter, qui constitue un symptôme résiduel courant après traitement⁷⁹. En particulier, les traitements de première ligne ne suffisent souvent pas à la corriger^{67,79-81}. Dans certaines de ces études pronostiques, notamment ceux reprenant les données des grandes cohortes GENDEP et STAR*D, la méthode utilisée était une approche *data-driven* agrégeant en cluster les symptômes statistiquement associés entre eux. L'un de ces clusters, dénommé (par les auteurs) « intérêt-activité » associait le manque d'intérêt et de plaisir (anédonie), la manque d'énergie, l'anhédonie et l'indécision, les difficultés de concentration ou encore l'apathie et la baisse de la libido. C'est la présence de symptômes de ce cluster à l'état initial qui prédisait une mauvaise efficacité des antidépresseurs dans les deux cohortes. On observe à nouveau que les symptômes de l'ordre des troubles de la motivation, s'ils présentent des distinctions conceptuelles, sont le plus souvent associés dans la pratique clinique.

D'autre part, l'anhédonie est l'un des meilleurs prédicteurs de la qualité de vie après l'épisode, du fonctionnement psychosocial et des altérations cognitives^{82,83}. Enfin, l'anhédonie prédit un risque suicidaire plus élevé. Plusieurs études montrent l'association entre anhédonie et suicide, et ce, indépendamment d'autres symptômes dépressifs⁸⁴⁻⁸⁷.

En termes de prévalence, la place de l'anhédonie au sein de la dépression est estimée dans la littérature entre 18% des sujets par l'utilisation de l'échelle d'auto-évaluation de Fawcett⁸⁸ à 37% par l'échelle d'auto-évaluation de Chapman⁸⁹. Toutefois, d'autres études trouvent des prévalences allant jusqu'à 86,2% par une évaluation par l'échelle d'auto-évaluation de Snaith-Hamilton (SHAPS)⁹⁰. Au-delà de la prévalence, certains auteurs ont pointé la centralité des symptômes, c'est-à-dire à quel point un symptôme est interconnecté aux autres. Dans la cohorte STAR*D, le manque d'énergie était au centre du réseau et était très interconnecté avec les autres symptômes ainsi que la perte d'intérêt et de plaisir⁹¹. Une autre équipe s'est intéressé aux aspects psychométriques du DSM, dans la cohorte MIDAS, en 2006. Ce projet avait pour objectif l'amélioration de la qualité de l'évaluation diagnostique en psychiatrie. Les symptômes de l'ordre des troubles de la motivation, que nous avons déjà observés associés entre eux, étaient parmi les meilleurs pour discriminer les patients avec épisode dépressif : le manque d'initiative, la diminution de l'intérêt et du plaisir, l'indécision ainsi que la tristesse⁹².

Par ailleurs, l'anhédonie semble être un facteur prédictif d'épisode dépressif. Sa présence peut précéder l'apparition d'un épisode dépressif⁹³. Certains auteurs, utilisant une autre grille de lecture, scindent l'apparition des symptômes d'anhédonie en deux : symptômes traits versus symptômes état. Au sein d'un épisode psychiatrique tel que la dépression, l'anhédonie pourrait se rapporter à un symptôme état : on trouve ce symptôme au cours de l'épisode mais il tend à diminuer à distance de celui-ci⁹⁴. A l'inverse, ce symptôme pourrait également entrer dans un modèle de vulnérabilité de la dépression sous la forme d'un symptôme trait. Loas et al., dans les années 90, évoquent l'existence d'un état constitutif, déterminé génétiquement, qui se caractérise par une capacité élevée à ressentir du déplaisir, une passivité, des attitudes dysfonctionnelles (biais et distorsions cognitifs), un pessimisme et une faible recherche de sensation⁹⁵. Cet

état prédisposant à un trouble dépressif unipolaire face à divers facteurs de stress environnementaux a été décrit comme un endophénotype de dépression^{96,97}. Cette notion d'endophénotype a été révisée plus récemment dans un modèle intégratif prenant en compte les différentes facettes de la sensibilité à la récompense⁹⁸. Dans ce modèle, le stress environnemental induirait des troubles de l'expérience hédonique en perturbant le plaisir par anticipation et l'apprentissage par renforcement⁹⁹, d'une part, et en abaissant l'expérience du plaisir d'autre part¹⁰⁰. Le lien entre stress et anhédonie a été montré expérimentalement : on remarque que le stress réduit la sensibilité à la récompense dans une tâche d'apprentissage. L'effet du stress était d'autant plus marqué que l'état était anhédonique à la base¹⁰¹.

L'anhédonie est un symptôme central et fréquent au sein de la dépression qui semble permettre de définir un sous-type d'épisode dépressif caractérisé, en association avec d'autres symptômes interconnectés. Sa présence paraît associée à des caractéristiques propres : gravité de l'épisode, mauvais pronostic, risque suicidaire élevé, mauvaise réponse aux antidépresseurs, symptômes résiduels fréquents. Devant les enjeux soulevés par ces symptômes, de nombreuses études se sont intéressées aux bases neurobiologiques qui sous-tendent ces symptômes, en particulier à la lumière des modèles les plus récents du comportement hédonique.

1. 3.2. Autres symptômes associés à un trouble de la motivation dans la dépression

Étymologiquement, le terme motivation renvoie à l'idée de mise en mouvement. Le terme motivation est polysémique. Il peut définir un objectif : le but de mon action (être motivé par quelque chose) ; un processus : l'ensemble des processus neurocognitifs qui déterminent le comportement soit en termes de direction, soit en termes d'intensité ; ou un état interne de l'individu (être plus ou moins motivé en général). Un trouble de la motivation peut être défini en regard de ces trois définitions et aller dans toutes les directions : diminution de la motivation (que l'on observe fréquemment dans la dépression ou la schizophrénie), augmentation de la motivation (dans les épisodes

maniaque ou hypomaniaque), voire motivation déviante - au sens statistique du terme (par exemple, les intérêts restreints dans les troubles du spectre autistique ou la persistance d'un comportement spécifique dans un contexte d'addiction).

Dans la dépression, on entend par « troubles de la motivation », une réduction globale des comportements dirigés vers un but (ce qui est la définition de l'apathie). Cette définition inclut tous les actes allant de l'intérêt et la volonté d'initier un comportement, à son maintien, qu'elle qu'en soit la cause sous-jacente. Par extension, d'autres dimensions comme la réduction du plaisir ressenti lors des activités (l'anhédonie, que nous avons évoquée plus haut) sont incluses dans les troubles de la motivation.

Il faut noter que l'apathie n'est pas un critère stricto sensu de dépression, que ce soit dans le DSM ou la CIM 10 et 11. Ce symptôme est rapporté fréquemment par les malades ou leurs proches mais n'est que très peu évalué dans les échelles de dépression. Curieusement, les critères de dépression font plus référence aux possibles causes de l'apathie : manque d'énergie ou fatigue, manque d'intérêt ou anhédonie, indécision, qu'à la diminution des comportements dirigés vers un but proprement dite. Nous avons déjà évoqué l'anhédonie qui est la perte du ressenti de la récompense (perte de la sensation de plaisir). A l'inverse, la notion d'effort n'apparaît pas de façon directe dans la définition de la dépression ou dans les classifications. Il s'agit pourtant d'une plainte récurrente des patients : la plupart rapportent que les actes de la vie quotidienne sont beaucoup plus coûteux, difficiles, voire que « tout est un effort¹⁰² »

Certains symptômes de la dépression peuvent également s'expliquer en termes de conséquence d'un déficit de motivation. Fervaha et al. ont utilisé trois items de l'échelle de dépression de Hamilton¹⁰³ (HAM-D) : l'implication dans le travail et les activités, le ralentissement psychomoteur et le niveau d'énergie (trouvé dans l'item symptômes somatiques généraux)⁸². Ces items ont un recouvrement significatif avec des instruments de mesure plus spécifiques des troubles motivationnels tels que l'échelle d'évaluation de l'apathie (*apathy evaluation scale*)¹⁰⁴. Il paraît cohérent qu'un trouble dans l'une des composantes du traitement de la récompense (ou de l'effort) diminue non seulement l'implication dans une action mais également le niveau d'investissement,

en ayant pour conséquence un ralentissement psychomoteur. Au maximum, on peut décrire un appauvrissement des activités de la vie quotidienne qui participe également aux désordres des fonctions instinctuelles de type diminution de l'appétit et de la libido.

Par ailleurs, les troubles de la motivation peuvent également avoir un retentissement cognitif. Même si la motivation n'explique probablement pas entièrement les troubles cognitifs rapportés par les patients, son rôle n'est pas négligeable. Les plaintes principales des patients et qui permettent de faire le diagnostic via le DSM V sont le ralentissement psychomoteur et la diminution de l'aptitude à penser (ou à se concentrer). Ces symptômes pourraient s'expliquer par une incapacité des patients déprimés à investir des ressources dans l'initiation ou le maintien d'un processus cognitif, le contrôle attentionnel ou la planification, et se traduire par des troubles de la mémoire, des difficultés à prendre des décisions (en l'absence de focalisation sur les éléments pertinents et de l'énergie suffisante à allouer à la tâche) et des troubles de la concentration^{105,106}.

1. 3.3. Effet des ISRS sur les troubles de la motivation dans la dépression

Les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine ou ISRS sont les antidépresseurs recommandés en première ligne et les plus largement utilisés en pratique courante pour traiter un épisode dépressif caractérisé¹⁰⁷. Ils provoquent des effets indésirables connus dont les plus fréquents sont des céphalées, des troubles du sommeil, gastroentérologiques, sexuels et une sudation excessive. Plusieurs auteurs ont par ailleurs souligné leurs possibles effets délétères sur la dimension motivationnelle. Comme nous l'avons vu, cette dimension est probablement celle qui répond le moins bien et/ou prédit une plus faible réponse aux antidépresseurs conventionnels⁶⁷. Les ISRS ne réduisent pas autant l'apathie que les autres symptômes^{108,109}. Par ailleurs les symptômes résiduels les plus fréquents sont souvent (mais pas que) du registre de la motivation^{110,111}.

L'un des effets secondaires les plus décrits avec les ISRS est l'émoussement émotionnel, qui se distingue de l'anhédonie par absence de spécificité en termes de valence. Celui-ci pourrait initialement participer aux effets thérapeutiques des antidépresseurs (si les affects prédominants sont négatifs, un émoussement global sera perçu comme un soulagement), mais finirait par devenir handicapant¹¹²⁻¹¹⁶. Plus directement des auteurs ont également souligné la possible existence d'une « apathie aux ISRS »¹¹⁷ qui surviendrait plus tardivement au cours du traitement^{118,119}, et serait dose-dépendante. Ce syndrome serait d'ailleurs réversible en diminuant la dose ou en arrêtant la molécule en cause^{118,120}.

Cependant, ce syndrome est loin d'être systématique et – heureusement – la majorité des patients voient leurs troubles de la motivation régresser au fil du traitement, du moins lorsque celui-ci s'avère efficace sur la dépression. Certaines études, principalement d'imagerie, ont d'ailleurs mis en évidence une augmentation de la sensibilité à la récompense chez des patients souffrant de dépression, après traitement par un ISRS^{121,122}, tandis que d'autres ont montré l'effet préventif ou curatif des ISSR sur l'apathie retrouvé dans d'autres syndromes comme après un AVC ou au cours de maladies neuro-dégénératives^{123,124}.

1. 3.4. Outils de mesure de l'anhédonie

Les troubles de la motivation paraissent être une piste de recherche prometteuse pour mieux comprendre les processus distincts à l'œuvre dans la dépression et ainsi identifier les fondements neurobiologiques sous-jacents. Au sein de ces troubles ou apparentés, l'anhédonie est le symptôme qui a été le plus étudié. Plusieurs auteurs ont souligné qu'une classification et une évaluation au plus proche des processus mis en cause permettrait une meilleure précision diagnostique et thérapeutique^{76,125}. Cependant, à ce jour, l'outil de première intention utilisé en pratique clinique reste l'échelle diagnostique. Nous allons faire une synthèse des méthodes de mesure de ce type en regard des apports des conceptualisations récentes de l'anhédonie. Nous présenterons

dans un premier temps la place de l'anhédonie dans les échelles d'évaluation de la dépression, puis les évaluations psychométriques spécifiques de son exploration.

1. 3.4.1. Évaluation de l'anhédonie dans les échelles d'évaluation de la dépression

Il existe trois échelles d'évaluation de la dépression largement utilisées dans les travaux de recherche, et par les médecins psychiatres ou généralistes pour les aider à identifier une dépression caractérisée sans remplacer l'entretien clinique. Pour ces raisons, ainsi que pour leurs qualités psychométriques, ces échelles sont recommandées par la Haute Autorité de Santé (HAS) en activité de recherche et de pratique clinique, dans l'aide diagnostique, pour évaluer la sévérité et assurer le suivi¹²⁶.

L'inventaire de dépression de Beck (*Beck Depression Inventory*) – BDI. La BDI est une échelle initialement publiée en 1960, et révisée dans les années 90¹²⁷. Une sous-échelle s'intéresse à l'anhédonie en agrégeant plusieurs dimensions dans une définition élargie de l'anhédonie que nous avons déjà évoquée plus haut. Le sous score d'anhédonie s'obtient en sommant les réponses aux items qui renvoient à la fois à la dimension hédonique (perte de plaisir (item 4) et la dimension de perte d'intérêt (perte d'intérêt (item 12) et perte d'intérêt pour les activités sexuelles (item 21)).

L'échelle d'Hamilton (*Hamilton Depression Rating Scale*) – HDRS. La HDRS a été développée vers la fin des années 50 et publiée en 1960¹⁰³. Seul l'item 7 « travail et activités » permet une évaluation indirecte et aspécifique de l'anhédonie, là aussi dans une définition élargie, en déterminant le niveau d'intérêt du sujet dans ses activités professionnelles ou de détente. La capacité hédonique en tant que telle c'est-à-dire, le plaisir ressenti n'est pas évalué.

L'échelle de Montgomery et Asberg (*Montgomery et Asberg Depression Rating Scale*) – MADRS. Cette échelle est un hétéro-questionnaire de 10 items publié en 1979⁴⁸. Seul l'item 8 « incapacité à ressentir » permet d'évaluer l'anhédonie. Cet item correspond à

la fois à la « réduction d'intérêt pour le monde environnant, ou les activités qui donnent normalement du plaisir » et à la réduction de la « capacité à réagir avec une émotion appropriée aux circonstances ou aux gens ».

Ces trois outils visent à caractériser la dépression en évaluant, entre autres, l'anhédonie. Toutefois, cette évaluation de tous les aspects de la dépression, bien qu'aidant à obtenir une image de la sévérité et à suivre l'évolution des différents symptômes au cours de la maladie, ne permet pas une évaluation fine de chacun d'entre eux. La conception des items a tendance à agréger ou plus exactement à résumer les différentes notions liées aux troubles de la motivation à l'anhédonie. La HDRS ou la MADRS, en particulier fondent leur évaluation de l'anhédonie sur un seul item, la HDRS allant jusqu'à réduire sa définition à l'intérêt porté par le sujet à l'activité professionnelle ou de détente, sans évaluer la capacité hédonique – tandis que la MADRS confond ces deux aspects. La BDI, même si elle inclue les deux au sein du même sous-score préserve au moins de items séparés pour les différentes notions de plaisir et d'intérêt. La part dévolue à l'évaluation du processus hédonique au sein des échelles générales d'évaluation reste toutefois assez faible. Des outils de mesure spécifiques de l'anhédonie ont donc été développés, en particulier à partir des années 70¹²⁸.

1. 3.4.2. Évaluation de l'anhédonie par des outils spécifiques

Rizvi et al. distinguent les outils permettant de mesurer l'anhédonie en outils de première et seconde génération⁷⁵. D'après ces auteurs, une échelle quantifiant l'anhédonie dans le contexte de la dépression doit pouvoir mesurer les différents aspects de l'anhédonie, détecter les différences de symptômes traits ou état et prendre en compte les biais culturels ainsi que les préférences interindividuelles (c'est-à-dire être généralisable). Toutes les échelles que nous allons décrire ont été utilisées et validées en populations cliniques mais leurs qualités diffèrent dans chacun des objectifs proposés⁷⁵. Enfin, il faut noter que l'équipe de Rizvi utilise une définition de l'anhédonie

qui ne limite pas le champ d'application de ce terme au vécu de la sensation de plaisir mais à toutes les étapes du traitement de la récompense.

1. 3.4.2.1. Outils de première génération

Les échelles dites de « première génération » sont constituées autour d'une définition relativement stricte de l'anhédonie comme diminution du ressenti de plaisir, et tentent d'évaluer uniquement cette notion. Nous allons décrire les forces et limites de chacune de ces échelles à travers leur contenu, leur format ainsi que leurs caractéristiques psychométriques. Pour évaluer correctement ces échelles, nous nous intéresserons à leur validité convergente, c'est-à-dire leur capacité à démontrer une corrélation avec des concepts similaires ; leur validité divergente, c'est-à-dire leur capacité à ne pas mesurer inutilement des concepts qui se chevauchent mais sont différents (par exemple, l'humeur et l'anxiété en cas de dépression) ; leur généralisabilité, c'est-à-dire leur capacité d'utilisation dans n'importe quelle population autre que l'échantillon initial.

L'échelle de Chapman *Revised Chapman Physical Anhedonia Scale* (CPAS) développée en 1976 est la première échelle dédiée à l'évaluation de l'anhédonie. Elle est constituée de 61 items correspondant à des affirmations sur des sentiments habituels générés par des activités ou stimuli de la vie quotidienne : activités de détente, les expériences sensorielles, les plaisirs primaires (alimentation par exemple). En 1982, l'échelle et *Chapman Social Anhedonia Scale* (CSAS) a été développée afin d'évaluer la composante sociale de l'anhédonie. Ces deux échelles présentent des limites de validité : contrairement aux autres échelles de première génération, il a été trouvé une absence de corrélation entre les scores de l'échelle CPAS et la capacité hédonique (évaluée par un score lié à l'exposition à des images agréables)¹²⁹. Initialement développée pour des populations souffrant de schizophrénie plutôt que de dépression⁷⁴, un score élevé à la CPAS présente une faible corrélation avec la sévérité des symptômes dépressifs et une forte corrélation aux aspects non affectifs de la personnalité et aux troubles

psychotiques¹³⁰. Leur construction renvoie donc à des symptômes traits plutôt qu'à des symptômes états : elles mesurent l'anhédonie « en général », évoquant un trait de personnalité plutôt qu'un symptôme état reflétant une dysfonction momentanée du traitement de la récompense¹²⁸, les auteurs de l'échelle ne souhaitant pas s'intéresser à « une perte passagère de l'expérience de plaisir »¹³¹. Certains items ne se limitent pas à explorer la capacité hédonique mais incluent également d'autres aspects de la motivation comme l'intérêt, l'attention, l'énergie, voire de la motivation en général (CPAS : « j'ai souvent ressenti un malaise lorsque mes amis me touchent » ; CSAS : « Mes réponses émotionnelles semblent très différentes de celles des autres personnes »)⁷⁵. Enfin, la CPAS et la CSAS manquent de généralisabilité et d'applicabilité car elles sont fortement exposées aux biais culturels et aux préférences individuelles⁷⁵. Les affirmations à commenter peuvent être indépendantes du statut hédonique, voire inadaptées au contenu culturel actuel¹³². Elles sont fortement affectées par le contexte social, de nationalité ou de génération du participant.

L'échelle du Plaisir de Fawcett-Clark (*Fawcett-Clark Pleasure Scale*) – FCPS a été développée par Fawcett dans les années 80. Les participants doivent évaluer 36 items correspondants à des situations de plaisir virtuel. L'échelle explore de nombreux domaines de la capacité hédonique comme les expériences sensorielles et les activités sociales ainsi qu'une dimension d'effort : le sentiment d'être capable de réaliser une tâche difficile. Elle se concentre uniquement sur l'état actuel des participants (« en ce moment »)¹³⁰ ce qui la rend plus adaptée pour évaluer l'anhédonie état, les symptômes au cours de la dépression, plutôt que la notion d'anhédonie trait, ou d'éléments de personnalité. Elle a démontré sa capacité à mesurer des changements aigus dans l'anhédonie^{133,134}, à discriminer des patients dépressifs ou non dépressifs et des patients souffrant de dépression ou de schizophrénie et son score est corrélé avec les réponses hédoniques contrairement à la CPAS¹³⁰. Toutefois, les propriétés psychométriques, et en particulier sa place dans l'évaluation de l'anhédonie état restent contradictoires : par exemple, dans un échantillon de patients hospitalisés, les scores d'anhédonie sont restés stables pendant 7 mois malgré la guérison de deux tiers des patients¹³⁵. Dans une autre étude menée auprès de patients atteints de dépression chronique, l'anhédonie n'a pas changé au cours d'un suivi d'un an malgré la réduction des symptômes

dépressifs¹⁰⁹. Bien entendu, la persistance de ce symptôme peut être liée à un manque de validité de l'échelle ou à un manque d'efficacité des antidépresseurs sur l'anhédonie. Il persiste également dans cette échelle des biais culturels qui limitent sa généralisabilité (par exemple l'item « vous descendez une montagne à ski très rapidement tout en gardant un bon contrôle de vous-même »).

L'échelle du Plaisir de Snaith-Hamilton (*Snaith-Hamilton Pleasure Scale*) – SHAPS, proposée en 1995 par Snaith et al, est constituée de 14 items pour lesquels le sujet doit indiquer s'il est en accord avec l'état hédonique proposé (situations virtuelles). L'échelle recouvre quatre domaines de l'expérience du plaisir de la vie quotidienne : intérêts/passe-temps, interaction sociale, expérience sensorielle, alimentation/boisson, et se concentre sur les deux derniers jours. Il s'agit donc bien, à l'instar de l'échelle FCPS de se concentrer sur l'expérience du symptôme état et non du symptôme trait. La SHAPS a d'ailleurs démontré sa capacité à mesurer les changements aigus de l'anhédonie^{133,134} et à discriminer les témoins et les patients déprimés¹³². Par ailleurs, une corrélation positive a été trouvée entre les scores de SHAPS et les échelles de dépression au sein d'une population étudiante¹³⁰. Elle a été construite pour être généralisable et donc non affectée par l'âge, la classe sociale, le genre, les habitudes diététiques ou la nationalité du participant. Les expériences sont susceptibles d'être rencontrées par la plupart des participants et la concision de l'échelle lui permet une grande applicabilité dans des contextes cliniques ou de recherche¹³⁶. Enfin, ses qualités psychométriques ont été largement étudiées au sein d'échantillons cliniques de patients souffrant de divers troubles psychiatriques¹³⁰, et en particulier de dépression ambulatoire¹³⁷ : la SHAPS présente une corrélation modérée avec la gravité de la dépression, mais ne présente pas de corrélation avec les mesures de l'anxiété^{130,137}. Elle est également corrélée positivement avec la qualité de vie et le fonctionnement¹³⁷.

Au total, la SHAPS apparaît comme le gold standard des échelles de première génération : elle dispose de propriétés psychométriques supérieures en termes de validités convergente et divergente, elle est la plus à même de discriminer la capacité hédonique d'un sujet hospitalisé ou ambulatoire. Elle est la plus généralisable, explore

de nombreuses dimensions en un seul questionnaire peu chronophage. Toutefois, si les qualités psychométriques de la SHAPS sont les meilleures, elle fait le postulat que les expériences évaluées sont toutes constitutivement des expériences positives et sources de plaisir pour le sujet. Pour certains auteurs, la large applicabilité des items utilisés dans la SHAPS pourrait être un point négatif. En effet, en vue d'éviter les préjugés culturels, les items ne saisissent plus le sens de ce qui est capable de susciter une forte réponse hédonique personnalisée et pourraient donc passer à côté de la capacité à saisir avec précision la nature subjective de ce que les individus trouvent agréables ou intéressants⁷⁵.

1. 3.4.2.2. Outils de seconde génération

Comme nous l'avons vu précédemment, certains auteurs proposent de faire la différence entre les différents temps où il est possible de mesurer la capacité hédonique. Contrairement aux échelles de première génération, qui évaluent la diminution du plaisir ressenti ou « anhédonie de consommation », de nouvelles échelles, dites « de seconde génération », ont émergé et proposent d'évaluer à la fois l'anhédonie de consommation et par anticipation. Elles ont pour objectif de prendre en compte ces différentes dimensions, tout en étant relativement peu chronophages (5-10 minutes)⁷⁵.

L'échelle d'expérience temporelle du Plaisir (*Temporal Experience of Pleasure Scale*) – TEPS. La TEPS est une échelle d'auto évaluation développée par Gard et al. en 2006 comportant 18 items séparés en deux sous-échelles conçues pour séparer l'anhédonie de consommation (8 items) de l'anhédonie par anticipation (10 items)¹³⁸. Les items reflètent uniquement l'anhédonie physique, car les auteurs estimaient que cela donnerait des résultats plus homogènes et interprétables qu'y ajouter des items sociaux. L'échelle n'a pas été validée dans un contexte spécifique de dépression mais seulement au sein d'une population d'étudiants sains¹³⁸ et d'une population de sujets atteints de schizophrénie et de troubles bipolaires^{139,140}. L'échelle a été développée dans le but d'optimiser la généralisabilité et de limiter les biais culturels toutefois certains

items sont critiqués dans leur formulation comme pouvant être spécifiques à une culture ou trop imprécis pour susciter une réponse de plaisir forte⁷⁵. Enfin, sa cohérence interne trouvée lors de l'essai de validation était de 0,64, ce qui est inférieur à la valeur recommandée de 0,7.

L'échelle de Perte Spécifique de l'Intérêt et du Plaisir (*Specific Loss of interest Scale*) – SLIPS. La SLIPS a été développée pour évaluer le changement d'intérêt ou de plaisir ressenti pour des activités antérieurement agréables à deux semaines d'intervalle. Elle est constituée de 23 items¹⁴¹. La SLIPS a montré une consistance interne de 0,94 ainsi qu'une bonne corrélation avec la SHAPS chez des sujets souffrants de dépression et une corrélation modérée avec la sous échelle anticipatoire de la TEPS (corrélation faible avec la sous échelle de consommation)⁷⁵. Certains auteurs considèrent que l'intervalle choisi de deux semaines n'est pas clair étant donné que la stabilité de l'anhédonie en tant que construit au cours du temps n'est pas strictement établie⁷⁵.

L'échelle de Plaisir Interpersonnel Anticipatoire et Consommatoire (*Anticipatory and Consummatory Interpersonal Pleasure Scale*) – ACIPS. L'ACIPS est une échelle d'auto-évaluation en 17 items publiée en 2014 explorant l'anhédonie sociale anticipatoire (7 items) et consommatoire (10 items)¹⁴². Elle dispose d'une bonne consistance interne (0,86), une bonne fiabilité test-retest et d'une corrélation positive significative avec les échelles consommatoires et motivationnelles de la TEPS¹⁴². Elle présente un chevauchement avec l'échelle sociale de Chapman (CSAS, échelle de première génération) mais sa construction a été opérée pour évaluer de façon spécifique et rapide l'anhédonie sociale en séparant ses composantes anticipatoires et consommatoires (ce que ne fait pas la CSAS), tandis que la TEPS ne reflète que l'anhédonie physique. Malheureusement, cette échelle n'a pas été validée en population psychiatrique. Elle n'a été évaluée que sur des populations de sujets sains.

L'échelle d'évaluation des dimensions de l'anhédonie (*Dimensional Anhedonia Rating Scale*) – DARS. La DARS est un questionnaire d'auto-évaluation de 17 items qui a été spécifiquement conçu pour évaluer l'anhédonie dans la dépression¹⁴³. Les participants fournissent leurs propres exemples d'expériences gratifiantes dans quatre domaines :

loisirs, activités sociales, alimentation/boisson, expériences sensorielles. Ils sont ensuite évalués par des questions standardisées cherchant à évaluer un maximum de composantes de l'expérience du processus de récompense, à l'instant présent : intérêt, motivation, effort, plaisir de consommation. Cette échelle a été validée dans trois études : deux études chez le sujet sain et une étude de comparaison entre des sujets sains et des sujets souffrant de dépression¹⁴³. Les résultats psychométriques sont corrects : la consistance interne est de 0,92 au travers des études. Elle a montré une bonne validité convergente et divergente avec la SHAPS (gold standard des études de première génération). Ses principaux avantages par rapport à la SHAPS sont sa capacité de généralisabilité (par l'autogénération des items par les participants) et son aptitude à prédire la résistance au traitement dans le groupe de patients déprimés⁷⁵. Son délai d'exécution est relativement court et elle pourrait être répétée dans le temps pour évaluer l'évolution de l'anhédonie mais la structure des composantes nécessite d'être encore évaluée, ainsi que la fiabilité test-retest.

1. 3.5. Autres échelles d'évaluation des troubles motivationnels

L'anhédonie est une des pistes permettant d'expliquer une réduction globale des comportements dirigés vers un but par un mécanisme de diminution du ressenti de plaisir. Un grand nombre d'échelles a été développées dans ce but. Toutefois, il existe d'autres pistes, que nous avons évoquées précédemment pour explorer l'apathie et ses causes.

1. 3.5.1. Échelles générales d'exploration de l'apathie

L'échelle d'évaluation de l'apathie (*Apathy Evaluation Scale - AES*) ou échelle d'apathie de Marin est une échelle de 18 items explorant les domaines comportementaux, cognitifs et affectifs de l'apathie¹⁴⁴. Elle peut être réalisée sous forme d'auto

questionnaire par un observateur accompagnant ou par un clinicien. Elle existe également sous des formes abrégées¹⁴⁵. L'essai de validation impliquant des patients atteints de maladie d'Alzheimer, de dépression ou d'accident vasculaire cérébral a montré une bonne cohérence interne ainsi qu'une bonne fiabilité test-retest. Cependant, la version administrée par les observateurs n'a pas fait la différence entre la dépression et l'apathie contrairement aux autres groupes de passation. Cela témoigne d'un certain degré d'expérience clinique nécessaire à la passation¹³⁵.

L'échelle d'Apathie de Starskstein est une version de 14 items développée à partir de l'AES, validée dans les maladies de Parkinson et d'Alzheimer et dans les lésions vasculaires¹⁴⁶. Elle a démontré de bonnes capacités psychométriques pour caractériser des patients apathiques dans ces populations¹⁴⁶⁻¹⁴⁹.

L'inventaire d'apathie est une échelle qui quantifie l'apathie à la fois de manière globale et dans trois domaines spécifiques : le manque d'intérêt, la perte d'initiative et l'émoussement affectif¹⁵⁰. Elle peut être réalisée comme un auto questionnaire ou par un accompagnant observateur. Elle a été validée chez des sujets contrôles, dans des populations présentant des troubles cognitifs légers et dans les maladies de Parkinson et d'Alzheimer. Les qualités psychométriques sont modérées en termes de validité interne et de reproductibilité chez les patients¹³⁵.

L'*Irritability-Apathy Scale* est une échelle de 10 items destinée aux accompagnants de patients atteints de la maladie de Huntington ou d'Alzheimer¹⁵¹. Elle a montré des qualités psychométriques correctes en termes de validité interne et de reproductibilité^{151,152}.

La *Lille Apathy Rating Scale* est un entretien semi-structuré de 33 items¹⁵³. Il existe une version pour les cliniciens ou pour les observateurs accompagnants qui a été validée dans la maladie de Parkinson. Les qualités psychométriques sont correctes en termes de validité interne, de reproductibilité, de sensibilité et de spécificité pour cette population^{154,155}.

Le *Neuropsychiatric Inventory*¹⁵⁶, la *Frontal System Behavior Scale*¹⁵⁷ et la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*¹⁵⁸ sont des échelles destinées à évaluer les troubles comportementaux dans des pathologies neuropsychiatriques. Une partie plus ou moins conséquente de l'évaluation repose sur l'apathie présentée par le sujet.

1. 3.5.2. Échelles explorant la motivation et l'énergie

En 2013, Llerena et al. ont développé l'Auto-questionnaire de Motivation et Plaisir (*Motivation and Pleasure Scale-Self Report – MAP-SR*), dérivé de la sous-échelle plaisir-motivation de la CAINS (*Clinical Assesment Interview for Negative Sympyoms*). Il permet une autoévaluation en 15 items de l'anhédonie anticipatoire et consommatoire au sein des symptômes négatifs dans la schizophrénie dans le domaine social, professionnel et les loisirs¹⁵⁹. Il évalue également l'apathie en se basant sur la capacité à s'engager dans des activités et des relations intimes. La plupart des questions interrogent le patient sur la semaine passée mais certaines lui demandent de se projeter dans les semaines à venir et de prédire la récompense future ("dans les prochaines semaines, combien de plaisir pensez-vous éprouver..."). L'échelle a uniquement été validée chez des patients atteints de schizophrénie. La cohérence interne est forte (0,90) avec une bonne validité convergente et divergente trouvée dans l'essai de validation. Les items sont relativement vagues pour éviter tout biais culturels mais explorent un nombre limité de sphères.

L'inventaire de motivations et d'énergie (*Motivation and Energy Inventory - MEI*) est une échelle spécifiquement développée pour mesurer les changements d'énergie dans la dépression avec un traitement antidépresseur. L'auto-questionnaire original comprend 27 items divisés en 3 sous-échelles mesurant la motivation sociale, l'énergie physique et l'énergie cognitive¹⁶⁰. La validité interne des trois questionnaires a été démontrée, mais une faible motivation était faiblement corrélée à une sévérité élevée de la dépression et modérément corrélée à une diminution de la qualité de vie ou du fonctionnement. Une version plus courte de 18 items a été utilisée dans des essais cliniques¹⁶¹.

1. 3.5.3. Échelles d'exploration de la fatigue

Il existe un certain nombre d'outils utilisant un format d'échelle visuelle analogique (ligne de longueur fixe, où les extrémités représentent les niveaux de fatigue les moins intenses et les plus vifs). Les patients sont invités à indiquer quel est le niveau sur la ligne qui correspond à leur niveau de fatigue perçue. Ce type d'outil permet une évaluation simple et non chronophage pour les patients¹⁶². Des variations ont été créées pour des études individuelles, parfois spécifiquement pour une pathologie¹⁶³⁻¹⁶⁶. Par exemple, il existe une échelle de ce type pour la polyarthrite rhumatoïde (la *Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Visual Analog Scale* - BRAF VAS)¹⁶⁷. Des versions numériques existent également : il s'agit de versions de type Likert de l'EVA, encore plus faciles et rapides à utiliser. La NRS-F (*Numeric Rating Scale – Fatigue*) à 11 points (de 0-10) est la plus utilisée¹⁶⁸. Les échelles numériques disposent également de variantes générées au gré des études, ce qui limite la standardisation.

Par ailleurs, on recense au moins 9 échelles construites sur la base de questionnaires. Trois échelles sont unidimensionnelles : la FACIT-F (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale*), la FSS (*Fatigue Severity Scale*), et le BFI (*Brief Fatigue Inventory*). Cinq sont multidimensionnelles : la CIS (*Checklist Individual Strength*), la CFS (*Chalder Fatigue Scale*), le MAF (*Multidimensional Assessment of Fatigue*), la MFI (*Multidimensional Fatigue Inventory Scale*), la PFS (*Piper Fatigue Scale*), et la FIS (*Fatigue Impact Scale*). La plupart de ces échelles présentent une bonne validité de contenu, ainsi qu'une bonne fiabilité test-retest. Toutefois, elles n'ont pas été validées dans des populations psychiatriques. Les études d'évaluation ont eu lieu dans plusieurs échantillons de patients atteints de maladies inflammatoires, de cancer, d'accident vasculaire cérébral et de VIH avec des résultats comparables¹⁶⁹.

Au total, nous disposons d'un certain nombre d'échelles permettant d'évaluer les troubles de la motivation. Une partie d'entre elles se concentre sur l'évaluation générale de la diminution des comportements dirigés vers un but (apathie) et ont été développés majoritairement dans des contextes neuropsychiatriques. D'autres permettent d'explorer plus précisément un certain nombre de cause permettant d'expliquer cette apathie : comme la fatigue, la baisse d'énergie ou l'anhédonie. L'anhédonie dispose d'une grande variété d'échelle. La principale limite est que certaines de ces échelles, n'évaluent pas seulement la caractéristique hédonique de la sensibilité à la réponse mais élargissent leur champ d'évaluation à d'autres étapes come l'intérêt, la mise en mouvement... Comme précédemment évoqué, on note l'absence d'outil dédié à l'évaluation de la perception de l'effort. En effet, cette dimension se retrouve, au mieux, incluse à tort, au sein de la notion d'anhédonie dans certaines échelles ; au pire, non approchée par l'évaluation des troubles de la motivation des sujets par les échelles cliniques standardisées. Sans pouvoir présager de la direction de la causalité, ce « scotome » renvoie à l'absence de terme clinique spécifique pour désigner ce symptôme (i.e. pas d'équivalent au terme anhédonie du côté de l'effort) et l'absence du terme dans les critères principaux de la dépression (même si le terme d'effort est mentionnée dans la description détaillée du trouble par le DSM, ce sont bien les critères diagnostiques qui sont appris par les étudiants en médecine et utilisés dans les études).

L'utilisation de tâches cognitives dans le cadre de la théorie de la décision fait naturellement appel à la notion de compromis coût/bénéfice, ce que nous allons maintenant évoquer.

2. Approche psycho expérimentale de la motivation et de la théorie de la décision

Les évaluations de type questionnaires aident les cliniciens à mieux appréhender la façon dont la motivation des patients dysfonctionne, mais elles se heurtent à des limites inhérentes à leur construction. Premièrement, les échelles dépendent de l'insight du patient, qui peut manquer de précision ou être perturbé par les troubles de la concentration liés à la dépression, ou de l'évaluation des soignants et des proches, qui peuvent révéler seulement partiellement la situation du patient. Deuxièmement, ces échelles ne peuvent pas être utilisées de façon translationnelle (c'est-à-dire au travers de différentes espèces). Enfin, elles permettent difficilement d'avoir accès à des corrélats neurophysiologiques. En effet, les stratégies existantes pour obtenir des équivalents directs au niveau neuronal via l'utilisation d'échelles impliquent d'évaluer des populations par l'imagerie par résonance magnétique (IRM) structurelle à la recherche d'un corrélat de type lésionnel ou d'une structure atrophiée qui expliquerait la déviation d'une population normale par rapport à une population pathologique. S'appuyer sur le cadre conceptuel de la théorie de la décision et utiliser des tâches cognitives pour caractériser les troubles de la motivation pourrait permettre de dépasser ces limites. L'approche que nous proposons fournit un cadre conceptuel et des modèles computationnels qui permettent de faire des prédictions quantitatives et d'explicitier les processus dynamiques qui déterminent le comportement. L'avantage majeur est qu'il est possible de confronter les données issues des prédictions de ces modèles aux données cérébrales et donc de renforcer la validité des construits théoriques ainsi que des hypothèses physiopathologiques sous-jacentes.

2. 1. Théorie de la décision : une optimisation coût/bénéfice

Les principes de la théorie de la décision supposent que pour entreprendre une action ou pour choisir entre plusieurs actions l'agent va opposer deux éléments : les bénéfices, c'est-à-dire ce que l'agent peut obtenir par son action (les récompenses à obtenir et/ou les pertes à éviter), modulés par la probabilité de les obtenir (confiance) et les coûts pour accomplir cette action (principalement l'effort et le délai). Cette valeur nette (différence entre les bénéfices et les coûts) sera spécifique à chaque option et chaque sujet. Il s'agit pour l'agent d'optimiser ses ressources pour tirer un maximum de bénéfices au regard des coûts. Ainsi, si l'action est comparée à l'inaction, elle ne sera effectuée que si sa valeur nette est positive. Si l'action est comparée à un ensemble d'alternatives, c'est l'action possédant la valeur nette la plus élevée qui sera choisie. L'agent peut ainsi déterminer une direction (c'est-à-dire choisir de réaliser une action plutôt qu'une autre). Mais également, au sein de chacune des alternatives, l'agent peut déterminer une intensité – c'est à dire la quantité de ressources qu'il alloue à cette action - l'effort qu'il va fournir ou le temps qu'il va y consacrer.

2 1.1. Le terme de bénéfice

Le terme de bénéfice correspond à la valeur de l'objectif de l'action. Cette valeur peut être intrinsèque, c'est-à-dire que c'est l'action elle-même qui a une valeur, qui procure un bénéfice. Cela correspond à une activité de loisir comme lire un livre par exemple qui est un moment agréable en soi. Mais une action peut également être accomplie car elle est nécessaire pour atteindre un objectif, par exemple lire un livre pour réussir un examen. Dans ce cas, la motivation est dite extrinsèque. Il n'est pas nécessaire que l'action conduise de façon complète à l'objectif pour que le bénéfice soit positif. En effet, il suffit que l'action rapproche l'agent de son but : cela diminue l'incertitude ou le temps nécessaire pour atteindre l'objectif final et constitue donc un bénéfice en soi. L'incertitude d'accès à l'objectif (qui renvoie à la notion de risque) et le délai à attendre

sont des modulateurs de la valeur de l'objectif. Il existe une abondante littérature sur la réduction de la valeur par ces modulateurs dont nous énoncerons ici les grands principes^{170,171}.

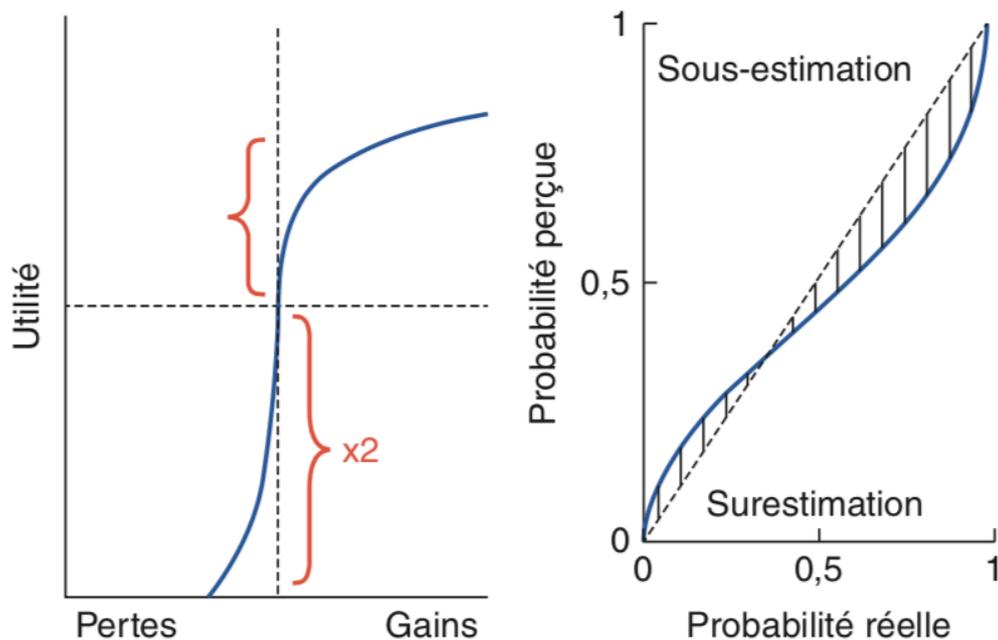
Le bénéfice correspond à ce qu'un agent peut gagner ou éviter de perdre en faisant une action donnée. Mais l'observation du comportement montre que la sensibilité aux gains et aux pertes n'est pas égale. Cette asymétrie a été formalisée par Daniel Kahneman et Amos Tversky dans une théorie économique appelée théorie des perspectives¹⁷². Dans l'article fondateur de leur théorie, en 1979, ils proposent, à partir d'une série d'expériences de terrain et en laboratoire, quelques ajustements au modèle de la théorie de la décision des économistes pour mieux décrire le comportement des individus confrontés à un choix. Tout d'abord, ils proposent que la valeur subjective du but à atteindre ne soit pas seulement définie par son état final, mais également par l'état initial à laquelle cette valeur est comparée. Autrement dit, les perspectives sont comparées par rapport à un point de référence subjectif : il ne s'agit pas de pertes et de gains absolus mais relatifs à l'état initial. La valeur subjective est donc dépendante d'une part de l'état initial de richesse de l'agent, et d'autre part du changement de la valence (gain ou perte) par rapport à cet état. Ainsi, imaginons deux agents A et B qui disposent de richesses initiales très différentes (disons un salaire de 1000€ pour A et 5000€ pour B). Ils reçoivent la même somme de 150€. L'augmentation de richesse est identique, mais le point de référence subjectif est différent et la valeur subjective de l'augmentation est plus importante pour l'agent A que l'agent B.

Par ailleurs, le comportement des participants montre qu'il existe une aversion à la perte. Au niveau psychologique, les pertes sont plus importantes que les gains. Pour n'importe quel agent (par exemple pour A, comme pour B), un gain de 100€ ne provoquer pas autant de plaisir que la contrariété d'une perte de 100€. Selon Kahneman et Tversky, la perte représente un montant 1,5 à 2,5 fois plus élevé que la récompense en valeur subjective.

Il est possible de représenter graphiquement la fonction d'utilité qui relie la valeur subjective (utilité) aux gains et pertes réels (valeur objective). Le point de référence

subjectif définit une frontière entre les gains et les pertes objectives sur l'axe des abscisses – avec la valeur subjective du résultat obtenu en ordonnée. La pente est plus raide dans la zone des pertes (en dessous du point de référence) que des gains pour représenter l'aversion aux pertes. D'autre part, la forme de la fonction dans la zone des pertes est différente à celle de la zone des gains. La forme de la fonction dans la fonction de la valeur subjective dans la zone des pertes est convexe car elle traduit un comportement observé : l'attraction au risque pour les pertes, tandis qu'on observe une aversion au risque dans les gains se traduisant par une forme concave dans cette zone. Ainsi, les agents préfèrent gagner 10€ de façon certaine qu'avoir 50% de gagner 20€ : ce qui correspond à une préférence pour les options avec une probabilité plus élevée (aversion pour le risque). Dans le domaine des pertes, cette aversion pour le risque s'inverse en recherche du risque : les agents préfèrent 50% de chance de perdre 1000€ plutôt que perdre 500€ de façon certaine.

Enfin, Kahneman et Tversky ont observé que les agents sous-estimaient les probabilités proches de 1 (forte probabilité) et surestimaient les faibles probabilités. Cette déformation se traduit dans le panel de droite de la figure suivante et pourrait expliquer certains comportements comme le fait de jouer au loto¹⁷³.



Résultats classiques de la théorie des perspectives - D'après Beaumont et al¹⁷³.

Panel de gauche. Représentation de l'utilité (valeur subjective) en fonction des valeurs objectives (pertes et gains). Le biais d'aversion à la perte est caractérisé par une perception des valeurs en moyenne deux fois plus importante dans le domaine des pertes que dans celui des gains.

Panel de droite. Perception des probabilités. Les probabilités élevées sont classiquement sous-estimées, tandis que les probabilités faibles sont légèrement surestimées.

Par ailleurs, le terme de bénéfice peut faire intervenir un délai à attendre pour obtenir le résultat. L'étude du comportement des agents montre qu'ils ont tendance à moins s'engager dans une action lorsque la récompense est différée dans le temps. Afin d'étudier ce phénomène, des tâches de réduction de la valeur inter-temporelle sont utilisées. Elles permettent d'étudier la sensibilité des individus au délai en leur demandant de choisir entre deux options : « préférez-vous une somme X après un délai court ou une somme Y (supérieure à X) après un délai long ? ». Dans certaines versions, le délai court correspond à une absence de délai. Les principaux résultats ont montré qu'une fonction hyperbolique correspond le mieux aux données observées (la valeur décroît de manière hyperbolique avec le délai)^{170,174,175}. La décroissance des bénéfices espérés est contrôlée par un paramètre appelé taux de décroissance. Comme pour le risque, il semble qu'il y ait une asymétrie entre le taux de décroissance temporelle dans le domaine des gains et des pertes : le taux dans le domaine des pertes serait plus

important que dans le domaine des gains^{170,174,176}. A l'inverse, dans certains cas, comme la douleur, les individus semblent vouloir préférer subir la punition au plus vite, ce qui implique que son anticipation a un coût, conceptualisé comme le « dread effect. »¹⁷⁷ Dans une étude récente réalisée au sein de mon laboratoire, un modèle de dévaluation temporelle des coûts et des bénéfices s'est intéressé aux comportements de procrastination chez des individus sains en laboratoire (tâches de décompte temporel) et en vie réelle (formulaire à remplir à la maison afin d'être indemnisé pour l'étude). Les comportements de procrastination hors du laboratoire étaient significativement associés à une dévaluation plus rapide des coûts que des bénéfices¹⁷⁸. L'explication en termes psychologique serait potentiellement qu'un individu procrastinateur perçoit dans une tâche remise à plus tard une diminution en termes d'effort à fournir sans perte conséquente de la récompense associée.

2. 1.2. Le terme de coût

Le terme de coût correspond à l'ensemble des ressources que l'individu doit consacrer à réaliser une action. Il correspond principalement à un effort physique (courir 200 m, passer un balai) ou mental (remplir un document administratif, effectuer des calculs mentaux). L'effort conduit toujours à une valeur négative à retrancher du bénéfice de l'action. C'est pourquoi il est à distinguer du risque ou du délai temporel. En effet, il est toujours « rentable » d'accepter une probabilité très faible de gagner une somme d'argent ou une récompense différée par rapport à aucune récompense tandis que l'effort est toujours un coût : une action consomme des ressources qui pourraient être nécessaires plus tard et qui doivent être restaurées. Il est à noter que le temps peut également être représenté comme une valeur négative et non comme un modulateur lorsque l'agent doit vraiment attendre sans rien faire pour obtenir la récompense¹⁷⁹. Il s'agit alors d'un coût d'opportunité : lorsque l'agent se consacre à une action donnée (y compris ne rien faire), il n'est plus disponible pour d'autres actions qui pourraient être rentables¹⁸⁰.

Le compromis coût/bénéfice que l'agent réalise peut être considéré comme une mesure de sa motivation. En effet, l'action n'est engagée que si la valeur nette est positive. Mais deux individus confrontés au même choix ne vont pas nécessairement accepter les mêmes compromis ou investir autant d'effort dans un objectif. Les règles mathématiques de probabilité objective ne suffisent pas à expliquer les décisions des agents. D'autres facteurs influencent les choix comme des sensibilités individuelles à l'effort, à la récompense, au délai... Le poids de chacun des termes dans la décision finale varie d'un individu à l'autre et en fonction de son état (sujet sain, pathologie chronique, décompensation d'une pathologie auparavant stabilisée). Ces variations peuvent être observées à l'aide des outils de modélisation computationnelle. Nous reviendrons en détail plus loin sur leur méthode et leurs objectifs. Le principe général est d'utiliser des modèles mathématiques qui exécutent virtuellement les tâches réalisées par le sujet. Nous allons décrire maintenant certains des paradigmes expérimentaux utilisées pour mesurer le compromis coût/bénéfice.

2 2. Tâches comportementales

2 2. 1. Tâches dites de préférence

Une première approche pour accéder à la façon dont un sujet effectue des compromis coût/bénéfice est tout simplement de lui demander d'évaluer des récompenses (ou des punitions) et des efforts. Il est à noter que ce type de tâches a été très largement utilisé dans la littérature, initialement pour mettre en évidence les régions associées à la valeur¹⁸¹⁻¹⁸³. Elles ont dans un second temps été étendues aux punitions et aux efforts^{178,184}. Les items évalués ne sont pas uniquement monétaires mais correspondent à des items naturels, c'est-à-dire des objets ou des actions de différentes domaines, rencontrées dans la vie courante et permettant de rendre compte de la diversité des situations du quotidien pour un maximum d'individus. Pour les récompenses, on peut ainsi imaginer utiliser des récompenses alimentaires (« un biscuit au chocolat ») ou non

(« un jeu de 32 cartes ») mais également des récompenses sociales (« voir un enfant sourire »). De même, les punitions pourront être sensorielles (« entendre le crissement d'un tableau noir »), sociales (par exemple, « être la cible de moqueries ») ou matérielles (« rayer l'écran de son téléphone ») tandis que les efforts pourront être moteurs (« monter 5 étages »), cognitifs (« remplir un formulaire administratif ») ou sociales (« prendre un rendez-vous par téléphone »). Le but n'est pas tant de comparer les domaines entre eux (même si l'on peut imaginer des déficits motivationnels domaine-spécifique, comme dans Vinckier et al¹⁸³.) mais plutôt de généraliser au travers des situations. De fait, même si la gamme d'items choisis est arbitraire, elle est supposée assez large pour s'absoudre des goûts, couleurs, et autres idiosyncrasies des participants.

Il est alors possible de faire des choix à partir de ces items soit entre des items de même type (« préférez-vous un cookie ou une banane ? »)^{184,185}, soit des compromis entre dimensions (« acceptez-vous de monter 5 étages pour une banane ? »)¹⁸⁴ ou même des choix inter-temporels (« préférer vous monter 5 étages ou aujourd'hui ou monter 3 étages dans une semaine ? »)¹⁷⁸. L'approche classique consiste à évaluer si les choix sont cohérents avec les évaluations réalisées initialement. De fait, les individus ne sélectionnent pas systématiquement l'option pour laquelle la valeur nette est la plus élevée : les choix sont bruités. C'est pourquoi les choix sont décrits de manière probabiliste, en utilisant une fonction qui reproduit ce comportement de choix bruité, la fonction softmax dans laquelle sont introduites les valeurs des deux options et qui donne la vraisemblance du choix observé. Par exemple, si un individu doit choisir entre des options A et B :

$$P(A) = \frac{1}{1 + e^{\beta[R_B - R_A]}} \quad \text{équation (1)}$$

Où $P(A)$ est la probabilité de choisir l'option A (avec la probabilité de choisir l'option B ; $P(B) = 1 - P(A)$), R_A et R_B les notes (*rating*) données aux items A et B durant la tâche d'évaluation et β , un paramètre libre, généralement appelé température inverse, qui capture le bruit dans le processus de choix. Il reflète le degré de « précision » (en termes

de « respect de la maximisation de la valeur ») de l'individu qui effectue les choix. La fonction softmax est une sigmoïde qui donne une probabilité de 0,5 lorsque les valeurs des deux options sont égales, et converge vers 1 ou 0 lorsqu'une option devient bien meilleure que l'autre.

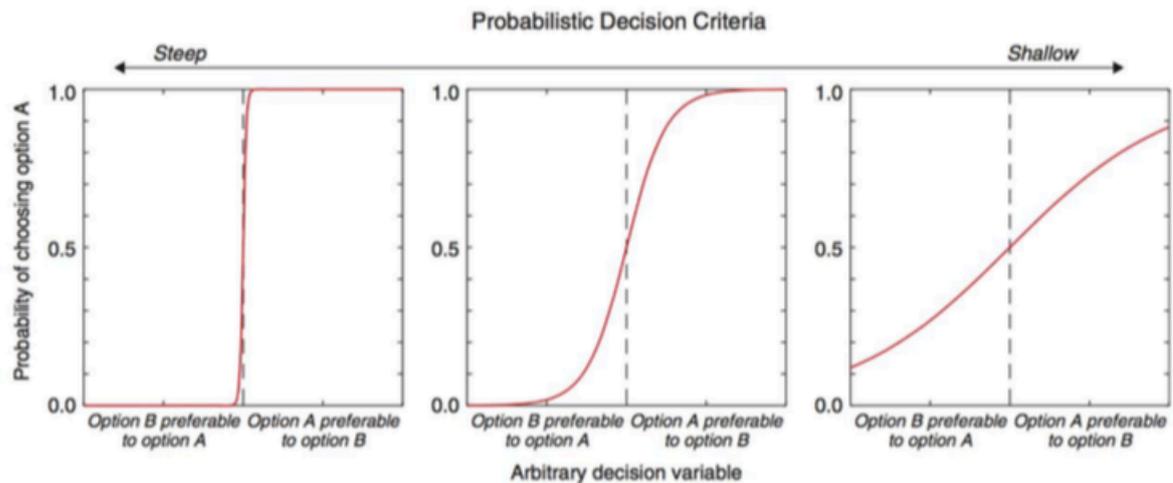


Illustration de la fonction softmax dans un choix binaire entre deux options A et B - D'après Corrado et coll. Dans : Glimcher et al.¹⁸⁶

La probabilité de choisir l'option A dépend de deux facteurs : la différence de valeur entre A et B, et la pente de la fonction sigmoïde, elle-même déterminée par le paramètre β (température inverse) qui représente la stochasticité des choix. A gauche : faible stochasticité, grande précision. La probabilité de choisir A est proche de 1 même pour une faible différence de valeur en faveur de A, c'est-à-dire que les sujets auront tendance à presque toujours choisir A à partir du moment où il y a une différence de valeur en faveur de cette option. Tandis qu'à droite, forte stochasticité et donc plus faible précision. La probabilité de choisir A est proche de 0,5 si A n'est que faiblement supérieur à B, c'est-à-dire que si la différence de valeur en faveur de A est faible, les sujets choisiront cette option plus aléatoirement.

Toutefois, cette méthode suppose implicitement que les évaluations sont le reflet direct de la valeur subjective d'un item pour le sujet. Toute incohérence entre les choix et les notes est interprétée comme du bruit dans le processus de choix. Or le processus d'évaluation est lui-même bruité, de même que la tâche d'évaluation consistant à projeter les valeurs d'un ensemble d'items sur une échelle arbitraire et bornée. On peut

ainsi imaginer, même si les participants ont été incités à utiliser toute l'échelle et exposés à quelques items lors d'une phase d'entraînement pour se familiariser avec la méthode, que les items soient notés les uns par rapport aux autres, et que l'ordre des items influence la notation. De surcroît, donner des notes à des items est une tâche très peu « écologique » ou naturelle. A l'inverse, choisir entre deux options ou accepter ou non de réaliser un effort pour obtenir une récompense reproduit un processus rencontré au quotidien dans la vie de tous les jours. On pourrait donc a priori considérer que les choix sont plus fiables, c'est-à-dire plus informatifs sur les valeurs, que les évaluations.

Une vision probablement plus proche des processus sous-jacents consiste à imaginer que les évaluations, comme les choix, sont des sorties comportementales bruitées de décisions basées sur les valeurs subjectives. C'est cette représentation interne de valeur, cachée à l'expérimentateur, qui est utilisée à la fois pour donner des notes et faire des choix. L'approche computationnelle que nous avons développée consiste à essayer d'inférer ces valeurs à partir de l'ensemble des comportements observables. Le but de ce modèle est de révéler les valeurs cachées qui sous-tendent le comportement des participants dans la tâche d'évaluation, comme dans les tâches de choix.

2. 2. Tâches d'effort

Les tâches d'effort ont été initialement développées dans la recherche animale : elles consistent à donner le choix aux animaux entre un renforçateur (récompense) de valeur élevée et un de valeur moindre, habituellement alimentaire soit via une procédure de labyrinthe en T¹⁸⁷ (choix binaires) ou des pressions de levier pour obtenir un renforçateur (paradigmes de rapport fixe et progressif). Chez l'animal, ces procédures peuvent être réalisées après une intervention expérimentale : une lésion ou manipulation pharmacologique permet de mimer un état pathologique afin d'étudier les modifications comportementales induites.

Elles ont été adaptées pour des tâches comportementales humaines permettant de manipuler l'effort à produire afin d'obtenir une récompense. On peut distinguer deux catégories de tâches selon qu'un choix est explicitement proposé à au participant ou non. Ces tâches ont été rapportées dans la littérature en mettant l'accent soit sur l'effort (le plus souvent pour les choix explicites), soit sur la récompense (le plus souvent choix implicite). Pour autant, ces paradigmes font varier les niveaux de récompense et d'effort dans tous les cas.

Les récompenses utilisées dans les études humaines sont souvent plus abstraites que chez les animaux. Il s'agit généralement d'argent ou d'un système de points. Ce genre de récompense implique le même système cérébral que les récompenses primaires comme les récompenses alimentaires¹⁸⁸. Il existe deux avantages principaux à l'utilisation d'incitations monétaires plutôt qu'alimentaires : elles sont plus faciles à quantifier et évitent la satiété qui peut modifier la valeur de la récompense au cours de l'expérience. Cela étant dit, l'utilité marginale, c'est-à-dire le plaisir subjectif qu'un individu retire d'un gain connaît également une forme de saturation pouvant être rapprochée de la satiété : un même gain apparaît comme moins important lorsque la somme d'argent accumulée augmente¹⁸⁹. Cependant, cet effet reste probablement limité dans les fourchettes d'incitations couvertes dans les expériences habituelles.

2 2.2.1. Tâches de choix binaires

Des paramètres de choix binaires permettent de manipuler l'effort via un nombre de clics sur une souris ou une force à exercer sur un dynamomètre (poignée de mesure d'une force). Un exemple de tâche inspirée des procédures de labyrinthe en T est la tâche *effort-expenditure for rewards* (EEfRT)¹⁹⁰. Dans cette tâche, l'effort à réaliser est un nombre d'appui sur un bouton pendant une période de temps fixe. La condition « effort élevé » exige 100 pressions du bouton en utilisant le 5^e doigt non dominant dans un délai de 21 secondes tandis que la condition « effort faible » exige 30 pressions du bouton en utilisant l'index dominant dans un délai de 7 secondes. Pour la condition

« effort faible », la récompense est fixée à 1,00\$ mais celle de la condition « effort élevé » varie entre 1,24\$ et 4,30\$. Malheureusement, cette tâche comporte également une composante probabiliste de sorte que la réussite à chaque essai est récompensée avec une probabilité variant de faible (12%) à élevée (88%), ce qui rend parfois les résultats difficiles à interpréter. A chaque essai, les sujets doivent choisir entre une option à récompense élevée/effort élevé et une option à récompense faible/effort faible. Il est à noter que dans sa version canonique, seuls deux niveaux d'efforts sont utilisés, ce qui ne permet pas de discriminer la sensibilité à la récompense de la sensibilité à l'effort mais seulement un ratio entre les deux.

Il est également possible d'utiliser une pince dynamomètre à la place des boutons, Dans ce cas-là, les efforts proposés correspondent à des contractions soutenues d'un dynamomètre manuel pendant une durée fixe et à des niveaux de force variable. Les participants doivent, à chaque essai, choisir à nouveau entre une option à effort élevé mais récompense élevée et une option à effort faible mais récompense faible¹⁹¹⁻¹⁹⁶. Par rapport à l'utilisation des boutons, la tâche de de préhension a l'avantage de s'affranchir du délai. En effet, les participants doivent réaliser de courtes impulsions et le coût de l'effort varie tout en maintenant une durée constante. Cela permet d'éviter que l'augmentation de l'effort retarde la récompense et ajoute un facteur de confusion. Un autre facteur de confusion est le risque (c'est-à-dire l'incapacité éventuelle à produire l'effort demandé). Ce problème est généralement évité en limitant l'éventail des forces à produire à des forces que les participants peuvent accomplir, par exemple en calibrant les forces sur la contraction maximale volontaire de chaque participant¹⁷⁹.

2 2.2.2. Volonté d'acceptation

Chez les animaux, la volonté d'accepter ou de refuser une option composée d'une récompense et d'un effort n'est pas présentée explicitement. Les paradigmes de ratio progressif utilisent le point de rupture pour identifier la motivation induite par la récompense alimentaire (quantité maximale d'effort allouée pour l'offre) dans des

tâches consistant à presser sur un levier pour obtenir de la nourriture par exemple (le nombre de pressions nécessaires augmentant au fur et à mesure des blocs dans les paradigmes à ratio progressifs). Dans une perspective de théorie de la décision, des choix implicites sont réalisés par l'animal à chaque pas de temps entre appuyer et ne pas appuyer, ce qui donne un ensemble continu d'options cachées¹⁹⁷. Le point de rupture est le dernier rapport entre effort et récompense que l'animal est prêt à accepter : il représente la quantité maximale d'effort qu'il est prêt à effectuer pour cette offre¹⁹⁸.

Ce type d'approche peut être rendue explicite chez les participants humains en proposant à chaque essai d'accepter ou non une action unique combinée à une récompense^{182,199–201}. Ce type de tâche a par exemple été utilisée dans un protocole basé sur l'effort dont l'objectif était d'accumuler des pommes. L'effort reposait sur une quantité de force réalisée à l'aide d'un dynamomètre et calibrée sur la contraction volontaire maximale de chaque participant. A chaque essai, les participants décidaient s'ils étaient prêts à fournir le niveau d'effort demandé pour la récompense spécifiée. Ils pouvaient refuser et l'essai suivant commençait, ou accepter et presser le dynamomètre²⁰⁰. Ce type d'approche par rapport aux choix binaires permet des affichages plus simples et peut être plus approprié dans des populations de sujets pathologiques pouvant souffrir de troubles du traitement de l'information.

2 2.2.3. Tâches de performance

Ces tâches dérivent des paradigmes à ratio fixe chez les animaux. Dans ces tâches, le nombre de récompenses délivrées est proportionnel à l'effort fourni (l'effort à fournir reste fixe) et le choix implicite considéré est celui d'appuyer ou non à chaque pas de temps.

Dans la version humaine de ce paradigme, les participants reçoivent des gains proportionnels à l'effort produit. Un exemple utilise la force physique réalisée à l'aide

d'un dynamomètre^{199,201–204}. Les participants sont informés du montant en jeu pour l'essai en cours (niveau d'incitation) puis ils doivent serrer la pince dynamomètre en sachant que le gain sera proportionnel à l'effort réalisé et au niveau d'incitation. Plus précisément, le montant total est obtenu si le participant serre à hauteur de sa contraction maximale volontaire. Entre 0 et la force maximale volontaire, le gain est calculé comme la fraction de l'incitation qui correspond à la proportion de force maximale produite par le sujet. Par exemple, pour 1€ en jeu, si le participant réalise deux tiers de sa contraction maximale volontaire alors, il gagnera 0,66€. Tout comme pour les animaux, cette tâche peut être considérée comme une version continue de la tâche de choix binaires, ou l'ensemble des options alternatives comprend l'ensemble des forces possibles entre 0 et la force maximale du sujet.

Une variante de cette tâche permet d'indexer le gain non pas sur la force maximale mais sur la durée de l'effort²⁰⁵. Dans ce cas, un niveau de force cible est imposé par la tâche. Le gain s'accumule tant que le participant continue de serrer la pince dynamomètre à une force supérieure à la cible. La durée de l'essai (30 secondes) est trop longue pour que la force soit maintenue jusqu'à la fin de sorte que les participants doivent lâcher la prise, se reposer puis recommencer pour obtenir plus d'argent. Cette tâche peut être interprétée comme un compromis entre des durées de périodes d'effort et de repos qui peuvent prendre n'importe quelle valeur entre 0 et la durée totale de l'essai.

2. 3. Principe de la modélisation computationnelle du compromis coût/bénéfice

Dans ce genre de tâches, plusieurs facteurs peuvent rendre compte des différences de comportement interindividuelles (ou intra-individuelles selon l'état interne). Par exemple, une différence entre deux individus dans la tendance à favoriser les options proposant une forte récompense en échange d'un effort conséquent pourrait être due à une sensibilité accrue à la récompense ou une sensibilité réduite à l'effort. L'approche computationnelle désigne l'utilisation de modèles mathématiques permettant de

décrire certains processus cognitifs en rendant explicites certaines opérations élémentaires et donc en démêlant certaines hypothèses alternatives pouvant expliquer le comportement.

Les modèles computationnels sont des algorithmes (séries d'opérations) qui cherchent à reproduire le traitement de l'information effectué par les participants lorsqu'ils réalisent une tâche cognitive. Ils prennent en entrée les mêmes informations que celles dont disposent les participants (par exemple le montant en jeu à chaque essai) et génèrent des prédictions sur les comportements observables. Les modèles computationnels sont donc constitués d'une série d'équations reproduisant le comportement des participants au cours de la tâche. Ces équations comportent elles-mêmes un certain nombre de variables appelées paramètres libres, dont les valeurs sont propres à chaque individu¹⁷⁹.

Fitter le modèle consiste à ajuster au mieux ces paramètres libres pour un agent de façon à faire correspondre au mieux les prédictions du modèle avec les données réelles¹⁷³. Les paramètres libres varient en fonction du comportement du participant. Certains individus sont ainsi plus sensibles au délai ou au risque, à la récompense ou à l'effort et on peut imaginer que des variations extrêmes pourraient aboutir à des altérations pathologiques du comportement.

Il est possible de valider la qualité du modèle en le simulant, c'est-à-dire en générant des données synthétiques en fixant les entrées du modèles et les paramètres libres. L'observation simple permet de vérifier que le modèle se comporte comme attendu, mais il est également possible d'analyser ces données synthétiques comme s'il s'agissait de vraies données, pour vérifier que l'on retrouve les paramètres libres ayant permis de les générer. Il est également possible de comparer plusieurs de ces modèles entre eux, pour voir lequel d'entre eux correspond le mieux aux données.

3. Bases cérébrales et neurobiologiques du compromis coût/bénéfice

Dans cette partie, nous nous intéresserons aux principaux résultats expérimentaux qui ont exploré les mécanismes cérébraux du compromis coût/bénéfice, à la fois chez l'animal ou le sujet sain, avec ou sans manipulation lésionnelle ou pharmacologique. Un grand nombre d'études reposent sur l'IRM fonctionnelle (IRMf), une technique permettant d'observer indirectement l'activité cérébrale via le phénomène de couplage neuro-vasculaire, qui induit des variations du ratio entre hémoglobine oxygénée et désoxygénée dans les régions cérébrales activées. D'autres études utilisent des techniques d'électroencéphalographie ou encore la mesure plus directe de l'activité des neurones (intra-EEG ou enregistrement unitaire des neurones) grâce à des électrodes intracrâniennes. L'ensemble de ces études a permis d'établir une cartographie - certes encore incomplète et imparfaite - des zones impliquées dans le processus du compromis coût/bénéfice.

3 1. Le système cérébral des valeurs

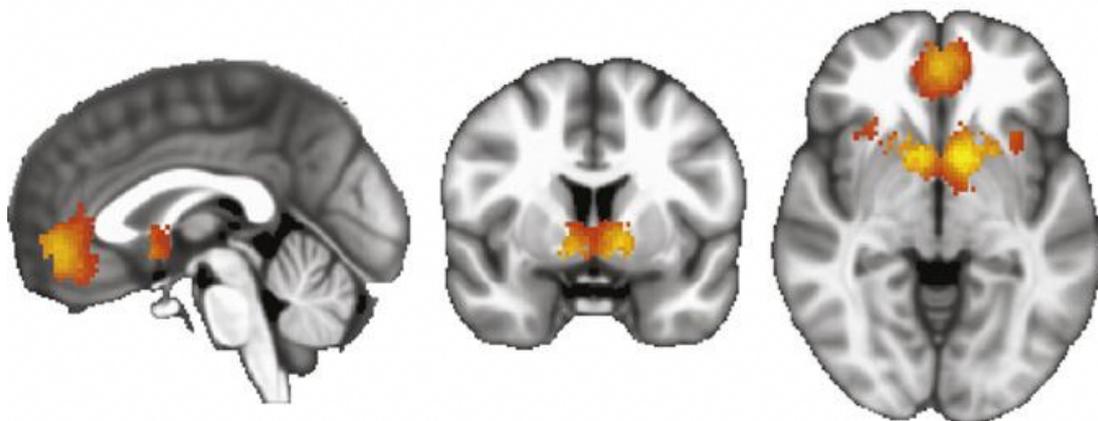
3 1.1. Définitions

Un faisceau d'études en IRM fonctionnelle a montré qu'il existe un ensemble de zones cérébrales participant à l'évaluation des récompenses. Ces régions incluent notamment le cortex préfrontal ventromédian (vmPFC), le striatum ventral (VS), ainsi que le cortex cingulaire postérieur (PCC). Historiquement, ces régions ont notamment été mises en évidence au cours de tâches impliquant des *feedbacks* positifs (par comparaison à des retours négatifs ou neutres) sur la performance des participants²⁰⁶⁻²¹².

Plus récemment, des études se sont directement intéressées au processus d'évaluation. Afin de comprendre quelles régions cérébrales participent à la construction des valeurs,

deux des principaux paradigmes utilisés consistent à demander à des participants à quel point ils apprécient un certain nombre d'items sur une échelle de valeur ou de choisir entre des options – ces tâches étant réalisées en IRMf. Les notes obtenues pour chaque option sont corrélées aux activités cérébrales mesurées par IRMf. Le résultat principal montre qu'un ensemble de régions maintenant connues par l'appellation « système cérébral des valeurs » (*Brain Valuation System - BVS*) est activé par la présentation de l'option à évaluer, et ce, d'autant plus que la valeur attribuée par le participant à cette option est élevée^{181,188,213–215}.

Une méta-analyse exhaustive de la littérature a pu confirmer que ces mêmes régions cérébrales étaient activées au moment de l'évaluation des récompenses ou au moment de leur obtention²¹⁴.



Corrélatés neuraux de la valeur subjective - Figure issue de Bartra et al.²¹⁴

La figure représente le résultat d'une méta-analyse sur l'ensemble du cerveau des effets de la valeur subjective. Il s'agit ici des zones s'activant en conjonction au moment de la prise de décision (évaluation des récompenses) et de la réception d'un résultat (feedback sur leur performance).

3 1.2. Les propriétés du système cérébral des valeurs

Depuis l'identification de ce réseau, ces différentes propriétés ont été étudiées et ont permis de mieux comprendre les particularités de son fonctionnement et les biais auxquels il est soumis.

Premièrement, le BVS est dit générique, c'est-à-dire qu'il s'active d'autant plus que la valeur est élevée – on dit qu'il encode la valeur – pour un très large éventail de stimuli, indépendamment de leur nature, qu'il s'agisse de récompenses primaires ou secondaires (c'est à dire apprises par association aux récompenses primaires comme l'argent, par exemple), concrètes ou abstraites. On peut ainsi retrouver cet encodage pour la nourriture^{210,216,217}, des objets variés^{216–218}, des œuvres d'art^{181,219–221}, de la musique^{221,222}, des stimuli sociaux^{181,223–225}, des incitations monétaires^{210,216,224,225}... Ce signal enregistré en IRMf représente la valeur de l'option présentée au participant dans une grandeur commune quelles que soient les options présentées (qu'il s'agisse d'objets ou de visages). On théorise que cette activité sert de « monnaie neuronale commune » pour la valeur subjective entre des éléments a priori non comparables et permet de réaliser des comparaisons et des choix comme par exemple « partir en voyage » ou « économiser de l'argent^{188,210,211}. » Par ailleurs, bien que permettant d'encoder de nombreuses catégories d'items grâce à son caractère générique, le BVS reflète bien les préférences individuelles et non des préférences générales partagées par tous les individus. Cette propriété a été vérifiée par Lebreton et al. en 2009 : 17 sujets ont évalué différentes catégories d'items (visages, peintures ou maisons), puis ont réalisé des choix entre des items¹⁸¹. Les choix ont été divisés entre les préférences très personnelles ou très partagées (en fonction du taux médian de partage des choix). Le contraste entre les images préférées et non préférées était significatif dans les deux catégories, sans différence entre les catégories. Cela montre que si la préférence varie d'un sujet à l'autre alors le BVS suit le choix individuel.

Deuxièmement, le processus de valorisation réalisé par le BVS se produit de façon relativement automatique. C'est-à-dire que le réseau s'active de façon proportionnelle

à la valeur attribuée même quand l'évaluation n'a pas d'intérêt dans la tâche en cours. Ce phénomène a été montré grâce à des tâches distractives où il était demandé aux participants d'évaluer un paramètre sans rapport avec la valeur attribuée à l'objet¹⁸¹. Toujours, dans une étude de Lebreton et al., il était demandé aux sujets d'évaluer l'âge des visages, des peintures ou des maisons sans question posée concernant la valeur attribuée à ces différents items. Pourtant, on trouvait une corrélation entre l'activation en IRMf du vmPFC et les notes de valeur attribuées dans un second temps aux items. Cette manifestation que l'évaluation a lieu alors qu'aucune consigne explicite n'a été exprimée et qu'elle n'est pas nécessaire à la tâche a été confirmée dans d'autres études d'études^{221,226-228}. Toutefois, certaines équipes ont obtenus des résultats plus nuancés concernant l'idée d'un vmPFC entièrement automatique. Dans certains travaux, on trouvait une dissociation entre le cortex cingulaire postérieur, capable d'encoder les valeurs subjectives indépendamment de leur pertinence pour le choix en cours tandis que le vmPFC ne corrèlerait avec la valeur que lorsqu'elle est instrumentale pour le choix (c'est-à-dire pertinente pour la situation décisionnelle)²²⁹. La propriété automatique de l'évaluation a été répliquée plus récemment dans une étude de Vinckier et al. en montrant que l'activation automatique (lors d'une tâche distractive) était bien présente mais plus faible qu'en condition d'évaluation explicite. Cette hypothèse permettrait d'expliquer ces différents résultats : le BVS s'active probablement de façon automatique, mais moins fortement qu'en condition explicite¹⁸³.

Les propriétés du BVS – généralité et automaticité – peuvent conduire à des biais dans la façon dont sont évalués les stimuli : on observe une agrégation des valeurs entre différents attributs, c'est-à-dire que certains éléments peuvent contaminer la construction de la valeur subjective d'un stimulus dans un contexte donné. Ces biais sont bien connus par les psychologues, et appliqués en marketing, publicité ou en négociation. Ces biais se manifestent par exemple au travers du biais d'état initial. Il implique une inertie entre l'évaluation de plusieurs stimulus : l'activité du BVS précédant l'évaluation d'un stimulus est conservée et a un impact sur la valeur subjective rapportée par le sujet. Cette dépendance a été observée chez les humains et chez les singes²²¹. Chez l'homme, le contexte musical a été manipulé en amont de l'évaluation de la qualité de peintures. Les extraits de musiques étaient notés dans un

second temps. Les notes de peintures plus élevées avaient été précédées par un fond musical plus agréable et étaient corrélées à une activité du vmPFC plus forte.

Ces propriétés du BVS (généricité, automaticité et anticipation) ont été retrouvés dans une étude récente utilisant une autre technique d'investigation cérébrale. Grâce à l'électroencéphalographie intracérébrale (iEEG), les enregistrements de 36 sujets atteints d'épilepsie résistante aux traitements médicamenteux ont été obtenus via l'implantation d'électrodes intracrâniennes. Ces enregistrements permettent d'avoir accès aux potentiels dus à l'activité électrique des neurones dans des structures profondes. L'objectif était de comparer les propriétés fonctionnelles du signal de valeur précédemment observées en IRMf. Dans cette étude, on retrouvait que l'activité basale du vmPFC a un impact sur l'activité du vmPFC en réponse à un stimulus donné (anticipation), que le signal de valeur subjective était encodé pour les différentes catégories proposées au participants (généricité), et ce, même lors de l'évaluation de l'âge (automaticité)¹⁸⁵.

3. 2. Évaluation des récompenses et des punitions : deux systèmes opposants ?

Les tâches de loterie qui ont conduit à la mise en place de la théorie des perspectives¹⁷² ont montré que les individus n'ont pas la même attitude face à des perspectives de gains ou de pertes. Il existe une aversion à la perte : la perte de quelque chose que l'on possède est plus douloureuse qu'un gain équivalent et nous sommes prêts à payer plus pour conserver une chose qu'on possède que pour obtenir la même chose lorsqu'on ne la possède pas encore. De la même façon, nous avons décrit plus haut une aversion pour le risque face à des gains potentiels mais une recherche du risque dans un contexte de perte potentielle. Ces résultats ont fait suggérer qu'il existerait deux systèmes différents et opposants dédiés respectivement aux processus appétitifs et aversifs au niveau cérébral²³⁰.

Les circuits neuronaux qui sous-tendent le traitement de la récompense paraissent bien identifiés au travers du système cérébral des valeurs. Du côté des pertes ou punitions, de nombreuses études ont également été réalisées, en étudiant la réponse à des stimuli aussi variés que le dégoût, la douleur ou des punitions d'ordre plus psychologique comme la perte d'argent ou le rejet social. Concernant la douleur, un réseau souvent appelé « matrice de la douleur » (*pain matrix*) a très tôt été mis en évidence. On considère qu'il représente l'activité par laquelle l'intensité et le caractère désagréable d'un stimulus douloureux est représenté. Il contient principalement le cortex cingulaire antérieur dorsal (dACCC), l'insula, ainsi que le thalamus et des aires somatosensorielles²³¹⁻²³⁴. Il est à noter que la grande majorité de ces aires cérébrales s'activent également en réponse à des événements saillants, ou menaçants, qu'ils soient douloureux ou non^{235,236}. L'insula s'active par exemple dans des situations de dégoût²³⁷⁻²³⁹. Et si la sensation de peur (pouvant être interprétée comme l'anticipation d'une punition à venir) a été fortement corrélée à l'activité de l'amygdale, elle est également associée à des activations de l'insula et du dACC. Plus généralement, tous les stimuli aversifs, sensoriels ou non, semblent activer ces deux régions : c'est, par exemple, le cas de pertes d'argent ou du rejet social^{214,240}.

Il semble donc se dégager l'existence de deux réseaux opposants avec des spécificités de valence : un réseau spécialisé dans l'encodage des récompenses (le BVS) et un réseau spécialisé dans l'encodage des punitions (constitué principalement du cortex cingulaire antérieur dorsal et de l'insula). Cependant, cette spécificité est loin d'être totale. D'une part, le BVS encode négativement les stimuli négatifs tandis que la matrice de la douleur encode négativement les stimuli positifs²¹⁴. Cet encodage semble néanmoins partiel (le striatum s'active plus fortement pour les stimuli positifs qu'il ne se désactive pour les stimuli négatifs). L'une des hypothèses évoquées pour expliquer cette asymétrie est que le codage repose une décharge neuronale. Or, à partir de l'activation de repos des neurones, la gamme de modification est plus importante du côté de l'activation (augmentation de la fréquence de décharge) que de la désactivation (diminution de la fréquence de décharge vers 0). La précision de l'encodage positif (BVS pour les récompenses et matrice de la douleur pour les punitions) serait donc supérieure à l'encodage négatif. Plus en opposition avec ce schéma, la méta-analyse de Bartra

montre qu'une partie de ces régions sont également activés par des événements saillants, quelle que soit leur valence. C'est particulièrement vrai pour l'insula et le dACC qui s'activent pour des événements saillants de valence positive²¹⁴.

Au total, il existe donc un chevauchement d'activation entre ces deux réseaux, avec un double encodage de la saillance et de la valence, avec une spécificité partielle du BVS pour les stimuli positifs et de la matrice de la douleur pour les stimuli négatifs.

3. 3. Corrélats neuronaux du coût de l'effort

Comme nous l'avons vu plus haut, les corrélats neuronaux des récompenses paraissent relativement consensuels même si certaines propriétés de ces systèmes opposants restent soumises à des explorations et questionnements. En revanche, les corrélats neuronaux du traitement de l'effort sont beaucoup moins clairement identifiés. Dans l'ensemble, les études qui ont cherché à traiter de l'effort ont mis en avant les mêmes régions que celles travaillant sur les autres signaux aversifs : insula antérieure et (surtout) dACC¹⁷⁹. Dans le cas de l'effort physique, plusieurs études ont montré une activation du dACC d'autant plus importante que le niveau d'effort requis était important^{194,199,241-243}. Cette région encodait également, mais négativement cette fois, les perspectives de récompense, ce qui est cohérent avec l'idée que c'est bien le dACC qui pourrait encoder la valeur nette de l'action. Le niveau d'effort (physique) se reflétait également dans l'activation de l'insula antérieure^{194,244-247}. Toutefois, l'effort est une variable beaucoup plus difficile à isoler que la récompense. En effet, il est presque systématiquement confondu avec d'autres variables. Ainsi, une tâche d'effort physique peut être douloureuse, et nous savons que ces régions sont massivement activées par la douleur.

Cependant, le dACC est également retrouvé dans des tâches impliquant des efforts cognitifs^{248,249}. Toute tâche d'effort mental fait par construction appel à des fonctions exécutives et au contrôle attentionnel. Elle fait également intervenir les notions de

difficulté et le plus souvent de conflit. Or, toutes ces variables ont été retrouvées comme encodées au sein du dACC²⁵⁰. La question à élucider est donc quelle est la (quelles sont) fonction(s) du dACC dans une tâche faisant intervenir l'effort. Plusieurs théories s'affrontent. En particulier, deux équipes dans les années 2010, bien que toutes deux postulent que le dACC signale la valeur et les coûts des actions²⁵¹. Une équipe d'Oxford, menée notamment par Matthew Rushworth, postule que la fonction du dACC est « d'ajuster l'état actuel de l'organisme, en régulant le passage de la stase comportementale à l'adaptation ». Dans cette perspective, le dACC encode la valeur et les coût des actions uniquement dans la mesure où ces deux facteurs sont clefs dans l'adaptation du comportement^{252,253}. À l'opposé, Amitai Shenhav, Jonathan Cohen et Matthew Botvinick à Princeton suggèrent que le dACC encode la valeur attendue du contrôle (*expected value of control* - EVC)^{254,255}. Cette théorie s'inscrit dans la continuité des résultats classiques montrant que le conflit (tel qu'induit dans une tâche de Stroop, au sens d'une compétition entre des informations sensorimotrices incompatibles) active le dACC²⁵⁶. Elle postule que le dACC détecte la nécessité d'un contrôle cognitif « top-down » et déclenche celui-ci. Plus précisément, le niveau d'activation du dACC signalerait le résultat d'un calcul coût/bénéfice sur la valeur attendue de l'exercice du contrôle (à quel point injecter une unité de contrôle supplémentaire me rapportera ou me coûtera). Dans cette perspective, plus proche de la nôtre, le dACC a fondamentalement un rôle de (méta)-contrôle.

Pour finir, dans une étude récente¹⁸⁴ utilisant une tâche de préférence telle que décrite dans la section 2.2.1 avec des évaluations et choix portant sur des items naturels de type effort et récompense, la valeur nette, la confiance dans le choix ainsi que le temps de décision étaient calculés pour chaque sous-tâche (valeur de chaque item, choix dans la même dimension et compromis effort/récompense). Comme attendu, le vmPFC encodait positivement la valeur des récompenses et négativement le coût des efforts. En revanche, les régions plus dorsales et notamment le dACC n'était pas modulé par la valeur des options mais reflétait le temps de délibération et l'effort investi dans les choix. Ce résultat suggère une dissociation entre l'effort associé aux options à évaluer (encodé négativement dans le vmPFC) et l'effort investi dans l'action, représenté dans le dACC.

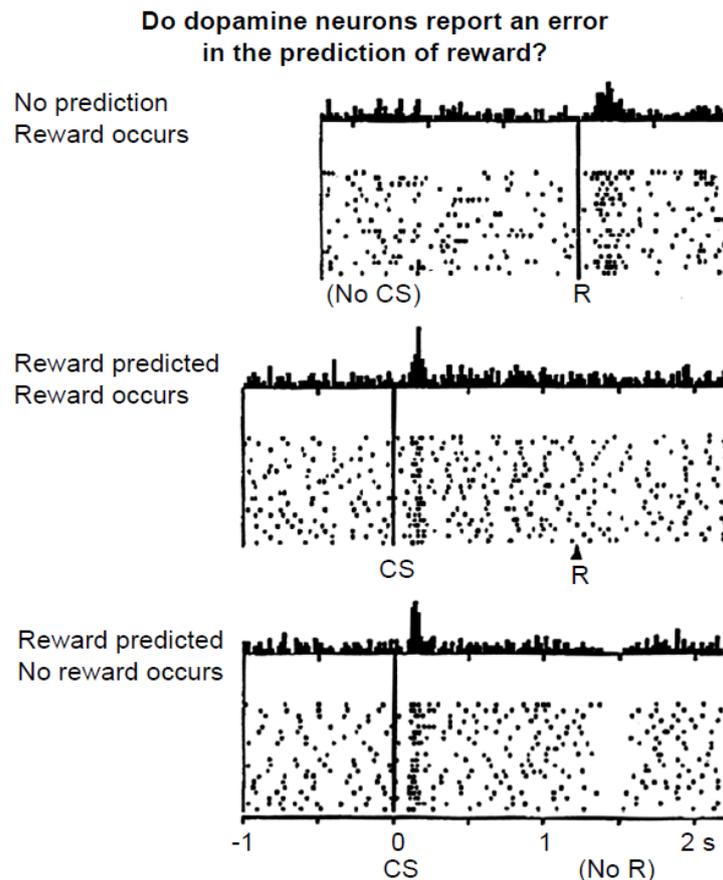
3. 4. Neurobiologie du compromis effort/récompense

3. 4. 1. Rôle de la dopamine

D'un point de vue anatomique, l'ensemble des structures identifiées précédemment comme faisant partie du système cérébral des valeurs sont - parmi bien d'autres structures - la cible de projections dopaminergiques. Et, de fait, le rôle de la transmission dopaminergique a été particulièrement étudié dans l'évaluation coût/bénéfice. Le lien entre récompense et transmission dopaminergique a initialement été étudié via le caractère addictif de nombreuses molécules pro-dopaminergiques, ou d'expériences d'autostimulation ciblant les neurones dopaminergiques. Dans ces études, des rats sont implantés avec une électrode permettant d'exciter les neurones dopaminergiques. Ces stimuli sont préférés à d'autres récompenses telles que la nourriture ou l'activité sexuelle^{257,258}. Par la suite, de nombreux travaux ont montré que la présentation de stimuli appétitifs était associée à une décharge dopaminergique, qui peut être mesurée par exemple chez le singe en électrophysiologie. Dans ces expériences, l'activité de neurones dopaminergiques est enregistrée chez des singes pendant qu'ils effectuent des tâches d'apprentissage et reçoivent des récompenses.

Le travail princeps de Schultz, Dayan et Read Montague a démontré que c'était l'erreur de prédiction sur la récompense, c'est-à-dire la différence entre la récompense obtenue et la récompense anticipée qui prédisait le mieux cette décharge dopaminergique²⁵⁹. Dans cette tâche, un singe doit apprendre à toucher un levier pour obtenir une récompense (jus de fruit) après l'apparition d'une lumière. Les auteurs découvrent que dans les phases initiales de l'entraînement, les neurones dopaminergiques émettent une courte salve d'impulsion juste après l'obtention de la récompense. Après entraînement, deux changements majeurs surviennent : les neurones ne répondent plus à l'obtention de la récompense proprement dite (jus de fruit) qui est prévisible mais à l'apparition de la lumière, qui est imprévisible, avec une activation phasique. Enfin, dans les essais où la récompense n'est pas délivrée suite à la lumière, on remarque une baisse

de l'activité dopaminergique au moment où la récompense aurait dû advenir. Cette notion d'erreur de prédiction sur la récompense, son implication dans l'apprentissage et son lien avec la transmission dopaminergique a par la suite été extensivement étudiée chez le rongeur, le singe ou chez l'homme.



Erreur de prédiction dans les neurones dopaminergiques - adapté de Schultz et al.²⁵⁹

Les neurones dopaminergiques semblent coder une erreur entre la récompense réelle reçue et les prédictions du moment et de l'ampleur de la récompense.

Figure du haut, erreur de prédiction positive : les neurones s'activent lorsqu'un événement est meilleur que prévu (délivrance de récompense inattendue).

Figure du milieu, pas d'erreur de prédiction : les neurones réagissent au moment de l'événement prédictif de récompense (stimulus conditionné) qui permet de prédire la réponse, mais l'activité ne varie pas quand la récompense est obtenue.

Figure du bas, erreur de prédiction négative : l'activité des neurones baisse quand une récompense était attendue mais ne se produit pas.

Les premiers travaux étudiant l'effet d'une intervention dopaminergique directement sur le compromis coût/bénéfice ont été réalisés dans des modèles murins. Il a ainsi pu être démontré que l'augmentation et la diminution des niveaux de dopamine augmentait et diminuait respectivement la proportion de choix d'une option effort élevé/récompense élevée par rapport effort faible/récompense faible, dans une tâche de choix binaires¹⁸⁷. Il est à noter que dans ce paradigme, le délai pour obtenir la récompense était corrélé à l'effort. Ce facteur a été étudié spécifiquement dans une étude où le délai était contrôlé tout en manipulant les efforts : l'effet de la dopamine sur la quantité d'effort exercé était tout de même retrouvé²⁶⁰.

Cependant, dans les tâches explorant le compromis coût/bénéfice, les options sont couplées entre elles, ce qui ne permet de distinguer si la dopamine agit en augmentant l'attractivité de la récompense ou en diminuant le coût de l'effort. Des études de voltamétrie in vivo chez le rongeur qui permettent de détecter des changements dans la concentration de dopamine à une résolution temporelle élevée ont suggéré qu'au moins lors de tâches de choix, la libération de dopamine dans le noyau accumbens s'élevait et reflétait l'ampleur de la récompense en jeu mais pas le niveau d'effort anticipé²⁶¹⁻²⁶³. Dans des tâches impliquant la réalisation d'un effort, les résultats étaient moins tranchés. Lors d'enregistrements électro-physiologiques unicellulaires réalisés chez le singe, les neurones dopaminergiques montrent systématiquement une réponse à la récompense anticipée, mais aussi dans une certaine mesure une réponse à l'effort à venir^{264,265}.

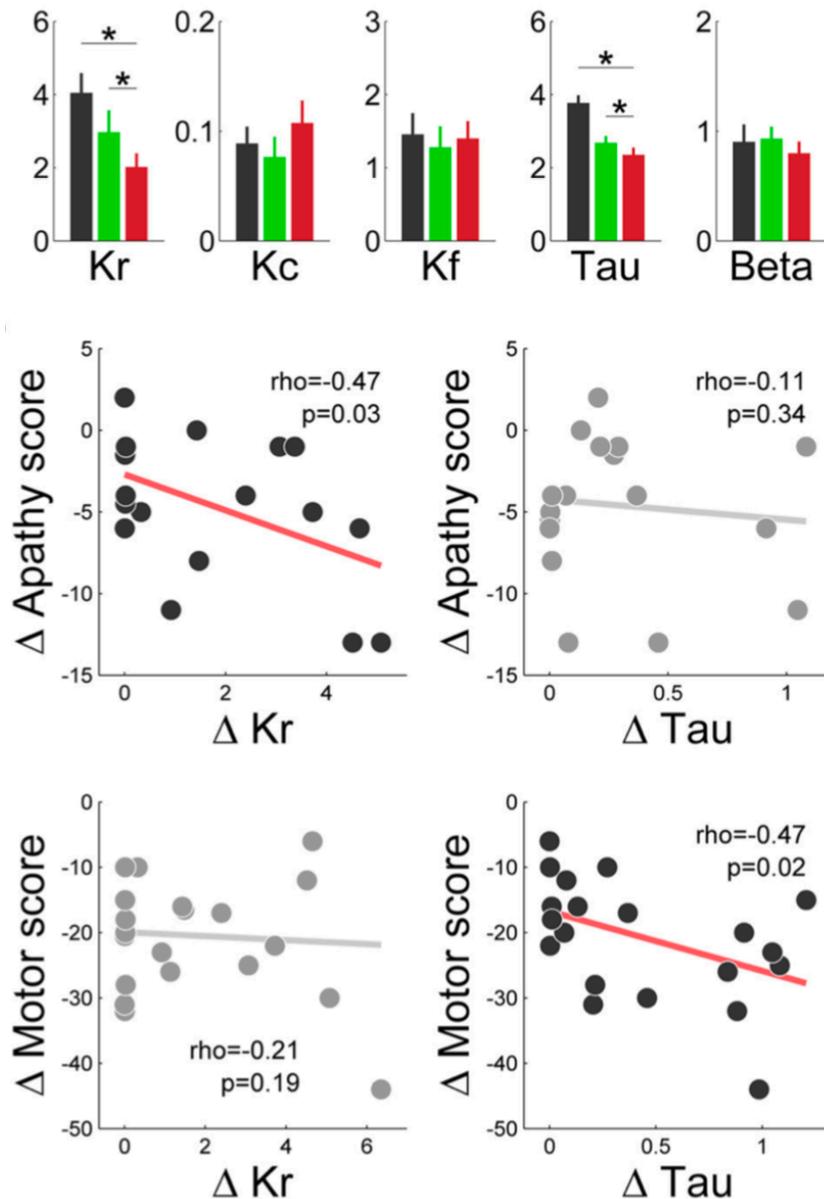
Chez l'homme, des études de manipulations pharmacologiques ont été réalisées grâce à l'utilisation d'amphétamine (agoniste indirect de la dopamine) ou chez des patients souffrant de la maladie de parkinson (entraînant la perte des neurones dopaminergiques). Dans ce cas, les patients peuvent alors être comparés avec et sans traitement dopaminergique. Comme chez l'animal, l'administration d'amphétamine augmente la propension à réaliser des efforts pour des récompenses plus faibles²⁶⁶. Cependant, les effets des amphétamines ne sont pas purement dopaminergiques : elles sont connues pour augmenter également la concentration extracellulaire de sérotonine et de noradrénaline, ce qui pourrait compliquer les interprétations²⁶⁷.

En clinique, les effets de la dopamine ont été étudiés chez des patients atteints de la maladie de parkinson²⁰⁰. Dans une tâche de volonté d'acceptation, les participants devaient accepter ou refuser une récompense fictive (des pommes) en échange d'un effort physique à réaliser en cas d'acceptation de l'offre. L'ensemble de l'expérience était réalisé à deux reprises : 'ON', c'est-à-dire que les patients prenaient leur traitement dopaminergique comme d'habitude et 'OFF', le traitement étant arrêté depuis la veille. Les patients en condition 'OFF', qui ne prenaient pas de médicaments dopaminergiques, étaient moins disposés à faire des efforts pour une récompense que ceux qui en prenaient. Toutefois, cette étude ne distinguait pas effort et récompense et ne permettait pas de conclure sur un effet spécifique de la dopamine sur l'une des composantes plutôt que l'autre.

Chez l'homme, la première étude distinguant les effets de la dopamine sur la sensibilité à la récompense et à l'effort a également été réalisé chez des patients atteints de la maladie de Parkinson testés avec et sans leur traitement dopaminergique, ainsi que des témoins sains appariés. Les participants réalisaient deux tâches de compromis effort/récompense : une tâche de choix binaires entre deux options proposant une récompense monétaire fictive associée à un niveau de force à réaliser en serrant une pince ; et également une tâche de performance où les participants devaient réaliser l'action. Dans cette seconde tâche, les participants gagnaient une somme proportionnelle à la récompense en jeu et à la force exercée. Le modèle ajusté aux données était celui présenté en annexe dans sa version complète avec deux sorties expérimentales, le pic de force et le *yank*. Cette étude a mis en évidence que la dopamine augmentait à la fois la propension à sélectionner des options exigeant des efforts plus importants et la force continue exercée pour obtenir plus de récompenses²⁰¹.

L'analyse computationnelle a permis de mettre en évidence un effet spécifique de la sensibilité à la récompense sur la motivation. Les paramètres qui différaient significativement entre les patients atteints de la maladie de Parkinson et les témoins, et entre les patients avec et sans traitement dopaminergiques étaient K_r (la sensibilité

à la récompense) et τ (taux d'activation/déactivation des fibres musculaires). Toutefois, ces deux paramètres prédisaient des changements comportementaux indépendants après le traitement dopaminergique. Les modulations de K_r , prédisaient significativement l'atténuation de l'apathie (évaluée par le score d'apathie de Starkstein) tandis que les modulations de τ prédisaient l'amélioration du dysfonctionnement moteur (évalué par le score moteur UPDRS-III). Les traitements dopaminergiques atténueraient donc le déficit de motivation en augmentant la sensibilité à la récompense (et non en modulant la sensibilité à l'effort ou à la fatigue).



Approche computationnelle du déficit de motivation – adapté de Le Bouc et al.²⁰¹

En haut, comparaison des estimations des paramètres du modèle chez les témoins (noir), les patients atteints de la maladie de Parkinson avec traitement dopaminergique (vert) et les patients atteints de la maladie de Parkinson sans traitement dopaminergique (rouge). *p 0.05. Seuls les paramètres Kr et τ différaient significativement entre les patients atteints de la maladie de Parkinson et les témoins, et entre les patients 'ON' et 'OFF', c'est-à-dire avec et sans traitement dopaminergique.

En bas, corrélation des effets des médicaments sur les paramètres de calcul Kr et τ avec les effets cliniques sur l'apathie (score de Starkstein) et le dysfonctionnement moteur (score UPDRS-III). Chaque point représente un patient. Les effets des médicaments dopaminergiques sur le paramètre computationnel Kr et sur le score d'apathie de Starkstein d'une part, et sur τ et le score moteur UPDRS-III d'autre part, étaient corrélés entre les patients.

L'ensemble de ces résultats suggère que la dopamine, module le terme de récompense, et non le terme d'effort, au cours du compromis coût/bénéfice. On anticipe donc que dans la dépression, des interventions dopaminergiques devraient moduler sélectivement la sensibilité à la récompense.

3. 4. 2. Rôle des autres neuromodulateurs : noradrénaline et sérotonine

Les manipulations expérimentales du système dopaminergique ont caractérisé le rôle de ce neurotransmetteur dans la modulation des comportements dirigés vers un but. La dopamine semble être cruciale pour favoriser la mobilisation des ressources en fonction de la récompense à venir, mais sa relation avec l'effort (lorsqu'il est séparé de la récompense) semble moins évidente. D'autres neuromodulateurs pourraient être impliqués dans la signalisation du coût de l'effort comme la noradrénaline et la sérotonine.

Les relations entre la noradrénaline et l'effort sont sous-tendues par plusieurs lignes de preuves. Premièrement, des expériences d'enregistrement électro physiologique chez le singe ont montré que les neurones noradrénergiques du locus coeruleus s'activent au moment d'initier une action coûteuse²⁶⁸⁻²⁷⁰ et que l'ampleur de cette activation est liée au niveau de difficulté de l'action, autrement dit, la décharge des neurones évolue positivement avec la quantité de force requise et négativement avec les niveaux de récompenses^{265,271,272}.

Dans une étude récente, Borderies et al. ont examiné l'implication causale de la noradrénaline chez des singes dans une tâche de choix nécessitant de réaliser un compromis entre une récompense (volume de liquide) et une quantité de force à exercer sur une poignée grâce à une manipulation pharmacologique. La drogue utilisée était la clonidine, qui diminue les niveaux de noradrénaline dans le cerveau (par comparaison à des injections de sérum physiologique dans les sessions de contrôle)²⁷³. L'administration de clonidine induisait une réduction de la propension à choisir les

options associées à des efforts élevés mais aussi une réduction des forces produites. En utilisant à nouveau une approche computationnelle, les auteurs ont pu montrer que ces effets pouvaient s'interpréter comme une augmentation spécifique de la sensibilité à l'effort, sans modulation de la sensibilité à la récompense.

Ce travail, ainsi que d'autres, soutiennent fortement le rôle de la noradrénaline dans l'effort, qui affecte non seulement les choix mais surtout la performance, via l'augmentation de l'effort investi dans l'action²⁷⁴. Dans cette même étude, les auteurs ont par ailleurs pu montrer l'absence d'effet de la noradrénaline sur un autre type de coût, le délai à attendre pour obtenir la récompense²⁷⁴.

Comme nous l'avons déjà évoqué au travers de la question de l'apathie aux ISRS, la littérature clinique ne permet pas de trancher clairement sur la place des molécules sérotoninergiques dans l'apathie. La littérature animale concernant les effets des ISRS est contrastée. Une étude effectuée sur des rongeurs recevant des ISRS (fluoxétine) pendant 5 jours dans une tâche de compromis coût/bénéfice où les animaux devaient appuyer sur un levier pour obtenir une récompense alimentaire (dans paradigme de rapport fixe) montrait une diminution significative de la dépense d'effort²⁷⁵. Toutefois, dans une étude basée sur une tâche de choix binaires (entre une récompense alimentaire plus élevée impliquant un effort physique versus une récompense plus faible sans effort), un bloqueur de la synthèse de la sérotonine ne provoquait aucune modification dans les choix des animaux²⁷⁶. A l'inverse, certaines études ont trouvé une augmentation de l'activité motrice générale 1 jour après l'injection d'ISRS²⁷⁷.

On remarque que ces études s'intéressent principalement aux conséquences des ISRS à court terme : l'évaluation à lieu entre 1 jour et 1 semaine maximum. Ces délais contrastent avec l'usage habituel en pratique clinique. L'efficacité d'un antidépresseur n'est pas attendue avant deux semaines et la durée minimale de prescription d'un antidépresseur efficace est de 6 mois après la rémission clinique¹²⁶. Il est tout à fait plausible que les effets à court et long terme des ISRS puissent être différents^{278,279}. Quelques études ont évalué chez l'homme une administration des ISRS à 3 semaines

dans un contexte d'apprentissage²⁸⁰ mais une seule étude a utilisé une durée de plus de 6 semaines²⁸¹.

Dans cette étude, 58 participants sains ont reçu un placebo ou de l'escitalopram pendant 8 semaines (10 mg la première semaine puis 20 mg). Les participants étaient testés à trois temps : temps initial (J 2-4), intermédiaire (J 12-17) et tardif (J 52-60). Ils réalisaient une tâche de volonté d'acceptation : à chaque essai de 30 secondes, les participants pouvaient choisir de se reposer ou de serrer un dynamomètre. Le gain était proportionnel à la force appliquée (temps passé au-dessus d'un niveau de force) et à la somme en jeu, ajustée à la force maximale de chaque participant. Les niveaux de difficultés et la somme en jeu variaient à chaque essai. La performance était améliorée chez les participants ayant reçu de l'escitalopram par rapport aux sujets ayant reçu un placebo et ce aux trois temps de l'évaluation. L'utilisation de la modélisation computationnelle a permis de mettre en évidence le mécanisme de cette amélioration de la performance.

Le modèle permettant d'expliquer les données était différent de celui précédemment décrit car il s'agissait d'une tâche différente. Le modèle ici utilisé comporte trois paramètres libres : les pentes d'accumulation (Se) et de dissipation (Sr) du coût et l'amplitude de ces variations (A). L'effet comportemental était uniquement capturé de façon significative par la pente d'accumulation du coût, qui était diminuée chez les participants sous escitalopram, à toutes les visites. Aucun autre paramètre n'était significativement différent entre les groupes et ne capturerait cette différence de comportement. D'après les auteurs, l'une des interprétations serait une réduction de la perception du coût de l'effort chez ces participants²⁸¹. Cependant et de façon surprenante, l'effet des ISRS était présent dès J3 et était par la suite stable dans le temps.

Au total, les réseaux et les neuromodulateurs sous-tendant le traitement de l'effort et de la récompense au sein du processus de compromis cout/bénéfice semblent donc largement distincts. Les bases cérébrales (système cérébral des valeurs) et neurobiologiques (dopamine) de la sensibilité à la récompense sont bien établis.

Concernant l'effort, les données sont moins écrasantes, notamment si l'on essaye de distinguer le coût de l'effort d'autres variables comme la difficulté, la douleur, le conflit entre options, ou la valeur nette de l'action. Cependant, des candidats ont été identifiés à la fois au niveau cérébral (dACC, insula antérieure) et neurobiologique (noradrénaline, sérotonine).

4. Résultats en population clinique

Un certain nombre d'études se sont intéressées aux dysfonctions motivationnelles en les distinguant clairement des symptômes moteurs ou cognitifs qui affectent également les comportements dirigés vers un but. Ces études ont permis d'observer chez les patients atteints de dépression les différences comportementales avec des sujets sains, en particulier en utilisant les outils de la modélisation computationnelle. Les travaux d'imagerie sont moins nombreux.

4 1. Résultats comportementaux dans des populations de sujets déprimés

Des études ont examiné la relation entre la dépression et la propension à faire des efforts physiques dans des échantillons de patients présentant une dépression. La première étude introduisant une tâche de compromis coût/bénéfice a été conduite par Cléry-Melin en 2011²⁸². Il s'agissait d'une tâche de performance : les participants devaient accomplir un effort physique en serrant une pince pour obtenir de l'argent virtuel. Contrairement aux participants sains, les patients déprimés n'exerçaient pas plus de force lorsque la somme d'argent en jeu était plus importante. Chez des patients en rémission ayant réalisé la même tâche, un profil normal de production d'effort pour des incitations monétaires était retrouvé²⁸³. Toutefois, une autre cohorte de sujets en rémission, mais testés par une tâche de choix binaires a montré que les patients en rémission choisissaient moins l'option demandant un effort élevé que les sujets contrôles, en particulier pour les récompenses faibles. Cette différence entre les deux groupes pourrait toutefois témoigner de symptômes résiduels chez les patients en rémission²⁸⁴.

La diminution de la propension à réaliser un effort pour une récompense a été répliquée dans :

- Différents types de tâches : choix binaires²⁸⁵⁻²⁸⁷, tâche de performance²⁸³ ;

- Différents types d'efforts, qu'ils soient moteurs : appui répété sur des touches²⁸⁵⁻²⁸⁷ ou pression d'une pince^{282,283} ; ou cognitifs : impliquant notamment la mémoire de travail, la discrimination visuelle ou numérique, le *switching* de tâche ou la résolution de problèmes mathématiques²⁸⁸ ;
- Différents types de récompenses : points²⁸⁴, argent virtuel²⁸⁷, images drôles²⁸⁵ ;

Ce résultat a été retrouvé dans différents types de populations cliniques : une étude a comparé des populations de sujets déprimés unipolaires et bipolaires dans une tâche de choix binaires utilisant l'effort cognitif et n'a pas trouvé de différence entre les populations²⁸⁸. De la même façon, l'effet existe chez les patients subsyndromiques même s'il est amplifié chez les patients atteints d'épisodes caractérisés²⁸⁷. En particulier, cette dernière étude a porté sur des patients atteints de dépression caractérisée, naïfs de tout traitement chez qui une diminution de la propension à réaliser un effort physique pour une récompense existait. Cette étude est un contrôle important qui confirme que la dépression en soi a bien un effet, en dehors de la présence de traitements sérotoninergiques (qui pourraient avoir un impact sur le traitement de la récompense ou de l'effort)²⁸⁷.

Des études se sont intéressées plus spécialement au lien entre l'anhédonie et la prise de décision basée sur l'effort ou la récompense, soit dans des populations de patients déprimés ou des échantillons de sujets sains en évaluant les symptômes d'anhédonie chez ces sujets^{190,289-291}. Les résultats sont inhomogènes au sein de ces populations. La plupart des études portant sur des sujets déprimés ont trouvé qu'une anhédonie élevée était associée à une diminution de la propension à réaliser un effort en vue d'une récompense²⁸⁵⁻²⁸⁷ tandis que certaines n'ont pas retrouvé ce lien²⁹². Il faut noter que la définition utilisée pour l'anhédonie était variable d'une étude à l'autre, et en particulier, certaines études ont trouvé que la diminution du plaisir était associée à une réduction de la propension à effectuer un effort physique, mais la majorité des études significatives l'était pour la définition d'anhédonie comme « anticipatoire » soit la perte des comportement dirigés vers la récompense.

La réduction de l'effort a également été corrélée avec la sévérité des symptômes au travers d'échelles d'évaluations globales de la sévérité de la dépression telles que l'inventaire de dépression de Beck (BDI). Dans une population de sujets sains, dans une tâche de choix binaires, la propension à refuser les options effort élevé/récompense élevée augmentait avec le score au BDI¹⁹⁰. Cependant, dans deux études chez des patients déprimés, cet effet n'a pas été retrouvé dans des tâches de choix binaires utilisant des efforts moteurs²⁸⁷ ou cognitifs²⁸⁸. Si cette propension diminuée à effectuer un effort en vue d'une récompense constitue bien un marqueur de dépression au sens catégoriel du terme, il ne corrèle donc pas avec la sévérité de la dépression telle que mesurée par les échelles conventionnelles. Rappelons cependant que les échelles conventionnelles font finalement très peu appel aux composantes de la motivation, se focalisant surtout sur d'autres types de symptômes.

4. 2. Résultats d'imagerie fonctionnelle dans des populations de sujets déprimés

Plusieurs études récentes utilisant une approche de neuro-imagerie fonctionnelle ont mis en évidence des anomalies du circuit fronto-striatal dans la dépression par rapport aux sujets contrôle au cours de différents processus de récompense. L'écrasante majorité de ces études utilisaient des tâches d'apprentissage en évaluant les différentes étapes du traitement de la récompense ou le traitement de la récompense par rapport aux punitions. Par exemple, on a observé une réduction de l'activation du striatum dorsal et ventral, du cortex cingulaire antérieur dans des tâches impliquant l'évaluation^{293,294}, l'anticipation^{98,293,295,296} et l'apprentissage de la récompense²⁹⁷⁻³⁰⁰. De plus, pendant l'évaluation ou l'anticipation de la récompense, la dépression a été liée à une activation réduite du cortex cingulaire antérieur dorsal (dACC)²⁹⁴ ainsi que le cortex orbito frontal (OFC) central et médian³⁰¹. Concernant les symptômes d'anhédonie, une activation réduite du striatum ventral était associée à des symptômes d'anhédonie lors de la réception de la récompense²⁹⁶.

Dans des tâches d'apprentissage utilisant la modélisation computationnelle pour estimer la valeur attendue et les erreurs de prédiction de la récompense, on observait une réduction de l'encodage de l'erreur de prédiction de la récompense dans la dépression dans le striatum ventral et dorsal^{297-299,302,303}, le cortex cingulaire antérieur périgénual (pgACC)³⁰⁴, le dACC³⁰⁰ et l'OFC médian³⁰³. On observait également une réduction de l'encodage de la valeur de la récompense dans le pgACC, mais par contre une activation plus élevée du cortex cingulaire antérieur subgénual (sgACC)³⁰⁵.

La réduction de l'activation liée à la récompense dans ces régions s'accompagnait d'une hyperactivation du cortex préfrontal médian (mPFC), du cortex préfrontal ventromédian (vmPFC) et du cortex préfrontal dorsolatéral (dlPFC)^{296,306,307}. Ce recrutement excessif du PFC médian et dorsolatéral est habituellement interprété comme une possible surcompensation des réponses striatales réduites aux récompenses^{306,308,309}. Ces anomalies ont été observées dès le plus jeune âge, chez des enfants et adolescents souffrant d'épisode dépressif caractérisé^{306,308,310}. Notons cependant qu'on touche là l'une des limites classiques de l'interprétation des données d'IRM : un défaut d'activation chez des patients va être interprété comme un marqueur du déficit, tandis qu'une hyperactivation va être interprétée comme une compensation de ce déficit...

Une normalisation de certaines anomalies a été observée après la rémission telle que la réduction de l'activation striatale³¹¹. D'autres, telles que la réduction de l'activité de l'OFC³¹² ou une activation moins durable du striatum ventral dans le temps suite à des stimuli positifs³¹¹ persistaient malgré la rémission. Ces dernières anomalies pourraient donc être de type trait. Par ailleurs, certaines dysfonctions paraissent précéder l'apparition initiale de la dépression : dans un large échantillon de jeunes non déprimés d'âge moyen de 14 ans, une activation striatale réduite pendant l'anticipation de la récompense était associée à l'anhédonie et à la présence d'une dépression à 2 ans^{313,314}. Des enfants non déprimés de parents atteints de dépression ont également montré une activation striatale réduite pendant l'anticipation³¹⁵ et la consommation³¹⁶ de récompense. Dans l'ensemble, ces études suggèrent un risque de vulnérabilité à la dépression en lien avec le dysfonctionnement lié au traitement de la récompense.

En revanche, nous ne disposons pas d'études en imagerie fonctionnelle chez des sujets atteints de dépression utilisant des tâches de compromis coût/bénéfice.

Il existe des arguments permettant de supposer la présence de deux systèmes neuronaux et neurobiologiques distincts sous-tendant la façon dont les individus évaluent les dimensions de coût et de récompense. Des résultats chez des patients atteints de dépression ont mis en évidence une altération du compromis coût/bénéfice : les patients atteints de dépression produisent moins d'effort pour obtenir une récompense. Toutefois, ces études ne permettent pas de discriminer une baisse de la sensibilité à la récompense d'une augmentation de la sensibilité à l'effort.

Récemment³¹⁷, nous avons montré qu'il est possible de mettre en évidence dans une population de sujet déprimés, l'impact spécifique de la dimension du coût de l'effort par rapport à la récompense dans un ensemble de tâches évaluant spécifiquement la motivation (tâches de préférence et de performance), couplées à la modélisation computationnelle. Nous avons évalué le déficit motivationnel dans une population de sujets atteints de dépression par rapport à des témoins sains. Le résultat principal trouvé est que les sujets souffrant de dépression présentent une augmentation de la sensibilité au coût de l'effort par rapport aux témoins sains. A l'inverse, nous n'avons pas trouvé de différence entre les groupes en ce qui concerne la sensibilité à la récompense ou aux punitions.

Une hypothèse séduisante pour rendre compte de ce résultat, qui contraste avec la représentation classique de la dépression marquée avant tout par l'anhédonie, serait que l'augmentation de la sensibilité au coût de l'effort soit un marqueur de la dépression – et potentiellement de sa sévérité, au moins au niveau de son impact fonctionnel, voire mesurée par les échelles conventionnelle – tandis que l'altération de la sensibilité à la récompense serait plus spécifique d'un sous-ensemble de patients atteints de dépression, potentiellement ceux qui répondent le moins aux traitements antidépresseurs sérotoninergiques conventionnels, et qui nécessiterait d'emblée un traitement ciblant le système neurobiologique à la fois de l'effort et de la récompense.

5 Vers une médecine personnalisée dans la dépression

La proposition qu'il existe deux systèmes neuronaux et neurobiologiques reste hypothétique pour l'instant mais elle permet de faire émerger des prédictions sur des types de déficits comportementaux distincts qui devraient être induits par des dysfonctions ou des lésions cérébrales spécifiques. Cette perspective computationnelle permet de relier une vision neurobiologique avec les systèmes de bénéfices et de coûts. C'est-à-dire que des changements au niveau des réseaux neuronaux ou neurobiologiques pourraient se traduire dans la façon dont les individus évaluent les bénéfices et les coûts et donc dans le comportement global de l'individu en cas de pathologie. L'approche computationnelle permet de mesurer ces variations individuelles grâce à l'identification des paramètres libres.

Cette hypothèse pourrait permettre de différencier des dysfonctionnements ayant des conséquences communes à l'échelle plus globale de l'individu et de relier l'impact biologique des neuromodulateurs sur la plasticité synaptique et l'effet comportemental des médicaments. Typiquement, l'amplification du coût de l'effort aussi bien que l'aplatissement des perspectives de récompense peuvent conduire à une diminution globale du choix des actions à coût élevé/bénéfice élevé. Pourtant, les mécanismes sous-jacents paraissent appeler des systèmes neurobiologiques différents et donc probablement des traitements différents. Ainsi, nous pouvons imaginer que les médicaments modulant la sérotonine affecteraient principalement l'estimation des coûts tandis d'autres médicaments (éventuellement dopaminergiques) moduleraient l'estimation et le traitement des récompenses.

Afin de discriminer les dimensions motivationnelles atteintes de façon différentielles chez des patients atteints de dépression, ce qui pourrait nous donner accès à des processus neurobiologiques différents et donc à des stratégies thérapeutiques différentes nécessaires entre des populations, il était nécessaire de mettre en place une étude longitudinale comparant le profil des patients et l'efficacité de stratégies médicamenteuses ciblant des systèmes neurobiologiques différents. J'ai mis en place

une telle étude longitudinale multicentrique, permettant de vérifier ces hypothèses, l'étude STRATIDEP, sous la direction du Pr. Fabien Vinckier, grâce à l'utilisation d'outils construits spécifiquement pour distinguer les deux dimensions (batterie motivationnelle MOTISCAN, voir annexe 2 pour une description détaillée des tâches comportementales utilisée dans l'étude) chez des patients atteints de dépression.

De plus, nous ne disposons pas d'études en imagerie fonctionnelle chez des sujets atteints de dépression utilisant des tâches de compromis coût/bénéfice. C'est pourquoi, une partie des tâches comportementales sera réalisée en IRM fonctionnelle. Nous pourrons également comparer ces images à des sujets contrôles. Cette étude nous permettra d'explorer les corrélats neurobiologiques du compromis coût/bénéfice chez les sujets déprimés.

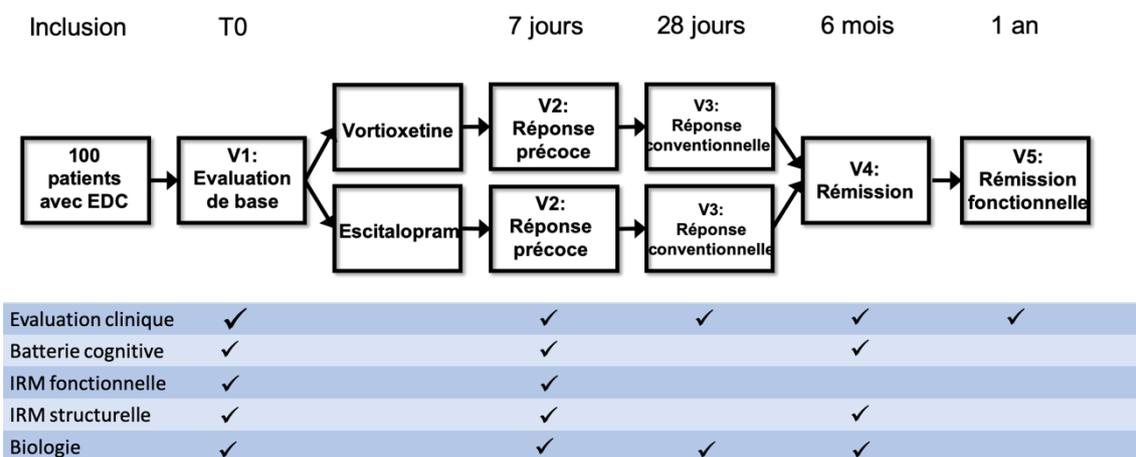
5.1. Etude STRATIDEP : prédiction de la réponse thérapeutique sur la base de l'évaluation neuro-computationnelle de la motivation dans la dépression

Comme évoqué précédemment, l'hypothèse de travail de l'étude est qu'il est possible d'identifier plusieurs profils de patients (a minima deux) du point de vue neuro-computationnel et que ce profil pourrait être sous-tendu par des corrélats neurobiologiques. Chez certains patients, il existe seulement une augmentation de la sensibilité à l'effort. Ces patients seront de bons répondeurs aux traitements ciblant la sérotonine. Tandis que certains patients pourraient également avoir une atteinte de la sensibilité à la récompense. Chez ces patients-là, il existe probablement une atteinte de la dopamine, en plus de la sérotonine. Un traitement en ciblant que la sérotonine risque d'être inefficace.

Nous allons tester cette hypothèse grâce à une étude longitudinale multicentrique. Cette étude nous permettra de suivre au long cours des patients déprimés qui recevront un traitement antidépresseur et de les tester avant puis après l'instauration de ce traitement, afin d'établir leur profil neuro-computationnel motivationnel précoce et

de vérifier l'effet des traitements dans le cas de chaque profil initial des patients. C'est pourquoi, nous administrerons aux 100 patients recrutés des molécules antidépressives de mécanismes d'action différents : 50 patients recevront de l'escitalopram, un ISRS dit « pur », tandis que 50 autres recevront de la vortioxetine, un antidépresseur multimodal ciblant la noradrénaline et la dopamine en plus de la sérotonine.

Le design prévoit de recruter 100 patients dans 5 centres (GHU Paris et Psychiatrie/AP-HP, Pitié Salpêtrière, CHU Lille, CHU Saint-Etienne et CHU Grenoble-Alpes). Les patients seront testés à l'état initial avec les outils de notre batterie de tests motivationnels dont une partie aura lieu en IRM fonctionnelle, une évaluation clinique et biologique, puis répartis dans deux bras en fonction de la randomisation dans la stratégie médicamenteuse. Ils seront testés à plusieurs moments : une semaine (évaluation précoce avant la réponse antidépressive conventionnelle), 4 semaines (évaluation antidépressive conventionnelle), 6 mois (rémission), et 1 an (rémission fonctionnelle). Grâce à cette étude à long terme, nous pourrons répondre à plusieurs objectifs.



+ 36 sujets sains appariés

Design de l'étude STRATIDEP

L'un des objectifs les plus importants est la prédiction de la réponse thérapeutique à 28 jours sur la base de l'évaluation neuro-computationnelle précoce de la motivation. La réponse sera évaluée par la MADRS à 28 jours. Nous faisons l'hypothèse qu'une

altération de la sensibilité à la récompense est un prédicteur de mauvaise réponse clinique dans le groupe escitalopram mais pas dans le groupe vortioxétine.

Une autre hypothèse cruciale pour la pratique clinique est de montrer qu'il est possible de prédire la réponse thérapeutique aux antidépresseurs à 28 jours sur la base d'une évaluation computationnelle précoce de la motivation (7 jours après l'introduction d'un antidépresseur) et en particulier de la sensibilité à l'effort et à la récompense. C'est-à-dire, est ce que l'évolution précoce de la dimension motivationnelle (entre J0 et J7) pourrait être un prédicteur de la réponse thérapeutique à un mois. Cette hypothèse, même si elle nécessite une double évaluation précoce, permettrait un gain de temps considérable en pratique clinique car les évaluations actuelles de l'efficacité antidépressive nécessitent bien souvent d'attendre plusieurs semaines.

Enfin, nous explorerons les corrélats cérébraux des troubles de la motivation grâce à l'imagerie cérébrale avant mise sous traitement et lors de l'évaluation précoce à sept jours ainsi qu'en comparaison à une population de 36 témoins sains appariés. En ce qui concerne l'IRMf, notre hypothèse est que la sensibilité accrue à l'effort se traduira par une réactivité accrue à l'effort dans le cortex préfrontal dorsomédial, tandis que la sensibilité modifiée à la récompense devrait se refléter dans une hypo-réactivité à la récompense dans le striatum ventral.

Par ailleurs, le suivi au long cours permettra d'explorer les profils des patients qui n'atteignent pas la rémission ou rechutent (voir protocole en annexe 3).

J'ai réalisé l'ensemble des étapes de la mise en place de cette étude sous la direction du Pr. Fabien Vinckier. Nous avons réfléchi au meilleur design pour cette étude et mené des démarches pour obtenir des financements. Nous avons obtenu un financement du laboratoire lundbeck qui produit les deux médicaments qui seront testés dans cette étude. Ce financement correspond à la moitié des fonds nécessaires à la réalisation de l'essai, l'autre repose sur des financements déjà obtenus par mon le Pr. Fabien Vinckier. Alors, j'ai pu rédiger le CPP qui a été obtenu en Novembre 2021.

Ensuite plusieurs étapes ont été réalisées en parallèle pour l'organisation concrète et la coordination multicentrique du projet ainsi que pour toutes les données qui seront acquises. J'ai élaboré un processus de recueil unifié pour les tâches cognitives (format de recueil unique dans les 5 centres et formation pour les différents intervenants), les données de biologies (circuit de biologie) et les données cliniques et socio-démographiques (réalisation du classeur de recueil informatisé).

Enfin, les différents centres ne disposant pas des mêmes machines IRM, un travail de pilotage et d'harmonisation des séquences a été réalisé. Les pilotages ont eu lieu à Sainte Anne car la machine avec les caractéristiques techniques les moins performantes est sur ce site.

La réunion de mise en place a eu lieu le 9 mars 2023 et les derniers tests du circuit de données ont eu lieu en juin 2023 ce qui nous permet d'inclure des sujets dès à présent.

5.2. Limites de l'étude

Bien entendu, devant l'ambition de ce projet, la principale difficulté de ce projet risque d'être le défaut d'inclusion. En effet, il s'agit d'un protocole dont le suivi se déroule sur un an, avec 5 visites, dont la population visée est plutôt une population ambulatoire (patient non résistant avec indication à un traitement de première ligne). L'engagement dans un protocole de cette ampleur et sur le long terme risque d'être difficile pour cette population. Toutefois, nous avons mis en place une indemnisation proportionnelle au nombre de visite pour les patients et les sujets sains et notre critère de jugement principal porte avant tout sur les 3 premières visites (jusqu'à J28) pour limiter les perdus de vue. Il faudra nous appuyer sur le réseau ambulatoire (CMP ou psychiatrie de ville) pour le recrutement.

L'autre principal risque concerne l'imagerie car nous allons réaliser cette étude avec des machines différentes entre les différents centres. Il s'agit probablement du point le plus

faible dans la conception de cette étude. Afin de limiter les difficultés techniques pour l'analyse des données, nous avons réalisé plusieurs pilotages et analyses préliminaires en harmonisant les séquences à partir de la machine la moins « sophistiquée », les autres machines étant capable d'atteindre ces objectifs.

Finalement, il est possible que l'hypothèse de départ soit fausse et que nous ne mettions pas en évidence qu'une altération à la sensibilité à la récompense soit un prédicteur de mauvaise réponse dans le groupe escitalopram. Toutefois, cela permettra de faire progresser les questions scientifiques et cliniques dans le domaine de la prédiction de l'efficacité thérapeutique et de la stratégie médicamenteuse dans la dépression.

6 Perspectives

6.1. Intérêt de l'approche dimensionnelle dans la dépression unipolaire

La méthode catégorielle est la méthode historique de classification utilisée en médecine en général, et en psychiatrie en particulier. Elle consiste à établir des catégories précises de diagnostic en fonction de la présence ou l'absence de syndromes définis. L'utilisation d'une telle méthode nosographique est utilisée depuis Philippe Pinel (1745-1826), qui s'inspire des sciences naturelles, classifiant en ordres, genres et classes les espèces végétales et animales³¹⁸. Le travail classificatoire s'est ensuite poursuivi et est resté la démarche principale, toujours d'actualité aujourd'hui au travers du DSM¹⁰².

L'approche dimensionnelle, en revanche, propose de nuancer les différents degrés d'intensités d'un même symptôme au sein d'un spectre plus large. Ernst Kretschmer (1888-1964) évoquait déjà cette possibilité dans sa classification dans la perspective d'un terrain prédisposant³¹⁹. Il considère qu'il existe des tempéraments pré-morbides, et que les troubles mentaux sont liés à l'accentuation de traits de personnalité normaux. Cette classification qui ajoute la nuance dimensionnelle au sens « d'intensité » apporte deux avancées : premièrement l'idée que l'approche dimensionnelle vient compléter l'approche catégorielle qui peut se révéler insuffisante pour cerner l'entière de la clinique des pathologies mentales ; deuxièmement, l'idée que la frontière entre le normal et le pathologique ne se réduit peut être pas à une présence/absence symptomatique, la dimensionnalité du symptôme apportant une nuance supplémentaire. Il faut cependant insister, en médecine comme de façon générale, sur le fait que l'absence d'une frontière claire entre deux concepts n'indique pas nécessairement que ceux-ci sont inopérants. Les notions de « grand » et de « petit » ont du sens, même s'il n'existe pas de frontière nette entre les deux.

Une classification doit permettre de donner des définitions opérationnelles. C'est-à-dire d'une part, permettre un échange fluide entre les professionnels tant sur le plan clinique que de la recherche mais également d'avoir une utilité clinique³¹⁸. Une utilité clinique signifie qu'elle permet d'influencer la prise en charge des malades tant sur le plan de la prescription fine que du pronostic des troubles. La méthode catégorielle répond au moins partiellement à ces enjeux, c'est pourquoi elle a perduré. Tout d'abord, les concepts catégoriels sont désormais familiers aux cliniciens et leur utilisation est intuitive. En effet, l'existence d'un diagnostic catégoriel permet au clinicien de se représenter la maladie comme un tout, suppose l'idée d'une cause, d'une évolution et d'un traitement. La communication est aisée : les classifications internationales ont permis de créer des instruments fiables qui sont devenus la norme dans l'enseignement et la recherche, et fournissent un langage commun mondial aussi bien entre professionnels, qu'entre aidants et patients^{318,320,321}.

Toutefois, des désavantages existent dans ce mode de classification. En effet, l'outillage actuel des classifications peut paraître parfois manquer de spécificité ou de discrimination si l'on s'en tient à la feuille de route proposée par le manuel³¹⁸. De la même façon, la limite entre le comportement « normal » et « mal adaptatif » peut paraître aussi très arbitraire. Le psychiatre reste juge pour utiliser de façon critique toutes les informations apportées par le patient en consultation et le manuel diagnostique demeure un outil dans les mains du médecin. En effet, l'un des inconvénients rapporté les plus importants probablement dans l'utilisation de la méthode catégorielle résulte de sa nature en absence/présence : les patients sont étiquetés dans une catégorie si et seulement s'ils dépassent des seuils définis³²⁰. En psychiatrie comme plus généralement en médecine, la finesse clinique du praticien lui permet d'élaborer une conduite à tenir en tenant compte d'éléments parfois non mentionnés dans les manuels : fonctionnement habituel, gestion des facteurs de décompensations, éléments culturels. Enfin et surtout, la prise en compte de la souffrance morale et du retentissement reste prioritaire par rapport à un suivi « à la lettre » du manuel.

L'étiquetage catégoriel a potentiellement pour conséquence une perte d'information clinique. En effet, le regroupement de différentes entités sous un terme unique fait perdre la spécificité de la description clinique³²⁰. Pour contrer cette perte qualitative, une multiplicité de formes cliniques (« avec caractéristiques ... » dans le DSM) peut être précisée ainsi que l'intensité de l'épisode. En effet, la pratique clinique nécessite un minimum d'approche dimensionnelle pour établir le plan de traitement. En premier lieu, l'intensité globale de l'épisode est estimée de façon répétée par le psychiatre traitant afin de s'assurer de l'efficacité du traitement. Plus finement, les caractéristiques cliniques telles que la charge anxieuse, l'anhédonie, les idées suicidaires guident déjà les cliniciens dans leurs prescriptions (consciemment ou non), même si le plus souvent ces choix ne s'appuient pas sur une littérature bien établie. Ces critères d'orientation des prescriptions sont souvent basés sur la pratique clinique ou des construits théoriques³²² et nous avons besoin d'études de cohorte telles que l'étude STRATIDEP pour prouver si les symptômes peuvent effectivement orienter la pratique clinique.

Nous observons que les cliniciens utilisent d'ores et déjà la dimensionnalité dans leur pratique clinique et ont donc saisi certains avantages de cette classification en complément de l'approche catégorielle. Une approche dimensionnelle plus routinière permettrait de faciliter l'exploration clinique entre les individus en représentant les variations quantitatives et les graduations des profils allant du normal au pathologique dans chaque dimension. Cette proposition pourrait favoriser plutôt un suivi syndromique et évolutif d'une pathologie. L'utilisation d'échelles, largement utilisées dans les études est un exemple important d'utilisation de la dimensionnalité au sein de la recherche³²⁰. Dans la pratique quotidienne, cependant, l'utilisation de telles échelles est rare, pour ne pas dire inexistante. Pourtant, en les utilisant (par exemple au cours d'un protocole de recherche), le clinicien est parfois surpris par les intérêts de tels outils. Au-delà d'un objectif de précision symptomatologique à l'instant T, comme outil longitudinal palliant la mémoire de l'observateur comme celle du patient.

Seulement, il existe un grand nombre d'échelles et une grande variabilité entre les échelles. Une approche plus uniformisée favoriserait la comparabilité entre les études et profiterait aux chercheurs et aux cliniciens. L'approche dimensionnelle pourrait

permettre une meilleure caractérisation des populations étudiées dans les protocoles de recherche et donc augmenter à la fois la puissance statistique et – potentiellement – la pertinence des études. L'élaboration dimensionnelle pourrait également offrir une solution au problème de la comorbidité (l'apparition simultanée de troubles distincts). Grâce à un score de sévérité pour les différents symptômes, ces symptômes pourraient être pris en compte dans le profil du patient sans constituer une comorbidité systématique. Cette approche permettrait de prendre en compte la diversité des patients lorsqu'elle s'étend à plusieurs domaines de diagnostic.

Pourtant, l'approche dimensionnelle ne doit pas créer de nouvelles difficultés dans sa conception ou son utilisation au risque de ne pas apporter de réels avantages. En effet, nous avons évoqué la grande variabilité des échelles et la nécessité d'une uniformité pour une utilisation pertinente entre cliniciens et chercheurs. Cette demande est ancienne et répétée. L'écueil le plus attendu en ce qui concerne l'approche dimensionnelle concerne probablement sa pluralité qui fait à la fois sa force et sa limite : il n'existe pas d'accord sur le nombre, le type de dimensions qui puisse représenter le phénomène psychopathologique. Ce phénomène est particulièrement intense en ce qui concerne les troubles de la personnalité. Cette approche risque de confronter les professionnels à des difficultés de communication pour évoquer des patients, mais également à l'imprécision des dimensions évoquées entre deux cliniciens ou chercheurs^{318,320}. Enfin, un ultime inconvénient - dont le risque est difficile à mesurer - tient à ce que la multiplication des dimensions augmenterait le recours à l'utilisation des psychotropes³¹⁸. En effet, l'un des objectifs d'une approche dimensionnelle est de fonder les dimensions sur des déterminants biologiques. La crainte supposée est que la présence d'un seul symptôme supplémentaire, même a minima, suggérerait aux cliniciens la prescription d'un psychotrope correspondant. Ce genre d'inquiétudes sur la « multiplication des psychotropes » en regard d'une « multiplication des diagnostics » est déjà présente pour l'approche catégorielle³²³ et paraît bien simpliste devant l'entière du processus de prescription réalisé par les cliniciens face à un patient.

Par ailleurs, la proposition que nous faisons dans l'étude STRATIDEP n'est pas une déconstruction complète de la classification par catégories. Nous proposons de

caractériser avec précision plusieurs dimensions (sensibilité à l'effort, sensibilité à la récompense) au sein d'une catégorie plus large (la dépression unipolaire). Nous pensons que la notion de catégorie reflète une réalité clinique même si elle a des limites objectives et améliorables que nous avons soulignées plus haut. Nous pensons que l'utilisation des dimensions au sein des catégories permettrait de les optimiser et d'apporter une précision et une capacité de prédiction dans les décisions thérapeutiques. Des propositions de ce type ont déjà été faites : ne pas basculer sur un modèle complètement dimensionnel mais ajouter des définitions dimensionnelles aux définitions catégorielles des taxonomies actuelles. Cela imposerait bien entendu de travailler sur les dimensions nécessaires pour représenter chaque trouble. Il pourrait être nécessaire de s'interroger sur la place de la sensibilité à l'effort qui n'est pas incluse à l'heure actuelle dans la définition de la dépression par exemple.

6.2. L'approche prédictive en psychiatrie computationnelle dans d'autres pathologies

Nous faisons l'hypothèse dans le protocole STRATIDEP qu'utiliser une approche dimensionnelle au sein d'une catégorie comme la dépression unipolaire, pourrait prédire le traitement à utiliser. Serait-il possible de faire ce postulat dans d'autres pathologies ? Et ainsi de développer des protocoles similaires à STRATIDEP dans d'autres pathologies ?

6.2.1. Prédiction de la réponse thérapeutique sur la base de l'évaluation neuro-computationnelle de la motivation dans la schizophrénie

Dans la schizophrénie, les traitements interfèrent avec la transmission dopaminergique. La plupart des traitements sont des antagonistes des récepteurs dopaminergiques de type D2. Or, comme nous l'avons évoqué largement dans l'introduction, le lien entre

transmission dopaminergique et traitement de la récompense a été largement démontré. On peut citer quelques exceptions notables comme l'aripiprazole, un agoniste partiel D2 et la cariprazine, un agoniste partiel des récepteurs D2 et D3^{324,325}. Il n'est probablement pas anodin que ces molécules partiellement pro-dopaminergiques, en particulier la cariprazine ait montré une meilleure efficacité que d'autres antipsychotiques sur les signes négatifs de la schizophrénie³²⁶⁻³²⁸. L'autre exception flagrante est la clozapine, une molécule n'ayant quasiment aucun effet sur le récepteur D2 (elle peut d'ailleurs être utilisée dans la maladie de Parkinson). Cette molécule est également plus efficace que la majorité des autres antipsychotiques sur les signes négatifs, mais elle est réservée aux patients résistants aux autres antipsychotiques du fait de ses nombreux effets secondaires³²⁹.

A l'heure actuelle, aucune étude n'a cherché à mesurer plus précisément les effets de ces molécules sur la motivation, voire même à tenter de prédire l'efficacité de ces traitements chez un patient donné à partir de cette dimension. Dans la schizophrénie, les mêmes outils, avec les mêmes limites (incapacité à discriminer baisse de la sensibilité à la récompense et hausse de la sensibilité à l'effort) ont été utilisés que dans la dépression. Une baisse de la propension à effectuer un effort pour obtenir une récompense par rapport à des sujets sains a été montrée pour la première fois en 2013³³⁰ et répliqué en utilisant différents types de tâches (choix binaires, tâche de performance), différents types d'efforts (appui sur des touches, pince munie d'un dynamomètre) physiques³³¹⁻³³⁸ aussi bien que cognitifs^{339,340}. Toutefois, il était rare que l'effet des traitements soit pris en compte dans ces études. La corrélation avec la quantité de traitement (mesurée en équivalent-chlorpromazine) était souvent absente. Lorsqu'elle était rapportée, elle était – de façon potentiellement surprenante – le plus souvent négative³⁴¹. Cependant, certains auteurs ont mis en évidence un fort effet du type d'antipsychotique utilisé, montrant notamment une forte diminution de la propension à réaliser un effort en vue d'une récompense chez les patients recevant des antipsychotiques conventionnels (les plus anti-D2). Cependant, il faut préciser que des traitements différents peuvent être la conséquence de profils cliniques différents, ces résultats sont donc difficilement interprétables en l'absence d'études randomisées. Un

projet similaire à STRATIDEP, mais développé chez des patients atteints de schizophrénie pourrait être établi dans ce but. Le projet pourrait être le suivant.

Une cohorte de patients atteints de schizophrénie de taille comparable à STRATIDEP serait randomisée en deux bras : un bras recevrait une molécule antipsychotique purement anti-D2, par exemple la risperidone, tandis que l'autre bras recevrait une molécule agoniste partielle telle que la cariprazine. Les patients seraient évalués de la même façon que dans l'étude STRATIDEP : avant la mise sous traitement, de façon précoce après la mise sous traitement, à 4 semaines, à 6 mois et à 1 an, avec une évaluation clinique conventionnelle, la batterie motivationnelle et l'IRM fonctionnelle.

Ce design nous permettrait d'étudier différentes hypothèses :

- Premièrement, nous pouvons faire l'hypothèse que la cariprazine sera plus efficace sur la dimension motivationnelle que la risperidone, et que cet effet sera médié par la sensibilité à la récompense. Nous pourrions observer cet effet sur le plan comportemental grâce aux outils de la modélisation computationnelle et de l'imagerie cérébrale fonctionnelle
- Deuxièmement, il sera possible de prédire l'efficacité thérapeutique des molécules sur les troubles de la motivation chez un patient en fonction de l'atteinte initiale de la sensibilité à la récompense. L'hypothèse sous-jacente est que les patients qui présentent une diminution initiale de la sensibilité à la récompense, médiée par les circuits dopaminergiques, ne seront pas améliorés par la risperidone. Chez ces patients-là, les troubles de la motivation ne seront améliorés que par la prescription de cariprazine.

6.2.2. Prédiction de la réponse thérapeutique sur la base de l'évaluation neuro-computationnelle de la motivation dans la bipolarité

Dans la bipolarité, l'approche neuro-computationnelle des troubles de la motivation pourrait être utilisée pour plusieurs aspects prédictifs en clinique. L'un des premiers

enjeux est la prédiction du risque de virage. En effet, l'utilisation des antidépresseurs a longtemps été la source de controverses dans le trouble bipolaire car elle est associée à un risque de virage de l'humeur³⁴². Pourtant, les virages ne sont pas systématiques. A l'heure actuelle, nous disposons d'arguments issus de méta-analyses qui ont examiné les taux de virage induits par les antidépresseurs. Le risque de virage semble être majeur en cas d'antécédent de virage sous antidépresseur ou pour certaines classes d'antidépresseurs (tricycliques ou double action comme les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline - IRSNA)³⁴³. Les virages seraient à risque d'induire des cycles rapides ou une sévérité des épisodes³⁴³. Des recommandations existent à l'heure actuelle pour prévenir ce risque en cas de prescription d'un antidépresseur chez un patient bipolaire : il faut éviter la prescription chez un patient porteur d'un trouble bipolaire de type I, sauf si une prescription antérieure a été efficace et non pourvoyeuse de manie ou d'état mixte ; il ne faut pas prescrire un antidépresseur en monothérapie mais en plus d'un stabilisateur de l'humeur. Malgré ces précautions, des virages persistent, il y a donc un enjeu à pouvoir prédire de façon plus précise parmi les patients bipolaires ceux qui vont faire un virage ou pas.

Par ailleurs, dans la moitié des cas, la bipolarité se présente initialement par une dépression³⁴⁴. Les psychiatres peuvent alors s'appuyer sur des arguments cliniques pour s'orienter vers une dépression bipolaire : antécédents familiaux du premier degré de bipolarité, âge précoce (avant 25 ans), installation et fin brutale des symptômes, symptômes atypiques (hypersomnie, hyperphagie), présence de symptômes psychotiques³⁴⁵. Toutefois, en l'absence de signe pathognomonique, les dépressions bipolaires sont souvent traitées comme des dépressions unipolaires, ce qui mène à l'introduction d'un antidépresseur sans précaution pour éviter le risque de virage de l'humeur. Le diagnostic est souvent corrigé au décours d'un virage de l'humeur voire d'un épisode hypomaniaque ou maniaque plusieurs mois ou années après la dépression inaugurale.

Ainsi, il serait pertinent de réussir à repérer parmi les individus déprimés ceux qui vont faire un virage de l'humeur afin d'adapter la prescription médicamenteuse. Un premier indice pourrait être, devant une première dépression, de s'interroger sur une possible

bipolarité afin d'emblée de traiter la dépression comme bipolaire. A priori, il n'existe pas de différence de profil computationnel parmi les individus déprimés bipolaires ou unipolaires donc le repérage du statut de bipolarité en soi à partir du phénotype motivationnel ne paraît pas pertinent. En revanche, les modifications ultra-précoces de profil de sensibilité à la récompense suite à l'adjonction d'un antidépresseur pourraient permettre de détecter précocement un virage. En effet, dans l'hypothèse d'une hypersensibilité à la récompense dans un contexte de manie, il serait pertinent d'observer chez les patients une modification du profil.

Dans l'étude STRATIDEP, le risque de virage maniaque est relativement faible. Les participants présenteront probablement une absence totale d'antécédents psychiatriques, ou un nombre réduit d'épisodes car l'inclusion nécessite une indication de traitement de première ligne pour leur dépression. Ils recevront au choix un ISRS, l'escitalopram, faiblement pourvoyeur de virage ou un antidépresseur multimodal, la vortioxetine. Le risque est légèrement augmenté pour la vortioxetine. Nous réaliserons une évaluation avant administration du traitement ce qui permettra d'avoir un profil initial mais l'évaluation suivante sera réalisée à 1 semaine. On peut s'interroger sur le délai pour un virage de l'humeur. Selon le DSM, un virage peut être imputable à un antidépresseur s'il survient dans les deux mois de l'introduction¹⁰². En pratique, il survient en moyenne dans les premières semaines. Des études ont mis en évidence que le virage maniaque survenait en moyenne au bout de 3 semaines environ³⁴⁶. De la même façon que nous pouvons nous attendre à observer des signes précoces sur le plan computationnel à 1 semaine pour une amélioration clinique normalement attendue plutôt à un mois dans la dépression, nous pouvons nous attendre à observer un phénotype neuro-computationnel prédictif d'un virage maniaque à 1 semaine. Il pourrait correspondre à une hypersensibilité à la récompense. Encore une fois, il est probable que nous observions assez peu de virages dans la population recrutée dans l'étude STRATIDEP et qu'une population spécifique de patients présentant un trouble bipolaire doive être suivie de façon longitudinale pour confirmer cette hypothèse.

Par ailleurs, certaines options thérapeutiques pourraient éventuellement être prédites dans la dépression bipolaire. Les traitements recommandés pour traiter la dépression

bipolaire en France appartiennent à deux classes thérapeutiques : les stabilisateurs de l'humeur (sels de lithium, lamotrigine et valproate) et les antipsychotiques atypiques (quetiapine)³⁴⁷. Ces recommandations se fondent sur la balance efficacité et tolérance ainsi que sur la possibilité de maintenir le traitement à distance. La quetiapine est un antagoniste des récepteurs sérotoninergiques (5HT2) et dopaminergiques D1 et D2, tandis que son métabolite actif (la norquetiapine) a des propriétés pharmacologiques propres : inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et antagoniste sérotoninergique. Les propriétés sont liées à la dose utilisée. A la dose antidépressive de 300 mg/jour, les propriétés prédominantes sont les propriétés de blocage de la recapture de la noradrénaline et d'antagonisme sérotoninergique 5-HT2C tandis que des doses plus fortes permettent une saturation complète des récepteurs H1 et HT2A et une occupation de plus de 60% des récepteurs D2. Le rôle de la noradrénaline ayant été impliqué dans l'effort²⁷²⁻²⁷⁴, une perte de sensibilité à l'effort pourrait orienter la prescription en faveur de la quetiapine.

6.3. Limites de l'approche psychopharmacologique

Dans l'étude STRATIDEP, nous faisons l'hypothèse qu'il est possible d'utiliser une approche de psychologie expérimentale pour mettre en évidence les propriétés différentielles entre une molécule aux propriétés sérotoninergiques pures, l'escitalopram, et une molécule aux propriétés dites multimodales, ciblant la noradrénaline et la dopamine en plus de la sérotonine, la vortioxetine. Dans une proposition d'étude sur la schizophrénie, nous avons évoqué l'idée d'étudier des valences anti-dopaminergiques et pro-dopaminergiques de deux molécules. Pourtant cette approche n'est probablement qu'un accès partiel aux possibilités de caractérisation des molécules sur le plan pharmacodynamique.

Concernant les antidépresseurs, les ISRS bloquent la recapture de la sérotonine en inhibant le transporteur de la sérotonine (SERT). La sérotonine vient se fixer sur les récepteurs pré et post-synaptiques, et notamment le récepteur 5-HT1A pré-synaptique,

responsable d'un rétro-contrôle négatif sur le *firing* sérotoninergique. La stimulation répétée de ce récepteur conduit à sa *down-regulation* et donc in fine à une levée du rétro-contrôle. L'augmentation du *firing* sérotoninergique combiné à l'inhibition de la recapture augmente finalement la concentration de sérotonine au niveau de la fente synaptique. Il existe en revanche une multiplicité de récepteurs post synaptiques sérotoninergiques dénommé 5-HT1 à 5-HT7, avec pour nombre d'entre eux des sous-variantes (5-HT2A, 5-HT2B...) ³²². L'escitalopram est considéré comme le plus sélectif des ISRS, c'est-à-dire qu'il a une haute affinité pour son site de liaison principal et pas ou très peu d'affinité pour d'autres récepteurs (dopaminergiques, histaminergiques...). C'est pourquoi il est appelé « sérotoninergique pur ». Cependant, ce sont bien tous les récepteurs sérotoninergiques, aux actions complexes et parfois contradictoires, qui sont stimulés. D'autres antidépresseurs ne sont pas dépourvus d'effets sur d'autres récepteurs comme la fluoxétine qui a des propriétés antagonistes sur les récepteurs 5HT2C, ce qui augmente la neurotransmission noradrénergique et dopaminergique ²⁷⁸. De la même façon, la vortioxétine associe à une inhibition de la recapture une activité agoniste des récepteurs 5-HT1A, une activité agoniste partielle 5-HT1B et antagoniste 5-HT1D, 5-HT3 et 5-HT7, conduisant à la modulation de plusieurs systèmes ³⁴⁸. Nous pourrions citer également les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) ou les molécules ayant un effet inhibiteur sur la recapture de la dopamine (via le DAT ou le NET) avec pour chaque mono-amine une multiplicité de récepteurs pré et post-synaptiques pouvant être ciblés plus ou moins sélectivement ³²².

De la même façon, aucun antipsychotique ne ressemble à un autre dans son profil de liaison aux différents récepteurs. Il existe 5 sous-types de récepteurs de la dopamine, D1 à D5 et le point commun (à quelques exceptions près) entre les antipsychotiques est d'être des antagonistes des récepteurs D2. Toutefois, ils peuvent être classés en fonction de leur spectre de liaison avec les différents types de récepteurs, dopaminergiques ou non. L'exemple le plus souvent mis en avant est celui d'un antagonisme sérotoninergique 5-HT2A qui, via différents mécanismes, conduit finalement à moduler de façon différentielle le relargage de dopamine dans les différentes voies dopaminergiques. Nous avons déjà cité dans cette catégorie la risperidone, qui a donc une activité antidopaminergique plus importante au niveau de

la voie méso-limbique qu'au niveau des voies nigro-striées ou méso-corticales. Cependant, comme pour les antidépresseurs, le profil réel des différents antipsychotiques est bien loin de s'arrêter à deux récepteurs et des molécules comme l'olanzapine, la quétiapine ou la clozapine ont une multitude de cibles : histaminergiques, cholinergiques, sérotoninergiques, noradrénergiques, dopaminergiques et autres avec pour chacune d'elles son lot d'interaction et de rétro-contrôle³²⁵.

A l'aune de cette complexité, notre approche consistant à caractériser l'effet d'une intervention « sérotoninergique » ou « tri-aminergique » paraît donc bien réductrice. Une approche réductionniste consisterait à étudier, cible par cible et interaction par interaction, les effets de chaque intervention sur les différentes fonctions cognitives. Bien qu'indispensable, on voit cependant de façon assez évidente la limite potentielle de cette approche avec l'explosion combinatoire qu'il en résulte. En clinique, l'effet des molécules est d'ailleurs bien souvent décrit de façon globale – on parle d'approche psychocomportementale – en caractérisant le caractère « stimulant », « incisif », « sédatif » ou « antidéficitaire » des molécules. C'est cette approche clinique que nous avons retenue, en la combinant aux outils de la psychologie expérimentale, de la modélisation computationnelle et de la neuro-imagerie. Notre pari est qu'il est possible de caractériser plus finement les effets cognitifs des molécules dans leur globalité sans pour autant plonger dans la complexité de leur profil récepteuriel, et que cette caractérisation sera utile au clinicien. Toutefois, des progrès seront nécessaires pour rapprocher les constatations cliniques et la caractérisation psychopharmacologique des psychotropes ainsi que leur effet sur les circuits cérébraux.

Conclusion

Les troubles de la motivation dans la dépression sont particulièrement invalidant en pratique clinique pour les patients et sont l'un des meilleurs prédicteurs de la qualité de vie, de l'issue psycho-sociale, des altérations cognitives et de la résistance. Leur compréhension et leur appréhension en tant que domaine de recherche se sont longtemps résumées à la notion d'anhédonie et donc à la dimension de plaisir. Pourtant, il existe un autre aspect dans les troubles de la motivation, souvent souligné par les patients : la dimension d'effort. Pourtant, il n'existe aucune échelle spécifique pour évaluer cette dimension, et elle ne fait pas partie à proprement parler des critères de la dépression contrairement à la dimension de plaisir. En revanche, le cadre de la théorie de la décision s'intéresse particulièrement à ces notions à travers l'étude des déterminants du compromis coût/récompense.

Il existe des arguments permettant de supposer qu'il existe deux systèmes neuronaux et neurobiologiques distincts pour évaluer les dimensions de coût et de récompense. Concernant la sensibilité à la récompense, les bases cérébrales (système cérébral des valeurs) et neurobiologiques (dopamine) ont été étudiées et répliquées. Le coût de l'effort peine à être distingué d'autres variables comme la difficulté, la douleur, le conflit entre options, ou la valeur nette de l'action. Cependant, des candidats ont été identifiés à la fois au niveau cérébral (dACC, insula antérieure) et neurobiologique (noradrénaline, sérotonine). L'approche computationnelle permet de relier une vision neurobiologique avec les dimensions de bénéfices et de coûts et permettre d'adapter les stratégies médicamenteuses à partir du comportement du patient.

Ainsi, la sensibilité à l'effort paraît être un marqueur systématique de la dépression contrairement à la sensibilité à la récompense qui était peu ou pas affectée. Notre hypothèse est qu'il est possible de prédire la réponse thérapeutique lors de l'utilisation d'une stratégie thérapeutique par rapport à une autre en fonction des troubles motivationnels initiaux, en particulier la présence ou l'absence de diminution de la sensibilité à la récompense (probablement médiée par l'utilisation d'un antidépresseur

ciblant la dopamine). Cette hypothèse a été à l'origine de la conception et de la mise en place d'une étude longitudinale : l'étude STRATIDEP afin de tester. L'objectif est d'identifier les prédicteurs computationnels précoces de la réponse clinique, et leurs corrélats neuronaux, grâce à la réalisation d'une partie des tâches en IRM fonctionnelle. Au cours du suivi, dans cette étude multicentrique, 50 patients recevront un antidépresseur dit sérotoninergique pur, ciblant uniquement la sérotonine (l'escitalopram) tandis que 50 patients recevront un antidépresseur multimodal ciblant la noradrénaline et la dopamine en plus de la sérotonine, la vortioxétine.

Les perspectives en termes d'amélioration de la qualité des soins de l'étude STRATIDEP sont potentiellement considérables. Il n'existe à ce jour aucun outil validé permettant de guider le clinicien dans ses décisions. Cette permettra de mettre en évidence le lien entre le profil clinique des patients et une molécule plus adaptée pour l'efficacité thérapeutique (les ISRS sont habituellement les premiers traitements mis en œuvre par les cliniciens). Sur un plan plus fondamental, ce projet s'intègre dans le cadre de l'étude de la motivation et permettra de mieux caractériser les mécanismes cognitifs sous-tendant le compromis coût-bénéfice, qui est au cœur de la prise de décision, et d'autre part de mieux comprendre ses bases neurobiologiques.

Par ailleurs, la proposition de notre cadre conceptuel est de caractériser des dimensions ayant un sens psychologiquement accessible au sein de catégories manipulées de façon quotidiennes par les psychiatres. Cette approche permettrait d'apporter une précision et une capacité de prédiction dans les décisions thérapeutiques, applicables à de multiples pathologies. Nous espérons que la poursuite de ce projet permettra de lier les outils de la psychologie expérimentale, de la modélisation computationnelle et de la neuroimagerie pour guider la prescription thérapeutique et améliorer la prise en charge des patients.

Bibliographie

1. Bardin, T. *Les Papyrus de l'Égypte pharaonique*. (1995).
2. Nasser, M. Psychiatry in Ancient Egypt. (1987) doi:10.1192/PB.11.12.420.
3. Hippocrates, Coar, T. (Translator), Howitt, W., & Royal College of Physicians of London. n 80046799. *The aphorisms : with a translation into Latin, and English*. (London : Longman, 1822).
4. Bourin, M. History of depression through the ages. *Arch. Depress. Anxiet* **6**, 010–018 (2020).
5. Aristote. *Problème XXX*. (2004).
6. Gaillard, R. *Un coup de hache dans la tête*. (2022).
7. Roussel, F. Le concept de mélancolie chez Aristote. *Rev. Hist. Sci.* **41**, 299–330 (1988).
8. Pigeaud, J. Prolégomènes à une histoire de la mélancolie. *Hist. Économie Société* **3**, 501–510 (1984).
9. Person, G. L. Le portrait du mélancolique dans les Problèmes du Pseudo-Aristote et les traités aristotéliens. in *Langages et métaphores du corps dans le monde antique* (eds. Dasen, V. & Wilgaux, J.) 207–220 (Presses universitaires de Rennes, 2015).
10. Masson, M. A-t-on acédie ? les mots disparus de la dépression. (2022).
11. Despland, J.-N. La tristesse en présence de Dieu : de l'acédie à la mélancolie. *Psychothérapies* **33**, 71–80 (2013).
12. Luther, M. *Propos de Table*. (1992).
13. Davison, K. Historical aspects of mood disorders. *Psychiatry* **5**, 115–118 (2006).
14. Crignon-De Oliveira, C. La mélancolie entre médecine et religion: d'une pathologie des comportements religieux à une pratique pathologique de la religion. *Gesnerus* **63**, 46–60 (2006).
15. Lorry, A.-C. *De Melancholia et Morbis Melancholicis*.
16. Pinel, P. *Traité Médico Philosophique sur l'aliénation mentale*. (1800).
17. Pinel, P. *Nosographie Philosophique*. (1798).
18. Haustgen, T. Aspects historiques des troubles bipolaires dans la psychiatrie française. *L'Encéphale* **sp. VI**, 13–20.
19. Hum, P., Lévêque, P. & Naneix, B. Histoire de la dépression, de la mélancolie aux troubles de l'humeur. in *Les états dépressifs* 5–14 (Lavoisier, 2010).
20. Guislain, J. *Traité sur les phrénopathies, ou, Doctrine nouvelle des maladies mentales, bases sur des observations pratiques et statistiques, et l'étude des causes, de la nature, des symptômes, du pronostic, du diagnostic et du traitement de ces affections*. (1835).
21. Cotard, J. Du délire de négation. *Arch. Neurol. Rev. Mal. Nerveuses Ment.* **tome IV**, 152-170 et pp. 282-286 (1882).
22. Baillarger, J. De l'état désigné chez les aliénés sous le nom de stupidité. *Ann. Méd.-Psychol.* **1**, 76–103 (1843).
23. Bourgeois, M.-L., Gay, C., Henry, C. & Masson, M. *Les troubles bipolaires*. (2014).
24. Baillarger, J. Note sur un genre de folie dont les accès sont caractérisés par deux périodes régulières, l'une de dépression et l'autre d'excitation. *Bull Acad Imp Méd* 340–352 (1853).
25. Kraepelin, E. *Manic-depressive insanity and paranoia*. (1921).
26. Prouvez, V. Introduction à la définition conceptuelle de la mélancolie. Une lecture de l'article de Sigmund Freud, « Deuil et Mélancolie ». *Rev. ç Interrog.* (2017).

27. Jackson, S. W. *Melancholia and Depression: From Hippocratic Times to Modern Times*. (Yale University Press, 1986). doi:10.2307/j.ctt1xp3stn.
28. American Psychiatric Association. *Statistical manual for the use of institutions for the insane*. ([National committee for mental hygiene], 1918).
29. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual : Mental Disorders - First Edition*. (1952).
30. Lewis, A. J. Melancholia: a Clinical Survey of Depressive States. *J. Ment. Sci.* **80**, 277–378 (1934).
31. Horwitz, A. & Wakefield, J. *Tristesse ou dépression ? Comment la psychiatrie a médicalisé nos tristesses*. (2010).
32. Tredgold, R. F. Depressive States in the Soldier: Their Symptoms, Causation, and Prognosis. *BMJ* **2**, 109–112 (1941).
33. Kendell, R. E. *The Classification of Depressive Illnesses*. (Oxford, U.P., 1968).
34. Delay, J., Pichot, P., Mirouze, R. & Peyrouzet, J. La nosologie des états dépressifs. Rapports entre l'étiologie et la sémiologie. *L'encéphale* **52**, 481–504 (1963).
35. Kiloh, L. G. & Garside, R. F. The independence of neurotic depression and endogenous depression. *Br. J. Psychiatry* **109**, 451–463 (1963).
36. Overall, J. E., Hollister, L. E., Johnson, M. & Pennington, V. Nosology of depression and differential responses to drugs. *J. Am. Med. Assoc.* **195**, 946–948 (1966).
37. Klein, D. F. Endogenomorphic depression. *Arch. Gen. Psychiatry* **31**, 447–454 (1974).
38. Spitzer, R. L., Endicott, J. & Robins, E. Research diagnostic criteria. *Psychopharmacol. Bull.* **11**, 22–25 (1975).
39. Gansel, Y., Forgeard, L., Danet, F., Bousageon, R. & Elchardus, J.-M. Réformer la nosographie psychiatrique par la mathématisation. Progrès scientifique et nécessité sociale du DSM-III. *L'Évolution Psychiatr.* **73**, 497–507 (2008).
40. Carrillo, P., Petit, A.-C., Gaillard, R. & Vinckier, F. Psychotropes du futur : de l'imipramine à la kétamine. *Bull. Acad. Natl. Med.* **204**, 1034–1042 (2020).
41. Skodol, A. E. & Spitzer, R. L. DSM-III: rationale, basic concepts, and some differences from ICD-9. *Acta Psychiatr. Scand.* **66**, 271–281 (1982).
42. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual : Mental Disorders - Third Edition*. (1980).
43. World Health Organization. *CIM-10/ICD-10 : Classification internationale des maladies. Dixième révision. Chapitre V(F), Troubles mentaux et troubles du comportement : critères diagnostiques pour la recherche*. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/40538> (1994).
44. World Health Organization. *CIM-11/ICD-11 : Classification internationale des maladies. Onzième révision*. (2022).
45. Mayes, R. & Horwitz, A. DSM-III and the revolution in the classification of mental illness. *J. Hist. Behav. Sci.* **41**, 249–67 (2005).
46. Szasz, T. S. *The Myth of Mental Illness : Foundations of a Theory of Personal Conduct*. (1961).
47. Dedic, N., Walser, S. & Deussing, J. (PDF) Mouse Models of Depression. *Psychiatr. Disord. - Trends Dev.* (2011) doi:10.5772/27498.
48. Montgomery, S. A. & Asberg, M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* **134**, 382–389 (1979).
49. Demazeux, S. & Pidoux, V. Le projet RDoC : La classification psychiatrique de demain ? *MS Médecine Sci. ISSN Pap. 0767-0974 ISSN Numér. 1958-5381 2015 Vol 31 N° 8-9 P 792-796* (2015) doi:10.1051/medsci/20153108019.
50. Insel, T. *et al.* Research domain criteria (RDoC): toward a new classification

- framework for research on mental disorders. *Am. J. Psychiatry* **167**, 748–751 (2010).
51. of Mental Health. Research Domain Criteria (RDoC). *National Institute of Mental Health (NIMH)* <https://www.nimh.nih.gov/research/research-funded-by-nimh/rdoc>.
 52. Gunzler, D. *et al.* Identify depressive phenotypes by applying RDOC domains to the PHQ-9. *Psychiatry Res.* **286**, 112872 (2020).
 53. Ahmed, A. T. *et al.* Mapping depression rating scale phenotypes onto research domain criteria (RDoC) to inform biological research in mood disorders. *J. Affect. Disord.* **238**, 1–7 (2018).
 54. Woody, M. L. & Gibb, B. E. Integrating NIMH Research Domain Criteria (RDoC) into Depression Research. *Curr. Opin. Psychol.* **4**, 6–12 (2015).
 55. Sartorius, N. The only one or one of many? A comment on the RDoC project. *World Psychiatry Off. J. World Psychiatr. Assoc. WPA* **13**, 50–51 (2014).
 56. Schmittmann, V. D. *et al.* Deconstructing the construct: A network perspective on psychological phenomena. *New Ideas Psychol.* **31**, 43–53 (2013).
 57. World Health Organization. World mental health report: transforming mental health for all. (2022).
 58. Léon, C., Chan Chee, C., du Roscoät, E. & le groupe Baromètre santé 2017. La dépression en France chez les 18-75 ans: résultats du Baromètre santé 2017. *Bull. Epidémiol. Hebd.* **32–33**, 637–44 (2018).
 59. Wells, K. B. *et al.* The functioning and well-being of depressed patients. Results from the Medical Outcomes Study. *JAMA* **262**, 914–919 (1989).
 60. Plana-Ripoll, O. *et al.* A comprehensive analysis of mortality-related health metrics associated with mental disorders: a nationwide, register-based cohort study. *The Lancet* **394**, 1827–1835 (2019).
 61. Cassano, P. & Fava, M. Depression and public health: an overview. *J. Psychosom. Res.* **53**, 849–857 (2002).
 62. OCDE/Union européenne. Health at a Glance: Europe 2018 : State of Health in the EU Cycle.
 63. Rush, A. J. *et al.* Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am. J. Psychiatry* **163**, 1905–1917 (2006).
 64. Vieta, E. & Colom, F. Therapeutic options in treatment-resistant depression. *Ann. Med.* **43**, 512–530 (2011).
 65. Souery, D. *et al.* Treatment resistant depression: methodological overview and operational criteria. *Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* **9**, 83–91 (1999).
 66. Souery, D. & Mendlewicz, J. Compliance and therapeutic issues in resistant depression. *Int. Clin. Psychopharmacol.* **13 Suppl 2**, S13-8 (1998).
 67. Uher, R. *et al.* Depression symptom dimensions as predictors of antidepressant treatment outcome: replicable evidence for interest-activity symptoms. *Psychol. Med.* **42**, 967–980 (2012).
 68. Ribot, T. *La psychologie des sentiments.* (1896).
 69. Myerson, A. Anhedonia. *Am. J. Psychiatry* **2**, 87–103 (1923).
 70. Rado, S. & Daniels, G. E. *Changing concepts of psychoanalytic medicine.* (1956).
 71. Klein, D. F. Depression and Anhedonia. in *Anhedonia and Affect Deficit States* 1–14 (1984).
 72. Feighner, J. P. *et al.* Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Arch. Gen. Psychiatry* **26**, 57–63 (1972).
 73. Ho, N. & Sommers, M. Anhedonia: A Concept Analysis. *Arch. Psychiatr. Nurs.* **27**, 121–129 (2013).

74. Treadway, M. T. & Zald, D. H. Reconsidering anhedonia in depression: lessons from translational neuroscience. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **35**, 537–555 (2011).
75. Rizvi, S. J., Pizzagalli, D. A., Sproule, B. A. & Kennedy, S. H. Assessing anhedonia in depression: Potentials and pitfalls. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **65**, 21–35 (2016).
76. Rømer Thomsen, K., Whybrow, P. C. & Kringelbach, M. L. Reconceptualizing anhedonia: novel perspectives on balancing the pleasure networks in the human brain. *Front. Behav. Neurosci.* **9**, 49 (2015).
77. Buckner, J. D., Joiner, T. E., Pettit, J. W., Lewinsohn, P. M. & Schmidt, N. B. Implications of the DSM's emphasis on sadness and anhedonia in major depressive disorder. *Psychiatry Res.* **159**, 25–30 (2008).
78. Morris, B. H., Bylsma, L. M. & Rottenberg, J. Does emotion predict the course of major depressive disorder? A review of prospective studies. *Br. J. Clin. Psychol.* **48**, 255–273 (2009).
79. Dunlop, B. W. & Nemeroff, C. B. The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Arch. Gen. Psychiatry* **64**, 327–337 (2007).
80. McCabe, C., Cowen, P. J. & Harmer, C. J. Neural representation of reward in recovered depressed patients. *Psychopharmacology (Berl.)* **205**, 667–677 (2009).
81. Shelton, R. C. & Tomarken, A. J. Can recovery from depression be achieved? *Psychiatr. Serv. Wash. DC* **52**, 1469–1478 (2001).
82. Fervaha, G., Foussias, G., Takeuchi, H., Agid, O. & Remington, G. Motivational deficits in major depressive disorder: Cross-sectional and longitudinal relationships with functional impairment and subjective well-being. *Compr. Psychiatry* **66**, 31–38 (2016).
83. Vinckier, F., Gourion, D. & Mouchabac, S. Anhedonia predicts poor psychosocial functioning: Results from a large cohort of patients treated for major depressive disorder by general practitioners. *Eur. Psychiatry J. Assoc. Eur. Psychiatr.* **44**, 1–8 (2017).
84. Spijker, J., de Graaf, R., Ten Have, M., Nolen, W. A. & 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.* **45**, 513–521 (2010).
85. Winer, E. S. *et al.* Anhedonia predicts suicidal ideation in a large psychiatric inpatient sample. *Psychiatry Res.* **218**, 124–128 (2014).
86. Ducasse, D. *et al.* Anhedonia is associated with suicidal ideation independently of depression: A meta-analysis. *Depress. Anxiety* **35**, 382–392 (2018).
87. Loas, G., Lefebvre, G., Rotsaert, M. & Englert, Y. Relationships between anhedonia, suicidal ideation and suicide attempts in a large sample of physicians. *PLoS ONE* **13**, e0193619 (2018).
88. Fawcett, J., Clark, D. C., Scheftner, W. A. & Gibbons, R. D. Assessing anhedonia in psychiatric patients. *Arch. Gen. Psychiatry* **40** (1), 79–84 (1983).
89. Pelizza, L. & Ferrari, A. Anhedonia in schizophrenia and major depression: state or trait? *Ann. Gen. Psychiatry* **8**, 22 (2009).
90. Llorca, P. & Gourion, D. Management of Anhedonia and Depressive Symptoms in Depressed Outpatients: Benefit for Functioning. *Eur. Psychiatry* **30**, (2015).
91. Fried, E. I., Epskamp, S., Nesse, R. M., Tuerlinckx, F. & Borsboom, D. What are 'good' depression symptoms? Comparing the centrality of DSM and non-DSM symptoms of depression in a network analysis. *J. Affect. Disord.* **189**, 314–320 (2016).
92. McGlinchey, J. B., Zimmerman, M., Young, D. & Chelminski, I. Diagnosing major depressive disorder VIII: are some symptoms better than others? *J. Nerv. Ment. Dis.* **194**, 785–790 (2006).
93. Dryman, A. & Eaton, W. 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) doi:10.1111/j.1600-0447.1991.tb01410.x.
94. Blanchard, J., Horan, W. & Brown, S. Diagnostic differences in social anhedonia: a longitudinal study of schizophrenia and major depressive disorder. *J. Abnorm. Psychol.* (2001) doi:10.1037/0021-843X.110.3.363.
 95. Loas, G. Vulnerability to depression: a model centered on anhedonia. *J. Affect. Disord.* **41**, 39–53 (1996).
 96. Gorwood, P. Neurobiological mechanisms of anhedonia. *Dialogues Clin. Neurosci.* **10**, 291–299 (2008).
 97. Hasler, G., Drevets, W. C., Manji, H. K. & Charney, D. S. Discovering endophenotypes for major depression. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* **29**, 1765–1781 (2004).
 98. Pizzagalli, D. A. Depression, Stress, and Anhedonia: Toward a Synthesis and Integrated Model. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* **10**, 393–423 (2014).
 99. Nikolova, Y., Bogdan, R. & Pizzagalli, D. A. Perception of a naturalistic stressor interacts with 5-HTTLPR/rs25531 genotype and gender to impact reward responsiveness. *Neuropsychobiology* **65**, 45–54 (2012).
 100. Berenbaum, H. & Connelly, J. The effect of stress on hedonic capacity. *J. Abnorm. Psychol.* **102**, 474–481 (1993).
 101. Bogdan, R. & Pizzagalli, D. A. Acute stress reduces reward responsiveness: implications for depression. *Biol. Psychiatry* **60**, 1147–1154 (2006).
 102. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual : Mental Disorders - Fifth Edition. (2013).
 103. Hamilton, M. A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **23**, 56–62 (1960).
 104. Marin, R. S., Firinciogullari, S. & Biedrzycki, R. C. The sources of convergence between measures of apathy and depression. *J. Affect. Disord.* **28**, 117–124 (1993).
 105. Hertel, P. T. The cognitive-initiative account of depression-related impairments in memory. in *Psychology of Learning and Motivation* vol. 39 47–71 (Elsevier, 2000).
 106. Hertel, P. T. & Gerstle, M. Depressive deficits in forgetting. *Psychol. Sci.* **14**, 573–578 (2003).
 107. Bauer, M. *et al.* Prescribing patterns of antidepressants in Europe: Results from the Factors Influencing Depression Endpoints Research (FINDER) study. *Eur. Psychiatry* **23**, 66–73 (2008).
 108. Fava, M. *et al.* A cross-sectional study of the prevalence of cognitive and physical symptoms during long-term antidepressant treatment. *J. Clin. Psychiatry* **67**, 1754–1759 (2006).
 109. Schrader, G. D. Does anhedonia correlate with depression severity in chronic depression? *Compr. Psychiatry* **38**, 260–263 (1997).
 110. Fava, M. *et al.* Clinical relevance of fatigue as a residual symptom in major depressive disorder. *Depress. Anxiety* **31**, 250–257 (2014).
 111. Conradi, H. J., Ormel, J. & de Jonge, P. Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study. *Psychol. Med.* **41**, 1165–1174 (2011).
 112. Macoveanu, J. *et al.* Effects of selective serotonin reuptake inhibition on neural activity related to risky decisions and monetary rewards in healthy males. *NeuroImage* **99**, 434–442 (2014).
 113. McCabe, C., Mishor, Z., Cowen, P. J. & Harmer, C. J. Diminished neural processing of aversive and rewarding stimuli during selective serotonin reuptake inhibitor

- treatment. *Biol. Psychiatry* **67**, 439–445 (2010).
114. Padala, P. R., Padala, K. P., Monga, V., Ramirez, D. A. & Sullivan, D. H. Reversal of SSRI-associated apathy syndrome by discontinuation of therapy. *Ann. Pharmacother.* **46**, e8 (2012).
115. Price, J., Cole, V. & Goodwin, G. M. Emotional side-effects of selective serotonin reuptake inhibitors: qualitative study. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* **195**, 211–217 (2009).
116. Zahodne, L. B. *et al.* Are Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Associated With Greater Apathy in Parkinson's Disease? *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* **24**, 326–330 (2012).
117. Sansone, R. A. & Sansone, L. A. SSRI-Induced Indifference. *Psychiatry Edgmont Pa Townsh.* **7**, 14–18 (2010).
118. Reinblatt, S. P. & Riddle, M. A. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced apathy: a pediatric case series. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* **16**, 227–233 (2006).
119. Garland, E. J. & Baerg, E. A. Amotivational syndrome associated with selective serotonin reuptake inhibitors in children and adolescents. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* **11**, 181–186 (2001).
120. Barnhart, W. J., Makela, E. H. & Latocha, M. J. SSRI-induced apathy syndrome: a clinical review. *J. Psychiatr. Pract.* **10**, 196–199 (2004).
121. Stoy, M. *et al.* Hyporeactivity of ventral striatum towards incentive stimuli in unmedicated depressed patients normalizes after treatment with escitalopram. *J. Psychopharmacol. Oxf. Engl.* **26**, 677–688 (2012).
122. Yuen, G. S. *et al.* Neuroanatomical correlates of apathy in late-life depression and antidepressant treatment response. *J. Affect. Disord.* **166**, 179–186 (2014).
123. Mikami, K. *et al.* Prevention of poststroke apathy using escitalopram or problem-solving therapy. *Am. J. Geriatr. Psychiatry Off. J. Am. Assoc. Geriatr. Psychiatry* **21**, 855–862 (2013).
124. Siddique, H., Hynan, L. S. & Weiner, M. F. Effect of a serotonin reuptake inhibitor on irritability, apathy, and psychotic symptoms in patients with Alzheimer's disease. *J. Clin. Psychiatry* **70**, 915–918 (2009).
125. Der-Avakian, A. & Markou, A. The neurobiology of anhedonia and other reward-related deficits. *Trends Neurosci.* **35**, 68–77 (2012).
126. Haute autorité de Santé. Épisode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en soins de premier recours. Méthode Recommandations pour la pratique clinique. (2017).
127. Beck, A. T., Steer, R. A., Ball, R. & Ranieri, W. Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *J. Assess* **67(3)**, 588–97 (1996).
128. Gaillard, R., Gourion, D. & Llorca, P. M. L'anhédonie dans la dépression. *L'Encéphale* **39**, 296–305 (2013).
129. Germans, M. & Kring, A. Hedonic deficit in anhedonia: support for the role of approach motivation. *Personal. Individ. Differ.* **28**, 659–672 (2000).
130. Leventhal, A. M., Chasson, G. S., Tapia, E., Miller, E. K. & Pettit, J. W. Measuring hedonic capacity in depression: a psychometric analysis of three anhedonia scales. *J. Clin. Psychol.* **62**, 1545–1558 (2006).
131. Chapman, L. J., Chapman, J. P. & Raulin, M. L. Scales for physical and social anhedonia. *J. Abnorm. Psychol.* **85**, 374–382 (1976).
132. Snaith, R. P. *et al.* A scale for the assessment of hedonic tone the Snaith-Hamilton Pleasure Scale. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* **167**, 99–103 (1995).
133. Martinotti, G. *et al.* Agomelatine versus venlafaxine XR in the treatment of anhedonia in major depressive disorder: a pilot study. *J. Clin. Psychopharmacol.* **32**, 487–491 (2012).

134. Willner, P., Hale, A. S. & Argyropoulos, S. Dopaminergic mechanism of antidepressant action in depressed patients. *J. Affect. Disord.* **86**, 37–45 (2005).
135. Clarke, D. E. *et al.* Are the available apathy measures reliable and valid? A review of the psychometric evidence. *J. Psychosom. Res.* **70**, 73–97 (2011).
136. Franken, I. H. A., 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.* **99**, 83–89 (2007).
137. Nakonezny, P. A., Carmody, T. J., Morris, D. W., Kurian, B. T. & Trivedi, M. H. Psychometric evaluation of the Snaith-Hamilton pleasure scale in adult outpatients with major depressive disorder. *Int. Clin. Psychopharmacol.* **25**, 328–333 (2010).
138. Gard, D. E., Gard, M. G., Kring, A. M. & John, O. P. Anticipatory and consummatory components of the experience of pleasure: A scale development study. *J. Res. Personal.* **40**, 1086–1102 (2006).
139. Gard, D. E., Kring, A. M., Gard, M. G., Horan, W. P. & Green, M. F. Anhedonia in schizophrenia: distinctions between anticipatory and consummatory pleasure. *Schizophr. Res.* **93**, 253–260 (2007).
140. Tso, I. F., Grove, T. B. & Taylor, S. F. Differential hedonic experience and behavioral activation in schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatry Res.* **219**, 470–476 (2014).
141. Winer, E. S., Veilleux, J. C. & Ginger, E. J. Development and validation of the Specific Loss of Interest and Pleasure Scale (SLIPS). *J. Affect. Disord.* **152–154**, 193–201 (2014).
142. Gooding, D. C. & Pflum, M. J. The assessment of interpersonal pleasure: introduction of the Anticipatory and Consummatory Interpersonal Pleasure Scale (ACIPS) and preliminary findings. *Psychiatry Res.* **215**, 237–243 (2014).
143. Rizvi, S. J. *et al.* Development and validation of the Dimensional Anhedonia Rating Scale (DARS) in a community sample and individuals with major depression. *Psychiatry Res.* **229**, 109–119 (2015).
144. Marin, R. S. Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* **3**, 243–254 (1991).
145. Lueken, U. *et al.* Development of a short version of the Apathy Evaluation Scale specifically adapted for demented nursing home residents. *Am. J. Geriatr. Psychiatry Off. J. Am. Assoc. Geriatr. Psychiatry* **15**, 376–385 (2007).
146. Starkstein, S. E. *et al.* Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* **4**, 134–139 (1992).
147. Starkstein, S. E., Fedoroff, J. P., Price, T. R., Leiguarda, R. & Robinson, R. G. Study of apathy in Alzheimer's disease. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* **77**, 8–11 (1993).
148. Starkstein, S. E. *et al.* The prevalence and clinical correlates of apathy and irritability in Alzheimer's disease. *Eur. J. Neurol.* **2**, 540–546 (1995).
149. Starkstein, S. E., Petracca, G., Chemerinski, E. & Kremer, J. Syndromic validity of apathy in Alzheimer's disease. *Am. J. Psychiatry* **158**, 872–877 (2001).
150. Robert, P. H. *et al.* The apathy inventory: assessment of apathy and awareness in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and mild cognitive impairment. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* **17**, 1099–1105 (2002).
151. Burns, A., Folstein, S., Brandt, J. & Folstein, M. Clinical assessment of irritability, aggression, and apathy in Huntington and Alzheimer disease. *J. Nerv. Ment. Dis.* **178**, 20–26 (1990).
152. Nunnally, J. C. & Bernstein, I. H. *Psychometric theory*. (McGraw-Hill, 1994).
153. Sockeel, P. *et al.* The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. *J. Neurol.*

- Neurosurg. Psychiatry* **77**, 579–584 (2006).
154. Dujardin, K., Sockeel, P., Dellioux, M., Destée, A. & Defebvre, L. The Lille Apathy Rating Scale: validation of a caregiver-based version. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **23**, 845–849 (2008).
155. Zahodne, L. B. *et al.* Examination of the Lille Apathy Rating Scale in Parkinson disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **24**, 677–683 (2009).
156. Cummings, J. L. *et al.* The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* **44**, 2308–2314 (1994).
157. Grace, J., Grace, J., Malloy, P. & Psychological Assessment Resources, I. *FrSBe, frontal systems behavior scale: professional manual*. (Psychological Assessment Resources, 2001).
158. Starkstein, S. E. & Merello, M. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale: validation study of the mentation, behavior, and mood section. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **22**, 2156–2161 (2007).
159. Llerena, K. *et al.* The Motivation and Pleasure Scale-Self-Report (MAP-SR): reliability and validity of a self-report measure of negative symptoms. *Compr. Psychiatry* **54**, 568–574 (2013).
160. Fehnel, S. E., Bann, C. M., Hogue, S. L., Kwong, W. J. & Mahajan, S. S. The development and psychometric evaluation of the Motivation and Energy Inventory (MEI). *Qual. Life Res. Int. J. Qual. Life Asp. Treat. Care Rehabil.* **13**, 1321–1336 (2004).
161. Hewett, K. *et al.* Eight-week, placebo-controlled, double-blind comparison of the antidepressant efficacy and tolerability of bupropion XR and venlafaxine XR. *J. Psychopharmacol. Oxf. Engl.* **23**, 531–538 (2009).
162. Freyd, M. The graphic rating scale. *J. Educ. Psychol.* **14**, 83–102 (1923).
163. Fähndrich, E. & Linden, M. Reliability and validity of the Visual Analogue Scale (VAS). *Pharmacopsychiatria* **15**, 90–94 (1982).
164. Remington, M., Tyrer, P. J., Newson-Smith, J. & Cicchetti, D. V. Comparative reliability of categorical and analogue rating scales in the assessment of psychiatric symptomatology. *Psychol. Med.* **9**, 765–770 (1979).
165. Luria, R. E. The validity and reliability of the visual analogue mood scale. *J. Psychiatr. Res.* **12**, 51–57 (1975).
166. Klimek, L. *et al.* Visual analogue scales (VAS): Measuring instruments for the documentation of symptoms and therapy monitoring in cases of allergic rhinitis in everyday health care: Position Paper of the German Society of Allergology (AeDA) and the German Society of Allergy and Clinical Immunology (DGAKI), ENT Section, in collaboration with the working group on Clinical Immunology, Allergology and Environmental Medicine of the German Society of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery (DGHNOKHC). *Allergo J. Int.* **26**, 16–24 (2017).
167. Nicklin, J. *et al.* Measuring fatigue in rheumatoid arthritis: a cross-sectional study to evaluate the Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Multi-Dimensional questionnaire, visual analog scales, and numerical rating scales. *Arthritis Care Res.* **62**, 1559–1568 (2010).
168. Center for Drug Evaluation and Research, Center for Devices and Radiological Health & Center for Biologics Evaluation and Research. *Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims - Guidance for Industry*. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-reported-outcome-measures-use-medical-product-development-support-labeling-claims> (2009).
169. Machado, M. O. *et al.* Measuring fatigue: a meta-review. *Int. J. Dermatol.* **60**, 1053–1069 (2021).

170. Frederick, S., Loewenstein, G. & O'Donoghue, T. Time Discounting and Time Preference: A Critical Review. *J. Econ. Lit.* **40**, 351–401 (2002).
171. Green, L. & Myerson, J. A discounting framework for choice with delayed and probabilistic rewards. *Psychol. Bull.* **130**, 769–792 (2004).
172. Kahneman, D. & Tversky, A. Prospect Theory: An Analysis of Decision under Risk. *Econometrica* **47**, 263 (1979).
173. Beaumont, S. *et al.* Introduction à la psychiatrie computationnelle. *EMC Psychiatr.* 1-8 [Article 37-091-A-50] (2020).
174. Kalenscher, T. & Pennartz, C. M. A. Is a bird in the hand worth two in the future? The neuroeconomics of intertemporal decision-making. *Prog. Neurobiol.* **84**, 284–315 (2008).
175. Takahashi, T., Ikeda, K. & Hasegawa, T. A hyperbolic decay of subjective probability of obtaining delayed rewards. *Behav. Brain Funct.* **3**, 52 (2007).
176. Zhang, Y.-Y. *et al.* Separate Neural Networks for Gains and Losses in Intertemporal Choice. *Neurosci. Bull.* **34**, 725–735 (2018).
177. Story, G. W. *et al.* Dread and the Disvalue of Future Pain. *PLoS Comput. Biol.* **9**, e1003335 (2013).
178. Le Bouc, R. & Pessiglione, M. A neuro-computational account of procrastination behavior. *Nat. Commun.* **13**, 5639 (2022).
179. Pessiglione, M., Vinckier, F., Bouret, S., Daunizeau, J. & Le Bouc, R. Why not try harder? Computational approach to motivation deficits in neuro-psychiatric diseases. *Brain J. Neurol.* **141**, 629–650 (2018).
180. Fawcett, T. W., McNamara, J. M. & Houston, A. I. When is it adaptive to be patient? A general framework for evaluating delayed rewards. *Behav. Processes* **89**, 128–136 (2012).
181. Lebreton, M., Jorge, S., Michel, V., Thirion, B. & Pessiglione, M. An automatic valuation system in the human brain: evidence from functional neuroimaging. *Neuron* **64**, 431–439 (2009).
182. Vinckier, F. *et al.* Sour grapes and sweet victories: How actions shape preferences. *PLOS Comput. Biol.* **15**, e1006499 (2019).
183. Vinckier, F., Pessiglione, M. & Forgeot d'Arc, B. Absence of covert face valuation in Autism. *Transl. Psychiatry* **11**, 1–9 (2021).
184. Clairis, N. & Pessiglione, M. Value, Confidence, Deliberation: A Functional Partition of the Medial Prefrontal Cortex Demonstrated across Rating and Choice Tasks. *J. Neurosci.* **42**, 5580–5592 (2022).
185. Lopez-Persem, A. *et al.* Four core properties of the human brain valuation system demonstrated in intracranial signals. *Nat. Neurosci.* **23**, 664–675 (2020).
186. *Neuroeconomics: Decision Making and the Brain.* (Academic Press, 2008).
187. Salamone, J. D., Correa, M., Farrar, A. & Mingote, S. M. Effort-related functions of nucleus accumbens dopamine and associated forebrain circuits. *Psychopharmacology (Berl.)* **191**, 461–482 (2007).
188. Levy, D. J. & Glimcher, P. W. The root of all value: a neural common currency for choice. *Curr. Opin. Neurobiol.* **22**, 1027–1038 (2012).
189. Caplin, A. & Glimcher, P. W. Basic Methods from Neoclassical Economics. in *Neuroeconomics* 3–17 (Elsevier Inc., 2013). doi:10.1016/B978-0-12-416008-8.00001-2.
190. Treadway, M. T., Buckholz, J. W., Schwartzman, A. N., Lambert, W. E. & Zald, D. H. Worth the 'EEfRT'? The Effort Expenditure for Rewards Task as an Objective Measure of Motivation and Anhedonia. *PLOS ONE* **4**, e6598 (2009).
191. Klein-Flügge, M. C., Kennerley, S. W., Saraiva, A. C., Penny, W. D. & Bestmann, S. Behavioral Modeling of Human Choices Reveals Dissociable Effects of Physical

- Effort and Temporal Delay on Reward Devaluation. *PLOS Comput. Biol.* **11**, e1004116 (2015).
192. Klein-Flügge, M. C., Kennerley, S. W., Friston, K. & Bestmann, S. Neural Signatures of Value Comparison in Human Cingulate Cortex during Decisions Requiring an Effort-Reward Trade-off. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **36**, 10002–10015 (2016).
 193. Hartmann, M. N., Hager, O. M., Tobler, P. N. & Kaiser, S. Parabolic discounting of monetary rewards by physical effort. *Behav. Processes* **100**, 192–196 (2013).
 194. Skvortsova, V., Palminteri, S. & Pessiglione, M. Learning To Minimize Efforts versus Maximizing Rewards: Computational Principles and Neural Correlates. *J. Neurosci.* **34**, 15621–15630 (2014).
 195. Chong, T. T.-J. *et al.* Neurocomputational mechanisms underlying subjective valuation of effort costs. *PLOS Biol.* **15**, e1002598 (2017).
 196. Kurniawan, I. T. *et al.* Choosing to make an effort: the role of striatum in signaling physical effort of a chosen action. *J. Neurophysiol.* **104**, 313–321 (2010).
 197. Niyogi, R. K., Shizgal, P. & Dayan, P. Some Work and Some Play: Microscopic and Macroscopic Approaches to Labor and Leisure. *PLOS Comput. Biol.* **10**, e1003894 (2014).
 198. Richardson, N. R. & Roberts, D. C. Progressive ratio schedules in drug self-administration studies in rats: a method to evaluate reinforcing efficacy. *J. Neurosci. Methods* **66**, 1–11 (1996).
 199. Bonnelle, V. *et al.* Characterization of reward and effort mechanisms in apathy. *J. Physiol. Paris* **109**, 16–26 (2015).
 200. Chong, T. T.-J. *et al.* Dopamine enhances willingness to exert effort for reward in Parkinson’s disease. *Cortex J. Devoted Study Nerv. Syst. Behav.* **69**, 40–46 (2015).
 201. Le Bouc, R. *et al.* Computational Dissection of Dopamine Motor and Motivational Functions in Humans. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **36**, 6623–6633 (2016).
 202. Schmidt, L. *et al.* Disconnecting force from money: effects of basal ganglia damage on incentive motivation. *Brain J. Neurol.* **131**, 1303–1310 (2008).
 203. Pessiglione, M. *et al.* How the brain translates money into force: a neuroimaging study of subliminal motivation. *Science* **316**, 904–906 (2007).
 204. Lopez-Persem, A., Rigoux, L., Bourgeois-Gironde, S., Daunizeau, J. & Pessiglione, M. Choose, rate or squeeze: Comparison of economic value functions elicited by different behavioral tasks. *PLOS Comput. Biol.* **13**, e1005848 (2017).
 205. Meyniel, F., Sergent, C., Rigoux, L., Daunizeau, J. & Pessiglione, M. Neurocomputational account of how the human brain decides when to have a break. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **110**, 2641–2646 (2013).
 206. Delgado, M. R. Reward-related responses in the human striatum. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1104**, 70–88 (2007).
 207. Grabenhorst, F. & Rolls, E. T. Value, pleasure and choice in the ventral prefrontal cortex. *Trends Cogn. Sci.* **15**, 56–67 (2011).
 208. Kable, J. W. & Glimcher, P. W. The neural correlates of subjective value during intertemporal choice. *Nat. Neurosci.* **10**, 1625–1633 (2007).
 209. Knutson, B. & Cooper, J. C. Functional magnetic resonance imaging of reward prediction. *Curr. Opin. Neurol.* **18**, 411–417 (2005).
 210. Levy, D. J. & Glimcher, P. W. Comparing Apples and Oranges: Using Reward-Specific and Reward-General Subjective Value Representation in the Brain. *J. Neurosci.* **31**, 14693–14707 (2011).
 211. Montague, P. R. & Berns, G. S. Neural economics and the biological substrates of valuation. *Neuron* **36**, 265–284 (2002).
 212. O’Doherty, J. P. Reward representations and reward-related learning in the human

- brain: insights from neuroimaging. *Curr. Opin. Neurobiol.* **14**, 769–776 (2004).
213. Peters, J. & Büchel, C. Neural representations of subjective reward value. *Behav. Brain Res.* **213**, 135–141 (2010).
214. Bartra, O., McGuire, J. T. & Kable, J. W. The valuation system: A coordinate-based meta-analysis of BOLD fMRI experiments examining neural correlates of subjective value. *NeuroImage* **76**, 412–427 (2013).
215. Clithero, J. A. & Rangel, A. Informatic parcellation of the network involved in the computation of subjective value. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* **9**, 1289–1302 (2014).
216. Chib, V. S., Rangel, A., Shimojo, S. & O’Doherty, J. P. Evidence for a Common Representation of Decision Values for Dissimilar Goods in Human Ventromedial Prefrontal Cortex. *J. Neurosci.* **29**, 12315–12320 (2009).
217. Lebreton, M., Abitbol, R., Daunizeau, J. & Pessiglione, M. Automatic integration of confidence in the brain valuation signal. *Nat. Neurosci.* **18**, 1159–1167 (2015).
218. Cunningham, W. A., Johnsen, I. R. & Waggoner, A. S. Orbitofrontal cortex provides cross-modal valuation of self-generated stimuli. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* **6**, 286–293 (2011).
219. Kawabata, H. & Zeki, S. Neural correlates of beauty. *J. Neurophysiol.* **91**, 1699–1705 (2004).
220. Dio, C. D., Macaluso, E. & Rizzolatti, G. The Golden Beauty: Brain Response to Classical and Renaissance Sculptures. *PLOS ONE* **2**, e1201 (2007).
221. Abitbol, R. *et al.* Neural Mechanisms Underlying Contextual Dependency of Subjective Values: Converging Evidence from Monkeys and Humans. *J. Neurosci.* **35**, 2308–2320 (2015).
222. Blood, A. J., Zatorre, R. J., Bermudez, P. & Evans, A. C. Emotional responses to pleasant and unpleasant music correlate with activity in paralimbic brain regions. *Nat. Neurosci.* **2**, 382–387 (1999).
223. O’Doherty, J. *et al.* Beauty in a smile: the role of medial orbitofrontal cortex in facial attractiveness. *Neuropsychologia* **41**, 147–155 (2003).
224. Izuma, K., Saito, D. N. & Sadato, N. Processing of social and monetary rewards in the human striatum. *Neuron* **58**, 284–294 (2008).
225. Lin, A., Adolphs, R. & Rangel, A. Social and monetary reward learning engage overlapping neural substrates. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* **7**, 274–281 (2012).
226. Harvey, A. H., Kirk, U., Denfield, G. H. & Montague, P. R. Monetary Favors and Their Influence on Neural Responses and Revealed Preference. *J. Neurosci.* **30**, 9597–9602 (2010).
227. Tusche, A., Bode, S. & Haynes, J.-D. Neural responses to unattended products predict later consumer choices. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **30**, 8024–8031 (2010).
228. Levy, I., Lazzaro, S. C., Rutledge, R. B. & Glimcher, P. W. Choice from non-choice: Predicting consumer preferences from blood oxygenation level-dependent signals obtained during passive viewing. *J. Neurosci.* **31**, 118–125 (2011).
229. Grueschow, M., Polania, R., Hare, T. A. & Ruff, C. C. Automatic versus Choice-Dependent Value Representations in the Human Brain. *Neuron* **85**, 874–885 (2015).
230. Pessiglione, M. & Delgado, M. R. The good, the bad and the brain: Neural correlates of appetitive and aversive values underlying decision making. *Curr. Opin. Behav. Sci.* **5**, 78–84 (2015).
231. Craig, A. D., Reiman, E. M., Evans, A. & Bushnell, M. C. Functional imaging of an illusion of pain. *Nature* **384**, 258–260 (1996).
232. Hayes, D. J. & Northoff, G. Common brain activations for painful and non-painful aversive stimuli. *BMC Neurosci.* **13**, 60 (2012).
233. Krishnan, A. *et al.* Somatic and vicarious pain are represented by dissociable

- multivariate brain patterns. *eLife* **5**, e15166.
234. Wager, T. D. *et al.* An fMRI-based neurologic signature of physical pain. *N. Engl. J. Med.* **368**, 1388–1397 (2013).
235. Legrain, V., Iannetti, G. D., Plaghki, L. & Mouraux, A. The pain matrix reloaded: a salience detection system for the body. *Prog. Neurobiol.* **93**, 111–124 (2011).
236. Mouraux, A., Diukova, A., Lee, M. C., Wise, R. G. & Iannetti, G. D. A multisensory investigation of the functional significance of the “pain matrix”. *NeuroImage* **54**, 2237–2249 (2011).
237. Calder, A. J. *et al.* Disgust sensitivity predicts the insula and pallidal response to pictures of disgusting foods. *Eur. J. Neurosci.* **25**, 3422–3428 (2007).
238. Craig, A. D. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat. Rev. Neurosci.* **3**, 655–666 (2002).
239. Namkung, H., Kim, S.-H. & Sawa, A. The Insula: An Underestimated Brain Area in Clinical Neuroscience, Psychiatry, and Neurology. *Trends Neurosci.* **40**, 200–207 (2017).
240. Palminteri, S. *et al.* Critical roles for anterior insula and dorsal striatum in punishment-based avoidance learning. *Neuron* **76**, 998–1009 (2012).
241. Kurniawan, I. T., Guitart-Masip, M., Dayan, P. & Dolan, R. J. Effort and valuation in the brain: The effects of anticipation and execution. *J. Neurosci.* **33**, 6160–6169 (2013).
242. Burke, C. J., Br unger, C., Kahnt, T., Park, S. Q. & Tobler, P. N. Neural integration of risk and effort costs by the frontal pole: only upon request. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **33**, 1706–1713a (2013).
243. Scholl, J. *et al.* The Good, the Bad, and the Irrelevant: Neural Mechanisms of Learning Real and Hypothetical Rewards and Effort. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **35**, 11233–11251 (2015).
244. Seymour, B. *et al.* Opponent appetitive-aversive neural processes underlie predictive learning of pain relief. *Nat. Neurosci.* **8**, 1234–1240 (2005).
245. Pessiglione, M., Seymour, B., Flandin, G., Dolan, R. J. & Frith, C. D. Dopamine-dependent prediction errors underpin reward-seeking behaviour in humans. *Nature* **442**, 1042–1045 (2006).
246. Samanez-Larkin, G. R., Hollon, N. G., Carstensen, L. L. & Knutson, B. Individual differences in insular sensitivity during loss anticipation predict avoidance learning. *Psychol. Sci.* **19**, 320–323 (2008).
247. Pr vost, C., Pessiglione, M., M t reau, E., Cl ry-Melin, M.-L. & Dreher, J.-C. Separate valuation subsystems for delay and effort decision costs. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **30**, 14080–14090 (2010).
248. Schoupe, N., Demanet, J., Boehler, C. N., Ridderinkhof, K. R. & Notebaert, W. The Role of the Striatum in Effort-Based Decision-Making in the Absence of Reward. *J. Neurosci.* **34**, 2148–2154 (2014).
249. Massar, S. A. A., Libedinsky, C., Weiyan, C., Huettel, S. A. & Chee, M. W. L. Separate and overlapping brain areas encode subjective value during delay and effort discounting. *NeuroImage* **120**, 104–113 (2015).
250. Heilbronner, S. R. & Hayden, B. Y. Dorsal Anterior Cingulate Cortex: A Bottom-Up View. *Annu. Rev. Neurosci.* **39**, 149–170 (2016).
251. Ebitz, R. B. & Hayden, B. Y. Dorsal anterior cingulate: a Rorschach test for cognitive neuroscience. *Nat. Neurosci.* **19**, 1278–1279 (2016).
252. Kolling, N. *et al.* Value, search, persistence and model updating in anterior cingulate cortex. *Nat. Neurosci.* **19**, 1280–1285 (2016).
253. Boorman, E. D., Rushworth, M. F. & Behrens, T. E. Ventromedial Prefrontal and Anterior Cingulate Cortex Adopt Choice and Default Reference Frames during

- Sequential Multi-Alternative Choice. *J. Neurosci.* **33**, 2242–2253 (2013).
254. Shenhav, A., Botvinick, M. M. & Cohen, J. D. The expected value of control: An integrative theory of anterior cingulate cortex function. *Neuron* **79**, 217–240 (2013).
255. Shenhav, A., Cohen, J. D. & Botvinick, M. M. Dorsal anterior cingulate cortex and the value of control. *Nat. Neurosci.* **19**, 1286–1291 (2016).
256. Botvinick, M., Nystrom, L. E., Fissell, K., Carter, C. S. & Cohen, J. D. Conflict monitoring versus selection-for-action in anterior cingulate cortex. *Nature* **402**, 179–181 (1999).
257. Le Moal, M. & Simon, H. Mesocorticolimbic dopaminergic network: functional and regulatory roles. *Physiol. Rev.* **71**, 155–234 (1991).
258. Dunnett, S. B. & Robbins, T. W. The functional role of mesotelencephalic dopamine systems. *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* **67**, 491–518 (1992).
259. Schultz, W., Dayan, P. & Montague, P. R. A neural substrate of prediction and reward. *Science* **275**, 1593–1599 (1997).
260. Floresco, S. B., Tse, M. T. L. & Ghods-Sharifi, S. Dopaminergic and glutamatergic regulation of effort- and delay-based decision making. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* **33**, 1966–1979 (2008).
261. Gan, J. O., Walton, M. E. & Phillips, P. E. M. Dissociable cost and benefit encoding of future rewards by mesolimbic dopamine. *Nat. Neurosci.* **13**, 25–27 (2010).
262. Hollon, N. G., Arnold, M. M., Gan, J. O., Walton, M. E. & Phillips, P. E. M. Dopamine-associated cached values are not sufficient as the basis for action selection. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **111**, 18357–18362 (2014).
263. Hamid, A. A. *et al.* Mesolimbic dopamine signals the value of work. *Nat. Neurosci.* **19**, 117–126 (2016).
264. Pasquereau, B. & Turner, R. S. Limited encoding of effort by dopamine neurons in a cost-benefit trade-off task. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **33**, 8288–8300 (2013).
265. Varazzani, C., San-Galli, A., Gilardeau, S. & Bouret, S. Noradrenaline and dopamine neurons in the reward/effort trade-off: a direct electrophysiological comparison in behaving monkeys. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **35**, 7866–7877 (2015).
266. Wardle, M. C., Treadway, M. T., Mayo, L. M., Zald, D. H. & de Wit, H. Amping up effort: effects of d-amphetamine on human effort-based decision-making. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **31**, 16597–16602 (2011).
267. Salomon, L., Lanteri, C., Glowinski, J. & Tassin, J.-P. Behavioral sensitization to amphetamine results from an uncoupling between noradrenergic and serotonergic neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **103**, 7476–7481 (2006).
268. Bouret, S. & Sara, S. J. Reward expectation, orientation of attention and locus coeruleus-medial frontal cortex interplay during learning. *Eur. J. Neurosci.* **20**, 791–802 (2004).
269. Rajkowski, J., Majczynski, H., Clayton, E. & Aston-Jones, G. Activation of monkey locus coeruleus neurons varies with difficulty and performance in a target detection task. *J. Neurophysiol.* **92**, 361–371 (2004).
270. Kalwani, R. M., Joshi, S. & Gold, J. I. Phasic activation of individual neurons in the locus ceruleus/subceruleus complex of monkeys reflects rewarded decisions to go but not stop. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **34**, 13656–13669 (2014).
271. Bouret, S. & Richmond, B. J. Relation of locus coeruleus neurons in monkeys to Pavlovian and operant behaviors. *J. Neurophysiol.* **101**, 898–911 (2009).
272. Bouret, S. & Richmond, B. J. Sensitivity of locus ceruleus neurons to reward value for goal-directed actions. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **35**, 4005–4014 (2015).
273. Borderies, N., Bornert, P., Gilardeau, S. & Bouret, S. Pharmacological evidence

- for the implication of noradrenaline in effort. *PLOS Biol.* **18**, e3000793 (2020).
274. Jahn, C. I. *et al.* Dual contributions of noradrenaline to behavioural flexibility and motivation. *Psychopharmacology (Berl.)* **235**, 2687–2702 (2018).
275. Yohn, S. E. *et al.* Not All Antidepressants Are Created Equal: Differential Effects of Monoamine Uptake Inhibitors on Effort-Related Choice Behavior. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* **41**, 686–694 (2016).
276. Denk, F. *et al.* Differential involvement of serotonin and dopamine systems in cost-benefit decisions about delay or effort. *Psychopharmacology (Berl.)* **179**, 587–596 (2005).
277. Weber, M. *et al.* Running wheel activity is sensitive to acute treatment with selective inhibitors for either serotonin or norepinephrine reuptake. *Psychopharmacology (Berl.)* **203**, 753–762 (2009).
278. Stahl, S. M. Basic Psychopharmacology of Antidepressants, Part 1: Antidepressants Have Seven Distinct Mechanisms of Action. *J Clin Psychiatry* **10**.
279. Stahl, *et al.* Evidence of Early Onset of Antidepressant Effect in Randomized Controlled Trials. *J Clin Psychiatry* **7**.
280. Di Simplicio, M., Norbury, R. & Harmer, C. J. Short-term antidepressant administration reduces negative self-referential processing in the medial prefrontal cortex in subjects at risk for depression. *Mol. Psychiatry* **17**, 503–510 (2012).
281. Meyniel, F. *et al.* A specific role for serotonin in overcoming effort cost. *eLife* **5**, e17282 (2016).
282. Cléry-Melin, M.-L. *et al.* Why Don't You Try Harder? An Investigation of Effort Production in Major Depression. *PLOS ONE* **6**, e23178 (2011).
283. Mauras, T., Masson, M., Fossati, P. & Pessiglione, M. Incentive Sensitivity as a Behavioral Marker of Clinical Remission From Major Depressive Episode. *J. Clin. Psychiatry* **77**, e697-703 (2016).
284. Berwian, I. M. *et al.* Computational Mechanisms of Effort and Reward Decisions in Patients With Depression and Their Association With Relapse After Antidepressant Discontinuation. *JAMA Psychiatry* **77**, 513–522 (2020).
285. Sherdell, L., Waugh, C. E. & Gotlib, I. H. Anticipatory pleasure predicts motivation for reward in major depression. *J. Abnorm. Psychol.* **121**, 51–60 (2012).
286. Treadway, M. T., Bossaller, N. A., Shelton, R. C. & Zald, D. H. Effort-based decision-making in major depressive disorder: a translational model of motivational anhedonia. *J. Abnorm. Psychol.* **121**, 553–558 (2012).
287. Yang, X.-H. *et al.* Motivational deficits in effort-based decision making in individuals with subsyndromal depression, first-episode and remitted depression patients. *Psychiatry Res.* **220**, 874–882 (2014).
288. Hershenberg, R. *et al.* Diminished effort on a progressive ratio task in both unipolar and bipolar depression. *J. Affect. Disord.* **196**, 97–100 (2016).
289. Geaney, J. T., Treadway, M. T. & Smillie, L. D. Trait Anticipatory Pleasure Predicts Effort Expenditure for Reward. *PloS One* **10**, e0131357 (2015).
290. Morris, L. S. *et al.* Dissociating self-generated volition from externally-generated motivation. *PloS One* **15**, e0232949 (2020).
291. Lopez-Gamundi, P. & Wardle, M. C. The cognitive effort expenditure for rewards task (C-EEfRT): A novel measure of willingness to expend cognitive effort. *Psychol. Assess.* **30**, 1237–1248 (2018).
292. Zou, Y.-M. *et al.* Effort-cost computation in a transdiagnostic psychiatric sample: Differences among patients with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. *PsyCh J.* **9**, 210–222 (2020).

293. Pizzagalli, D. A. *et al.* Reduced caudate and nucleus accumbens response to rewards in unmedicated individuals with major depressive disorder. *Am. J. Psychiatry* **166**, 702–710 (2009).
294. Forbes, E. E. *et al.* Reward-Related Decision-Making in Pediatric Major Depressive Disorder: An fMRI Study. *J. Child Psychol. Psychiatry* **47**, 1031–1040 (2006).
295. Zhang, W.-N., Chang, S.-H., Guo, L.-Y., Zhang, K.-L. & Wang, J. The neural correlates of reward-related processing in major depressive disorder: a meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies. *J. Affect. Disord.* **151**, 531–539 (2013).
296. Borsini, A., Wallis, A. S. J., Zunszain, P., Pariante, C. M. & Kempton, M. J. Characterizing anhedonia: A systematic review of neuroimaging across the subtypes of reward processing deficits in depression. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* **20**, 816–841 (2020).
297. Kumar, P. *et al.* Abnormal temporal difference reward-learning signals in major depression. *Brain J. Neurol.* **131**, 2084–2093 (2008).
298. Kumar, P. *et al.* Impaired reward prediction error encoding and striatal-midbrain connectivity in depression. *Neuropsychopharmacology* **43**, 1581–1588 (2018).
299. Gradin, V. B. *et al.* Expected value and prediction error abnormalities in depression and schizophrenia. *Brain J. Neurol.* **134**, 1751–1764 (2011).
300. Rupprechter, S. *et al.* Blunted medial prefrontal cortico-limbic reward-related effective connectivity and depression. *Brain* **143**, 1946–1956 (2020).
301. Xie, C. *et al.* Reward Versus Nonreward Sensitivity of the Medial Versus Lateral Orbitofrontal Cortex Relates to the Severity of Depressive Symptoms. *Biol. Psychiatry Cogn. Neurosci. Neuroimaging* **6**, 259–269 (2021).
302. Rutledge, R. B. *et al.* Association of Neural and Emotional Impacts of Reward Prediction Errors With Major Depression. *JAMA Psychiatry* **74**, 790–797 (2017).
303. Rothkirch, M., Tonn, J., Köhler, S. & Sterzer, P. Neural mechanisms of reinforcement learning in unmedicated patients with major depressive disorder. *Brain J. Neurol.* **140**, 1147–1157 (2017).
304. Ubl, B. *et al.* Altered neural reward and loss processing and prediction error signalling in depression. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* **10**, 1102–1112 (2015).
305. Rupprechter, S., Stankevicius, A., Huys, Q. J. M., Series, P. & Steele, J. D. Abnormal reward valuation and event-related connectivity in unmedicated major depressive disorder. *Psychol. Med.* **51**, 795–803 (2021).
306. O’Callaghan, G. & Stringaris, A. Reward Processing in Adolescent Depression Across Neuroimaging Modalities. *Z. Kinder. Jugendpsychiatr. Psychother.* **47**, 535–541 (2019).
307. Zhang, B. *et al.* Mapping anhedonia-specific dysfunction in a transdiagnostic approach: an ALE meta-analysis. *Brain Imaging Behav.* **10**, 920–939 (2016).
308. Forbes, E. E. *et al.* Altered striatal activation predicting real-world positive affect in adolescent major depressive disorder. *Am. J. Psychiatry* **166**, 64–73 (2009).
309. Pan, P. M. *et al.* Ventral Striatum Functional Connectivity as a Predictor of Adolescent Depressive Disorder in a Longitudinal Community-Based Sample. *Am. J. Psychiatry* **174**, 1112–1119 (2017).
310. Rzepa, E., Fisk, J. & McCabe, C. Blunted neural response to anticipation, effort and consummation of reward and aversion in adolescents with depression symptomatology. *J. Psychopharmacol. Oxf. Engl.* **31**, 303–311 (2017).
311. Admon, R. & Pizzagalli, D. A. Corticostriatal pathways contribute to the natural time course of positive mood. *Nat. Commun.* **6**, 10065 (2015).
312. Dichter, G. S., Kozink, R. V., McClernon, F. J. & Smoski, M. J. Remitted major

- depression is characterized by reward network hyperactivation during reward anticipation and hypoactivation during reward outcomes. *J. Affect. Disord.* **136**, 1126–1134 (2012).
313. Stringaris, A. *et al.* The Brain's Response to Reward Anticipation and Depression in Adolescence: Dimensionality, Specificity, and Longitudinal Predictions in a Community-Based Sample. *Am. J. Psychiatry* **172**, 1215–1223 (2015).
314. Morgan, J. K., Olino, T. M., McMakin, D. L., Ryan, N. D. & Forbes, E. E. Neural response to reward as a predictor of increases in depressive symptoms in adolescence. *Neurobiol. Dis.* **52**, 66–74 (2013).
315. Gotlib, I. H. *et al.* Neural processing of reward and loss in girls at risk for major depression. *Arch. Gen. Psychiatry* **67**, 380–387 (2010).
316. Sharp, C. *et al.* Major depression in mothers predicts reduced ventral striatum activation in adolescent female offspring with and without depression. *J. Abnorm. Psychol.* **123**, 298–309 (2014).
317. Vinckier, F. *et al.* Elevated Effort Cost Identified by Computational Modeling as a Distinctive Feature Explaining Multiple Behaviors in Patients With Depression. *Biol. Psychiatry Cogn. Neurosci. Neuroimaging* **7**, 1158–1169 (2022).
318. Widakowich, C., Van Wettere, L., Jurysta, F., Linkowski, P. & Hubain, P. L'approche dimensionnelle versus l'approche catégorielle dans le diagnostic psychiatrique : aspects historiques et épistémologiques. *Ann. Méd.-Psychol.* 2012.
319. Kretschmer, E. *Körperbau und Charakter.* (1921).
320. Helzer, J. E., Kraemer, H. C. & Krueger, R. F. The feasibility and need for dimensional psychiatric diagnoses. *Psychol. Med.* **36**, 1671–1680 (2006).
321. Demazeux, S. Les catégories psychiatriques sont-elles dépassées? *Philonsorbonne* 67–88 (2008) doi:10.4000/philonsorbonne.166.
322. Stahl, S. M. *Stahl's Illustrated Antidepressants.* (Cambridge University Press, 2009).
323. Szasz, T. S. Medicine and madness. *J. Psychiatry Law* (1975).
324. Fusar-Poli, P. *et al.* Treatments of Negative Symptoms in Schizophrenia: Meta-Analysis of 168 Randomized Placebo-Controlled Trials. *Schizophr. Bull.* **41**, 892–899 (2015).
325. Stahl, S. M. *Essential Psychopharmacology of Antipsychotics and Mood Stabilizers.* (Cambridge University Press, 2002).
326. Németh, G. *et al.* Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Lond. Engl.* **389**, 1103–1113 (2017).
327. Earley, W. *et al.* Efficacy of cariprazine on negative symptoms in patients with acute schizophrenia: A post hoc analysis of pooled data. *Schizophr. Res.* **204**, 282–288 (2019).
328. Rancans, E. *et al.* The effectiveness and safety of cariprazine in schizophrenia patients with negative symptoms and insufficient effectiveness of previous antipsychotic therapy: an observational study. *Int. Clin. Psychopharmacol.* **36**, 154–161 (2021).
329. Khokhar, J. Y., Henricks, A. M., Kirk, E. & Green, A. I. Unique Effects of Clozapine: A Pharmacological Perspective. *Adv. Pharmacol. San Diego Calif* **82**, 137–162 (2018).
330. Gold, J. M. *et al.* Negative Symptoms of Schizophrenia Are Associated with Abnormal Effort-Cost Computations. *Biol. Psychiatry* **74**, 130–136 (2013).
331. Fervaha, G. *et al.* Incentive motivation deficits in schizophrenia reflect effort computation impairments during cost-benefit decision-making. *J. Psychiatr. Res.* **47**, 1590–1596 (2013).
332. Barch, D. M., Treadway, M. T. & Schoen, N. Effort, anhedonia, and function in

- schizophrenia: reduced effort allocation predicts amotivation and functional impairment. *J. Abnorm. Psychol.* **123**, 387–397 (2014).
333. Hartmann, M. N. *et al.* Apathy but not diminished expression in schizophrenia is associated with discounting of monetary rewards by physical effort. *Schizophr. Bull.* **41**, 503–512 (2015).
334. Treadway, M. T., Peterman, J. S., Zald, D. H. & Park, S. Impaired effort allocation in patients with schizophrenia. *Schizophr. Res.* **161**, 382–385 (2015).
335. Wang, J. *et al.* Anhedonia in schizophrenia: Deficits in both motivation and hedonic capacity. *Schizophr. Res.* **168**, 465–474 (2015).
336. McCarthy, J. M., Treadway, M. T., Bennett, M. E. & Blanchard, J. J. Inefficient effort allocation and negative symptoms in individuals with schizophrenia. *Schizophr. Res.* **170**, 278–284 (2016).
337. Strauss, G. P. *et al.* Avolition in schizophrenia is associated with reduced willingness to expend effort for reward on a Progressive Ratio task. *Schizophr. Res.* **170**, 198–204 (2016).
338. Reddy, L. F. *et al.* Effort-Based Decision-Making Paradigms for Clinical Trials in Schizophrenia: Part 1—Psychometric Characteristics of 5 Paradigms. *Schizophr. Bull.* **41**, 1045–1054 (2015).
339. Wolf, D. H. *et al.* Amotivation in schizophrenia: integrated assessment with behavioral, clinical, and imaging measures. *Schizophr. Bull.* **40**, 1328–1337 (2014).
340. Culbreth, A., Westbrook, A. & Barch, D. Negative symptoms are associated with an increased subjective cost of cognitive effort. *J. Abnorm. Psychol.* **125**, 528–536 (2016).
341. Horan, W. P. *et al.* Effort-Based Decision-Making Paradigms for Clinical Trials in Schizophrenia: Part 2—External Validity and Correlates. *Schizophr. Bull.* **41**, 1055–1065 (2015).
342. Aubry, J.-M., Ferrero, F. & Schaad, N. *Psychopharmacologie des troubles bipolaires*. (2013).
343. Pacchiarotti, I. *et al.* The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. *Am. J. Psychiatry* **170**, 1249–1262 (2013).
344. Mitchell, P. B., Goodwin, G. M., Johnson, G. F. & Hirschfeld, R. M. A. Diagnostic guidelines for bipolar depression: a probabilistic approach. *Bipolar Disord.* **10**, 144–152 (2008).
345. Haute autorité de Santé. *Patient avec un trouble bipolaire : repérage et prise en charge initiale en premier recours - Recommandation de bonne pratique*. (2015).
346. Malenfant, M., Sarrazin, J., Boulanger, M.-C. & DiPaolo, T. Incidence de virages maniaques chez les patients bipolaires hospitalisés traités avec des antidépresseurs. *Pharmactuel* **42**, (2009).
347. Malhi, G. S. *et al.* The 2020 Royal Australian and New Zealand College of psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: Bipolar disorder summary. *Bipolar Disord.* **22**, 805–821 (2020).
348. David, D. J. *et al.* Pharmacological properties of vortioxetine and its pre-clinical consequences. *L'Encephale* **42**, 1S12-23 (2016).
349. Mazur, J. E. Estimation of indifference points with an adjusting-delay procedure. *J. Exp. Anal. Behav.* **49**, 37–47 (1988).
350. Laibson, D. Golden Eggs and Hyperbolic Discounting*. *Q. J. Econ.* **112**, 443–478 (1997).
351. Mitchell, S. H. Discounting the Value of Commodities According to Different Types of Cost. in *Choice, Behavioural Economics and Addiction* 339–362 (Elsevier, 2003). doi:10.1016/B978-008044056-9/50053-1.

352. Sugiwaka, H. & Okouchi, H. Reformative self-control and discounting of reward value by delay or effort. *Jpn. Psychol. Res.* **46**, 1–9 (2004).
353. Phillips, P. E. M., Walton, M. E. & Jhou, T. C. Calculating utility: Preclinical evidence for cost-benefit analysis by mesolimbic dopamine. *Psychopharmacology (Berl.)* **191**, 483–495 (2007).
354. Chong, T. T.-J., Bonnelle, V. & Husain, M. Quantifying motivation with effort-based decision-making paradigms in health and disease. *Prog. Brain Res.* **229**, 71–100 (2016).
355. Rigoux, L. & Guigon, E. A Model of Reward- and Effort-Based Optimal Decision Making and Motor Control. *PLOS Comput. Biol.* **8**, e1002716 (2012).

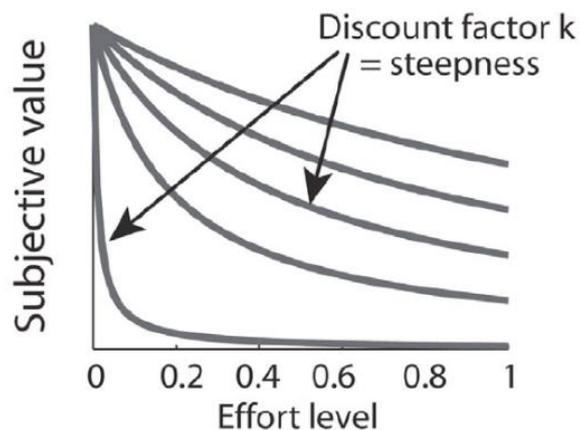
Annexe 1 : Modélisation mathématique du compromis effort/récompense

Principe général

Pour rappel, l'enjeu consiste à expliciter comment les deux variables d'effort et de récompenses sont intégrées au sein d'une valeur nette. Une première approche a consisté à s'inspirer de la façon dont les récompenses sont subjectivement dévaluées par le délai^{170,349,350}, typiquement au travers d'une fonction de décroissance hyperbolique^{171,247,351,352} :

$$V(R, E) = \frac{R}{1+\kappa \times E} \quad \text{équation (1)}$$

Où V est la valeur subjective nette associée au fait de produire l'effort E pour obtenir une récompense R , κ étant un paramètre libre.



Modèle hyperbolique de décompte de la valeur subjective par l'effort physique - Adapté de Klein-Flügge et al.¹⁹¹

La valeur subjective représentée (en ordonnée) est représentée en fonction d'un niveau d'effort demandé entre 0 et 1 (en abscisse). Chaque courbe représente une valeur du paramètre κ différent.

La principale limite de l'utilisation de cette fonction est qu'elle ne peut donner que des valeurs positives (négatives dans le cas d'une punition). Cela signifierait que les individus soumis à un compromis coût/bénéfice préféreraient toujours effectuer l'effort plutôt que de ne rien faire. Pour rendre compte de cela, une forme soustractive a été proposée :

$$V(R, E) = R - \alpha \times E \quad \text{équation (2)}$$

où α est un paramètre libre représentant directement le compromis effort/récompense. Cette simple relation linéaire est issue des premiers travaux expérimentaux sur les animaux dans lesquelles un effort constant doit être fourni au cours du temps (par exemple, des pressions répétées sur un levier)³⁵³. Cette forme prédit une actualisation constante de la valeur avec l'augmentation ou la diminution de l'effort. Cela signifie que chaque coût fixe supplémentaire dévalue la récompense du même montant³⁵⁴. Bien que plus simple, cette façon de dévaluer la récompense par l'effort permet d'obtenir une inversion du signe de valeur subjective et donc d'expliquer pourquoi, dans certaines conditions, certains agents choisissent de ne rien faire plutôt que de produire un effort.

À ce stade, il est important de mentionner que ces écritures contiennent un certain nombre de simplifications. Dans une tâche expérimentale, les contingences liant l'action à la récompense sont le plus souvent directement spécifiées : par exemple, appuyer sur la pince à 100N pour obtenir 1 euro. En utilisant des récompenses monétaires, le niveau de récompense devient un montant objectif qui peut être directement utilisé dans l'équation (sous l'hypothèse que l'on peut négliger les distorsions comme l'utilité marginale décroissante). Une telle métrique « naturelle » n'existe pas pour l'effort, même si l'on se restreint à l'effort physique (pour le dire de façon triviale : produire une force deux fois supérieure à sa force maximale – ce qui est par définition impossible – n'est pas la même chose que de produire 4 fois la moitié de sa force maximale).

Par ailleurs, dans le cas général, il est évident (mais important) de souligner que la récompense ne dépend pas de l'effort fourni mais du comportement produit. Spécifions que l'on appelle ici *effort* non pas l'action en elle-même (serrer la pince à 100N) mais la

ressource dépensée pour réaliser l'action (quelle que soit la nature de cette ressource : glucose, activation neuronale ou autre). Cette ressource est une variable cachée qui n'est pas directement accessible à l'expérimentateur : celui-ci n'a accès qu'au comportement. Elle n'est probablement pas non plus directement accessible à l'agent, qui n'a accès qu'à son coût subjectif (équivalent de l'utilité dans le domaine de l'effort).

Si l'on considère une action A associée à une récompense R (la contingence étant fixée par l'expérimentateur), on peut donc ré-écrire l'équation 2 de la façon suivante :

$$V(E) = R(A(E)) - C(E) \quad \text{équation (3)}$$

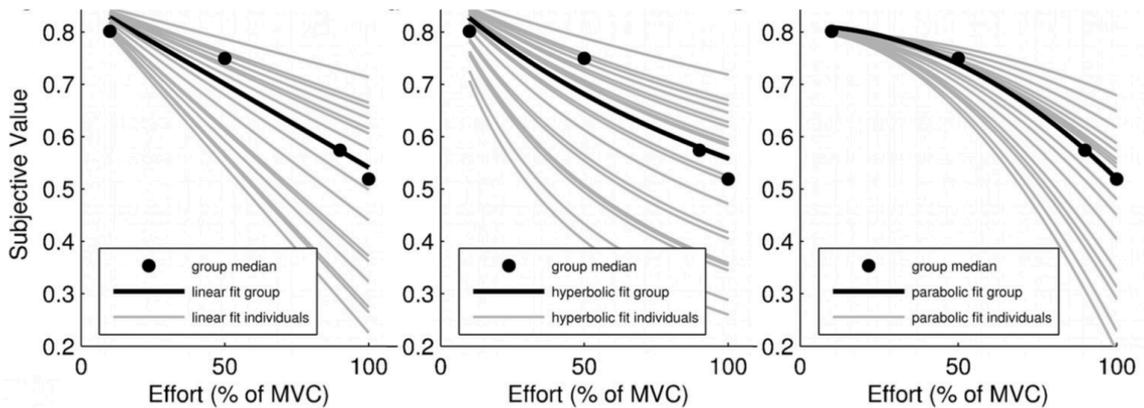
Où V est la valeur subjective nette de l'action A, impliquant de produire l'effort E pour obtenir la récompense R. C(E) est ici le coût de l'effort, propre à l'individu. On considère ici différentes actions associées à des efforts fixes. Cependant, un cas particulier de ce cadre général est celui où la récompense est indexée sur la performance du participant. En considérant que cette performance dépend de l'effort investi, on aura alors :

$$V(E) = R(\text{Perf}(E)) - C(E) \quad \text{équation (4)}$$

Ces dernières années, plusieurs fonctions ont été proposées pour modéliser le coût de l'effort. Modéliser le coût de l'effort signifie construire une fonction qui relie la quantité d'effort fournie d'une part à l'action (ou la performance, mesurée en unité objective, par exemple une force appliquée sur un dynamomètre, en Newton), d'autre part, à son coût, c'est-à-dire le terme qui affecte la décision comportementale de l'individu au cours de l'action.

Nous avons déjà mentionné la possibilité d'un coût linéaire. Cependant, au moins dans le cas de l'effort physique, un consensus semble émerger autour des modèles concaves comme dans les fonctions paraboliques¹⁹³ ou sigmoïdales¹⁹¹ (qui sont initialement concaves). Ces fonctions rendraient mieux compte des compromis coût/bénéfice réalisés par les participants. Ces fonctions prédisent donc que le coût de l'effort physique augmente plus rapidement que l'effort physique demandé et que les

modifications d'effort à des niveaux plus élevés ont un impact plus important sur la valeur subjective que les modifications d'effort à des niveaux plus faibles (contrairement aux modèles hyperboliques convexes). La fonction la plus couramment utilisée est la fonction carrée.



Comparaison des différents modèles de décompte de la valeur subjective par l'effort physique - Adapté de Hartmann et al.¹⁹³

La valeur subjective représentée (en ordonnée) est représentée en fonction d'un niveau d'effort demandé en pourcentage de la contraction volontaire maximale (en abscisse).

A gauche : modèle linéaire où $VS(E_I) = R(E_I) - \alpha \cdot E_I$. Chaque courbe représente une valeur du paramètre α différent.

Au milieu : modèle hyperbolique où $VS(E_I) = \frac{R(E_I)}{1 + \beta \cdot E_I}$. Chaque courbe représente une valeur du paramètre β différent.

A droite : modèle parabolique expliquant le mieux les données de la forme $VS(E_I) = R(E_I) - \kappa \cdot E_I^2$. Chaque courbe représente une valeur du paramètre κ différent.

Mentionnons enfin que l'existence d'une non-linéarité dans la fonction de coût facilite également la possibilité de discriminer la sensibilité à la récompense de la sensibilité à l'effort. De fait, dans les modèle linéaire, seul le ratio (compromis) entre les bénéfices et les coûts est pertinent.

Application du modèle à la tâche de performance

Nous décrivons ici le modèle écrit pour la tâche de performance évoquée au chapitre 2.2.2.3, dans laquelle le participant doit serrer une pince munie d'un dynamomètre pour gagner de l'argent, la récompense étant proportionnelle à la fois à la force produite et à l'incitation monétaire en jeu. Le modèle complet est issu du travail de Lionel Rigoux et Emmanuel Guigon³⁵⁵ et a été présenté en détail pour la première fois dans une étude portant chez des patients atteints de maladie de Parkinson²⁰¹.

Nous appellerons $Perf(t)$ la force produite lors de l'essai t (en Newton) et P_t la force produite lors de l'essai t , exprimée en proportion de la force maximale théorique du participant P_{max} . Il est à noter que l'expérimentateur n'a pas accès à cette force maximale (il s'agira d'un paramètre libre du modèle) mais a en revanche accès à la force maximale produite lors de la calibration, appelée P_{cal} . Lors de la calibration, on demande au participant de serrer la pince le plus fort possible. C'est par rapport à cette force de calibration P_{cal} que les gains sont calibrés : le participant obtient 100% de la récompense s'il atteint P_{cal} . En pratique, nous multiplions cette force de calibration par 1.2, pour limiter la possibilité d'observer durant la tâche une force supérieure à ce nombre.

Par construction, le terme de bénéfice $B(t)$ est proportionnel à la fois à la force produite et à l'incitation :

$$B(t) = K_i \times Inc(t) \times P_t \times \frac{P_{max}}{P_{cal}} + K_0 \times P_t \quad \text{équation (5)}$$

$$\text{avec } P_t = \frac{Perf(t)}{P_{max}} \quad \text{équation (6)}$$

où K_i est un paramètre libre représentant la sensibilité aux incitations et $Inc(t)$ est l'incitation monétaire en euro à l'essai t . P_{max} et P_{cal} sont également exprimés en Newtons. Notons qu'ici, les incitations peuvent être présentées indifféremment sous la forme d'une perspective de gain (faire un effort pour gagner une récompense) ou d'une perspective de perte (faire un effort pour éviter une punition), raison pour laquelle nous

utilisons la notation K_i et non K_r . K_r est usuellement utilisé comme paramètre pour exprimer la sensibilité à la récompense. Mais l'on pourrait tout à fait imaginer des poids différents selon la nature de l'incitation. Le terme K_0 rend compte du fait que les participants produisent une force non nulle pour des incitations proches de 0 (e.g. 1 centime), mais la valeur du paramètre libre K_0 est fixée à 1 pour préserver l'identifiabilité du modèle (c'est-à-dire la capacité à récupérer ses différents paramètres).

Dans la version initiale du modèle, le terme de coût est calculé comme l'intégrale sous la courbe des coûts instantanés correspondant à chaque pas de temps de la trajectoire de force. A chaque instant, le coût moteur correspond au carré de l'effort (appelé u ou *drive* dans le papier princeps³⁵⁵). Le terme de coût ne dépend donc pas uniquement du pic de force atteint mais de l'ensemble de la trajectoire (de façon intuitive, il est en effet plus coûteux d'atteindre son pic de force maximal en quelques minutes en maintenant la pince appuyée à chaque instant qu'en quelques dizaines de millisecondes). La trajectoire optimale (qui minimise le coût total) dépend d'un paramètre libre τ qui capture le taux d'activation/déactivation des fibres musculaires.

Il s'agit donc d'un problème de contrôle moteur optimal dont la résolution va bien au-delà du cadre de cette thèse et qui optimise à la fois le pic de force et la rapidité à laquelle on l'atteint, c'est-à-dire le *yank* (valeur maximale de la dérivée de la force au cours d'un essai). Cependant, une très bonne approximation de cette trajectoire optimale est obtenue avec une fonction sigmoïde, ce qui a par ailleurs l'avantage de permettre une résolution analytique du problème. Au total, le terme de coût prend alors la forme suivante :

$$C(t) \sim K_c \times \left(1 + K_f \times \frac{t}{N_t}\right) \times \left(\frac{\tau P_t}{1 - P_t}\right)^2 \quad \text{équation (7)}$$

où K_c est un paramètre libre représentant la sensibilité à l'effort, K_f est un paramètre libre capturant l'évolution du terme de coût en fonction du temps. Une valeur positive indique que le coût augmente au cours des essais, capturant la notion de fatigue. t est le numéro d'essai et N_t le nombre total d'essai. Notons que le terme de coût est donc

explosif : $C(t)$ tend vers l'infini quand P_t tend vers 1, c'est-à-dire quand la force produite $P(t)$ se rapproche de la force maximale P_{\max} . Dans cette écriture du modèle, c'est d'ailleurs ce caractère explosif du coût qui rend compte de la limite haute de la performance : il n'est pas possible d'atteindre la force maximale théorique car le coût serait infini.

Nous souhaitons maintenant réécrire le modèle pour faire apparaître directement l'effort au sens de ressource (*drive*) et non la force produite (performance observée). Par cohérence avec les notations utilisées dans les deux premières études, nous l'appellerons u , mais ce terme représente bien l'effort total fourni au cours d'un essai, et est donc équivalent du terme E des équations de la section précédente.

Comme nous l'avons mentionné, la fonction la plus habituelle pour lier l'effort à son coût est la fonction quadratique. C'est également le choix fait dans Le Bouc et al. pour lier le *drive* à son coût²⁰¹. Posons donc :

$$C(t) \sim u^2$$

D'après l'équation (7), on a alors : $u \sim \left(\frac{\tau P_t}{1 - P_t} \right)$

$$\text{Et donc : } P_t \sim \left(\frac{u}{\tau + u} \right) \quad \text{équation (8)}$$

Notons que cette fonction est une fonction de saturation : quand u tend vers l'infini, P_t tend vers 1, c'est-à-dire quand le pic de force $\text{Perf}(t)$, se rapproche de la force maximale P_{\max} . Dans cette seconde écriture du modèle, utilisant u et non la performance, c'est cette saturation qui rend compte de la limite haute de la performance. La pente à l'origine de cette fonction dépend de τ .

Dans l'étude de Le Bouc et al. chez des patients atteints de maladie de Parkinson, le τ est informé par le *yank* : deux sorties comportementales étaient fittées, le pic de force et le *yank*. En revanche, dans les études suivantes chez des participants n'ayant a priori

pas de problème moteur, le *yank* n'était pas fitté. Dans cette situation, le paramètre τ n'est pas identifiable, il est donc fixé à sa valeur moyenne chez le sujet sain. De fait, on pourrait réécrire l'équation 7 sous la forme :

$$C(t) \sim K_c' \times \left(1 + K_f \times \frac{t}{N_t}\right) \times \left(\frac{P_t}{1-P_t}\right)^2, \text{ avec } K_c' = \tau^2 K_c \quad \text{réécriture de l'équation (7)}$$

$$\text{Avec pour résultante : } P_t \sim \left(\frac{u}{1+u}\right) \quad \text{réécriture de l'équation (8)}$$

Par cohérence sur l'interprétation des valeurs des paramètres, l'équation 7 dans sa première forme (avec τ fixé à sa valeur moyenne) est celle qui a été utilisée dans les deux premières études.

In fine, le modèle contient donc bien :

- Une fonction qui relie l'effort exercé à la performance observée en Newton :

$$\text{Perf}(u) = \frac{u}{\tau+u} \times P_{max} \quad \text{équation (9)}$$

- Une fonction qui donne la valeur nette correspondant aux bénéfices moins les coûts :

$$\text{ValeurNette}(u, t) = \frac{\text{Perf}(u)}{P_{max}} + K_i \cdot \frac{\text{Perf}(u)}{P_{cal}} \times \text{Inc}(t) - K_c \cdot \left(1 + K_f \cdot \frac{t}{N_t}\right) \times u^2 \quad \text{équation (10)}$$

d'après les équations (5) et (7), respectivement bénéfices et coûts. Pour rappel, le terme K_0 étant fixé à 1 n'apparaît pas ici.

A chaque essai, la force prédite est celle qui maximise la valeur nette :

$$\text{Perf}^* = \text{Perf}(u^*) = \text{Perf}(\underset{u}{\text{argmax}}(\text{ValeurNette})) \quad \text{équation (12)}$$

Les seules entrées du modèle sont donc le niveau d'incitation $\text{Inc}(t)$ et le numéro d'essai t (ainsi que la force de calibration et le nombre total d'essais, qui ne varient pas d'essai en essai). Les paramètres libres du modèle sont K_i , K_c , K_f , et P_{max} . Ce sont donc ces paramètres qui permettront de rendre compte de la variabilité entre les individus, ou

de la variété intra-individuelle, selon les variations des états internes normaux ou pathologiques. Pour rappel, K_0 et τ sont fixés pour préserver l'identifiabilité du modèle.

Notons bien sûr que des variantes de ce modèle pourraient être écrites en modifiant la forme de la fonction de saturation ou celle de la fonction de coût. On pourrait également imaginer que la fatigue soit implémentée différemment, par exemple en prenant en compte le cumul des efforts réalisés plutôt que le simple numéro d'essai.

Application du modèle à une tâche de choix binaires

Ce modèle pourrait également être adapté à une tâche de choix binaire (telles qu'évoquées au chapitre 2.2.2.3). En effet, il permet de calculer la valeur nette d'options combinant une perspective de bénéfice et une perspective de coût. Il suffit ensuite de rentrer la différence de valeur entre les deux options dans une fonction softmax, telle que présentée dans l'équation 1, pour obtenir une probabilité de choix.

Annexe 2 : Batterie motivationnelle MOTISCAN

Dans l'étude STRATIDEP, les sujets réaliseront un ensemble de tâches comportementales visant à disséquer les différentes composantes de la motivation et en particulier, l'impact spécifique de la dimension du coût de l'effort par rapport à la récompense. Les patients réaliseront les tâches à l'état initial avant traitement, à J7 et à 6 mois tandis que les sujets les réaliseront à J0 et J7.

Il s'agit du premier longitudinal chez des patients avec nos outils, c'est pourquoi nous avons d'abord montré la robustesse de nos modèles computationnels ainsi que de leur fiabilité au cours du temps (entre deux évaluations) au sein d'une population de sujets sains dans un travail en préparation (Jaffré et al. in prep). Ce travail est un préliminaire indispensable à tout travail longitudinal dans une population de sujets déprimés afin de s'assurer de la stabilité de nos mesures dans le temps et de permettre une comparaison entre des valeurs disponibles chez des sujets sains éventuellement.

Tâches de préférences

La première tâche réalisée par les sujets comprend un ensemble de tâches de préférence (telles que décrites au chapitre 2.2.1.). Elles sont constituées de 3 tâches interdépendantes impliquant les mêmes items dits « naturels » issus du quotidien divisés en trois dimensions : récompense, punition et effort. Chaque dimension évalue plusieurs sous-dimensions rencontrées au quotidien. Ainsi les récompenses comprennent des items alimentaires (par exemple, "obtenir un biscuit au chocolat") et des items non alimentaires (par exemple, "obtenir un jeu de 32 cartes standard"). Les punitions comprennent des items sensoriels (par exemple, "entendre le crissement d'un tableau noir") et des items abstraits (par exemple, "avoir l'écran de mon téléphone rayé"). La liste des efforts comprenait des items moteurs (par exemple, "monter 5 étages d'escaliers") et des items cognitifs (par exemple, "remplir un formulaire

administratif"). Les 3 sous-tâches sont la tâche de notation, la tâche de choix binaire et la tâche de choix oui/non. La tâche de notation est effectuée en IRM fonctionnelle. Dans la tâche de notation, les participants doivent noter à quel point des efforts ou des punitions sont aversifs ou des récompenses sont appétitives à l'aide d'un curseur sur une échelle horizontale. Dans la tâche de choix binaire, les participants doivent choisir, entre deux éléments appartenant à la même dimension, celui qu'ils préfèrent (c'est-à-dire le plus attrayant pour la récompense et le moins aversif pour la punition et l'effort). Les choix sont organisés par sous-dimension (par exemple, les aliments étaient associés à d'autres aliments). Dans la tâche de choix oui/non, les participants doivent indiquer s'ils acceptent ou refusent l'offre qui leur est indiquée sur l'écran. Les offres sont des compromis combinant des items pris dans deux dimensions différentes : faire un effort pour obtenir une récompense, faire un effort pour éviter une punition, endurer une punition pour obtenir une récompense.



Tâche de notation



Tâche de choix binaires



Tâche de choix oui/non

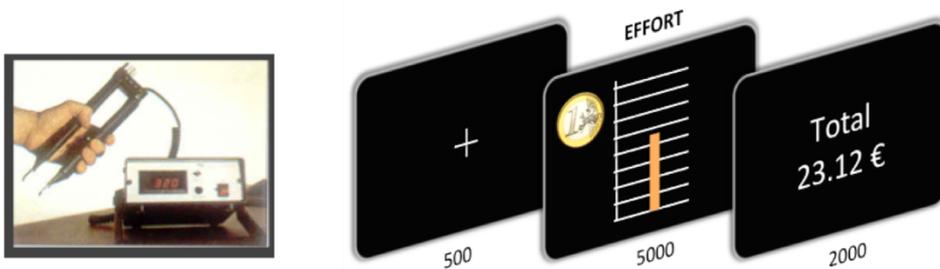
Tâche de préférence de la batterie motivationnelle MOTISCAN

Tâche de performance

La première tâche est une tâche déclarative qui pourrait tout de même s'apparenter à un ressenti déclaré chez les sujets. C'est pourquoi les sujets réalisent également une tâche de performance motrice où ils doivent effectivement réaliser les efforts (telles que

décrites au point 2.2.2.3.). Nous sortons encore plus du domaine du ressenti par rapport à la première tâche. Cette tâche est réalisée en IRM fonctionnelle.

Cette tâche a été conçue pour évaluer comment les sujets ajustent la production de force au niveau d'incitation monétaire : les participants jouent pour gagner de l'argent en produisant de la force sur un dynamomètre. La tâche débute par une procédure de calibration et d'entraînement. Pendant la calibration, les sujets doivent serrer la poignée aussi forte qu'ils le peuvent trois fois de suite. Cette force est ensuite multipliée par 1,2 et utilisée pour normaliser la jauge de force dans les essais suivants. Après un entraînement, les sujets avaient pour instruction d'essayer d'accumuler le plus d'argent possible pendant la tâche. À chaque essai, à l'apparition du gain en jeu, les participants doivent serrer la poignée et le gain est proportionnel à la fois au niveau d'incitation et au pic de force. En d'autres termes, les sujets reçoivent la fraction de l'incitation correspondant à la fraction de la force maximale qu'ils produisent.



Récompense proportionnelle au pic de force et au niveau d'incitation :



Tâche de performance de la batterie motivationnelle MOTISCAN

PROTOCOLE DE RECHERCHE IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE NE
COMPORTANT QUE DES RISQUES ET CONTRAINTES MINIMES

**PREDICTION DE LA REPONSE THERAPEUTIQUE SUR LA BASE D'UNE
EVALUATION NEURO-COMPUTATIONNELLE PRECOCE DE LA MOTIVATION
DANS LA DEPRESSION**

*PROTOCOLE DE RECHERCHE IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE NE
COMPORTANT QUE DES RISQUES ET CONTRAINTES MINIMES*

Version n °2.0 du 22/10/2021 Réf. promoteur : D20-P059 - IDRCB : 2021-A01180-41

Investigateur Coordonnateur

Fabien VINCKIER
Service Hospitalo-Universitaire
1, rue Cabanis 75674 Paris Cedex 14
fabien.vinckier@gmail.com; f.vinckier@ghu-paris.fr

Promoteur

**Groupe Hospitalier Universitaire Paris Psychiatrie
& Neurosciences (GHU Paris)**
1, rue Cabanis 75674 Paris Cedex 14

Représenté par

**Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation
(DRCI)**
1, rue Cabanis 75674 Paris Cedex 14

**Structure chargée du suivi de la
Recherche**

DRCI
Docteur Khaoussou SYLLA
Coordinateur Médical
Chef de Projet: Viviane AWASSI
v.awassi@ghu-paris.fr

Page de SIGNATURE D'UN PROTOCOLE
de recherche impliquant la personne humaine

**Titre : PREDICTION DE LA REPONSE THERAPEUTIQUE SUR LA BASE D'UNE
EVALUATION NEURO-COMPUTATIONNELLE PRECOCE DE LA MOTIVATION
DANS LA DEPRESSION**

Version n 2.0 du 22/10/2021 Réf. promoteur : D20-P059 - IDRCB : 2021-A01180-41

La recherche sera conduite conformément au protocole, aux bonnes pratiques en vigueur et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

L'investigateur coordonnateur :

Fabien VINCKIER

Service Hospitalo-Universitaire

Groupe Hospitalier Universitaire Paris Psychiatrie & Neurosciences (GHU Paris) Date : 22/10/2021

1, rue Cabanis 75674 Paris Cedex 14

fabien.vinckier@gmail.com f.vinckier@ghu-paris.fr

Signature :



Le promoteur

Son Représentant

D.R.C.I.

Docteur Khaoussou SYLLA

Coordinateur Médical

Date : 22/10/2021

Signature :



La recherche a reçu un avis favorable du CPP [Est-II](#) en date du [04/11/2021](#)

TABLE DES MATIÈRES

1	RÉSUMÉ SYNOPTIQUE	5
2	JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE DE LA RECHERCHE	22
2.1	ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES AU REGARD DE LA RECHERCHE.....	22
2.2	HYPOTHESES DE LA RECHERCHE.....	24
2.3	DESCRIPTION DE LA POPULATION A ETUDIER ET JUSTIFICATION DE SON CHOIX	24
2.4	DESCRIPTION DES ACTES PRATIQUES OU PRODUITS UTILISES CONFORMEMENT A LEUR UTILISATION COURANTE	25
2.5	DESCRIPTION DES ACTES ET DES PROCEDURES AJOUTEES PAR LA RECHERCHE	26
2.6	RESUME DES BENEFICES ET DES RISQUES PREVISIBLES ET CONNUS POUR LES PERSONNES SE PRETANT A LA RECHERCHE.....	27
3	OBJECTIFS DE LA RECHERCHE	30
3.1	OBJECTIF PRINCIPAL DE LA RECHERCHE	31
3.2	OBJECTIFS SECONDAIRES DE LA RECHERCHE	31
4	CONCEPTION DE LA RECHERCHE	37
4.1	CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL	37
4.2	CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES	37
5.	DESCRIPTION DE LA METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE	42
5	PLAN EXPERIMENTAL	42
5.2.	NOMBRE DE CENTRES PARTICIPANTS	43
5.3.	DESCRIPTION DES MESURES PRISES POUR REDUIRE ET EVITER LES BIAIS.....	43
6.	DEROULEMENT DE LA RECHERCHE	44
6.1	CALENDRIER DE LA RECHERCHE.....	44
6.2.	TABLEAU OU SCHEMA RECAPITULATIF DE LA CHRONOLOGIE DE LA RECHERCHE.....	48
6.3.	DISTINCTION SOIN-RECHERCHE	49
6.4.	COLLECTION BIOLOGIQUE.....	50
7.	CRITERES DE SELECTION.....	51
7.1	CRITERES D'INCLUSION	51
7.2.	CRITERES DE NON INCLUSION	51
7.3.	MODALITES DE RECRUTEMENT	53
36	MOIS.....	53
8.	REGLES D'ARRET	53
8.1	CRITERES ET MODALITES D'ARRET PREMATURE DE LA PARTICIPATION A LA RECHERCHE D'UN SUJET.....	53
9.	EVALUATION DE L'EFFICACITE.....	54
9.1	DESCRIPTION DES PARAMETRES D'EVALUATION DE L'EFFICACITE	54
9.2.	METHODES ET CALENDRIER PREVUS POUR MESURER, RECUEILLIR ET ANALYSER LES PARAMETRES D'EVALUATION DE L'EFFICACITE	55
10.	VIGILANCE.....	56
10.1	VIGILANCE POUR LE GROUPE DE VOLONTAIRES SAINS ET LE GROUPE DE PATIENTS DEPRIMES AVEC INTRODUCTION D'UN NOUVEL ANTIDEPRESSEUR	56
10.2.	DEFINITIONS	56
10.3	DECLARATION.....	58
11.	COMITES SPECIFIQUES DE LA RECHERCHE	58
11.1	COMITE SCIENTIFIQUE ET DE PILOTAGE	58
12.	GESTION DES DONNEES.....	59
12.1	MODALITES DE RECUEIL DES DONNEES.....	59
12.2.	IDENTIFICATION DES DONNEES RECUEILLIES DIRECTEMENT DANS LES CRF QUI SERONT CONSIDEREES COMME DONNEES-SOURCE	60
12.3.	DROIT D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE.....	60

12.4.	TRAITEMENT DES DONNEES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES.....	61
12.5.	PROPRIETE DES DONNEES	61
13.	ASPECTS STATISTIQUES.....	62
13.1	DESCRIPTION DES METHODES STATISTIQUES PREVUES	62
13.2.	HYPOTHESE DU CALCUL DU NOMBRE DE SUJET NECESSAIRE ET RESULTAT	63
14.	CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE	63
14.1	ORGANISATION GENERALE	63
14.2.	CAHIER D'OBSERVATION	64
14.3.	GESTION DES NON CONFORMITES	64
14.4.	AUDIT.....	64
14.5.	ENGAGEMENT DE RESPONSABILITES DE L'INVESTIGATEUR PRINCIPAL.....	65
15.	ASPECTS ETHIQUES ET LEGAUX.....	65
15.1	MODALITES D'INFORMATION ET DE RECUEIL DU CONSENTEMENT DES PERSONNES SE PRETANT A LA RECHERCHE.....	65
15.2	INTERDICTION POUR LA PERSONNE DE PARTICIPER A UNE AUTRE RECHERCHE OU PERIODE D'EXCLUSION PREVUE A L'ISSU DE LA RECHERCHE, LE CAS ECHEANT	66
15.3	INDEMNISATION DES SUJETS	66
15.4	INSCRIPTION AU FICHIER NATIONAL DES PERSONNES SE PRETANT A UNE RECHERCHE IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE	66
15.5	OBLIGATIONS LEGALES	66
15.5.2	DEMANDE D'AVIS AU COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES (CPP)	66
15.5.3	INFORMATION DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE (ANSM)	66
15.5.4	MODIFICATIONS DE LA RECHERCHE.....	66
16.	FINANCEMENT ET ASSURANCE	67
16.1	SOURCE DE FINANCEMENT.....	67
16.2.	ASSURANCE.....	67
17.	REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION	67
17.1	MENTION DE L'AFFILIATION DU GHU PARIS POUR LES PROJETS PROMUS OU GERES PAR LE GROUPE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE PARIS – PSYCHIATRIE & NEUROSCIENCES	67
17.2.	MENTION DU PROMOTEUR GHU PARIS (DRCI) DANS LES "ACKNOWLEDGMENTS" DU MANUSCRIT	67
17.3.	MENTION DU FINANCEUR DANS LES "ACKNOWLEDGMENTS" DU MANUSCRIT	68
18.	BIBLIOGRAPHIE	68

1 RÉSUMÉ SYNOPTIQUE

Titre complet	PREDICTION DE LA REPONSE THERAPEUTIQUE SUR LA BASE D'UNE EVALUATION NEURO-COMPUTATIONNELLE PRECOCE DE LA MOTIVATION DANS LA DEPRESSION
Acronyme/référence	STRATIDEP
Investigateur coordonnateur	Docteur Fabien VINCKIER Service Hospitalo-Universitaire 1, rue Cabanis 75674 Paris Cedex 14 fabien.vinckier@gmail.com f.vinckier@ghu-paris.fr
Promoteur	Groupe Hospitalier Universitaire Paris Psychiatrie & Neurosciences (GHU Paris)
Justification scientifique	<p>La dépression fait partie des maladies les plus dévastatrices en termes de souffrance humaine, de handicap et de coût pour la société et ce, toutes spécialités médicales confondues avec près d'un français sur cinq qui a souffert ou souffrira d'une dépression au cours de sa vie et un décès par suicide de 6 à 20% des personnes ayant vécu une dépression. En cas de dépression caractérisée d'intensité modérée à sévère, la stratégie thérapeutique recommande la prescription d'un antidépresseur. Les antidépresseurs agissent sur la neurotransmission des monoamines (sérotonine, noradrénaline ou dopamine) de façon plus ou moins sélective. Mais, il n'existe à ce jour aucun biomarqueur permettant d'orienter la prescription thérapeutique au plus tôt dans la prise en charge : c'est-à-dire de prédire la réponse thérapeutique à un traitement donné chez un patient donné. En l'absence d'outil de prédiction, un traitement efficace n'est parfois mis en place qu'après plusieurs mois d'échecs thérapeutiques, entraînant une perte de chance pour le patient.</p> <p>Des travaux antérieurs ont cherché à prédire la réponse thérapeutique sur la base de l'évaluation précoce de processus cognitifs ou émotionnels. Nous pensons que la dimension motivationnelle pourrait être un marqueur plus spécifique dans la dépression. Des travaux précédents ont mis en évidence des différences systématiques entre des sujets déprimés et des sujets sains contrôles (en particulier une atteinte robuste de la sensibilité à l'effort, augmentée chez les sujets présentant une dépression) et prouvé que certaines différences disparaissaient avec l'amélioration thymique (marqueur état) tandis que d'autres persistaient malgré la rémission (marqueur trait). Une des explications pourrait être que la sérotonine réduit le coût de l'effort.</p> <p>C'est pourquoi notre objectif principal est d'évaluer si une évaluation computationnelle précoce de la motivation chez des sujets déprimés pourrait être un prédicteur de la réponse thérapeutique à un mois de l'introduction d'un nouvel antidépresseur de première intention.</p>

Par ailleurs, au-delà de la sensibilité à l'effort, la sensibilité à la récompense paraît être diminuée chez certains patients atteints de dépression. Les antidépresseurs conventionnels sont connus pour soulager l'hypersensibilité aux événements négatifs mais leur impact sur la sensibilité à la récompense reste discuté. Toutefois, les liens entre transmission dopaminergique et motivation sont bien établis, en particulier son rôle dans le traitement des récompenses. Ces données nous permettent de penser que le type de troubles de la motivation chez un patient déprimé peut permettre d'orienter la stratégie thérapeutique, et en particulier quelle monoamine cibler. L'un de nos objectifs secondaires consiste donc à prédire la réponse thérapeutique à deux stratégies thérapeutiques (utilisation d'un sérotoninergique pur (ISRS) comme l'escitalopram ou d'une molécule ayant un mécanisme d'action multimodal ciblant la noradrénaline et la dopamine en plus de la sérotonine comme la vortioxétine) en fonction des troubles motivationnels initiaux, et en particulier sur la base de la présence ou de l'absence de diminution de la sensibilité à la récompense.

D'autre part, les cliniciens sont fréquemment confrontés à la rechute de leurs patients après plusieurs mois de rémission ou à une réponse seulement partielle. Nous pensons que les troubles de la motivation pourraient être un bon candidat pour identifier les patients à risque de rechute ou de rémission partielle.

Enfin, l'utilisation de l'imagerie cérébrale nous permettra d'identifier les corrélats cérébraux des troubles de la motivation, avant mise sous traitement, et lors de l'évaluation précoce à une semaine de mise sous traitement. Chez le sujet sain, l'utilisation de nos tests en IRM fonctionnelle a permis de caractériser les bases cérébrales sous-tendant l'encodage des différentes dimensions de la motivation.

L'hypothèse principale de cette étude est que, chez des patients souffrant de dépression, il est possible de prédire la réponse thérapeutique aux antidépresseurs sur la base d'une évaluation computationnelle précoce (J7) de la motivation et en particulier de la sensibilité à l'effort. En particulier, nous pensons que la baisse de la sensibilité à l'effort, à une semaine de l'introduction d'un nouvel antidépresseur chez des sujets déprimés, pourrait être un prédicteur de la réponse thérapeutique à un mois.

La première hypothèse secondaire est qu'il est possible d'identifier des prédicteurs de la réponse thérapeutique à

	<p>une stratégie thérapeutique plutôt qu'à une autre sur la base de l'évaluation computationnelle initiale de la motivation.</p> <p>La deuxième hypothèse secondaire est qu'il est possible d'identifier des prédicteurs de la rémission fonctionnelle à long terme et de la rechute. Enfin, au niveau de l'imagerie cérébrale, nous prédisons qu'une sensibilité accrue à la récompense devrait être médiée par une réactivité striatale accrue aux stimuli appétitifs, tandis qu'une sensibilité réduite à l'effort devrait être médiée par une réactivité réduite à l'effort dans le cortex préfrontal dorsomédial.</p> <p>Nous recruterons, dans une étude prospective multicentrique, 100 patients qui présentent un épisode dépressif caractérisé modéré à sévère afin d'étudier la prédiction de la réponse thérapeutique à deux antidépresseurs de première intention sur la base d'une évaluation neuro-computationnelle précoce de la motivation. Le traitement antidépresseur (traitement de fond) sera administré en monothérapie après randomisation entre deux stratégies : traitement par escitalopram ou vortioxétine.</p> <p>Pour l'un des objectifs secondaires (identification des corrélats cérébraux des troubles de la motivation), nous inclurons également 36 sujets sains qui effectueront les trois premières visites (suivi d'une semaine). Ces volontaires sains ne recevront aucun traitement dans le cadre de l'étude.</p> <p>Cette recherche contribuera à une meilleure connaissance des mécanismes d'action des antidépresseurs, mais aussi une meilleure compréhension du fonctionnement de la motivation et de ses bases cérébrales. L'intérêt clinique à terme est de pouvoir proposer un outil prédictif lisible aux cliniciens : l'analyse fournira, à la manière d'un test biologique comme une numération formule sanguine, des paramètres directement interprétables (sensibilité à la récompense, sensibilité à l'effort) qui permettront par ailleurs de prédire la réponse thérapeutique à différentes stratégies antidépressives, afin de pouvoir précocement adapter le traitement médicamenteux chez un patient donné en fonction de ces informations. Par ailleurs, cette étude pourrait nous permettre de guider le clinicien dans ses choix thérapeutiques : l'analyse nous fournira des prédicteurs du choix d'une stratégie thérapeutique plutôt qu'une autre, en fonction du profil computationnel de motivation du patient.</p>
Objectif principal	<p><u>1. Objectif Principal :</u></p> <p>Prédire la réponse thérapeutique à 28 jours de l'introduction d'un nouvel antidépresseur (V3) sur la base d'une évaluation computationnelle précoce de la</p>

motivation. Cette analyse utilisera comme prédicteur le changement de phénotype motivationnel (issus de l'analyse computationnelle du comportement sur les tâches de motivation) entre l'état initial (V1) et à une semaine (V2).

2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires ont trois principaux buts :

- Les objectifs secondaires translationnels qui visent à prédire la réponse clinique à court ou à long terme sur la base de l'évaluation neuro-computationnelle de la motivation.
- Les objectifs secondaires qui visent à décrire le déficit motivationnel dans la dépression via une approche neuro computationnelle.
- Les objectifs secondaires, qui sont un peu plus éloignés de nos hypothèses principales concernant les troubles de la motivation et visent à profiter du suivi à long terme proposé pour acquérir des données plus exploratoires.

2.1. Objectifs secondaires translationnels qui visent à prédire la réponse clinique à court ou à long terme sur la base de l'évaluation neuro-computationnelle de la motivation.

Il s'agit d'identifier :

2.1.1. Les prédicteurs neuro-computationnels précoces de la réponse thérapeutique à 28 jours de l'introduction d'un nouvel antidépresseur (V3) sur la base d'une évaluation neuro-computationnelle précoce de la motivation. Cette analyse est similaire à l'objectif principal si ce n'est qu'elle inclura les données d'IRM fonctionnelle, évaluant donc la plus-value de cet examen par rapport au comportement seul.

2.1.2. Les prédicteurs neuro-computationnels de la réponse thérapeutique à deux antidépresseurs différents (V3) sur la base de l'évaluation neuro-computationnelle initiale de la motivation (V1). Il s'agit ici de prédire la réponse thérapeutique différemment en fonction de la stratégie thérapeutique choisie (escitalopram ou vortioxétine) sans pour autant comparer les deux entre elles.

2.1.3. Les prédicteurs neuro-computationnels de la rémission/rémission fonctionnelle à long terme

	<p>(V4, V5) sur la base de l'évaluation neuro-computationnelle précoce de la motivation (changement entre l'état initial (V1) et à une semaine (V2)).</p> <p>2.1.4. Les prédicteurs neuro-computationnels de la rémission/rémission fonctionnelle à long terme (V4 et V5) sur la base de l'évaluation neuro-computationnelle initiale de la motivation (V1).</p> <p>2.1.5. Les prédicteurs computationnels de la rechute (entre la V4 et la V5) sur la base de l'évaluation computationnelle de la motivation à la V4.</p> <p>2.2. Objectifs secondaires qui visent à décrire le déficit motivationnel dans la dépression via une approche neuro computationnelle. Cette analyse intermédiaire visera notamment à identifier les corrélats neuronaux des troubles de la motivation en comparant, en IRM fonctionnelle, les patients atteints de dépression (à la V1 et aux visites ultérieures) aux volontaires sains.</p> <p>2.3. Autres objectifs secondaires</p> <p>2.3.1. Etudier les corrélats cérébraux de l'administration d'un antidépresseur en imagerie cérébrale structurelle (anatomique) et en arterial spin labelling (ASL) à court (V2) et long terme (V4).</p> <p>2.3.2. Etudier les corrélats biologiques de l'administration d'un antidépresseur à court et long terme.</p> <p>2.3.3. Construire une collection biologique pour recherches ultérieures dans la même thématique.</p>
Critères d'évaluation	<p><u>1. Critère d'évaluation principal :</u></p> <p>Le critère d'évaluation principal sera constitué par les coefficients de régression correspondant à la prédiction de la réponse thérapeutique à 28 jours (variable dépendante: pourcentage d'amélioration du score MADRS entre la V1 et la V3) à partir d'une évaluation computationnelle précoce de la motivation (régresseurs: différence entre le phénotype motivationnel à la V1, avant introduction d'un nouvel anti dépresseur, et à la V2, à une semaine de traitement).</p> <p><u>2. Critères d'évaluation secondaires :</u></p> <p>2.1.Objectifs secondaires translationnels qui visent à prédire la réponse clinique à court ou à long terme sur la base de l'évaluation neuro-computationnelle de la motivation.</p>

	<p>2.1.1. Identifier les prédicteurs neuro-computationnels précoces de la réponse thérapeutique</p> <p>Le critère d'évaluation sera constitué par les coefficients de régression correspondant à la prédiction de la réponse thérapeutique à 28 jours (variable dépendante: pourcentage d'amélioration du score MADRS entre la V1 et la V3) à partir d'une évaluation neuro-computationnelle précoce de la motivation (régresseurs: similaire à l'analyse principale + différence de réactivité striatale aux stimuli appétitifs et différence de réactivité du cortex préfrontal dorso-médial à l'effort entre la V1 et la V2).</p> <p>2.1.2. Identifier les prédicteurs neuro-computationnels de la réponse thérapeutique à deux antidépresseurs différents</p> <p>Le critère d'évaluation sera constitué par les coefficients de régression correspondant à la prédiction de la réponse thérapeutique à 28 jours (variable dépendante: pourcentage d'amélioration du score MADRS entre la V1 et la V3) à partir de l'évaluation neuro-computationnelle initiale de la motivation (régresseurs: phénotype motivationnel, réactivité striatale aux stimuli appétitifs et réactivité du cortex préfrontal dorso-médial à l'effort) au sein de chaque bras.</p> <p>2.1.3. Identifier les prédicteurs neuro-computationnels de la rémission/rémission fonctionnelle à long terme sur la base de l'évaluation neuro-computationnelle précoce de la motivation</p> <p>Le critère d'évaluation sera constitué par les coefficients de régression correspondant à la prédiction de la rémission / rémission fonctionnelle (variable dépendante : variable binaire indiquant si le patient est ou non en rémission respectivement à la V4 et à la V5, sur la base de la MADRS) à partir d'une évaluation neuro-computationnelle précoce de la motivation (régresseurs similaires à 1.1).</p> <p>2.1.4. Identifier les prédicteurs neuro-computationnels de la rémission/rémission fonctionnelle à long terme sur la base de l'évaluation neuro-computationnelle initiale de la motivation</p> <p>Le critère d'évaluation sera constitué par les coefficients de régression correspondant à la prédiction de la rémission / rémission fonctionnelle (variable dépendante : variable binaire indiquant si le patient est ou non en rémission respectivement à la V4 et à la V5, sur la base de la MADRS) à partir d'une évaluation neuro-computationnelle initiale de la motivation (régresseurs similaires à 1.2 avec</p>
--	---

analyse sur l'ensemble des patients et non au sein de chaque bras).

2.1.5. Identifier les prédicteurs neuro-computationnels de la rechute

Le critère d'évaluation sera constitué par les coefficients de régression correspondant à la prédiction du risque de rechute (variable dépendante : variable binaire indiquant si le patient a rechuté ou non entre la V4 et la V5, sur la base de la MADRS) à partir d'une évaluation computationnelle de la motivation (régresseurs: phénotype motivationnel à la V4). L'analyse sera restreinte aux patients en rémission à la V4.

2.2. Objectifs secondaires qui visent à décrire le déficit motivationnel dans la dépression via une approche neuro computationnelle

Il s'agit ici simplement de comparer le profil motivationnel des patients (sur le plan comportemental mais aussi niveau cérébral, en IRM fonctionnelle) aux différentes visites à celui de volontaires sains (non traités) appariés en âge et sexe aux patients.

Pour cela, le phénotype motivationnel (issu de l'analyse computationnelle des tâches de motivation) et les cartes statistiques paramétriques obtenues à partir des données d'imagerie par IRM fonctionnelle seront extraits pour chaque participant (patient déprimé ou volontaire sain) et chaque visite.

Il est à noter que pour des raisons de coût, les volontaires sains réaliseront deux sessions de comportement (V1 et V2) mais une seule session d'imagerie V1. Pour l'essentiel des analyses, la V1 des volontaires sains sera donc prise comme point de référence, en comparant les données obtenues à chaque visite pour les patients à celles des volontaires sains à l'aide de tests T. Cependant, l'obtention de deux points de données à une semaine d'intervalle chez les volontaires sains permettra de s'assurer que les différences observées dans le comportement des patients entre la V1 et la V2 vont au-delà d'un simple effet test-retest.

Pour cet objectif, nous prévoyons des analyses intermédiaires après collecte des données pour les 36 premiers patients et 36 volontaires sains.

2.3. Autres objectifs secondaires

2.3.1. Etudier les corrélats cérébraux de l'administration d'un antidépresseur en imagerie cérébrale structurelle (anatomique) et

	<p>en arterial spin labelling (ASL) à court (V2) et long terme (V4).</p> <p>Concernant l'imagerie structurelle, nous utiliserons des analyses de type voxel based morphometry (VBM) et tractographie diffusion tensor imaging (DTI). En ASL, nous extrairons une mesure quantitative du flux sanguin cérébral régional (ou rCBF : regional Cerebral Blood Flow).</p> <p>Les cartes cérébrales des patients aux différentes visites (V1, V2 et V4) seront comparées à celles des volontaires sains à la V1 (en prenant en compte différentes variables cliniques comme la stratégie antidépressive ou la rémission clinique).</p> <p>L'évolution des cartes cérébrales à court terme (entre la V1 et la V2, principalement pour le rCBF) et à long terme (entre la V1 et la V4) sera étudiée, en prenant en compte différentes variables clinique comme la stratégie antidépressive ou la rémission clinique.</p> <p>2.3.2. Étudier les corrélats biologiques de l'administration d'un antidépresseur à court (V2, V3) et long terme (V4).</p> <p>Concernant les analyses biologiques, nous réaliserons le dosage de marqueurs d'inflammation (CRPus), de neurogénèse (BDNF) et du métabolisme des monoamines (folates, voie de la kynurénine).</p> <p>Les dosages effectués chez les patients aux différentes visites (V1, V2 et V3 et V4) seront comparés à ceux des volontaires sains à la V1 (en prenant en compte différentes variables cliniques comme la stratégie antidépressive ou la rémission clinique).</p> <p>L'évolution des dosages à court terme (entre la V1, la V2 et la V3) et à long terme (entre la V1 et la V4) sera étudiée, en prenant en compte différentes variables cliniques comme la stratégie antidépressive ou la rémission clinique.</p> <p>2.3.3. Construire une collection biologique</p> <p>L'objectif ici est de construire une collection biologique pour recherches ultérieures dans la même thématique. Nous envisageons notamment des analyses d'épigénomique et de transcriptomiques, mais pas d'analyse génétique.</p>
Schéma expérimental et déroulement de l'étude	Recherche prospective, longitudinale, randomisée et contrôlée, en ouvert.

Concernant la population étudiée : sujets déprimés avec introduction d'un nouvel antidépresseur

Visite de pré-inclusion (présentielle ou téléphonique) – V0

- Vérification des critères d'inclusion et l'absence des critères de non inclusion.
- Information complète sur les objectifs, le déroulement et les modalités de participation à la recherche.

Visite d'inclusion et d'évaluation initiale : avant randomisation et introduction d'un nouvel antidépresseur – V1 (au minimum 24 heures après V0 et au maximum 14 jours après V0)

- Remise au patient de la note d'information et du formulaire de consentement pour lecture
- Recueil du consentement signé
- Recueil des données générales : données sociodémographiques, données cliniques, données thérapeutiques
- Evaluation clinique (initiale) à l'aide de questionnaires validés : MADRS, CGI S/R, QIDS-SR, WHOQL-BREF, Sheehan Disability scale, SHAPS, échelle d'apathie de Starkstein, Perceived Deficits Questionnaire
- Première séance d'IRM anatomique (structurelle), ASL et fonctionnelle : séance d'IRM 3T afin d'acquérir des données FLAIR, haute résolution 3DT1, IRM de diffusion (DTI), Arterial Spin Labeling (ASL) et IRM fonctionnelle : séquence écho planar T2*.
- Evaluation neuro-cognitive : batterie de tests ayant pour but d'explorer différentes fonctions neurocognitives (motivation, construction des croyances et leur mise à jour). Une partie des tests sera réalisée au cours de la séance d'IRM fonctionnelle.
- Prélèvement sanguin (35 ml) dont 20ml destinés aux dosages des marqueurs d'inflammation, de neurogénèse et le métabolisme des monoamines et 15 ml pour la collection biologique
- Randomisation et attribution du traitement à la fin de la visite

Visite d'évaluation « réponse précoce » : à 7 jours (+/- 48 heures) de l'introduction du nouvel antidépresseur – V2

- Recueil des éventuels effets indésirables
- Evaluation clinique à l'aide de questionnaires validés : identique à la visite d'inclusion V1

- Deuxième séance d'IRM anatomique (structurelle), ASL et fonctionnelle : identique à la visite d'inclusion V1
- Evaluation neuro-cognitive : identique à la visite d'inclusion V1
- Prélèvement sanguin (35 ml) dont 20ml destinés aux dosages des marqueurs d'inflammation, de neurogénèse, du dosage de l'antidépresseur et le métabolisme des monoamines et 15 ml pour la collection biologique

Visite d'évaluation « réponse conventionnelle » : à 28 jours (+/- 72 heures) de l'introduction du nouvel antidépresseur – V3

- Recueil des éventuels effets indésirables
- Évaluation clinique à l'aide de questionnaires validés : identique aux visites précédentes
- Prélèvement sanguin (35 ml) dont 20ml destinés aux dosages des marqueurs d'inflammation, de neurogénèse et le métabolisme des monoamines et 15 ml pour la collection biologique

Visite d'évaluation « rémission » : 6 mois (+/- 14 jours) après l'introduction du nouvel antidépresseur - V4

- Recueil des éventuels effets indésirables
- Evaluation clinique à l'aide de questionnaires validés : identique aux visites précédentes
- Troisième séance d'IRM anatomique (structurelle) et ASL : session d'IRM 3T afin d'acquérir des données FLAIR, haute résolution 3DT1, IRM de diffusion (DTI), Arterial Spin Labeling (ASL).
- Evaluation neuro-cognitive : identique à la visite d'inclusion V1 et à la visite d'évaluation « réponse précoce » V2, mais sans IRM fonctionnelle.
- Prélèvement sanguin (35 ml) dont 20ml destinés aux dosages des marqueurs d'inflammation, de neurogénèse et le métabolisme des monoamines et 15 ml pour la collection biologique

Visite de fin de la recherche : 1 an (+/- 14 jours) après l'introduction du nouvel antidépresseur – V5

- Recueil des éventuels effets indésirables
- Évaluation clinique à l'aide de questionnaires validés : identique aux visites précédentes

Concernant la population contrôle de volontaires sains (VS)

Visite de sélection (présentielle ou téléphonique) – V0

- Vérification des critères d'inclusion et l'absence des critères de non inclusion.

	<ul style="list-style-type: none"> - Information complète sur les objectifs, le déroulement et les modalités de participation à la recherche. <p>Visite d'inclusion et d'évaluation initiale – V1 (au minimum 24 heures après V0 et au maximum 14 jours après V0)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Remise au sujet de la note d'information de du formulaire de consentement pour lecture - Recueil du consentement signé - Recueil des données générales : données sociodémographiques, données cliniques, données thérapeutiques - Evaluation clinique (initiale) à l'aide de questionnaires validés : identique à la visite d'inclusion V1 des sujets déprimés. - Séance d'IRM anatomique (structurelle), ASL et fonctionnelle: identiques à la visite d'inclusion V1 des sujets déprimés. - Evaluation neuro-cognitive: identique à la visite d'inclusion V1 des sujets déprimés. - Prélèvement sanguin (35 ml) dont 20ml destinés aux dosages des marqueurs d'inflammation, de neurogénèse et le métabolisme des monoamines et 15 ml pour la collection biologique <p>Visite de suivi et de fin de la recherche (V2) : visite d'évaluation 7 jours (+/- 48 heures) après V1</p> <ul style="list-style-type: none"> - Recueil des éventuels effets indésirables - Évaluation clinique à l'aide de questionnaires validés : identique à la visite d'évaluation V2 des sujets déprimés. - Evaluation neuro-cognitive : identique à la visite d'évaluation V2 des sujets déprimés, excepté : aucune partie couplée à l'IRM fonctionnelle (pas de réalisation d'IRM à la visite d'évaluation V2 chez les sujets sains) <p>Les volontaires sains ne recevront aucun traitement dans le cadre de la recherche. Ils seront appariés (au niveau du groupe) en âge et sexe avec les patients.</p>
Population concernée	Patients majeurs souffrant d'un épisode dépressif caractérisé d'intensité modérée à sévère, non résistant, avec indication à l'introduction d'un nouvel antidépresseur
Critères de sélection	<p><u>Critères d'inclusion</u> :</p> <p>Concernant la population étudiée : sujets déprimés avec introduction d'un nouvel antidépresseur</p> <ul style="list-style-type: none"> - Homme ou femme âgé de plus de 18 ans - Hospitalisé ou consultant au sein d'un des centres recruteurs

- Souffrant d'un épisode dépressif caractérisé unipolaire selon les critères du DSM5, unique ou récurrent
- L'épisode dépressif majeur est d'intensité modérée à sévère (score MADRS > 24)
- L'épisode dépressif caractérisé nécessite l'introduction d'une nouvelle ligne de traitement antidépresseur
- Il s'agit du premier antidépresseur introduit pour l'épisode actuel, ou après qu'un wash-out de 5 demi-vies du précédent a été réalisé
- Patient ayant donné son consentement éclairé et écrit
- Bénéficiant d'un régime de sécurité sociale

Concernant la population contrôle : volontaires sains

- Homme ou femme âgé de plus de 18 ans
- Ayant donné son consentement éclairé et écrit
- Bénéficiant d'un régime de sécurité sociale

Critères de non inclusion :

Concernant la population étudiée : patients déprimés avec introduction d'un nouvel antidépresseur

- L'épisode dépressif majeur présente des caractéristiques de résistance : le patient présente une réponse insuffisante à au moins 2 lignes de traitement conduites complètement en dose et durée.
- Le patient a déjà été traité par l'un des deux traitements proposés à la randomisation au cours de l'épisode actuel, ou possède une contre-indication à l'un de ces traitements au moins : escitalopram ou vortioxétine.
- Comorbidité psychiatrique : trouble dépressif chronique (de durée supérieure à 1 an), trouble bipolaire, schizophrénie, trouble envahissant du développement, dépendance non sevrée à une substance mis à part le tabac, trouble de la personnalité sévère à risque de compromettre le suivi (sur appréciation de l'investigateur).
- Comorbidité neurologique : maladie de Parkinson, démence
- Soins sous contraintes
- Personnes vulnérables : majeurs protégés et personnes sous sauvegarde de justice
- Contre-indication à l'IRM
- Femme enceinte ou allaitante

Concernant la population contrôle : volontaires sains

- Comorbidité psychiatrique : trouble dépressif chronique (de durée supérieure à 1 an), trouble bipolaire, schizophrénie, trouble envahissant du développement, dépendance non sevrée à une

	<p>substance mis à part le tabac, trouble de la personnalité sévère à risque de compromettre le suivi (sur appréciation de l'investigateur).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Comorbidité neurologique : maladie de Parkinson, démence - Personnes vulnérables : majeurs protégés et personnes sous sauvegarde de justice - Contre-indication à l'IRM : principalement grossesse, claustrophobie et implants métalliques - Femme enceinte ou allaitante
Actes ou Produit faisant l'objet de la recherche	Prédiction de la réponse thérapeutique sur la base d'une évaluation neuro-computationnelle précoce de la motivation.
Autres actes ou procédures ajoutés par la recherche	<p><u>Concernant la population étudiée : sujets déprimés avec introduction d'un nouvel antidépresseur</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Randomisation de la stratégie antidépressive - 6 visites : visite de pré-inclusion (V0), visite d'inclusion (V1) et les 4 visites de suivi (V2 à V5) au cours desquelles les évaluations ci-après décrites dans le protocole et informations suivantes (examen clinique à l'aide de questionnaires standardisés, recueil des traitements en cours, recueil des événements indésirables non liés au traitement) seront faites ou recueillies. - 2 prélèvements sanguins (35 ml) dont 20ml destinés aux dosages des marqueurs d'inflammation, de neurogénèse, au dosage de l'antidépresseur et le métabolisme des monoamines et 15 ml pour la collection biologique à V2 et V3 - 3 sessions d'IRM : <ul style="list-style-type: none"> o Deux sessions d'IRM anatomique, ASL et fonctionnelle aux visites V1 et V2 o Et une IRM anatomique et ASL à la visite V4 - 2 évaluations neurocognitives : évaluations neurocognitives aux visites 2 et 3 <p><u>Concernant la population contrôle de volontaires sains</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 3 visites : visite de pré-inclusion (V0), visite d'inclusion (V1) et une visite de suivi et fin de la recherche (V2). - Evaluations cliniques à l'aide de questionnaires standardisés réalisées à V1 et V2 - 1 prélèvement sanguin (35 ml) dont 20ml destinés aux dosages des marqueurs d'inflammation, de neurogénèse et le métabolisme des monoamines et 15 ml pour la collection biologique à V1 - 1 session d'IRM : IRM anatomique, ASL et fonctionnelle à la visite V1
Bénéfices attendus pour les participants et pour la société	<p><u>Bénéfices collectifs attendus</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - En participant à cette recherche, les sujets contribuent à une meilleure connaissance des

	<p>mécanismes sous-tendant la réponse aux antidépresseurs, mais aussi une meilleure compréhension du fonctionnement de la motivation et de ses bases cérébrales.</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'intérêt clinique à terme est de pouvoir proposer un outil prédictif lisible aux cliniciens : l'analyse fournira, à la manière d'un test biologique comme une numération formule sanguine, des paramètres directement interprétables (sensibilité à la récompense, sensibilité à l'effort) qui permettront par ailleurs d'évaluer précocement l'efficacité d'une stratégie antidépressive. L'objectif est de pouvoir adapter plus rapidement le traitement médicamenteux chez un patient donné en fonction de ces informations et éviter le processus par « essais et erreurs » qui laisse le patient symptomatique jusqu'à ce que le clinicien introduise une molécule efficace, tout en testant chaque ligne pendant 4 semaines au minimum. - Par ailleurs, cette étude pourrait nous permettre de guider le clinicien dans ses choix thérapeutiques : l'analyse nous fournira des prédicteurs du choix d'une stratégie thérapeutique plutôt qu'une autre, en fonction des symptômes du patient. <p><u>Bénéfices individuels attendus</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Les patients bénéficieront de l'un des traitements de référence recommandé par les bonnes pratiques en cas de dépression modérée à sévère sans critères de résistance : c'est-à-dire, une monothérapie par un antidépresseur recommandé en première intention et ayant l'AMM dans cette indication - D'autre part, ils bénéficieront d'une évaluation clinique, cognitive et comportementale assurant un suivi plus poussé - Enfin, les patients réaliseront une évaluation par IRM cérébrale qui peut permettre d'identifier une comorbidité ou une cause organique. Cette évaluation est non systématique en cas de dépression non résistante.
Risques et contraintes minimales ajoutés par la recherche	<p>Les actes et procédures ajoutés par la recherche sont peu nombreux et avec de faibles risques. Les risques ajoutés sont liés aux IRM, aux évaluations cliniques et neurocognitives ainsi qu'aux prélèvements sanguins réalisés au cours des différentes visites. En dehors du temps passé pour ces examens, les seuls risques sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - En lien avec les IRM : les contre-indications qui n'auraient pas été signalées préalablement par le patient (stimulateur cardiaque non compatible avec l'IRM, valve cardiaque, corps étranger métallique) - En lien avec les prélèvements sanguins : le prélèvement peut provoquer un hématome sans gravité.

	<ul style="list-style-type: none"> - En lien avec les évaluations cliniques et les tests neurocognitifs : il n'y existe aucun risque spécifique ajouté.
Nombre de sujets	<p>136 sujets dont:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 100 patients déprimés randomisés en 2 groupes : <ul style="list-style-type: none"> - 50 patients traités par escitalopram - 50 patients traités par vortioxétine - 36 sujets sains qui seront recrutés dans les centres recruteurs parisiens et ne recevront aucun traitement dans le cadre de la recherche.
Nombre de centres	<p>Recherche multicentrique nationale : 5 centres possédant une expertise dans la dépression participeront aux inclusions :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe hospitalo-universitaire Paris Psychiatrie et Neurosciences (Paris, France ; PI : Dr. Fabien Vinckier) - Groupe hospitalo-universitaire Assistance Publique, hôpital Pitié Salpêtrière – Hôpitaux de Paris Sorbonne Université (Paris, France ; PI : Pr. Philippe Fossati) - Centre hospitalier Universitaire de Saint-Etienne (Saint-Etienne, France ; PI : Pr. Eric Fakra) - Centre hospitalier Universitaire de Lille (Lille, France ; PI : Pr. Renaud Jardri) - Groupe hospitalo-universitaire Grenoble Alpes (Grenoble, France ; PI : Pr. Mircea Polosan) : Service universitaire de Psychiatrie <p>Et 1 centre (hôpital Hôtel-Dieu) possédant également une expertise dans la dépression, adressera les patients de son site aux deux autres sites parisiens (GHU Paris et La Pitié) afin qu'ils soient inclus dans l'étude</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe hospitalo-universitaire Assistance Publique, hôpital Hôtel-Dieu – Hôpitaux de Paris centre – Université de Paris (Paris, France, PI : Pr. Cédric Lemogne)
Calendrier de la recherche	<ul style="list-style-type: none"> - Durée d'inclusion : 36 mois - Durée de participation : 12 à 14 mois maximum pour les patients et 22 jours pour les volontaires sains (VS) - Durée totale de la recherche : 50 mois maximum

<p>Analyse statistique</p>	<p>Les analyses seront menées en per-protocole. Toutes les analyses seront effectuées en utilisant un risque alpha conventionnel de 0,05, en corrigeant pour les comparaisons multiples lorsque cela est pertinent.</p> <p><u>Au niveau du sujet</u></p> <p>La batterie de tests neurocognitifs sera analysée grâce à des modèles computationnels. Les modèles computationnels sont des algorithmes mathématiques qui reproduisent ce que fait chaque participant au cours de la tâche. Fitter (inverser) le modèle signifie ajuster les paramètres libres des équations afin qu'ils correspondent le plus possible à la réponse comportementale du patient. Tous les modèles seront inversés en utilisant une approche bayésienne selon l'approximation de Laplace, via la toolbox Matlab de VBA. Cette toolbox permet non seulement d'inverser les modèles non linéaires, mais aussi d'estimer leur plausibilité, ce qui représente un compromis entre la précision (qualité de l'ajustement) et la complexité (degrés de liberté).</p> <p>Les séquences anatomiques (3DT1 et DTI), l'Arterial Spin Labelling (ASL) et l'IRM fonctionnelle seront analysés à l'aide des logiciels spécialisés SPM et FSL. En ce qui concerne l'IRMf, les séries individuelles prétraitées seront régressées pour chaque voxel par rapport au GLM, y compris les événements catégoriels modulés par des régresseurs paramétriques issus des modèles computationnels. Tous les régresseurs seront convolués avec la fonction de réponse hémodynamique canonique de SPM12. Pour corriger les artefacts de mouvement, les paramètres de réalignement spécifiques aux participants seront modélisés comme des covariables. Les coefficients de régression seront estimés au niveau individuel en utilisant l'estimation du maximum de vraisemblance restreint (restricted maximum-likelihood estimation). Les contrastes linéaires des coefficients de régression seront calculés au niveau du participant. Pour les deux séquences, des cartes du cerveau entier seront utilisées pour une analyse des effets aléatoires au niveau du groupe. Pour l'IRMf, nous utiliserons également une stratégie des régions d'intérêt (Region of Interest ou ROI).</p> <p><u>Au niveau du groupe</u></p> <p>Les analyses des effets aléatoires (ANOVA et tests T pour 2 échantillons indépendants) seront utilisées pour comparer les statistiques pertinentes (par exemple, les paramètres libres extraits dans les analyses des modèles computationnels) entre les bras, avec correction pour les comparaisons multiples. De même, l'ANOVA, les tests T pour échantillons appariés ou les modèles mixtes seront utilisés lorsque les mêmes participants seront comparés à des moments différents.</p>
----------------------------	---

	<p>La régression logistique sera utilisée pour prédire les résultats cliniques binaires (par exemple, réponse clinique ou non) tandis que le modèle linéaire généralisé (GLM) sera utilisé pour prédire les résultats continus (par exemple, changement du score MADRS).</p> <p>En ce qui concerne l'analyse du cerveau entier par imagerie, les cartes statistiques paramétriques seront corrigées pour les comparaisons multiples par « family-wise error-rate » au niveau des groupes.</p>
Source de financement	<p>Nous avons obtenu plusieurs financements pour ce projet</p> <ul style="list-style-type: none"> - Soutien exceptionnel de la Fondation Bettencourt Schueller - Financement de type Investigator Initiated Trial (IIT) par les laboratoires Lundbeck (environ 50% du budget total) - ANR jeune chercheuse jeune chercheur 2020 - Nous pourrons par ailleurs nous appuyer sur les financements annuels des équipes de recherches impliquées dans le projet. <p>Le financement IIT correspond à 50% du budget. Conformément au principe de l'IIT, le partenaire industriel n'a pas de rôle dans le dessin expérimental ni dans la stratégie d'analyse.</p>

2 JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE DE LA RECHERCHE

2.1 ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES AU REGARD DE LA RECHERCHE

2.1.1 Sur la pathologie

La dépression fait partie des maladies les plus dévastatrices en termes de souffrance humaine, de handicap et de coût pour la société et ce, toutes spécialités médicales confondues¹. On estime que près d'un français sur cinq a souffert ou souffrira d'une dépression au cours de sa vie. D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la dépression est la première cause d'invalidité dans le monde. Outre la morbidité et le coût socio-économique, le principal risque de cette pathologie est la mortalité liée au suicide : il est la deuxième cause de décès chez les 15-29 ans et on estime que 6 à 20% des personnes ayant vécu une dépression décèdent par suicide². La dépression est donc un enjeu majeur pour les patients, leur famille et la société en général.

En cas de dépression caractérisée d'intensité modérée à sévère, la prescription d'un antidépresseur est recommandée³. Les antidépresseurs agissent sur la neurotransmission des monoamines (sérotonine, noradrénaline ou dopamine) de façon plus ou moins sélective⁴. En première intention, un certain nombre d'antidépresseurs peuvent être choisis, et aucun n'a formellement prouvé son supériorité par rapport aux autres. Il est recommandé de choisir en début de traitement un traitement parmi les classes les mieux tolérées, les moins toxiques en cas de surdosage, et les plus simples à prescrire, à dose efficace^{5,6}. Ainsi, la plupart des recommandations internationales proposent en première intention de prescrire en cas d'épisode dépressif modéré à sévère un ISRS (inhibiteur de la recapture de la sérotonine), un IRSN (inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline) ou un antidépresseur de la classe des « autres antidépresseurs »⁷. Au sein de ces trois classes de produits, aucun antidépresseur n'est plus recommandé que les autres.

2.1.2 Sur les stratégies/procédures de référence

Ainsi, il n'existe à ce jour aucun biomarqueur permettant d'orienter la prescription thérapeutique au plus tôt dans la prise en charge : c'est-à-dire de prédire la réponse thérapeutique à un traitement en particulier chez un patient donné. En l'absence d'outil de prédiction, les cliniciens sont condamnés à une stratégie par « essais et erreurs », en essayant successivement des molécules parmi celles qui sont recommandées en première intention, ce qui implique qu'un traitement efficace n'est parfois mis en place qu'après plusieurs mois d'échecs thérapeutiques, entraînant une perte de chance pour le patient. En effet, pour chaque ligne thérapeutique introduite, les prescripteurs s'appuient à l'heure actuelle sur les évaluations cliniques réalisées après un minimum de 4 à 6 semaines de traitement. Pour chaque échec à une ligne thérapeutique, c'est autant de temps de retard à une prise en charge efficace de la dépression, augmentant le risque de rémission incomplète et de symptômes résiduels. C'est pourquoi l'un des objectifs majeurs dans la prise en charge de la dépression est la mise en place de tests prédictifs, permettant de détecter précocement si le patient répondra à la molécule ou non. En effet, il serait extrêmement utile pour les cliniciens de disposer d'un marqueur de réponse précoce (à une semaine) plutôt que d'attendre la réponse classique (à 4 semaines).

Il existe des arguments laissant penser que l'évaluation précoce des processus cognitifs et émotionnels pourrait être un prédicteur efficace de la réponse thérapeutique à un mois. Une étude récente a mis en évidence l'intérêt de l'évaluation précoce des biais émotionnels afin de prédire la réponse thérapeutique à traitement par citalopram⁸. Nous pensons que la dimension motivationnelle pourrait être un marqueur plus spécifique dans la dépression. En effet, notre équipe a mis en place un ensemble de tests permettant d'explorer différentes dimensions motivationnelles à la fois dans des populations de sujets sains ou présentant des pathologies neuro-psychiatriques, avec des résultats prometteurs dans le champ de la dépression^{9,10}.

Nous avons mis en évidence une atteinte robuste de la sensibilité à l'effort, qui est augmentée chez les sujets présentant une dépression, et se corrige progressivement avec les symptômes cliniques : en effet, nous avons montré des différences systématiques entre des sujets déprimés et des sujets sains contrôles et prouvé que certaines différences disparaissaient avec l'amélioration thymique (marqueur état) tandis que d'autres persistaient malgré la rémission (marqueur trait)^{11,12}. Cette augmentation de la sensibilité à l'effort a été répliquée de nombreuses fois dans différentes tâches et pour différents types d'efforts à produire. Après rémission clinique sous antidépresseur (ISRS), et en particulier d'amélioration du score d'apathie, on retrouve une restauration du compromis effort/récompense. Une des explications pourrait être que la sérotonine réduit le coût de l'effort. C'est pourquoi notre objectif principal est d'évaluer si l'évaluation précoce de la dimension motivationnelle chez des sujets déprimés après introduction d'un nouvel antidépresseur de première intention pourrait être un prédicteur de la réponse thérapeutique à un mois.

Par ailleurs, au-delà de la sensibilité à l'effort, la sensibilité à la récompense paraît être diminuée chez certains patients atteints de dépression : on observe chez les patients souffrant de dépression une hypersensibilité aux stimuli négatifs et une hyposensibilité aux stimuli positifs, avec un ressenti du plaisir diminué (anhédonie) et une réponse diminuée du striatum ventral à la récompense. Les antidépresseurs sont connus pour soulager l'hypersensibilité aux événements négatifs mais leur rôle dans pour restaurer la sensibilité à la récompense reste méconnu. Toutefois, les liens entre transmission dopaminergique et motivation sont bien établis, en particulier son rôle dans le traitement des récompenses¹³⁻¹⁵. Ces données nous permettent de penser que le type de troubles de la motivation chez un patient déprimé peut permettre d'orienter la stratégie thérapeutique, en particulier via le spectre de monoamines à cibler, sous tendant les symptômes¹⁶. Ainsi, les molécules que nous administrerons dans cette étude sont des molécules de première intention mais ont des mécanismes d'action partiellement différents : l'escitalopram est un sérotoninergique pur (ISRS)¹⁷, tandis que la vortioxétine possède un mécanisme d'action multimodal et cible la noradrénaline et la dopamine en plus de la sérotonine¹⁸. L'un de nos objectifs secondaires sera de prédire la réponse thérapeutique lors de l'utilisation d'une stratégie thérapeutique par rapport à une autre en fonction des troubles motivationnels initiaux, en particulier la présence ou l'absence de diminution de la sensibilité à la récompense.

D'autre part, les cliniciens sont fréquemment confrontés à la rechute de leurs patients après plusieurs mois de rémission ou à une réponse seulement partielle. Nous pensons que les troubles de la motivation pourraient être un bon candidat pour identifier les patients à risque de rechute ou de rémission partielle. En effet, la motivation est l'un des meilleurs prédicteurs d'une basse qualité de vie ou d'un faible fonctionnement psychosocial^{19,20}. Par ailleurs, une étude récente a mis en évidence que des anomalies dans le compromis effort-récompense pourraient être un prédicteur de rechute de la dépression²¹. Par conséquent, l'un de nos objectifs secondaires sera de prédire la réponse thérapeutique au long cours en fonction des troubles motivationnels présents initialement, ou sur la base de l'évaluation précoce à J7.

Enfin, l'utilisation de l'imagerie cérébrale nous permettra d'identifier les corrélats cérébraux des troubles de la motivation, avant mise sous traitement, et lors de l'évaluation précoce à une semaine de mise sous traitement. Chez le sujet sain, l'utilisation de nos tests en IRM fonctionnelle a permis de caractériser les bases cérébrales sous-tendant l'encodage des différentes dimensions de la motivation²²⁻²⁷. Nous avons mis en évidence que la motivation faisait intervenir deux grands systèmes cérébraux opposants (appétitifs et aversifs) : (1) un ensemble de régions appelé collectivement système cérébral des valeurs incluant notamment le cortex frontal ventro-médian et le striatum ventral, particulièrement impliquées dans le traitement des récompenses et (2) des régions comme l'insula antérieure ou le cortex préfrontal dorso-médian, plus spécifiquement impliquées dans l'encodage des pertes ou de l'effort. Un travail récent de notre équipe a d'ailleurs pu montrer, chez le sujet sain, que des fluctuations minimales de l'humeur étaient elles-mêmes sous-tendues par le niveau d'activité de ces régions²⁸.

Nous pensons, à la suite de nombreux auteurs²⁹⁻³⁵ que les outils computationnels, qui permettent de disséquer la cognition des patients et d'inclure des données à la fois issues du comportement mais également de l'imagerie cérébrale pourraient être la meilleure approche pour prédire la réponse thérapeutique lors de l'utilisation d'une stratégie thérapeutique donnée. En effet, des biomarqueurs biologiques pourraient être trop éloignés de l'état actuel du patient (par exemple l'approche génétique). A l'inverse, des marqueurs plus proches de la clinique pourraient dépendre trop des propriétés idiosyncrasiques d'un patient donné telles que son milieu socioculturel (par exemple les symptômes cliniques). Notre étude permet d'englober à la fois la réponse à court terme et le suivi à long terme, ce qui nous permet d'étudier les déterminants neurocomputationnels de la guérison et de la rémission fonctionnelle. Cette conception nous permettra de mener plusieurs analyses et constituera un premier pas vers une médecine personnalisée « neuro-cognitive » en psychiatrie.

2.2 Hypothèses de la recherche

2.2.1 Définir précisément l'hypothèse, physiopathologique ou autre, qui justifie la mise en place de la recherche

L'hypothèse principale de cette étude est que, chez des sujets souffrant de dépression, il est possible de prédire la réponse thérapeutique aux antidépresseurs sur la base d'une évaluation computationnelle précoce (J7) de la motivation et en particulier, de la sensibilité à l'effort. En particulier, nous pensons que la baisse de la sensibilité à l'effort, à une semaine de l'introduction d'un nouvel antidépresseur chez des sujets déprimés, pourrait être un prédicteur de la réponse thérapeutique à un mois.

La première hypothèse secondaire est qu'il est possible d'identifier des prédicteurs de la réponse à une stratégie thérapeutique plutôt qu'à une autre

Notre prédiction est que nous serons en mesure d'identifier deux groupes de patients :

- Des patients avec une augmentation sélective de la sensibilité à l'effort mais avec une sensibilité préservée à la récompense, qui répondront aussi bien aux deux médicaments,
- Des patients avec un déficit combiné qui ne répondront qu'à la vortioxétine.

La deuxième hypothèse secondaire est qu'il est possible d'identifier des prédicteurs de la rémission fonctionnelle à long terme et de la rechute. Nous pensons que l'évaluation initiale de la motivation ou l'évaluation précoce à J7 seront de bons prédicteurs au long cours. Par ailleurs, nous pensons que des altérations subtiles du phénotype computationnel de la motivation (qui ne pourraient pas être détectées par des questionnaires conventionnels) à 6 mois de l'initiation du traitement, prédiront le risque de rechute dans les 6 mois suivants, ou inversement les chances de rémission.

Enfin, au niveau de l'imagerie cérébrale, nous prédisons qu'une sensibilité accrue à la récompense devrait être médiée par une réactivité striatale accrue aux stimuli appétitifs, tandis qu'une sensibilité réduite à l'effort devrait être médiée par une réactivité réduite à l'effort dans le cortex préfrontal dorsomédial.

2.3 Description de la population à étudier et justification de son choix

Notre objectif est de prédire la réponse thérapeutique à une stratégie antidépressive de première intention dans la dépression, sur la base d'une évaluation précoce de la motivation. C'est pourquoi nous recruterons 100 patients qui présentent un épisode dépressif caractérisé modéré à sévère :

- Les recommandations internationales placent la monothérapie en première intention comme traitement de référence en choisissant parmi un ISRS (inhibiteur de la recapture de la sérotonine), un IRSN (inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline) ou un antidépresseur de la classe des « autres antidépresseurs »⁷. Ainsi, la participation à ce protocole garantit l'absence de perte de chance pour les patients, qui bénéficieront des soins de référence en cas de dépression modérée à sévère.
- Nous excluons les patients présentant une dépression résistante qui nécessiteraient d'emblée un traitement plus complexe (association médicamenteuse, utilisation d'une classe de type IMAO – inhibiteurs de la monoamine-oxydase – ou antidépresseurs tricycliques, voire sismothérapie), pour qui ce protocole serait une perte de chance.
- Nous excluons également les patients présentant un épisode dépressif dans le cadre d'un trouble bipolaire car la prescription d'un antidépresseur n'est pas le traitement de référence pour cette population³⁶.
- Le traitement antidépresseur (traitement de fond) sera administré en monothérapie après randomisation entre deux stratégies : traitement par escitalopram ou vortioxétine. Il s'agira du premier antidépresseur introduit pour l'épisode actuel, ou il viendra succéder à l'échec d'une ligne précédente après évaluation médicale. Dans ce second cas, le nouvel antidépresseur sera introduit après un wash-out de 5 demi-vies du précédent antidépresseur conformément aux recommandations internationales³⁷.

Nous incluons également 36 sujets sains qui effectueront les trois premières visites (suivi d'une semaine) ce qui assure l'acceptabilité du suivi (relativement court dans le temps pour une population de témoins sains). Ces volontaires sains ne recevront aucun traitement dans le cadre de l'étude.

2.4 Description des actes pratiqués ou produits utilisés conformément à leur utilisation courante

2.4.1 Concernant la population de sujets présentant un épisode dépressif caractérisé

Durant toute la recherche, les patients bénéficieront des soins habituels prescrits par les équipes médicales hospitalières ou ambulatoires.

2.4.1.1 Traitement antidépresseur

Le traitement antidépresseur (traitement de fond) sera administré en monothérapie après randomisation entre deux stratégies thérapeutiques : traitement par escitalopram ou vortioxétine. Le traitement sera non modifié pendant une durée de 4 semaines, soit le temps recommandé dans les bonnes pratiques pour évaluer l'efficacité d'une nouvelle ligne médicamenteuse en monothérapie⁷. L'adaptation de la posologie ainsi que les co-prescriptions resteront à la discrétion du psychiatre traitant pendant les 4 premières semaines de traitement afin de maximiser l'acceptabilité par les psychiatres référents et d'assurer l'absence de perte de chance pour les patients. Après 4 semaines de traitement, le traitement pourra être adapté par le psychiatre traitant exactement comme si le patient n'avait pas été inclus dans l'essai. Ainsi, en l'absence de réponse suffisante, le traitement par l'une des deux molécules randomisées pourra être arrêté et substitué par un autre, ceci renforçant l'absence de perte de chance des patients participant à notre recherche.

La stratégie thérapeutique antidépressive sera randomisée parmi deux molécules : escitalopram et vortioxétine. La randomisation entre deux stratégies thérapeutiques permettra de limiter les biais de

prescription des cliniciens entre toutes les molécules disponibles en première intention dans l'épisode dépressif caractérisé, d'homogénéiser les traitements reçus et d'obtenir un échantillon suffisamment important pour pouvoir généraliser les résultats. Le recours à l'attribution aléatoire de l'intervention est principalement motivé par la volonté d'éviter d'avoir des différences entre les deux groupes. Mais, comme détaillé dans les objectifs de l'étude, il n'est pas prévu de comparer les deux traitements.

Nous avons sélectionné deux stratégies thérapeutiques parmi les molécules de première intention. Ces deux stratégies ont récemment été placées au premier rang par une méta analyse de grande ampleur en termes d'efficacité, de tolérance et d'acceptation du traitement par les patients³⁸. Elles présentent donc une excellente balance bénéfique/risque. Par ailleurs, elles agissent via un mécanisme d'action différent, ce qui nous permettra d'explorer différents modes d'action des antidépresseurs et de généraliser nos résultats à l'ensemble des molécules de première intention.

L'objet de notre recherche est de prédire la réponse thérapeutique sur la base d'une évaluation neuro-computationnelle précoce de la motivation. Notre objectif principal porte sur l'ensemble des patients quelle que soit l'intervention choisie, l'étude est en ouvert et nous ne comparerons pas les molécules entre elles. C'est pourquoi les molécules seront prescrites en traitement habituel et non fournies par l'étude.

2.4.1.2 Traitements (médicamenteux, non médicamenteux, chirurgicaux) autorisés et interdits, y compris les médicaments de secours

Les bonnes pratiques conseillent de favoriser une monothérapie en première intention pour traiter un épisode dépressif non résistant⁷. C'est pourquoi, l'association du traitement de fond alloué dans l'étude à un autre psychotrope à visée antidépressive ne sera pas autorisée pendant les 4 premières semaines de traitement.

En revanche, il n'existera pas de limitation concernant les autres médicaments pris par le patient garantissant l'absence de perte de chance pour celui-ci en participant à notre recherche :

- Tous les médicaments non psychotropes nécessaires et/ou habituellement pris par le patient sont autorisés au cours de l'étude.
- Les traitements psychotropes symptomatiques (anxiolytiques ou hypnotiques) sont autorisés au cours de l'étude. La prise en charge symptomatique est garantie au cours de l'étude, ne permettant aucune perte de chance pour les patients y participant.

2.4.2 Concernant la population contrôle de volontaires sains

Les volontaires sains ne bénéficieront d'aucun soin ni d'aucune thérapeutique lors de cette recherche.

2.5 Description des actes et des procédures ajoutées par la recherche

2.5.1 Concernant la population de sujets présentant un épisode dépressif caractérisé

En comparaison à des soins courants, les patients bénéficieront de :

- Évaluation clinique complète utilisant des questionnaires validés avant introduction du traitement antidépresseur à V1, après une semaine de traitement à V2, après 28 jours de traitement à V3, à 6 mois à V4 et à 1 an du début du traitement à V5.
- Prélèvement sanguin avant introduction du traitement antidépresseur à V1, à une semaine à V2, à 28 jours à V3 et à 6 mois du début du traitement à V4.

- Une batterie de tests évaluant différentes fonctions cognitives et comportementales avant introduction du traitement antidépresseur à V1, à une semaine à V2 et à 6 mois du début du traitement à V4.
- IRM cérébrale anatomique, ASL et/ou fonctionnelle avant introduction du traitement antidépresseur à V1, à une semaine à V2 et à 6 mois du début du traitement à V4.

2.5.2 Concernant la population contrôle de volontaires sains

Les volontaires sains bénéficieront de :

- Évaluation clinique complète utilisant des questionnaires validés lors de l'évaluation initiale à V1, puis à une semaine à V2.
- Prélèvement sanguin lors de l'évaluation initiale à V1.
- Une batterie de tests évaluant différentes fonctions cognitives et comportementales lors de l'évaluation initiale à V1 et à une semaine à V2.
- IRM cérébrale anatomique, ASL et fonctionnelle lors de l'évaluation initiale à V1.

2.6 Résumé des bénéfices et des risques prévisibles et connus pour les personnes se prêtant à la recherche

2.6.1 Bénéfices collectifs attendus

En participant à cette recherche, les sujets contribuent à une meilleure connaissance des mécanismes sous-tendant la réponse aux antidépresseurs, mais aussi une meilleure compréhension du fonctionnement de la motivation et de ses bases cérébrales.

L'intérêt clinique à terme est de pouvoir proposer un outil prédictif lisible aux cliniciens : l'analyse fournira, à la manière d'un test biologique comme une numération formule sanguine, des paramètres directement interprétables (sensibilité à la récompense, sensibilité à l'effort) qui permettront par ailleurs d'évaluer précocement l'efficacité d'une stratégie antidépressive. L'objectif est de pouvoir adapter plus rapidement le traitement médicamenteux chez un patient donné en fonction de ces informations et éviter le processus par « essais et erreurs » qui laisse le patient symptomatique jusqu'à ce que le clinicien introduise une molécule efficace, tout en testant chaque ligne pendant 4 semaines au minimum.

Par ailleurs, cette étude pourrait nous permettre de guider le clinicien dans ses choix thérapeutiques : l'analyse nous fournira des prédicteurs du choix d'une stratégie thérapeutique plutôt qu'une autre, en fonction des symptômes du patient.

2.6.2 Bénéfices individuels attendus

Le protocole ne modifie pas les soins reçus par les participants : au sein de ce protocole, les patients bénéficieront de l'un des traitements de référence recommandé par les bonnes pratiques en cas de dépression modérée à sévère sans critères de résistance : c'est-à-dire, une monothérapie par un antidépresseur recommandée en première intention et ayant l'AMM dans cette indication⁷.

D'autre part, ils bénéficieront d'une évaluation clinique, cognitive et comportementale assurant un suivi plus poussé

Enfin, les patients réaliseront une évaluation par IRM cérébrale qui peut permettre d'identifier une comorbidité ou une cause organique. Cette évaluation est non systématique en cas de dépression non résistante.

2.6.3 Risques prévisibles liés à la pathologie étudiée et aux traitements médicamenteux

Les risques prévisibles et connus sont ceux de la dépression (aggravation, symptômes délirants, idées suicidaires, tentative de suicide et décès) et des traitements médicamenteux prescrits par les médecins des patients (surdosage, inefficacité, allergie, effets indésirables connus).

Le protocole prévoit la randomisation en deux stratégies thérapeutiques : utilisation d'un antidépresseur de type inhibiteur de la recapture de la sérotonine (escitalopram) ou de type « autre » (vortioxétine). A l'heure actuelle, il n'existe pas d'argument pour prédire quel traitement serait plus efficace que l'autre et les deux stratégies traitement sont au premier plan dans une méta analyse de grande ampleur en termes d'efficacité, de tolérance et d'acceptation du traitement par les patients³⁸. Il s'agit donc d'une randomisation entre deux stratégies thérapeutiques validées, sans perte de chance chez les patients.

2.6.3.1 Risques prévisibles liés à la prescription d'escitalopram

Comme tous les médicaments, l'escitalopram peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde¹⁷. Ces effets indésirables s'estompent habituellement après quelques semaines de traitement.

Effets indésirables très fréquent (peut concerner plus d'1 patient sur 10)	Effets indésirables peu fréquents (peut concerner jusqu'à 1 patient sur 100)	Effets indésirables rares (peut concerner jusqu'à 1 patient sur 1000)	Effets indésirables de fréquence indéterminée
<ul style="list-style-type: none"> • Nausées • Céphalées • Nez bouché ou écoulement nasal (sinusite). • Perte ou augmentation de l'appétit. • Anxiété, agitation, rêves anormaux, difficultés à s'endormir, somnolence, sensations vertigineuses, bâillements, tremblements, picotements de la peau. 	<ul style="list-style-type: none"> • Saignements anormaux, incluant saignements gastro-intestinaux et saignements menstruels excessifs ou irréguliers. • Eruption urticarienne, éruption cutanée, démangeaisons • Grincement de dents, agitation, nervosité, attaques de panique, confusion. • Troubles du sommeil, troubles du goût, malaise (syncope). 	<ul style="list-style-type: none"> • Allergie (gonflement de la peau, sous la langue, des lèvres ou du visage), • Syndrome sérotoninergique (forte fièvre, agitation, confusion, tremblements, contractions soudaines des muscles) • Agressivité, dépersonnalisation, hallucinations. • Ralentissement du rythme cardiaque. 	<ul style="list-style-type: none"> • Difficultés à uriner. • Convulsions • Hépatite médicamenteuse • Trouble du rythme cardiaque • Aggravation des idées suicidaires en début de traitement • Hyponatrémie • Hypotension orthostatique • Perturbation des tests hépatiques (augmentation des concentrations sanguines des

<ul style="list-style-type: none"> • Diarrhée, constipation, vomissements, bouche sèche. • Transpiration excessive. • Douleurs musculaires et articulaires (arthralgies et myalgies). • Troubles sexuels • Fatigue, fièvre. • Prise de poids. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pupille agrandie (mydriase), troubles visuels, bourdonnements d'oreilles (acouphènes). • Perte de cheveux. • Perte de poids. • Accélération du rythme cardiaque. • Gonflement des bras ou des jambes. 		<p>enzymes hépatiques).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mouvements anormaux • Erections douloureuses (priapisme). • Ecchymoses • Gonflement soudain de la peau ou des muqueuses (angioedèmes). • Augmentation du taux d'excrétion urinaire (sécrétion inappropriée d'ADH). • Ecoulement de lait chez l'homme et la femme en dehors de l'allaitement. • Manie. • Allongement de l'intervalle QT, observé à l'ECG • Un risque accru de fractures osseuses a été observé chez les patients prenant ce type de médicaments.
---	---	--	---

2.6.3.2 Risques prévisibles liés à la prescription de vortioxétine

Comme tous les médicaments, la vortioxétine peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde³⁹. Ces effets indésirables s'estompent habituellement après quelques semaines de traitement.

Effets indésirables très fréquent (peut concerner plus d'1 patient sur 10)	Effets indésirables peu fréquents (peut concerner jusqu'à 1 patient sur 100)	Effets indésirables rares (peut concerner jusqu'à 1 patient sur 1000)	Effets indésirables de fréquence indéterminée
<ul style="list-style-type: none"> • Nausées 	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrhée, • Constipation, • Vomissements • État vertigineux • Démangeaisons sur tout le corps 	<ul style="list-style-type: none"> • Bouffées de chaleur • Sueurs nocturnes 	<ul style="list-style-type: none"> • Hyponatrémie • Syndrome sérotoninergique • Réactions allergiques

	<ul style="list-style-type: none"> • Rêves anormaux 		<ul style="list-style-type: none"> • Urticaire, éruption cutanée • Saignement excessif ou inexplicable (incluant bleus, saignement de nez, saignements gastro-intestinal et vaginal) • Un risque accru de fractures osseuses a été observé chez les patients prenant ce type de médicaments.
--	--	--	---

2.6.4 Risques prévisibles ajoutés par la recherche

En dehors de l'allocation aléatoire dans un groupe de traitement, les actes et procédures ajoutés par la recherche sont peu nombreux et avec de faibles risques. Les risques ajoutés sont liés aux IRM et aux prélèvements sanguins réalisés au cours des différentes visites.

2.6.4.1 Risques prévisibles liés aux IRM

En dehors du temps passé pour la réalisation de l'examen, les risques liés aux IRM sont faibles⁴⁰ :

- Le champ magnétique est sans danger
- Nous ne prévoyons pas d'injection de produit de contraste.
- Les seuls risques sont liés à des contre-indications qui n'auraient pas été signalées préalablement par le patient (stimulateur cardiaque non compatible avec l'IRM, valve cardiaque, corps étranger métallique)

2.6.4.2 Risques prévisibles liés aux prélèvements sanguins

En dehors du temps passé pour la réalisation des prélèvements sanguins, le prélèvement peut provoquer un hématome sans gravité.

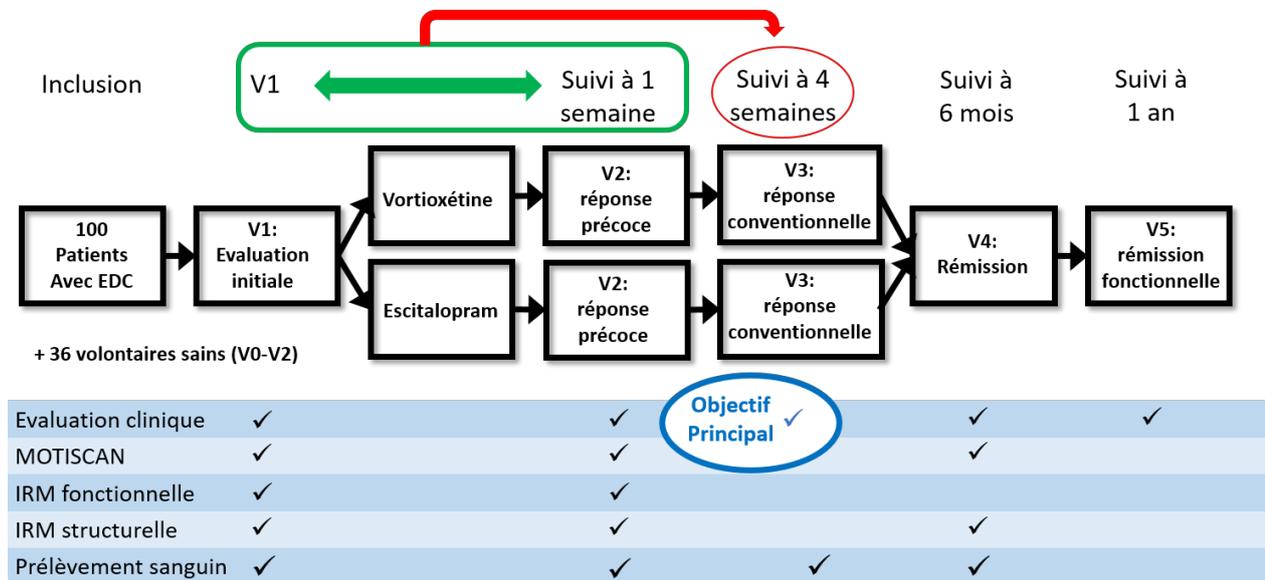
2.6.4.3 Risques prévisibles liés aux évaluations cliniques et aux tests neurocognitifs

En dehors du temps passé pour la réalisation des échelles et des batteries de tests neurocognitifs, il n'y existe aucun risque spécifique ajouté.

3 OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

3.1 Objectif principal de la recherche

Prédire la réponse thérapeutique à 28 jours de l'introduction d'un nouvel antidépresseur (V3) sur la base d'une évaluation computationnelle précoce de la motivation. Cette analyse utilisera comme prédicteur le changement de phénotype motivationnel (issus de l'analyse computationnelle du comportement sur les tâches de motivation) entre l'état initial (V1) et à une semaine (V2).



3.2 Objectifs secondaires de la recherche

Les objectifs secondaires ont trois principaux buts :

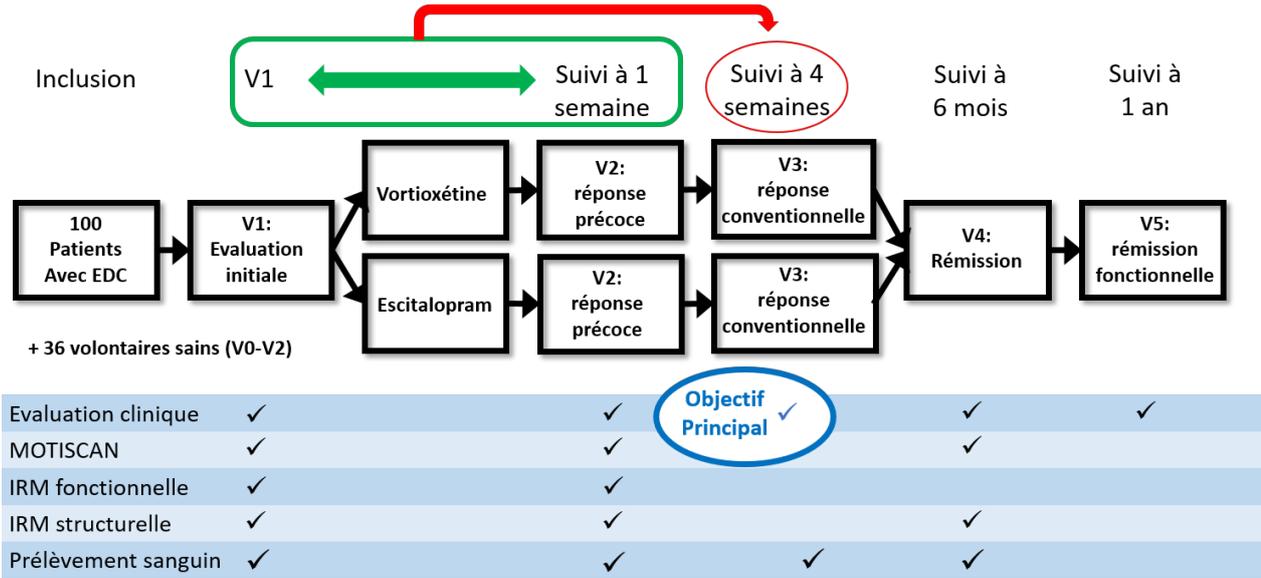
- Les objectifs secondaires translationnels qui visent à prédire la réponse clinique à court ou à long terme sur la base de l'évaluation neuro-computationnelle de la motivation.
- Ceux qui visent à décrire le déficit motivationnel dans la dépression via une approche neuro computationnelle.
- Les objectifs secondaires, qui sont un peu plus éloignés de nos hypothèses principales concernant les troubles de la motivation et visent à profiter du suivi à long terme proposé pour acquérir des données plus exploratoires.

3.2.1 Objectifs secondaires translationnels qui visent à prédire la réponse clinique à court ou à long terme sur la base de l'évaluation neuro-computationnelle de la motivation.

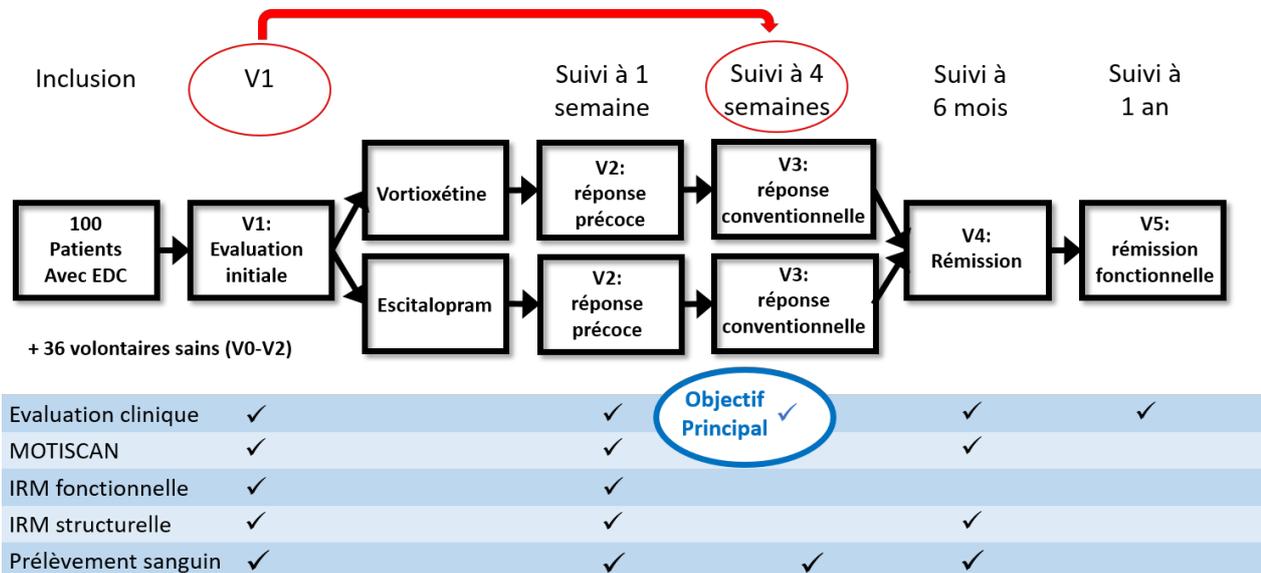
Il s'agira d'identifier :

- 3.2.1.1 Les prédicteurs neuro-computationnels précoces de la réponse thérapeutique à 28 jours de l'introduction d'un nouvel antidépresseur (V3) sur la base d'une évaluation neuro-computationnelle précoce de la motivation. Cette analyse est similaire à l'objectif

principal si ce n'est qu'elle inclura les données d'IRM fonctionnelle, évaluant donc la plus-value de cet examen par rapport au comportement seul.



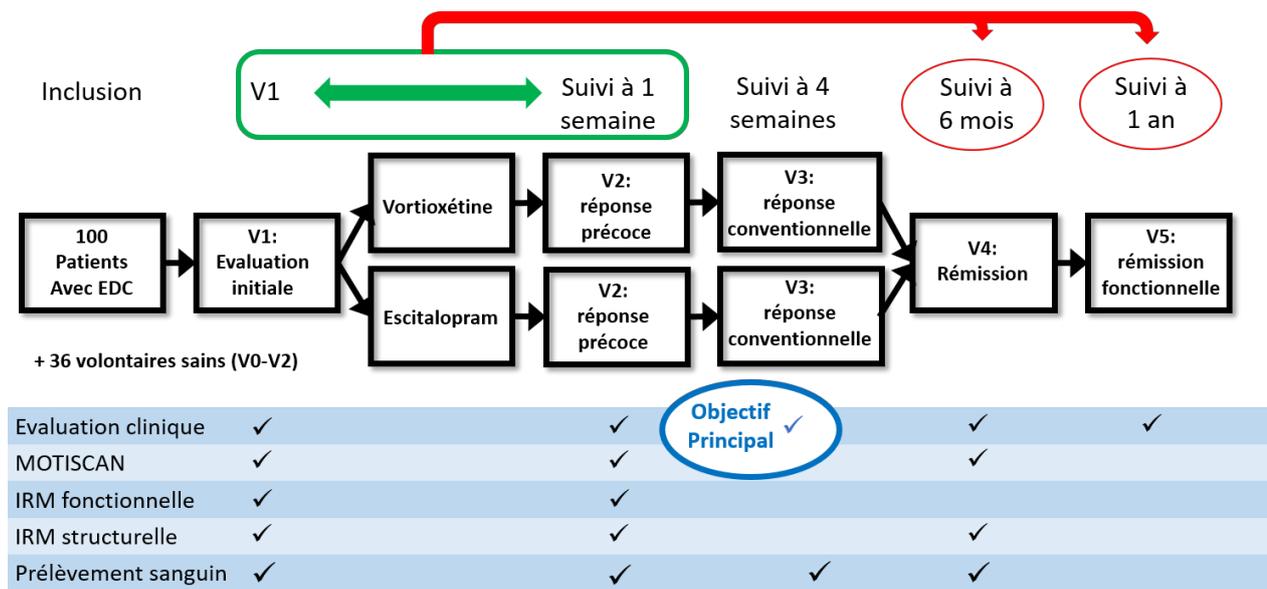
3.2.1.2 Les prédictors neuro-computationnels de la réponse thérapeutique à deux antidépresseurs différents (V3) sur la base de l'évaluation neuro-computationnelle initiale de la motivation (V1). Il s'agit ici de prédire la réponse thérapeutique différemment en fonction de la stratégie thérapeutique choisie (escitalopram ou vortioxétine) sans pour autant comparer les deux entre elles.



3.2.1.3 Les prédictors neuro-computationnels de la rémission/rémission fonctionnelle à long terme (V4, V5) sur la base de l'évaluation neuro-computationnelle précoce de la motivation (changement entre l'état initial (V1) et à une semaine (V2)).

Cette analyse regroupera les patients des deux bras, pour prédire le risque de rechute au long cours, sur la base du changement de phénotype motivationnel entre l'état initial (V1) et à une semaine (V2).

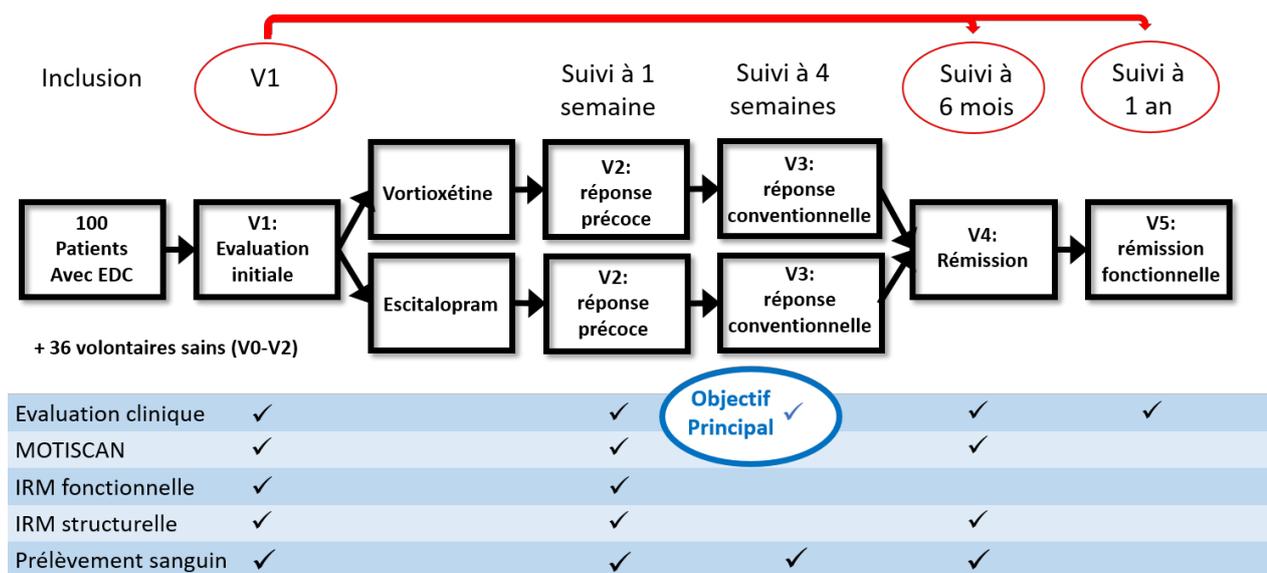
L'analyse des données de la V4 permettra d'évaluer les prédicteurs neuro-computationnels de rémission, évaluée à 6 mois. L'analyse des données de la V5 permettra d'évaluer les prédicteurs de rémission fonctionnelle, évaluée à 1 an.



3.2.1.4 Les prédicteurs neuro-computationnels de la rémission/rémission fonctionnelle à long terme (V4 et V5) sur la base de l'évaluation neuro-computationnelle initiale de la motivation (V1).

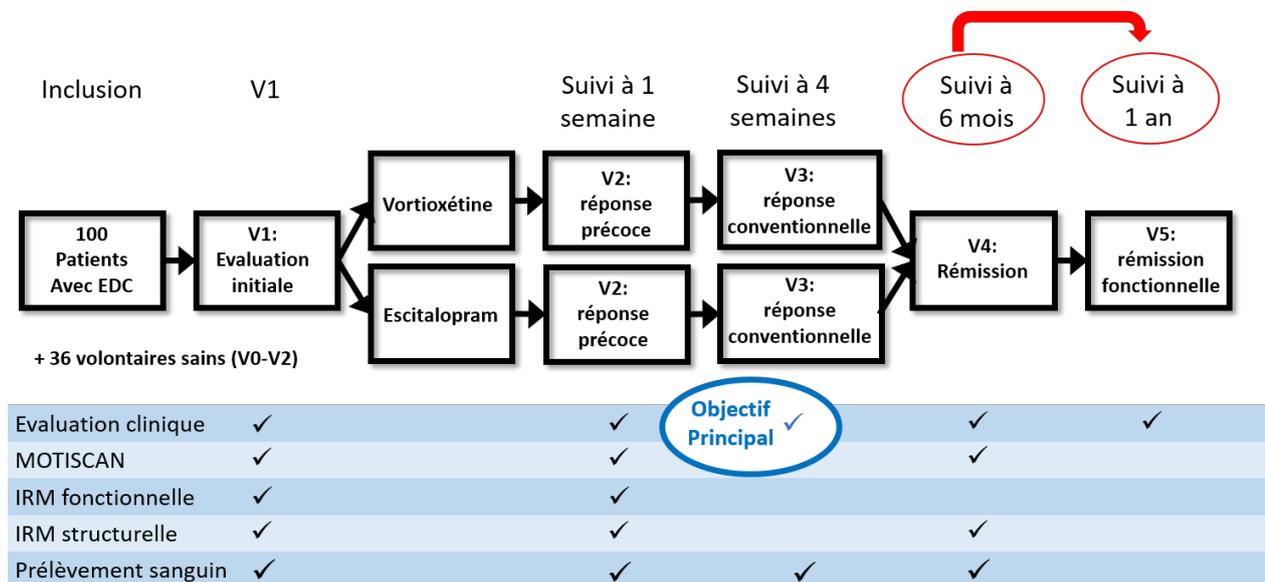
Cette analyse regroupera les patients des deux bras, pour prédire le risque de rechute au long cours sur la base de l'évaluation neuro-computationnelle initiale de la motivation (V1).

L'analyse des données de la V4 permettra d'évaluer les prédicteurs neuro-computationnels de rémission, évaluée à 6 mois. L'analyse des données de la V5 permettra d'évaluer les prédicteurs de rémission fonctionnelle, évaluée à 1 an.



3.2.1.5 Les prédicteurs computationnels de la rechute (entre la V4 et la V5) sur la base de l'évaluation computationnelle de la motivation à la V4.

Cette analyse utilisera le phénotype computationnel motivationnel des patients à 6 mois (V4) (en regroupant les patients des deux bras) pour prédire le risque de rechute dans les 6 mois suivants. Nous suggérons que des altérations subtiles du phénotype neuro-computationnel (qui ne pourraient pas être détectées par des questionnaires conventionnels), prédiront le risque de rechute dans les 6 mois suivants, ou inversement les chances de rémission.



3.2.2 Objectifs secondaires qui visent à décrire le déficit motivationnel dans la dépression via une approche neuro computationnelle.

Il s'agit ici simplement de comparer le profil motivationnel des patients (sur le plan comportemental mais aussi niveau cérébral, en IRM fonctionnelle) aux différentes visites à celui de volontaires sains (non traités) appariés en âge et sexe aux patients.

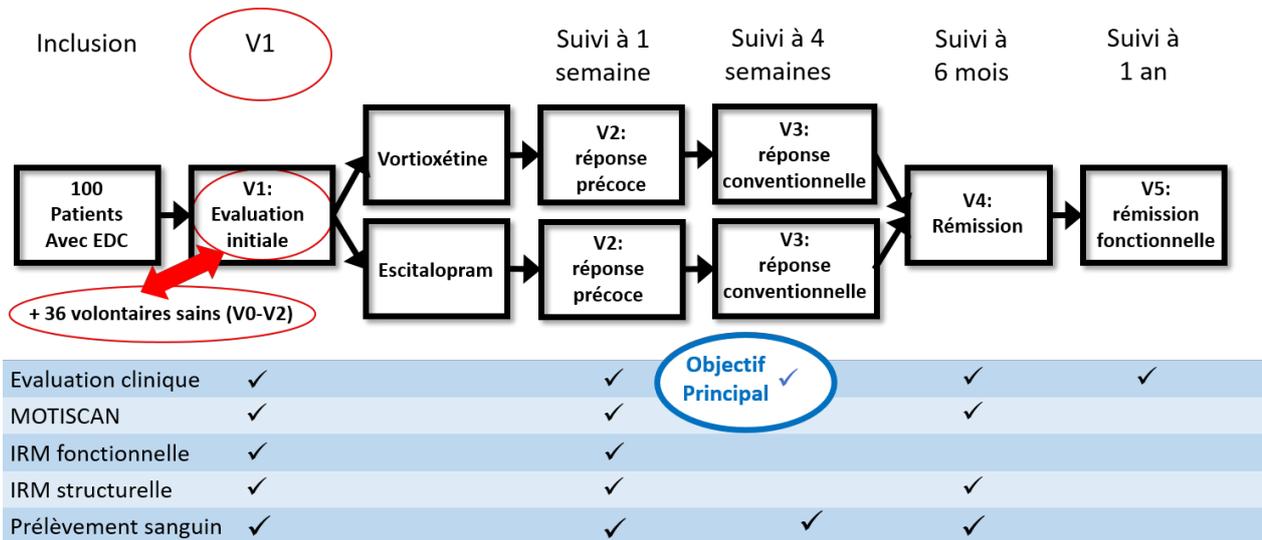
Il est à noter que pour des raisons de coût, les volontaires sains réaliseront deux sessions de comportement (V1 et V2) mais une seule session d'imagerie V1. Pour l'essentiel des analyses, la V1 des volontaires sains sera donc prise comme point de référence.

Pour chacun des objectifs secondaires suivants, nous effectuerons une analyse intermédiaire portant sur les 36 premiers patients recrutés dans l'étude (dès que les données de la visite idoine seront collectées), comparés aux 36 volontaires sains, ainsi qu'une analyse finale une fois l'ensemble des données collectées.

3.2.2.1 Description des corrélats neuronaux des troubles de la motivation en comparant, en IRM fonctionnelle, les patients atteints de dépression (à la V1) aux volontaires sains.

Contrairement à toutes les études publiées précédemment, notre design nous permettra de comparer les paramètres libres capturant les composantes clés de la motivation (sensibilité à la récompense, à l'effort, à la perte, au risque et au délai), mais également leurs corrélats neuronaux, entre une population de patients déprimés et une population de volontaires sains appariés. Il s'agira donc ici de comparer les données de la V1 entre les deux groupes.

D'après nos études précédentes, nous prédisons que la sensibilité à l'effort sera augmentée et que la sensibilité à la récompense sera modifiée (diminuée ou éteinte) au moins dans un sous-échantillon de patients déprimés. En ce qui concerne l'IRMf, nous prédisons que la sensibilité accrue à l'effort se traduira par une réactivité accrue à l'effort dans le cortex préfrontal dorsomédial, tandis que la sensibilité modifiée à la récompense devrait se refléter dans une hypo-réactivité à la récompense dans le striatum ventral.



3.2.2.2 Description de l'évolution de la motivation à une semaine de traitement grâce à une évaluation neuro-computationnelle précoce de la motivation : changement entre l'état initial (V1) et à une semaine de traitement (V2).

Notre design nous permettra d'observer l'évolution des paramètres libres capturant les composantes clés de la motivation (sensibilité à la récompense, à l'effort, à la perte, au risque et au délai), mais également de leurs corrélats neuronaux, entre l'état initial (V1) et à une semaine de traitement (V2, en regroupant les données issues des deux médicaments). Les données des patients à la V2 seront comparées à celles de ces mêmes patients à la V1, et à celles des volontaires sains à la V1.

L'obtention de deux points de données de comportement (pas d'IRM fonctionnelle à la V2) à une semaine d'intervalle chez les volontaires sains permettra de s'assurer que les différences observées dans le comportement des patients entre la V1 et la V2 vont au-delà d'un simple effet test-retest.

3.2.2.3 Description de l'évolution de la motivation à 6 mois de traitement grâce à une évaluation computationnelle de la motivation : changement entre l'état initial (V1) et à 6 mois de traitement (V4).

Notre design nous permettra d'observer l'évolution des paramètres libres capturant les composantes clés de la motivation (sensibilité à la récompense, à l'effort, à la perte, au risque et au délai), entre l'état initial (V1) et à 6 mois de traitement (V4, en regroupant les données issues des deux médicaments). Les données des patients à la V4 seront comparées à celles de ces mêmes patients à la V1, et à celles des volontaires sains à la V1.

L'état clinique des patients à la V4 (en rémission ou non) sera pris en compte dans l'analyse.

3.2.3 Autres objectifs secondaires

3.2.3.1 Etudier les corrélats cérébraux de l'administration d'un antidépresseur en imagerie cérébrale structurale (anatomique) et en arterial spin labelling (ASL) à court (V2) et long terme (V4).

Concernant l'imagerie structurale, nous utiliserons des analyses de type voxel based morphometry (VBM⁴⁴) et tractographie diffusion tensor imaging (DTI). En ASL, nous extrairons une mesure quantitative du flux sanguin cérébral régional (ou rCBF : regional Cerebral Blood Flow).

L'Arterial Spin Labeling (ASL) est une séquence IRM non invasive permettant une mesure quantitative du flux sanguin cérébral régional (ou rCBF : regional Cerebral Blood Flow). Cette technique a été utilisée à de nombreuses reprises afin d'étudier les corrélats neuronaux de la dépression mais également de la réponse aux antidépresseurs⁵⁰⁻⁵³.

Les cartes cérébrales des patients aux différentes visites (V1, V2 et V4) seront comparées à celles des volontaires sains à la V1 (en prenant en compte différentes variables cliniques comme la stratégie antidépressive ou la rémission clinique).

L'évolution des cartes cérébrales à court terme (entre la V1 et la V2, principalement pour le rCBF) et à long terme (entre la V1 et la V4) sera étudiée, en prenant en compte différentes variables clinique comme la stratégie antidépressive ou la rémission clinique.

3.2.3.2 Etudier les corrélats biologiques de l'administration d'un antidépresseur à court (V2, V3) et long terme (V4).

Concernant les analyses biologiques, nous réaliserons le dosage de marqueurs d'inflammation (CRP⁴⁵), de neurogénèse (BDNF) et du métabolisme des monoamines (folates, voie de la kynurénine^{47,48}). Nous nous intéressons particulièrement aux marqueurs de l'inflammation car celle-ci a été liée de façon répétée à la motivation⁴⁹.

Les dosages effectués chez les patients aux différentes visites (V1, V2 et V3 et V4) seront comparés à ceux des volontaires sains à la V1 (en prenant en compte différentes variables cliniques comme la stratégie antidépressive ou la rémission clinique).

L'évolution des dosages à court terme (entre la V1, la V2 et la V3) et à long terme (entre la V1 et la V4) sera étudiée, en prenant en compte différentes variables clinique comme la stratégie antidépressive ou la rémission clinique.

3.2.3.3 Construire une collection biologique pour recherches ultérieures dans la même thématique.

L'objectif ici est de construire une collection biologique pour recherches ultérieures dans la même thématique. Nous envisageons notamment des analyses d'épigénomique et de transcriptomique, mais pas d'analyse génétique.

4 CONCEPTION DE LA RECHERCHE

4.1 Critère d'évaluation principal

Le critère d'évaluation principal sera constitué par les coefficients de régression correspondant à la prédiction de la réponse thérapeutique à 28 jours (variable dépendante: pourcentage d'amélioration du score MADRS entre la V1 et la V3) à partir d'une évaluation computationnelle précoce de la motivation (régresseurs: différence entre le phénotype motivationnel à la V1, avant introduction d'un nouvel anti déprimeur, et à la V2, à une semaine de traitement).

Le phénotype computationnel motivationnel est composé de 5 paramètres capturant les composantes clés de la motivation (sensibilité à la récompense, à l'effort, à la perte, au risque et au délai). On utilisera un modèle linéaire généralisé (GLM) afin de prédire le pourcentage d'amélioration clinique (changement du score MADRS) à partir de la modification des 5 paramètres clés entre l'état initial V1 et une semaine à V2. Par ailleurs, la modification du phénotype computationnel motivationnel entre l'état initial V1 et une semaine à V2 sera également entrée dans une régression logistique visant à prédire la réponse clinique à 28 jours à V3 (réponse clinique ou non). L'analyse portera sur l'ensemble des patients sans prendre en compte l'intervention allouée.

Nous faisons l'hypothèse que l'augmentation de la sensibilité à la récompense et la diminution de la sensibilité à l'effort (entre l'état initial à V1 et une semaine à V2) soient des prédicteurs indépendants de l'amélioration clinique à 28 jours à V3.

4.2 Critères d'évaluation secondaires

4.2.1 Objectifs secondaires translationnels qui visent à prédire la réponse clinique à court ou à long terme sur la base de l'évaluation neuro-computationnelle de la motivation.

4.2.1.1 Identifier les prédicteurs neuro-computationnels précoces de la réponse thérapeutique à 28 jours de l'introduction d'un nouvel antidépresseur (V3) sur la base d'une évaluation neuro-computationnelle précoce de la motivation.

Le critère d'évaluation sera constitué par les coefficients de régression correspondant à la prédiction de la réponse thérapeutique à 28 jours (variable dépendante: pourcentage d'amélioration du score MADRS entre la V1 et la V3) à partir d'une évaluation neuro-computationnelle précoce de la motivation (régresseurs: similaire à l'analyse principale + différence de réactivité striatale aux

stimuli appétitifs et différence de réactivité du cortex préfrontal dorso-médial à l'effort entre la V1 et la V2).

Il s'agira d'un modèle similaire au critère de jugement principal, mais incluant la modification des variables d'imagerie (réactivité striatale aux stimuli appétitifs et réactivité du cortex préfrontal dorso-médial à l'effort) entre l'état initial à V1 (avant introduction d'un nouvel anti-dépresseur) et une semaine de traitement (V2). Nous testerons directement ces hypothèses par une approche ROI (Region Of Interest) mais nous effectuerons également des analyses du cerveau entier pour tester leur spécificité. L'analyse portera sur l'ensemble des patients sans prendre en compte l'intervention allouée.

Ces analyses seront également effectuées en utilisant des mesures binaires (réponse clinique ou non) à 28 jours à V3 à l'aide d'une seconde régression logistique.

4.2.1.2 Identifier les prédicteurs neuro-computationnels de la réponse thérapeutique à deux antidépresseurs différents (V3) sur la base de l'évaluation neuro-computationnelle initiale de la motivation (V1). Il s'agit ici de prédire la réponse thérapeutique différemment en fonction de la stratégie thérapeutique choisie (escitalopram ou vortioxétine) sans pour autant comparer les deux entre elles

Le critère d'évaluation sera constitué par les coefficients de régression correspondant à la prédiction de la réponse thérapeutique à 28 jours (variable dépendante: pourcentage d'amélioration du score MADRS entre la V1 et la V3) à partir de l'évaluation neuro-computationnelle initiale de la motivation (régresseurs: phénotype motivationnel, réactivité striatale aux stimuli appétitifs et réactivité du cortex préfrontal dorso-médial à l'effort) au sein de chaque bras.

Le phénotype neuro-computationnel motivationnel de chaque patient sera extrait à la V1 et entré dans un GLM visant à la réponse thérapeutique. Cette analyse sera effectuée au sein de chaque bras.

Nous réaliserons également ces analyses en utilisant des mesures binaires (réponse clinique ou non) à 28 jours à V3 à l'aide d'une régression logistique.

Nous faisons l'hypothèse qu'une altération de la sensibilité à la récompense est un prédicteur de mauvaise réponse clinique dans le groupe escitalopram mais pas dans le groupe vortioxétine. Pour cette analyse, il est crucial que les groupes soient comparables, même si nous ne comparons pas les traitements entre eux.

4.2.1.3 Identifier les prédicteurs neuro-computationnels de la rémission/rémission fonctionnelle à long terme (V4, V5) sur la base de l'évaluation neuro-computationnelle précoce de la motivation (changement entre l'état initial (V1) et à une semaine (V2)).

Le critère d'évaluation sera constitué par les coefficients de régression correspondant à la prédiction de la rémission / rémission fonctionnelle (variable dépendante : variable binaire indiquant si le patient est ou non en rémission respectivement à la V4 et à la V5, sur la base de la MADRS) à partir d'une évaluation neuro-computationnelle précoce de la motivation (régresseurs similaires à 1.1).

Le phénotype neuro-computationnel motivationnel de chaque patient atteignant la rémission sera extrait à la V1 et à la V2 et la différence entre les deux visites sera entrée dans un GLM visant à la rémission. L'analyse portera sur l'ensemble des patients sans prendre en compte l'intervention allouée.

Pour une compréhension plus complète des résultats, les mêmes analyses seront également effectuées en utilisant des variables continues.

4.2.1.4 Les prédicteurs neuro-computationnels de la rémission/rémission fonctionnelle à long terme (V4 et V5) sur la base de l'évaluation neuro-computationnelle initiale de la motivation (V1).

Le critère d'évaluation sera constitué par les coefficients de régression correspondant à la prédiction de la rémission / rémission fonctionnelle (variable dépendante : variable binaire indiquant si le patient est ou non en rémission respectivement à la V4 et à la V5, sur la base de la MADRS) à partir d'une évaluation neuro-computationnelle initiale de la motivation (régresseurs similaires à 1.2 avec analyse sur l'ensemble des patients et non au sein de chaque bras). L'analyse portera sur l'ensemble des patients et non au sein de chaque groupe.

Le phénotype neuro-computationnel motivationnel de chaque patient atteignant la rémission sera extrait à la V1 et entré dans un GLM visant prédire la rémission. L'analyse portera sur l'ensemble des patients sans prendre en compte l'intervention allouée.

Pour une compréhension plus complète des résultats, les mêmes analyses seront également menées en utilisant des mesures continues.

4.2.1.5 Les prédicteurs computationnels de la rechute (entre la V4 et la V5) sur la base de l'évaluation computationnelle de la motivation à la V4.

Le critère d'évaluation sera constitué par les coefficients de régression correspondant à la prédiction du risque de rechute (variable dépendante : variable binaire indiquant si le patient a rechuté ou non entre la V4 et la V5, sur la base de la MADRS) à partir d'une évaluation computationnelle de la motivation (régresseurs: phénotype motivationnel à la V4). L'analyse sera restreinte aux patients en rémission à la V4.

Le phénotype computationnel motivationnel de chaque patient atteignant la rémission sera extrait à la V4 et entré dans un GLM visant à prédire la rechute/récurrence dans les 6 mois à venir (rémission fonctionnelle ou non à la V5), en regroupant les patients des deux bras. Nous nous attendons à ce qu'une faible sensibilité à la récompense et une forte sensibilité à l'effort soient des prédicteurs indépendants de la rechute entre 6 mois (V4) et 1 an (V5) chez les patients en rémission à 6 mois (V4).

Pour une compréhension plus complète des résultats, les mêmes analyses seront également menées en utilisant des mesures continues.

4.2.2 Objectifs secondaires qui visent à décrire le déficit motivationnel dans la dépression via une approche neuro computationnelle.

Il s'agit ici simplement de comparer le profil motivationnel des patients (sur le plan comportemental mais aussi niveau cérébral, en IRM fonctionnelle) aux différentes visites à celui de volontaires sains (non traités) appariés en âge et sexe aux patients.

Pour cela, le phénotype motivationnel (issu de l'analyse computationnelle des tâches de motivation) et les cartes statistiques paramétriques obtenues à partir des données d'imagerie par IRM

fonctionnelle seront extraits pour chaque participant (patient déprimé ou volontaire sain) et chaque visite.

Il est à noter que pour des raisons de coût, les volontaires sains réaliseront deux sessions de comportement (V1 et V2) mais une seule session d'imagerie V1. Pour l'essentiel des analyses, la V1 des volontaires sains sera donc prise comme point de référence, en comparant les données obtenues à chaque visite pour les patients à celles des volontaires sains à l'aide de tests T.

Pour chacun des objectifs secondaires suivants, nous effectuerons une analyse intermédiaire portant sur les 36 premiers patients recrutés dans l'étude (dès que les données des visites correspondantes seront collectées), comparés aux 36 volontaires sains, ainsi qu'une analyse finale une fois l'ensemble des données collectées. Toutes ces analyses seront effectuées en regroupant les deux bras (escitalopram et vortioxétine).

4.2.2.1 Description des corrélats neuronaux des troubles de la motivation en comparant, en IRM fonctionnelle, les patients atteints de dépression (à la V1) aux volontaires sains.

Il s'agit ici simplement de comparer le profil motivationnel des patients (sur le plan comportemental mais aussi niveau cérébral, en IRM fonctionnelle) avant mise sous traitement à celui de volontaires sains (non traités) appariés en âge et sexe aux patients.

La comparaison directe entre les groupes à l'état initial (V1) nous permettra de reproduire nos résultats précédents, montrant une sensibilité augmentée à l'effort dans la dépression et - au moins dans un sous-échantillon de patients - une sensibilité altérée à la récompense (diminuée ou émoussée) par rapport à la population de sujets contrôles.

Nous étudierons également les corrélats neuronaux de ces déficits. D'après notre hypothèse, nous nous attendons à ce que la réduction initiale de la sensibilité à la récompense soit médiée par une réactivité striatale réduite aux stimuli appétitifs, tandis que la sensibilité accrue à l'effort devrait être médiée par une réactivité accrue à l'effort dans le cortex préfrontal dorsomédial. Nous testerons directement ces prédictions par une approche ROI mais nous effectuerons également des analyses du cerveau entier.

4.2.2.2 Description de l'évolution de la motivation à une semaine de traitement grâce à une évaluation neuro-computationnelle précoce de la motivation : changement entre l'état initial (V1) et à une semaine de traitement (V2).

Il s'agit ici de décrire le profil motivationnel des patients (sur le plan comportemental mais aussi niveau cérébral, en IRM fonctionnelle) à une semaine de traitement (V2) en le comparant :

- Au profil de ces mêmes patients avant mise sous traitement (à la V1)
- Au profil des volontaires sains à la V1.

Nous nous attendons à observer une amélioration partielle des déficits observés à la V1, c'est-à-dire que le profil neuro-computationnel des patients à la V2 sera entre celui des volontaires sains à la V1 et celui de ces mêmes patients à la V1.

Par ailleurs, l'obtention de deux points de données de comportement à une semaine d'intervalle chez les volontaires sains permettra de s'assurer que les différences observées dans le comportement des patients entre la V1 et la V2 vont au-delà d'un simple effet test-retest. Nous calculerons pour cela la différence entre la V1 et la V2 pour chaque participant, avec une comparaison au niveau du groupe entre les patients et les volontaires sains. Nous nous attendons à ce que les différences entre les deux visites soient plus importantes pour les patients que pour les témoins.

4.2.2.3 Description de l'évolution de la motivation à 6 mois de traitement grâce à une évaluation computationnelle de la motivation : changement entre l'état initial (V1) et à 6 mois de traitement (V4).

Il s'agit ici de décrire le profil motivationnel des patients (sur le plan comportemental) à 6 mois de traitement (V2) en le comparant :

- Au profil de ces mêmes patients avant mise sous traitement (à la V1)
- Au profil des volontaires sains à la V1.

Cette analyse prendra en compte l'état thymique des patients (en rémission ou non, quel que soit l'antidépresseur prescrit). Nous nous attendons à une absence de différence entre le profil des patients en rémissions et celui des volontaires sains. En revanche, le profil des patients n'étant pas en rémission devrait retrouver les mêmes anomalies que celui des patients à la V1, c'est-à-dire une augmentation de la sensibilité à l'effort et une diminution de la sensibilité à la récompense.

4.2.3. Autres objectifs secondaires

- 4.2.3.1. Etudier les corrélats cérébraux de l'administration d'un antidépresseur en imagerie cérébrale structurale (anatomique) et en arterial spin labelling (ASL) à court (V2) et long terme (V4).

Concernant l'imagerie structurale, nous utiliserons des analyses de type voxel based morphometry (VBM) et tractographie diffusion tensor imaging (DTI). En ASL, nous extrairons une mesure quantitative du flux sanguin cérébral régional (ou rCBF : regional Cerebral Blood Flow).

La VBM est une analyse permettant de mesurer le volume de différentes régions cérébrales. Il a par exemple été montré que de plus petits volumes hippocampiques sont un prédicteur de taux de réponse/rémission aux antidépresseurs plus faibles chez les patients déprimés⁴³. La DTI est une technique permettant d'établir des cartes des grands faisceaux de substance blanche. L'Arterial Spin Labeling (ASL) est une séquence IRM non invasive permettant une mesure quantitative du flux sanguin cérébral régional (ou rCBF : regional Cerebral Blood Flow). Cette technique a été utilisée à de nombreuses reprises afin d'étudier les corrélats neuronaux de la dépression mais également de la réponse aux antidépresseurs⁵⁰⁻⁵³. Pour toutes ces techniques, nous utiliserons des analyses du cerveau entier (corrigées pour les comparaisons multiples par « family-wise error-rate ») avec des analyses en région d'intérêt sur l'hippocampe pour la VBM, le système cérébral des valeurs, l'insula antérieure et le dmPFC pour l'ASL.

Les cartes cérébrales des patients aux différentes visites (V1, V2 et V4) seront comparées à celles des volontaires sains à la V1 (en prenant en compte différentes variables cliniques comme la stratégie antidépressive ou la rémission clinique).

L'évolution des cartes cérébrales à court terme (entre la V1 et la V2, principalement pour le rCBF) et à long terme (entre la V1 et la V4) sera étudiée, en prenant en compte différentes variables clinique comme la stratégie antidépressive ou la rémission clinique.

4.2.3.2. Etudier les corrélats biologiques de l'administration d'un antidépresseur à court (V2, V3) et long terme (V4)

Concernant les analyses biologiques, nous réaliserons le dosage de marqueurs d'inflammation (CRPus), de neurogénèse (BDNF) et du métabolisme des monoamines (folates, voie de la kynurénine).

Les dosages des patients aux différentes visites (V1, V2 et V3 et V4) seront comparés à ceux des volontaires sains à la V1 (en prenant en compte différentes variables cliniques comme la stratégie antidépressive ou la rémission clinique).

L'évolution des dosages à court terme (entre la V1, la V2 et la V3) et à long terme (entre la V1 et la V4) sera étudiée, en prenant en compte différentes variables cliniques comme la stratégie antidépressive ou la rémission clinique.

Nous nous intéressons particulièrement aux marqueurs de l'inflammation car celle-ci a été liée de façon répétée à la motivation⁴⁹.

4.2.3.3. Construire une collection biologique

L'objectif ici est de construire une collection biologique pour recherches ultérieures dans la même thématique. Nous envisageons notamment des analyses d'épigénomique et de transcriptomiques, mais pas d'analyse génétique.

Les tubes seront préparés dans chaque centre, conservés localement et transférés régulièrement au CRB (Centre de Ressources Biologiques) du GHU Paris Psychiatrie & Neurosciences.

5. DESCRIPTION DE LA MÉTHODOLOGIE DE LA RECHERCHE

5 1PLAN EXPÉRIMENTAL

Il s'agit d'une étude prospective, longitudinale, randomisée et contrôlée, en ouvert

Nous incluons 100 patients qui présentent un épisode dépressif caractérisé non résistant et nécessitent l'administration d'un nouvel antidépresseur. Nous effectuerons une allocation allocatoire de l'intervention, c'est-à-dire de la stratégie thérapeutique antidépressive (traitement de fond) bras : utilisation d'escitalopram ou vortioxétine. Le but n'est pas de comparer les deux interventions mais d'avoir des sous-groupes homogènes.

Le traitement correspond au traitement de référence dans la pathologie étudiée et sera administré selon un design ouvert en monothérapie et non modifié pendant une durée de 4 semaines, soit le temps recommandé dans les bonnes pratiques pour évaluer l'efficacité d'une nouvelle ligne médicamenteuse. L'adaptation de la posologie ainsi que les co-prescriptions resteront à la discrétion du psychiatre traitant pendant les 4 premières semaines de traitement afin de maximiser l'acceptabilité par les psychiatres référents et d'assurer l'absence de perte de chance pour les patients.

Après 4 semaines, le traitement pourra être adapté par le psychiatre traitant exactement comme si le patient n'avait pas été inclus dans l'essai. Ainsi, en l'absence de réponse suffisante, le traitement par l'une des deux molécules randomisées pourra être arrêté et substitué par un autre, ceci renforçant l'absence de perte de chance des patients participant à notre recherche.

Nous incluons également 36 sujets sains qui effectueront les trois premières visites (suivi d'une semaine) ce qui assure l'acceptabilité du suivi (relativement court dans le temps pour une population de témoins sains). Ces volontaires sains ne recevront aucun médicament dans le cadre de l'étude.

5.2. Nombre de centres participants

Il s'agit d'une étude multicentrique nationale : 5 centres possédant une expertise dans la dépression participeront aux inclusions :

- Groupe hospitalo-universitaire Paris Psychiatrie et Neurosciences (Paris, France ; PI : Dr. Fabien Vinckier)
- Groupe hospitalo-universitaire Assistance Publique, hôpital Pitié Salpêtrière – Hôpitaux de Paris Sorbonne Université (Paris, France ; PI : Pr. Philippe Fossati)
- Centre hospitalier Universitaire de Saint-Etienne (Saint-Etienne, France ; PI : Pr. Eric Fakra)
- Centre hospitalier Universitaire de Lille (Lille, France ; PI : Pr. Renaud Jardri)
- Groupe hospitalo-universitaire de Grenoble Alpes (Grenoble, France ; PI : Pr. Mircea Polosan)

Le centre du Professeur LEMOGNE Groupe hospitalo-universitaire Assistance Publique, hôpital Hôtel-Dieu – Hôpitaux de Paris centre – Université de Paris, possédant également une expertise dans la dépression adressera ses patients aux investigateurs des centres Parisiens (GHU Paris et La Pitié) afin qu'ils soient inclus dans l'essai.

5.3. Description des mesures prises pour réduire et éviter les biais

5.3.1 Identification des sujets

Dans le cadre de cette recherche, les sujets seront identifiés de la façon suivante :

n° centre (3 positions numériques) – n° ordre de sélection de la personne dans le centre (4 – positions numériques) - initiale nom - initiale prénom

Cette référence est unique et sera conservée pour toute la durée de la recherche.

5.3.2 Randomisation

Le but de l'allocation aléatoire de l'intervention: ici les stratégies thérapeutiques (escitalopram ou vortioxétine) est de s'assurer que les deux bras seront comparables en termes de facteurs connus ou inconnus⁵⁴. Il ne s'agira à aucun moment de comparer les deux groupes mais de s'assurer qu'ils

soient homogènes, pour pouvoir identifier des prédicteurs de la réponse thérapeutique spécifiques à chaque intervention.

Les participants seront randomisés après la visite d'inclusion et après avoir signé le consentement, avec un ratio de 1:1. La randomisation sera effectuée sur internet (RedCap), après vérification des critères d'inclusion et de non-inclusion, et stratifiée en fonction du centre avec des blocs de tailles variables.

Le formulaire d'inclusion doit inclure les initiales du patient, la date d'inclusion, la date de signature du consentement, le numéro d'inclusion dans l'étude, ainsi que l'identification du médecin qui a inclus le patient.

6. DÉROULEMENT DE LA RECHERCHE

Avant tout examen ou acte lié à la recherche, l'investigateur recueille le consentement libre, éclairé et écrit de la personne qui se prête à la recherche ou de son représentant légal le cas échéant.

Personnes dont le consentement est sollicité	Qui informe et recueille le consentement de la personne	A quel moment la personne est informée	A quel moment le consentement de la personne est recueilli
La personne qui se prête à la recherche	<ul style="list-style-type: none">- L'investigateur- Son représentant	A la visite de sélection	A la visite d'inclusion après un délai de réflexion de 24 heures minimum

6.1 Calendrier de la recherche

6.1.1 Concernant la population étudiée : sujets déprimés avec introduction d'un nouvel antidépresseur

- Durée de la période d'inclusion : 36 mois
- Durée de participation de chaque patient entre la visite de sélection (V0) et la visite de fin de recherche (V5) : 12 à 14 mois maximum ;
- Durée totale de la recherche : 50 mois

6.1.1.1 Visite de pré-inclusion (présentielle ou téléphonique) – V0

L'investigateur ou son représentant vérifie la présence des critères d'inclusion et l'absence des critères de non inclusion.

Une information complète sur les objectifs, le déroulement et les modalités de participation à la recherche sera présentée aux sujets

6.1.1.2 Visite d'inclusion et d'évaluation initiale : avant randomisation et introduction d'un nouvel antidépresseur – V1 (au minimum 24 heures après V0 et au maximum dans les 14 jours après V0)

L'investigateur ou son représentant réalise la visite V1 en consultation ou en hospitalisation :

- L'investigateur remet au sujet une feuille de consentement accompagnée d'une lettre d'informations claires et loyales sur le projet.
- Recueil du consentement signé pour le protocole
- Recueil des données générales
- Evaluation clinique 1 (initiale) à l'aide de questionnaires validés
- Planification de la séance d'IRM 1 structurale (anatomique), ASL et fonctionnelle, de l'évaluation neuro-cognitive 1 et du prélèvement sanguin 1

6.1.1.2.1 Recueil des données générales

- Données sociodémographiques : âge, sexe, niveau d'études, statut marital, statut professionnel
- Données cliniques : données de l'examen clinique psychiatrique et somatique dans le dossier, date de début et caractéristiques de l'épisode actuel, antécédents psychiatriques et médico-chirurgicaux, comorbidités
- Données thérapeutiques : traitements en cours et leur posologie, historique des traitements reçus

6.1.1.2.2 Evaluation clinique 1 (initiale) à l'aide de questionnaires validés

- Evaluation de la sévérité de la dépression par les échelles de sévérité de la dépression
 - o Montgomery-Asberg Depression Rating Scale⁵⁵ (MADRS)
 - o Clinical Global Impression⁵⁶ (CGI S/R)
 - o Auto questionnaire Quick Inventory Of Depressive Symptomatology⁵⁷ (QIDS-SR)
- Évaluation de la qualité de vie : auto questionnaires (WHOQL-BREF⁵⁸, Sheehan Disability scale⁵⁹)
- Évaluation de l'anhédonie : échelle de plaisir de Snaith et Hamilton⁶⁰ (SHAPS)
- Évaluation de l'apathie : échelle d'apathie de Starkstein⁶¹
- Evaluation des fonctions cognitives : échelle du dysfonctionnement cognitif⁶² (Perceived Deficits Questionnaire)

6.1.1.2.3 Prélèvement sanguin pour la V1

Il s'agit d'un prélèvement sanguin \approx 35 ml.

6.1.1.2.4 IRM à la V1 : IRM structurale (anatomique), ASL et fonctionnelle

Les sujets réaliseront une session d'IRM 3T afin d'acquérir des données FLAIR, haute résolution 3DT1, IRM de diffusion (DTI), Arterial Spin Labeling (ASL) et IRM fonctionnelle : séquence écho planar T2*.

Au cours de cette séance d'IRM 1, ils réaliseront une partie de l'évaluation neurocognitive 1. En effet, une partie des tâches de la batterie motivationnelle est réalisée couplée à l'IRM fonctionnelle lors de la visite initiale.

6.1.1.2.5 Evaluation neuro-cognitive à la V1

Les participants réaliseront une batterie de tests ayant pour but d'explorer différentes fonctions neurocognitives : la batterie motivationnelle MOTISCAN explore les paramètres clefs de la motivation (dont une partie sera couplée à l'IRM fonctionnelle afin d'en étudier les corrélats neuronaux). Elle est constituée des tâches au cours desquelles les participants sont amenés à noter ou faire des choix entre différentes options (expression des préférences), et à réaliser des efforts physiques (serrer une pince munie d'un dynamomètre) ou cognitifs (mémoire, fonctions exécutives). Nous réaliserons par ailleurs des tâches évaluant la construction des croyances, ainsi que leur mise à jour selon leur valence (positive ou négative).

A l'issue de cette visite V1, le patient est identifié par un code afin de garantir l'anonymisation des données. Le patient est ensuite randomisé dans l'un des deux bras et reçoit l'un des deux traitements qui lui a été attribué : escitalopram ou vortioxétine.

6.1.1.3 Visites de suivi de la recherche

6.1.1.3.1 Visite d'évaluation « réponse précoce » : à 7 jours (+/- 48 heures) de l'introduction du nouvel antidépresseur – V2

L'investigateur ou son représentant réalise la visite V2 en consultation ou en hospitalisation à 7 jours de l'introduction du nouvel antidépresseur.

- Vérification si des éventuels effets indésirables sont survenus
- Évaluation clinique à l'aide de questionnaires validés : identique à la visite d'inclusion V1
- Planification de la deuxième :
 - o séance d'IRM structurelle (anatomique), ASL et fonctionnelle
 - o de l'évaluation neuro-cognitive
 - o et du prélèvement sanguin (≈ 35 ml)

6.1.1.3.1.1 Prélèvement sanguin pour la V 2

Il s'agit d'un prélèvement sanguin ≈ 35 ml.

6.1.1.3.1.2 Session d'IRM à la V2 : IRM structurelle (anatomique), ASL et IRM fonctionnelle

Identique à la visite d'inclusion V1

6.1.1.3.1.3 Evaluation neuro-cognitive

Identique à la visite d'inclusion V1

6.1.1.3.2 Visite d'évaluation « réponse conventionnelle » : à 28 jours (+/- 72 heures) de l'introduction du nouvel antidépresseur – V3

L'investigateur ou son représentant réalise la visite V2 en consultation ou en hospitalisation à 28 jours de l'introduction du nouvel antidépresseur.

- Vérification si des éventuels effets indésirables sont survenus
- Évaluation clinique à l'aide de questionnaires validés : identique aux visites précédentes
- Planification du prélèvement sanguin (≈ 35 ml)

6.1.1.3.2.1 Prélèvement sanguin pour la V3

Il s'agit d'un prélèvement sanguin ≈ 35 ml.

6.1.1.3.3 Visite d'évaluation « rémission » : 6 mois (+/- 14 jours) après l'introduction du nouvel antidépresseur - V4

L'investigateur ou son représentant réalise la visite V4 en consultation ou en hospitalisation 6 mois après l'introduction du nouvel antidépresseur.

- Vérification si des éventuels effets indésirables sont survenus
- Evaluation clinique à l'aide de questionnaires validés : identique aux visites précédentes
- Planification de la séance d'IRM structurale (anatomique) et ASL, de l'évaluation neuro-cognitive et du dernier prélèvement sanguin.

6.1.1.3.3.1 Prélèvement sanguin pour la V4

Il s'agit d'un prélèvement sanguin ≈ 35 ml.

6.1.1.3.3.2 Session d'IRM à V3 : IRM structurale (anatomique) et ASL

Les sujets réaliseront une session d'IRM 3T afin d'acquérir des données FLAIR, haute résolution 3DT1, IRM de diffusion (DTI), Arterial Spin Labeling (ASL).

Au cours de cette dernière séance d'IRM, les patients ne réaliseront pas de tests neurocognitifs et pas de séquence d'IRM fonctionnelle.

6.1.1.3.3.3 Evaluation neuro-cognitive

Identique à la visite d'inclusion V1 et à la visite d'évaluation « réponse précoce » V2, mais aucune partie ne sera réalisée couplée à l'IRM fonctionnelle.

6.1.1.3.4 Visite de fin de la recherche : 1 an (+/- 14 jours) après l'introduction du nouvel antidépresseur – V5

L'investigateur ou son représentant réalise la visite V5 en consultation ou en hospitalisation 1 an après l'introduction du nouvel antidépresseur.

- Vérification si des éventuels effets indésirables sont survenus
- Dernière évaluation clinique à l'aide de questionnaires validés : identique aux visites précédentes

6.1.2 Concernant la population contrôle de volontaires sains

- Durée de la période d'inclusion : 36 mois
- Durée de participation de chaque volontaire sain est de 22 jours maximum

- Durée totale de la recherche : 50 mois

6.1.2.1 Visite de sélection (présentielle ou téléphonique) – V0

Les volontaires sains seront contactés par téléphone ou vu en présentiel avant la visite d'inclusion afin de vérifier les critères d'inclusion et de non inclusion. Si ces derniers sont respectés, la visite d'inclusion et d'évaluation initiale sera programmée.

Une information complète sur les objectifs, le déroulement et les modalités de participation à la recherche sera présentée aux sujets.

La visite est réalisée par l'investigateur ou son représentant.

6.1.2.2 Visite d'inclusion et d'évaluation initiale – V1 (au minimum 24 heures après V0 et au maximum dans les 14 jours après V0)

L'investigateur ou son représentant réalise la visite d'inclusion V1:

- L'investigateur remet au sujet une feuille de consentement accompagnée d'une lettre d'informations claires et loyales sur le projet.
- Recueil du consentement signé
- Recueil des données générales
- Evaluation clinique (initiale) à l'aide de questionnaires validés : identique à la visite d'inclusion V1 des sujets déprimés.
- Planification de la séance d'IRM structurale (anatomique), ASL et fonctionnelle 1, de l'évaluation neuro-cognitive et du prélèvement sanguin (≈ 35 ml).

6.1.2.2.1 Recueil des données générales

- Données sociodémographiques : âge, sexe, niveau d'études, statut marital, statut professionnel
- Données cliniques : antécédents médico-chirurgicaux
- Données thérapeutiques : traitements en cours et leur posologie

6.1.2.3 Visite de suivi et de fin de la recherche : visite d'évaluation 7 jours (+/- 48 heures) après V1 – V2

L'investigateur ou son représentant réalise la visite de suivi et de fin de recherche V2, 7 jours après V1 :

- Vérification si des éventuels effets indésirables sont survenus
- Évaluation clinique 2 à l'aide de questionnaires validés : identique à la visite d'évaluation V2 des sujets déprimés.
- Planification de l'évaluation neuro-cognitive.

6.1.2.3.1 Evaluation neuro-cognitive 2

Identique à la visite d'évaluation V2 des sujets déprimés, excepté : aucune partie couplée à l'IRM fonctionnelle (pas de réalisation d'IRM à la visite d'évaluation V2 chez les sujets sains)

6.2. Tableau ou schéma récapitulatif de la chronologie de la recherche

6.2.1 Population étudiée : sujets présentant un épisode dépressif non résistant avec indication à recevoir un antidépresseur

Numéro et actions	V0	V1	V2	V3	V4	V5
Visite	Sélection	Inclusion et évaluation initiale	Evaluation « réponse précoce »	Evaluation « réponse conventionnelle »	Évaluation « rémission »	Évaluation « guérison »
Délai		De 24 heures à 14 jours de V0	7 jours après introduction du traitement ou V1	28 jours après introduction du traitement	6 mois après introduction du traitement	1 an après introduction du traitement
Vérification des critères d'inclusion et de non inclusion	X					
Consentements éclairés		X				
Recueil des données générales		X				
Examen clinique à l'aide de questionnaires standardisés, traitement en cours et ou de l'étude		X	X	X	X	X
Evaluation neurocognitive (ENC)		ENC 1	ENC 2		ENC 3	
IRM cérébrale anatomique (A), ASL et/ou fonctionnelle (F)		IRM 1 : A, ASL et F	IRM 2 : A, ASL et F		IRM 3 : A et ASL	
Prélèvement sanguin (BIO) et numéro		BIO 1	BIO 2	BIO 3	BIO 4	
Recueil des événements indésirables			X	X	X	X

6.2.2 Population contrôle : sujets sains

Numéro et actions	V0	V1	V2
Visite	Sélection	Inclusion et évaluation initiale	Evaluation « réponse précoce »
Délai		De 24 heures à 14 jours de V0	7 jours après la V1
Vérification des critères d'inclusion et de non inclusion	X		
Consentements éclairés		X	
Recueil des données générales		X	
Examen clinique à l'aide de questionnaires standardisés,		X	X
Evaluation neurocognitive (ENC)		ENC 1	ENC 2
IRM cérébrale anatomique (A), ASL et/ou fonctionnelle (F)		IRM 1: A, ASL et F	
Prélèvement sanguin (BIO) et numéro		BIO 1	
Vérification des effets indésirables			X

6.3. Distinction soin-recherche

Interventions réalisées dans le cadre de la recherche	Actes, procédures et traitements liés aux soins	Actes, procédures et traitements ajoutés par la recherche
Traitements	Concernant la population étudiée : <ul style="list-style-type: none"> - Traitements médicamenteux - Hospitalisation ou soins en ambulatoire 	Concernant la population étudiée : randomisation de la stratégie thérapeutique antidépressive Concernant la population contrôle de sujets sains: aucun
Visites médicales	Concernant la population étudiée : <ul style="list-style-type: none"> - Recueil des données générales 	Visites de pré-inclusion, d'inclusion et d'évaluation décrites (examen clinique à l'aide de questionnaires standardisés,

	- Recueil des événements indésirables liés au traitement	recueil des traitements en cours, recueil des événements indésirables non liés au traitement) - Concernant la population étudiée : V0 à V5 - Concernant la population contrôle : V0 à V2
Bilans biologiques	Concernant la population étudiée : prélèvement sanguin 1	Bilans biologiques - Concernant la population étudiée : prélèvements sanguins 2, 3 et 4 - Concernant la population contrôle : prélèvement sanguin 1
Imagerie médicales		Concernant la population étudiée : - IRM 1 anatomique, ASL fonctionnelle - IRM 2 anatomique, ASL et fonctionnelle - IRM 3 anatomique et ASL Concernant la population contrôle : IRM 1 anatomique, ASL et fonctionnelle
Evaluations neurocognitives		2 évaluations neurocognitives - Concernant la population étudiée : évaluations neurocognitives 1, 2 et 3 - Concernant la population contrôle : évaluations neurocognitives 1 et 2

6.4. Collection Biologique

Une partie des échantillons issus des prélèvements réalisés dans le cadre de la recherche feront l'objet d'une collection biologique. Cela correspond à un volume d'environ 15 ml par visite soit un volume total de 60 ml pour les patients et 15 ml pour les sujets sains.

Pendant la recherche, les collections de sérum et de plasma seront conservées au centre de Ressource Biologiques du GHU Paris Psychiatrie et Neurosciences sous la responsabilité du Dr. Macarena Cuenca-Maia (responsable du CRC) et du Dr. Anne-Cécile Petit. A la fin de la recherche, les échantillons seront conservés jusqu'à utilisation.

A l'issue de la recherche, les échantillons pourront être utilisés pour des analyses ultérieures non prévues dans le protocole, dans la même thématique, pouvant se révéler intéressantes dans le cadre de la pathologie en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques, sous réserve que le patient ne soit pas opposé, après en avoir été informé, comme indiqué dans le formulaire d'information/consentement. Il ne sera pas réalisé d'analyse génétique.

Le patient peut à tout moment demander la destruction de ses prélèvements biologiques ou d'opposer à toute utilisation ultérieure.

Dans le cas de la conservation de la collection à la fin de la recherche, la collection sera déclarée au Ministre chargé de la Recherche et au directeur de l'agence régionale de santé territorialement compétent.

Type de prélèvement	Quantité	Lieu de conservation	Responsable de la collection	Finalité de la collection	Durée de la conservation	Devenir
Sang	Environ 60 ml pour les patients et 15 ml pour les volontaires sains	Centre de ressources biologiques, hôpital Sainte-Anne	Dr. Anne-Cécile Petit	Serum et plasma pour dosages ultérieurs	Jusqu'à utilisation	Conservation

7. CRITERES DE SELECTION

7.1 Critères d'inclusion

7.1.1 Concernant la population étudiée : sujets déprimés avec introduction d'un nouvel antidépresseur

- Homme ou femme âgé de plus de 18 ans
- Hospitalisé ou consultant au sein d'un des 4 centre de recrutement de la recherche
- Souffrant d'un épisode dépressif caractérisé unipolaire selon les critères du DSM5, unique ou récurrent
- L'épisode dépressif majeur est d'intensité modérée à sévère (score MADRS > 24)
- L'épisode dépressif caractérisé nécessite l'introduction d'une nouvelle ligne de traitement antidépresseur
- Il s'agit du premier antidépresseur introduit pour l'épisode actuel, ou après qu'un wash-out de 5 demi-vies du précédent a été réalisé
- Patient ayant donné son consentement éclairé et écrit
- Bénéficiant d'un régime de sécurité sociale

7.1.2 Concernant la population contrôle : volontaires sains

- Homme ou femme âgé de plus de 18 ans
- Patient ayant donné son consentement éclairé et écrit
- Bénéficiant d'un régime de sécurité sociale

7.2. Critères de non inclusion

7.2.1 Concernant la population étudiée : patients déprimés avec introduction d'un nouvel antidépresseur

- L'épisode dépressif majeur présente des caractéristiques de résistance⁶² : le patient présente une réponse insuffisante à au moins 2 lignes de traitement conduites complètement en dose et durée.

- Le patient a déjà été traité par l'un des deux traitements proposés à la randomisation au cours de l'épisode actuel, ou possède une contre-indication à l'un de ces traitements au moins : escitalopram ou vortioxétine.
- Comorbidité psychiatrique : trouble dépressif chronique (de durée supérieure à 1 an), trouble bipolaire, schizophrénie, trouble envahissant du développement, dépendance non sevrée à une substance mis à part le tabac, trouble de la personnalité sévère à risque de compromettre le suivi (sur appréciation de l'investigateur).
- Comorbidité neurologique : maladie de Parkinson, démence
- Soins sous contraintes
- Personnes vulnérables : majeurs protégés et personnes sous sauvegarde de justice
- Contre-indication à l'IRM⁴⁰ (voir « contre-indications à l'IRM »)
- Femme enceinte ou allaitante

7.2.2 Concernant la population contrôle : volontaires sains

- Comorbidité psychiatrique : trouble dépressif chronique (de durée supérieure à 1 an), trouble bipolaire, schizophrénie, trouble envahissant du développement, dépendance non sevrée à une substance mis à part le tabac, trouble de la personnalité sévère à risque de compromettre le suivi (sur appréciation de l'investigateur).
- Comorbidité neurologique : maladie de Parkinson, démence
- Personnes vulnérables : majeurs protégés et personnes sous sauvegarde de justice
- Contre-indication à l'IRM⁴⁰ : principalement grossesse, claustrophobie et implants métalliques (voir « contre-indications à l'IRM »)
- Femme enceinte ou allaitante

7.2.3. Contre-indications à l'IRM

7.2.3.1. Contre-indications liées au champ magnétique

L'aimant de la machine IRM produit un puissant champ magnétique de l'ordre de 1,5 à 3 Tesla. De fait, en présence d'objets métalliques pouvant se trouver dans l'organisme du patient, il peut induire des risques de déplacement de ces pièces, d'échauffement des tissus ou d'artéfacts. Parmi les cas qui constituent une contre-indication à l'examen, on peut citer :

- Les porteurs de dispositifs médicaux permanents dont : les pacemakers et les valves cardiaques métalliques (cela peut entraîner des troubles cardiaques), les cathéters à demeure pour la chimiothérapie ou l'insuline, les neurostimulateurs implantés, les implants auditifs ou autres prothèses métalliques.
- Les personnes ayant des corps étrangers intraoculaires (notamment celles qui ont effectuées des travaux de métallurgie – meulage ou soudage). Cela peut avoir des conséquences graves, voire irréversibles sur les yeux. En cas de doute, une radiographie du crâne sera prescrite pour détecter la présence d'éclats métalliques.
- Les personnes ayant reçu accidentellement des objets métalliques dans leur corps, qui n'ont pas encore été enlevées (éclats d'obus, balle, etc.). Par ailleurs, les piercings doivent être retirés ou du moins recouverts de compresses pour atténuer les effets.
- Il en va de même pour une non-aptitude à l'immobilité, ou une claustrophobie extrême.

7.2.3.2. Contre-indications liées au produit de contraste

Nous ne prévoyons pas d'injection de produit de contraste

7.2.3.3. Contre-indications liées au patient

L'IRM n'est pas contre-indiquée pendant la grossesse si l'examen est requis à visée médicale. Elle doit si possible être évitée durant les trois premiers mois de grossesse. En l'absence de bénéfice direct pour les participants, une grossesse constitue donc un critère d'exclusion.

7.3. Modalités de recrutement

	Nombre de sujets
Nombre total de sujets sélectionnés	136
Nombre de centre	6 dont 5 où seront réalisés les inclusions
Période d'inclusion	36 MOIS

7.3.1 Concernant la population étudiée : patients déprimés avec introduction d'un nouvel antidépresseur

Les participants seront recrutés en hospitalisation ou en consultation, au sein des centres participants à la recherche.

7.3.2 Concernant la population contrôle : volontaires sains

Les volontaires sains seront recrutés par voie d'annonce, diffusée sur les réseaux sociaux, dans les lieux publics et des lieux privés. Ils seront inclus dans les 2 centres parisiens participant à l'étude.

8. RÈGLES D'ARRÊT

Différentes situations existent :

- Arrêt temporaire, l'investigateur doit documenter la raison de l'arrêt et sa reprise dans le dossier source du sujet et le CRF
- Arrêt prématuré, mais le sujet reste dans la recherche, jusqu'à la fin de sa participation, l'investigateur doit documenter la raison

8.1 Critères et modalités d'arrêt prématuré de la participation à la recherche d'un sujet

- Tout sujet peut arrêter sa participation à la recherche, à n'importe quel moment et quelle qu'en soit la raison.
- Sujet perdu de vue : on ne sait pas ce qu'est devenu le sujet. L'investigateur doit mettre tout en œuvre pour reprendre contact avec le sujet (et le documenter dans le dossier source) afin de savoir au moins si le sujet est vivant ou décédé
- L'investigateur peut interrompre temporairement ou définitivement la participation d'un sujet à la recherche pour toute raison ayant un impact sur sa sécurité ou qui servirait au mieux les intérêts du sujet.
- En cas d'arrêt prématuré de la participation du sujet à la recherche, les données le concernant pourront être utilisées jusqu'à la date de retrait de consentement

- L'arrêt de participation d'un sujet ne change en rien sa prise en charge habituelle par rapport à sa maladie et aux soins prodigués par l'équipe médicale.

En cas d'arrêt prématuré de la recherche d'un sujet, ou de retrait du consentement, les données le concernant recueillies avant l'arrêt prématuré pourront être utilisées

- Le cahier d'observation doit lister les différentes raisons d'arrêt de participation à la recherche:
 - Effet indésirable
 - Autre problème médical
 - Raison personnelle du sujet
 - Retrait explicite de consentement.

8.2 Modalités de remplacement de ces personnes, le cas échéant

Les données recueillies des sujets ayant arrêté prématurément leur participation à la recherche seront analysées.

Le recrutement se poursuivra jusqu'à atteindre la totalité du nombre de sujets nécessaires ayant réalisé toutes les visites.

8.3 Arrêt d'une partie ou de la totalité de la recherche

Le promoteur se réserve le droit de suspendre définitivement les inclusions, à tout moment, s'il s'avère que les objectifs d'inclusion ne sont pas atteints.

Dans tous les cas d'arrêt d'une recherche, le suivi des patients reste identique au suivi habituel des soins courants.

9. EVALUATION DE L'EFFICACITE

9.1 Description des paramètres d'évaluation de l'efficacité

9.1.1 Objectif principal de la recherche

Le comportement des patients sera analysé à l'aide d'une batterie de tests neurocognitifs. Les paramètres libres capturant l'évolution de la motivation entre l'état initial à V1 et une semaine à V2 seront utilisés pour prédire des paramètres cliniques tels que le pourcentage d'amélioration de la réponse clinique à 28 jours à V3 (évalué par le score à l'échelle MADRS⁵⁵).

9.1.2 Objectifs secondaires de la recherche

9.1.2.1 Objectifs secondaires translationnels qui visent à prédire la réponse clinique à court ou à long terme sur la base de l'évaluation neuro-computationnelle de la motivation.

Le comportement des patients sera analysé à l'aide d'une batterie de tests neurocognitifs réalisés à la V1, à la V2 et à la V3. Selon les analyses (cf partie 4), les paramètres libres capturant l'état initial ou l'évolution de la motivation seront utilisés pour prédire des paramètres cliniques tels que le pourcentage d'amélioration de la réponse clinique à 28 jours à V3 (évalué par le score à l'échelle

MADRS⁵⁵), la réponse clinique (score MADRS divisé par 2), la rémission à la V4 (score MADRS pour les analyses continues, score inférieur à 10 pour définir la rémission) et la rémission fonctionnelle à la V5 (idem).

En adjonction des paramètres libres, des cartes statistiques paramétriques obtenues à partir des données d'imagerie par IRM fonctionnelle seront utilisées, avec possibilité d'extraire la valeur du coefficient de régression dans des régions d'intérêt.

9.1.2.2 Décrire le déficit motivationnel dans la dépression via une approche neuro computationnelle

Le comportement des patients et des témoins sera analysé à l'aide d'une batterie de tests neurocognitifs. Selon les analyses (cf. partie 4), les paramètres libres capturant l'état de la motivation seront comparés pour mettre en évidence des différences entre les groupes ou au sein d'un groupe aux différentes visites (évolution de l'état motivationnel). En adjonction des paramètres libres, les cartes statistiques paramétriques initiales obtenues, à partir des données d'imagerie par IRM fonctionnelle seront comparées entre les patients et les témoins.

Les paramètres libres et les cartes statistiques paramétriques obtenues à 6 mois à V4 seront comparées entre les patients en rémission ou non.

9.1.2.3 Autre objectifs

L'analyse VBN permet d'extraire automatiquement le volume des principales régions cérébrales. L'analyse DTI permet d'obtenir des cartes cerveau-entier, de même que les cartes de flux sanguin cérébral régional obtenues par arterial spin labelling (ASL).

Les dosages sanguins correspondent à des marqueurs d'inflammation (CRP-us), de neurogénèse (BDNF) et du métabolisme des monoamines (folates, voie de la kynurénine).

Une collection biologique sera construite pour recherches ultérieures dans la même thématique.

9.2. Méthodes et calendrier prévus pour mesurer, recueillir et analyser les paramètres d'évaluation de l'efficacité

Les données cliniques seront recueillies au cours des différentes visites médicales détaillées plus haut. Les visites, les entretiens et le recueil de données seront effectués par des personnes formées aux différents outils.

Les imageries cérébrales seront réalisées au sein du centre d'imagerie médicale du centre recruteur.

Concernant les prélèvements sanguins,

- Les folates et la CRPus, seront traités par le laboratoire de biochimie de l'hôpital dans chaque centre.
- Les autres prélèvements de biomarqueurs sanguins seront centrifugés et aliquotés si nécessaire, puis congelés dans les centres de recherche de chaque hôpital. Enfin ils seront envoyés congelés pour analyse dans les services dédiés par lots. Les dosages de la voie de la kynurénine seront centralisés et traités en collaboration avec l'unité INSERM U942 (Hôpital Lariboisière, Paris, Pr Jean-Marie Launay et Pr Jacques Callebert). Comme précédemment fait par notre équipe, les dosages de la voie de la kynurénine (niveaux plasmatiques de tryptophane (TRYP), sérotonine (5HT), kynurénine (KYN), acide kynurénique (KYNA) et acide quinolinique (QUIN)) seront

effectués par chromatographie liquide haute performance (CLHP). Concernant les dosages médicamenteux, les prélèvements seront traités par le service de pharmacologie – toxicologie du Pr. Alvarez, à l'hôpital Raymond Poincaré de Garches.

- Les prélèvements de la collection biologique seront centrifugés et aliquotés si nécessaire, puis congelés dans les centres de recherche de chaque hôpital. Enfin ils seront envoyés congelés pour conservation au CRB (centre de recherche biologique) du GHU Paris & Psychiatrie, sous la direction du Dr. Macarena Cuenca-Maia (responsable du CRC) et du Dr. Anne-Cécile Petit, où ils seront stockés congelés jusqu'à exploitation.
- Cette collection biologique sera utilisée pour explorer des marqueurs biologiques dans des recherches ultérieures dans la même thématique et pour des futures collaborations de recherche. Il ne sera pas réalisé d'analyse génétique.

Toute personne qui a effectué la totalité du paradigme qui lui été assigné, en respectant les consignes, et sans produire d'artefact, sera incluse dans l'analyse.

10. VIGILANCE

10.1 Vigilance pour le groupe de volontaires sains et le groupe de patients déprimés avec introduction d'un nouvel antidépresseur

Les modalités particulières de surveillance ajoutées ne comportent que des risques et contraintes négligeables pour le sujet volontaire sain et le patient qui se prête à la recherche. Par conséquent, aucune procédure de gestion des événements indésirables n'est imposée par la recherche, et les événements éventuels par les investigateurs suivront la procédure de déclaration prévue dans le circuit du soin.

10.2. Définitions

10.2.1 Définitions Evénement indésirable

Toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte la recherche.

10.2.2 Effet indésirable

Il s'agit de tout événement indésirable dû à la recherche.

Tout événement indésirable considéré soit par l'investigateur soit par le promoteur comme ayant un lien de causalité scientifiquement raisonnable avec la recherche est qualifié d'effet indésirable. L'expression « lien de causalité scientifiquement raisonnable » signifie généralement qu'il existe une preuve ou un argument permettant de suggérer, sur le plan scientifique, une relation de cause à effet entre la réaction nocive et non désirée observée et la recherche (à savoir la procédure, la méthode, l'acte ou le produit faisant l'objet de la recherche).

L'événement indésirable dû à la recherche peut être lié, par exemple, aux procédures, aux méthodes, aux actes pratiqués ou aux produits faisant l'objet de la recherche ou utilisés pour les besoins de la recherche.

10.2.3. Evénement ou effet indésirable grave

Tout événement ou effet indésirable répond à la définition de "grave" s'il :

- Entraîne la mort
- Met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche
- Nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation
- Provoque une incapacité ou un handicap important ou durable
- Se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale

Pour chaque événement /effet indésirable, l'investigateur évalue sa gravité.

L'expression « met en danger la vie de la personne » correspond à un événement / effet entraînant une menace vitale immédiate pour la personne qui se prête à la recherche au moment de l'événement indésirable, et non à un événement / effet qui aurait pu éventuellement entraîner le décès s'il avait été plus sévère.

Le jugement médical doit être exercé pour déterminer si l'événement ou l'effet indésirable est grave dans d'autres situations. Les effets ou événements indésirables importants, qui ne mettent pas immédiatement la vie en danger ou qui n'aboutissent pas à un décès ou à une hospitalisation, mais peuvent mettre le sujet en danger ou nécessiter une intervention pour éviter d'évoluer vers l'un des critères ci-dessus, doivent aussi être considérés comme graves.

10.2.4. Effet indésirable inattendu

On entend par effet indésirable inattendu tout effet indésirable dont la nature, la sévérité, la fréquence ou l'évolution ne concorde pas avec les informations relatives aux produits, actes pratiqués, et méthodes utilisées au cours de la recherche.

L'évaluation du caractère inattendu d'un effet indésirable se fait sur la base des informations décrites dans le protocole ou la brochure pour l'investigateur, relatives notamment, le cas échéant, aux actes et méthodes pratiqués au cours de la recherche ou aux produits faisant l'objet de la recherche ou utilisés pour les besoins de la recherche.

10.2.5. Fait nouveau de sécurité

Un fait nouveau de sécurité consiste notamment en toute nouvelle donnée de sécurité, pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche, ou qui pourrait être suffisant pour envisager des modifications des documents relatifs à la recherche, de la conduite de la recherche ainsi que, le cas échéant, dans l'utilisation du produit.

À titre d'exemples, il s'agit :

- De l'augmentation cliniquement significative de la fréquence d'apparition d'un effet indésirable grave attendu
- D'un arrêt anticipé ou une interruption temporaire pour des raisons de sécurité d'un essai conduit dans un autre pays avec le même produit (acte ou méthode) que celui qui fait l'objet de la recherche en France
- De recommandations du comité de surveillance indépendant, le cas échéant, si elles sont pertinentes pour la sécurité des personnes
- Des suspicions d'événements indésirables graves inattendus survenus chez des participants ayant terminé l'essai et qui sont notifiés par l'investigateur au promoteur, ainsi que des rapports de suivi éventuels.

10.3 Déclaration

Les déclarations suivront les directives du Code de la santé publique français, de l'ANSM (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) et des bonnes pratiques de pharmacovigilance.

10.4 Évolution normale et naturelle de la pathologie :

Dans la recherche proposée, nous cherchons à étudier les patients souffrant d'un trouble dépressif majeur avec un épisode modéré à sévère. Nous recruterons des patients à la fois en hospitalisation et en consultation externe. Le risque d'exacerbation des symptômes, de rechute ou de récurrence de la dépression est particulièrement élevé (c'est d'ailleurs un objectif secondaire de la recherche que de le prédire). Ainsi, nous nous attendons à ce qu'une proportion importante des patients soit hospitalisée pour un épisode dépressif majeur au cours du suivi, même s'il n'est pas possible d'anticiper le moment de l'hospitalisation.

De même, la suicidalité est fortement associée à la dépression². La prévalence des tentatives de suicide chez les patients déprimés est d'environ 332/1000 patients-années. Comme nous prévoyons de suivre 100 patients pendant un an et même si nous ne recrutons pas spécifiquement des patients à haut risque de suicide, nous pouvons anticiper environ 33 tentatives de suicide pendant le suivi. Compte tenu de la proportion de suicides accomplis en France (environ 7,5 %, et probablement plus élevée en cas de dépression), cela signifie que l'on pourrait malheureusement s'attendre à 1 à 3 suicides aboutis (décès) au cours du suivi.

Enfin, on s'attend à observer quelques épisodes hypomaniaques / maniaques au cours du suivi. En effet, même si l'on vérifiera soigneusement l'absence de troubles bipolaires lors de l'inclusion, il n'est pas rare d'observer un épisode (hypo)maniaque après de nombreuses années d'évolution, et donc de corriger le diagnostic de bipolarité.

Dans l'ensemble, les hospitalisations pour rechute de dépression, tentatives de suicide ou épisode (hypo)maniaque ne seront pas des événements indésirables. Toutefois, un suicide completé sera immédiatement déclaré.

10.5 Comité de surveillance indépendant

Le Comité de Surveillance Indépendant (CSI) peut être mis en place par le promoteur. Il a comme principale mission d'être un comité de suivi des données de sécurité. Il peut avoir des missions supplémentaires, comme le suivi des données d'efficacité (notamment si le protocole prévoit des analyses intermédiaires). Le CSI est mentionné à l'article L. 1123-7 du Code de la Santé Publique. Il appartient au promoteur de justifier auprès du CPP la constitution ou non d'un tel comité.

Dans le cadre de cette recherche, en raison de l'absence de risque attribuable à cette recherche (pas de traitement médicamenteux à évaluer, pas d'exploration invasive), il n'est pas jugé utile de nommer un comité de surveillance indépendant.

11. COMITÉS SPÉCIFIQUES DE LA RECHERCHE

11.1 Comité scientifique et de pilotage

11.1.1 Membres du comité

Dans le cadre de cet essai aucun comité scientifique ni de pilotage n'a été mis en place.

11.1.2 Modalités de fonctionnement

Il définira en premier lieu l'organisation générale et le déroulement de la recherche et coordonnera les informations. Il déterminera initialement la méthodologie et décidera en cours de recherche de la conduite à tenir dans les cas imprévus, surveillera le déroulement de la recherche. Il sera consulté en cas de difficultés matérielles de réalisation de l'étude, ou de retard de recrutement.

Il a pour mission de prendre toute décision importante à la demande de l'investigateur coordonnateur concernant la bonne marche de l'essai, le respect du protocole. Il vérifie le respect de l'éthique. Il s'informe auprès de la DRCI de l'état d'avancement de l'étude, des problèmes et des résultats. Il décide de toute modification pertinente du protocole nécessaire à la poursuite de l'étude, notamment :

- Les mesures permettant de faciliter le recrutement dans l'étude,
- Les amendements au protocole avant leur présentation au Comité de Protection des Personnes (CPP),
- Les décisions d'ouvrir ou de fermer des sites participant à l'étude,
- Les mesures qui assurent aux personnes participant à l'étude la meilleure sécurité,
- La discussion des résultats et la stratégie de publication de ces résultats.

Le Comité Scientifique et de Pilotage peut proposer de prolonger ou d'interrompre l'étude en cas de rythme d'inclusions trop lent, d'un trop grand nombre de perdus de vue, de violations majeures du protocole ou bien pour des raisons médicales et/ou administratives.

S'il est proposé de réaliser de nouvelles études biologiques à partir du matériel de l'étude par les personnes y participant et lorsqu'elles n'ont pas été prévues par le protocole, le Conseil Scientifique et de Pilotage les étudie et définit les conditions d'accès aux données et les règles de publication des résultats.

Le Comité scientifique et de pilotage se réunira avant le démarrage de l'étude et en cas de besoin en cours d'étude. La réunion du Comité scientifique et de pilotage sera l'occasion de réaliser un état des lieux de l'avancement de l'essai, et de fournir une rétro-information à chacun des participants des centres d'inclusion.

12. GESTION DES DONNEES

12.1 Modalités de recueil des données

Les données cliniques seront recueillies au cours des différentes visites médicales détaillées plus haut. Les visites, les entretiens et le recueil de données seront effectués par des personnes formées aux différents outils. Les données cliniques seront stockées dans le CRF électronique Redcap. Une extraction de données pourra être réalisée toutes les 10 inclusions afin de vérifier la conformité des données, préparer les pipelines d'analyse et rédiger des rapports intermédiaires.

Les imageries cérébrales seront réalisées au sein du centre d'imagerie médicale du centre recruteur. Les analyses des différents paramètres morphologiques et fonctionnels seront conduites à posteriori.

Les prélèvements biologiques de biomarqueurs sanguins seront recueillis et les résultats seront colligés dans le CRF électronique Redcap. Les prélèvements biologiques de la biobanque seront stockés au CRB (centre de ressources biologiques) du GHU Paris & Psychiatrie. Les analyses seront conduites à posteriori.

12.2. Identification des données recueillies directement dans les CRF qui seront considérées comme données-source

Seront recueillies directement dans le CRF et considérées comme données-source :

- Les données générales
- Les évaluations cliniques réalisées à l'aide de questionnaires standardisés

12.3. Droit d'accès aux données et documents source

12.3.1 Accès aux données

Conformément aux BPC :

- le promoteur est chargé d'obtenir l'accord de l'ensemble des parties impliquées dans la recherche afin de garantir l'accès direct à tous les lieux de déroulement de la recherche, aux données source, aux documents source et aux rapports dans un but de contrôle de qualité et d'audit par le promoteur.

- les investigateurs mettront à disposition des personnes chargées du suivi, du contrôle de qualité, en cas d'audit de la recherche impliquant la personne humaine, les documents et données individuelles strictement nécessaires à ce contrôle, conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

12.3.2 Documents source

Les documents source étant définis comme tout document ou objet original permettant de prouver l'existence ou l'exactitude d'une donnée ou d'un fait enregistré au cours de la recherche seront conservés pendant 15 ans par l'investigateur ou par l'hôpital s'il s'agit d'un dossier médical hospitalier.

Dans le cadre de cette recherche, les documents source sont :

- Le dossier médical du patient
- Le cahier d'observation (support papier et eCRF) contenant les données liées à cette recherche (résultats des différentes échelles psychométriques)
- Les fichiers des évaluations cognitives (.mat)
- Les résultats d'examens biologiques
- Les comptes rendus et images d'examens d'imagerie cérébrale

12.3.3 Confidentialité des données

Les personnes chargées du contrôle de qualité d'une recherche impliquant la personne humaine (article L.1121-3 du code de la santé publique), prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives à la recherche, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus.

Ces personnes, au même titre que les investigateurs eux-mêmes, sont soumises au secret professionnel (selon les conditions définies par les articles 226-13 et 226-14 du code pénal).

Pendant la recherche impliquant la personne humaine ou à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises au promoteur par les investigateurs (ou tous autres intervenants spécialisés) seront rendues non identifiantes.

Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse.

Le promoteur s'assurera que chaque personne qui se prête à la recherche a donné son accord par écrit pour l'accès aux données individuelles la concernant et strictement nécessaires au contrôle de qualité de la recherche.

12.4. Traitement des données et conservation des documents et des données

12.4.1 Identification du responsable et du lieu de la gestion du traitement des données

La saisie des données et les analyses statistiques seront réalisées par du personnel dédié à cet effet au sein de chaque centre participant aux inclusions.

12.4.2 Saisie des données

La saisie des données rendues non identifiantes sera réalisée sur un support électronique via un navigateur internet.

12.4.3. Traitements des données (CNIL)

Cette recherche entre dans le cadre de la « Méthodologie de Référence pour les traitements de données personnelles opérés dans le cadre des recherches impliquant la personne humaine » (MR-001 modifiée). Le GHU Paris, promoteur de la recherche, a signé un engagement de conformité à cette « Méthodologie de Référence »

Le traitement des données à caractère personnel de cette recherche est réalisé conformément au chapitre IX de la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, modifiée (articles 53 à 61).

12.4.4. Archivage

Les documents spécifiques d'une recherche impliquant la personne humaine à risque et contraintes minimales seront archivés par l'investigateur et le promoteur pour une durée de 15 ans après la fin de la recherche.

Cet archivage indexé comporte notamment :

- Une enveloppe scellée pour l'investigateur contenant un exemplaire original de toutes les notes d'information et les formulaires de consentement signés de toutes les personnes du centre ayant participé à la recherche ;
- Une enveloppe scellée pour le promoteur contenant un exemplaire de toutes les notes d'information et les formulaires de consentement signés de toutes les personnes du centre ayant participé à la recherche ;
- Les classeurs « recherche » pour l'Investigateur et le promoteur comprenant (liste non exhaustive) :
 - Les versions successives du protocole (identifiées par le n° et la date de version), ses annexes
 - Les avis du CPP
 - Les courriers de correspondance,
 - La liste ou registre d'inclusion,
 - Les annexes spécifiques à la recherche
 - Le rapport final de la recherche.
- Les documents de recueil des données.

12.5. Propriété des données

Le Promoteur est propriétaire des données et aucune utilisation ou transmission à un tiers ne peut être effectuée sans son accord préalable.

13. ASPECTS STATISTIQUES

Compte tenu de la nature des données recueillies dans l'essai, les analyses seront menées en per-protocole. Toutes les analyses seront effectuées en utilisant un risque alpha conventionnel de 0,05, en corrigeant pour les comparaisons multiples lorsque cela est pertinent.

13.1 Description des méthodes statistiques prévues

13.1.1 Au niveau du sujet

La batterie de tests neurocognitifs sera analysée grâce à des modèles computationnels. Les modèles computationnels sont des algorithmes mathématiques qui reproduisent ce que fait chaque participant au cours de la tâche³⁵. Ils prennent en entrée les facteurs qui varient d'un essai à l'autre et génèrent des résultats comportementaux par une série d'opérations mathématiques. Fitter (inverser) le modèle signifie ajuster les paramètres libres des équations afin qu'ils correspondent le plus possible à la réponse comportementale du patient. Tous les modèles seront inversés en utilisant une approche bayésienne selon l'approximation de Laplace⁶³, via la toolbox Matlab de VBA⁶⁴ (disponible sur <http://mbb-team.github.io/VBA-toolbox/>). Cette toolbox permet non seulement d'inverser les modèles non linéaires, mais aussi d'estimer leur plausibilité, ce qui représente un compromis entre la précision (qualité de l'ajustement) et la complexité (degrés de liberté). L'ensemble des paramètres ajustés représente l'empreinte computationnelle (ou phénotype) qui, dans la recherche proposée, représente l'état motivationnel : sensibilité à la récompense, à l'effort, à la perte, au risque et au retard.

L'Arterial Spin Labelling (ASL) et l'IRM fonctionnelle seront analysés à l'aide du logiciel SPM (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>). En ce qui concerne l'IRMf, Les séries individuelles prétraitées seront régressées pour chaque voxel par rapport au GLM, y compris les événements catégoriels modulés par des régresseurs paramétriques issus des modèles computationnels⁶⁵. Tous les régresseurs seront convolués avec la fonction de réponse hémodynamique canonique de SPM12. Pour corriger les artefacts de mouvement, les paramètres de réalignement spécifiques aux participants seront modélisés comme des covariables. Les coefficients de régression seront estimés au niveau individuel en utilisant l'estimation du maximum de vraisemblance restreint (restricted maximum-likelihood estimation). Les contrastes linéaires des coefficients de régression seront calculés au niveau du participant. Pour les deux séquences, des cartes du cerveau entier seront utilisées pour une analyse des effets aléatoires au niveau du groupe⁴⁴. Pour l'IRMf, nous utiliserons également une stratégie des régions d'intérêt (Region of Interest ou ROI), en nous concentrant sur les régions que nous et d'autres équipes ont déjà identifiées comme des corrélats des processus de motivation : le striatum ventral et le cortex préfrontal dorso-médial²²⁻²⁷.

13.1.2 Au niveau du groupe

Les analyses des effets aléatoires (ANOVA et tests T pour 2 échantillons indépendants) seront utilisées pour comparer les statistiques pertinentes (par exemple, les paramètres libres extraits dans les analyses des modèles computationnels) entre les bras, avec correction pour les comparaisons multiples. De même, l'ANOVA, les tests T pour échantillons appariés ou les modèles mixtes seront utilisés lorsque les mêmes participants seront comparés à des moments différents.

La régression logistique sera utilisée pour prédire les résultats cliniques binaires (par exemple, réponse clinique ou non) tandis que le modèle linéaire généralisé (GLM) sera utilisé pour prédire les résultats continus (par exemple, changement du score MADRS).

En ce qui concerne l'analyse du cerveau entier par imagerie, les cartes statistiques paramétriques seront corrigées pour les comparaisons multiples par « family-wise error-rate ») au niveau des groupes.

13.2. Hypothèse du calcul du nombre de sujet nécessaire et résultat

Nous avons pour objectif de recruter 100 patients souffrant d'un trouble dépressif modéré à sévère, pour lequel il a été décidé de commencer un nouvel antidépresseur.

Notre étude est un projet de recherche translationnelle, par nature plus exploratoire qu'un essai clinique, et pour laquelle il est donc plus difficile d'établir un réel calcul de puissance. Concernant l'objectif principal (prédiction de la réponse thérapeutique à 28 jours à V3 à partir de la modification des 5 paramètres clés entre V1 et V2), une taille d'effet modérée ($f^2 = .15$) a été utilisée dans le calcul de puissance, qui a été effectuée avec G*power : régression linéaire multiple, taille d'effet de 0,15 ; alpha = 0.05 ; 1-beta = .8 ; 5 prédicteurs → N =92. Cette taille d'effet a été estimée sur la base de données préliminaires non publiées. Elle semble par ailleurs compatible avec les tailles d'effets retrouvées dans une étude récente utilisant une méthodologie proche (tâche cognitive évaluant la sensibilité à l'effort) pour prédire la rechute (D de Cohen entre .5 et .8).

De plus, ces tâches neurocognitives ont été utilisées pour comparer des patients et des contrôles d'un point de vue comportemental (Vinckier et al, en préparation) et nous avons observé des tailles d'effet très importantes (>1,2). Enfin, cet effectif (N=50 par bras) est bien supérieur aux normes des études habituelles en IRM fonctionnelle (la plupart des études impliquant des patients en IRMf comprennent généralement 20-35 patients).

Au total, nous pensons qu'un total de 100 patients (50 dans chaque bras) constitue un compromis acceptable entre puissance et faisabilité.

Nous recruterons également 36 volontaires sains, appariés en âge et en sexe aux patients pour l'évaluation des objectifs secondaires.

Il est à noter qu'étant donné la durée de suivi nécessaire pour évaluer l'objectif principal (28 jours), nous nous attendons à très faible taux de sortie d'étude (autour de 5%).

14. CONTRÔLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE

14.1 Organisation générale

Le promoteur doit s'assurer de la sécurité et du respect des personnes qui ont accepté de participer à la recherche. Il doit mettre en place un système d'assurance qualité permettant de surveiller au mieux le déroulement de la recherche dans les centres investigateurs.

A cet effet le promoteur définira une stratégie d'ouverture des centres et pourra le cas échéant mettre en place un contrôle qualité des données.

14.2 Stratégie d'ouverture des centres

La stratégie d'ouverture des centres sera déterminée avant le démarrage de la recherche.

14.3 Contrôle qualité des données

Le promoteur en accord avec l'investigateur principal définira ce niveau de contrôle avant le début de la recherche. Un Attaché de Recherche Clinique (ARC) mandaté par le promoteur s'assurera de la bonne réalisation de la recherche, du recueil des données générées par écrit, de leur documentation, enregistrement et rapport, en accord avec les Procédures Opératoires Standard mises en application au sein de la DRCI.

14.2. Cahier d'observation

Toutes les informations requises par le protocole doivent être consignées dans les cahiers d'observation (e-CRF). Les données devront être recueillies au fur et à mesure qu'elles sont obtenues, et enregistrées de façon explicite. Les données non codées seront considérées comme manquantes.

Ce cahier d'observation électronique sera mis en place dans chacun des centres grâce à un support Internet de recueil des données. Un document d'aide pour l'utilisation de cet outil sera fourni aux investigateurs.

Le remplissage du cahier d'observation via internet par l'investigateur permet ainsi à l'ARC de visualiser rapidement et à distance les données. L'investigateur est responsable de l'exactitude, de la qualité et de la pertinence de toutes les données saisies. De plus, lors de leurs saisies, ces données sont immédiatement vérifiées grâce à des contrôles de cohérence. L'investigateur doit valider toute modification de valeur dans le CRF. Une justification peut éventuellement être intégrée en commentaire.

Une impression papier sera demandée en fin d'étude, authentifiée (datée et signée) par l'investigateur. L'original de ce document sera archivé par le promoteur. Une copie du document authentifié devra être archivée par l'investigateur.

14.3. Gestion des non conformités

Tout évènement survenant suite au non-respect du protocole, des procédures opératoires standardisées, ou des dispositions législatives et réglementaires en vigueur par un investigateur ou toute autre personne impliquée dans la conduite de la recherche doit faire l'objet d'une déclaration de non-conformité au promoteur.

Ces non conformités seront gérées conformément aux procédures du promoteur.

14.4. Audit

Les investigateurs s'engagent à accepter les audits d'assurance qualité effectués par le promoteur ainsi que les inspections effectuées par les autorités compétentes. Toutes les données, tous les documents et rapports peuvent faire l'objet d'audits et réglementaires sans que puisse être opposé le secret médical.

Un audit peut être réalisé à tout moment par des personnes mandatées par le promoteur et indépendantes des responsables de la recherche. Il a pour objectif de s'assurer de la qualité de la recherche, de la validité de ses résultats et du respect de la loi et des réglementations en vigueur.

L'audit pourra s'appliquer à tous les stades de la recherche, du développement du protocole à la publication des résultats et au classement des données utilisées ou produites dans le cadre de la recherche.

14.5. Engagement de responsabilités de l'Investigateur Principal

Avant de démarrer la recherche, chaque investigateur fournira au représentant du promoteur de la recherche son curriculum vitæ personnel actualisé, daté de moins d'un an et signé, comportant son numéro RPPS. Le CV devra comprendre les participations antérieures à des recherches et les formations liées à la recherche clinique.

Chaque investigateur s'engagera à respecter les obligations législatives et réglementaires et à mener la recherche conformément à la réglementation, en respectant les termes de la déclaration d'Helsinki en vigueur.

L'investigateur principal de chaque centre participant signera un engagement de responsabilités (document type DRCI) qui sera remis au représentant du promoteur.

Les investigateurs et leurs collaborateurs signeront un formulaire de délégation de fonctions précisant le rôle de chacun et fourniront leur CV.

15. ASPECTS ETHIQUES ET LEGAUX

15.1 Modalités d'information et de recueil du consentement des personnes se prêtant à la recherche

Personnes dont le consentement est sollicité	Qui informe et recueille le consentement de la personne	A quel moment la personne est informée	A quel moment le consentement de la personne est recueilli
La personne qui se prête à la recherche	<ul style="list-style-type: none"> - L'investigateur - Son représentant 	A la visite de sélection	A la visite d'inclusion, après un délai de réflexion de minimum 24 heures

Conformément à l'article L1122-1-1 du Code de la santé publique, aucune recherche à risque et contraintes minimales impliquant la personne humaine ne peut être pratiquée sur une personne sans son consentement libre et éclairé, et exprès après que lui a été délivrée l'information prévue à l'article L. 1122-1 du même code.

Un délai de réflexion d'au moins 24 heures est laissé à la personne entre le moment où elle est informée et celui où elle signe le formulaire de consentement.

Le consentement libre, éclairé et écrit de la personne est recueilli par l'investigateur principal, ou par un médecin qui le représente ou par la personne qualifiée avant l'inclusion de la personne dans la recherche lors de la visite d'inclusion

La note d'information et une copie du formulaire de consentement daté et signé par la personne qui se prête à la recherche ainsi que par l'investigateur ou le médecin qui le représente ou la personne qualifiée, sont remis à la personne préalablement à sa participation à la recherche.

En outre, l'investigateur précisera dans le dossier médical de la personne la participation de celle-ci à la recherche, les modalités de recueil de son consentement ainsi que les modalités de la

délivrance de l'information en vue de le recueillir. Il conserve l'exemplaire original du formulaire du recueil du consentement de la personne daté et signé.

15.2 Interdiction pour la personne de participer à une autre recherche ou période d'exclusion prévue à l'issue de la recherche, le cas échéant

La participation à cette étude n'empêche pas le sujet de participer à une autre recherche sauf une étude interventionnelle jusqu'à évaluation de l'objectif principal de la recherche : pendant les 4 premières semaines pour les patients atteints de dépression et la première semaine pour les volontaires sains.

15.3 Indemnisation des sujets

Une indemnisation de 250 euros pour les patients et de 150 euros pour les sujets sains est prévue, en compensation des contraintes liées à la recherche. L'indemnisation sera versée après la dernière visite (5^{ème} visite ou avant en cas d'arrêt prématuré). Dans ce cas, l'indemnisation sera calculée au prorata du nombre de visites réalisées.

15.4 Inscription au fichier national des personnes se prêtant à une recherche impliquant la personne humaine

La participation des volontaires sains au présent protocole sera enregistrée sur le fichier national des volontaires se prêtant à une recherche biomédicale (VRB), géré par le Ministère de la Santé.

15.5 Obligations légales

15.5.1 Rôle du promoteur

Le Groupe Hospitalier Universitaire Paris – Psychiatrie & Neurosciences (GHU Paris) est le promoteur de cette recherche et par délégation la Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI) en assure les missions, conformément à l'article L.1121-1 du code de la santé publique. Le GHU Paris se réserve le droit d'interrompre la recherche à tout moment pour des raisons médicales ou administratives dans cette éventualité, une notification sera fournie à l'investigateur.

15.5.2 Demande d'avis au Comité de Protection des Personnes (CPP)

Le GHU Paris en tant que promoteur obtient pour la recherche à risque et contraintes minimales, préalablement à sa mise en œuvre l'avis favorable du CPP concerné, dans le cadre de ses compétences et conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

15.5.3 Information de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)

Le promoteur transmettra à l'ANSM le résumé de la recherche ainsi que l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes.

15.5.4 Modifications de la recherche

Toute modification substantielle apportée au protocole par l'investigateur coordonnateur, devra être transmise au promoteur pour approbation. Après cet accord, le promoteur devra obtenir préalablement à sa mise en œuvre un avis favorable du CPP.

La note d'information et le formulaire de consentement pourront être révisés si nécessaire, notamment en cas de modification substantielle de la recherche ou de la survenue d'effets indésirables.

16. FINANCEMENT ET ASSURANCE

16.1 Source de financement

Nous avons obtenu plusieurs financements pour ce projet

- Soutien exceptionnel de la Fondation Bettencourt Schueller
- Financement de type Investigator Initiated Trial (IIT) par les laboratoires Lundbeck
- ANR jeune chercheuse jeune chercheur 2020
- Nous pourrions par ailleurs nous appuyer sur les financements annuels des équipes de recherches impliquées dans le projet.

Le financement IIT correspond à 50% du budget. Conformément au principe de l'IIT, le partenaire industriel n'a pas de rôle dans le dessin expérimental ni dans la stratégie d'analyse.

16.2. Assurance

Le Promoteur, souscrit pour toute la durée de la recherche une assurance garantissant sa propre responsabilité civile ainsi que celle de tout médecin impliqué dans la réalisation de la recherche. Il assure également l'indemnisation intégrale des conséquences dommageables à la recherche pour la personne qui s'y prête et ses ayants droit, sauf preuve à sa charge que le dommage n'est pas imputable à sa faute ou à celle de tout intervenant, sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche.

Le Groupe Hospitalier Universitaire Paris – Psychiatrie & Neurosciences (GHU Paris) a pris une assurance auprès de la compagnie SHAM, garantissant sa responsabilité civile ainsi que celle de tout intervenant (médecin ou personnel impliqué dans la réalisation de la recherche), conformément à l'article L.1121-10 du CSP.

17. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION

Le GHU Paris devra obligatoirement être mentionné dans les affiliations du ou des auteurs concernés des publications qui résulteront de cette recherche et mentionner le promoteur (GHU Paris /DRCI) et la source de financement si votre projet résulte d'un appel d'offres (par exemple le PHRC national ou régional), et nous en adresser un exemplaire (cf. ci-dessous les modalités d'affiliation et de mention du promoteur et du financeur).

17.1 Mention de l'affiliation du GHU Paris pour les projets promus ou gérés par le Groupe Hospitalier Universitaire Paris – Psychiatrie & Neurosciences

- Si un auteur a plusieurs affiliations, l'ordre dans lequel sont citées les institutions (GHU Paris, Université, INSERM...) n'a pas d'importance
- Chacune de ces affiliations doit être identifiée par une adresse séparée par un point-virgule (;).

17.2. Mention du promoteur GHU Paris (DRCI) dans les "acknowledgments" du manuscrit

- "The sponsor was GHU Paris/DRCI"

17.3. Mention du financeur dans les "acknowledgments" du manuscrit

The study was funded the Bettencourt Schueller Foundation as well as Lundbeck through an investigator initiated trial. The funder had no role in study design, data collection and analysis or preparation of the manuscript.

Les financements personnels des différents auteurs seront également mentionnés : « This work was supported by the Fondation pour la Recherche Médicale, and by the Fondation Deniker to CJ ».

D'autres demandes de financement sont en cours. Dans l'éventualité où nous en obtiendrions, ils seront évidemment remerciés.

Cette recherche sera enregistrée sur le site <http://clinicaltrials.gov/>

18. BIBLIOGRAPHIE

1. "DEPRESSION: LET'S TALK" SAYS WHO, AS DEPRESSION TOPS LIST OF CAUSES OF ILL HEALTH. *Saudi Med. J.* **38**, 565–566 (2017).
2. Baromètre santé 2017. [/etudes-et-enquetes/barometres-de-sante-publique-france/barometre-sante-2017](https://www.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-enquetes/barometres-de-sante-publique-france/barometre-sante-2017).
3. Bauer, M. *et al.* World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World J. Biol. Psychiatry* **14**, 334–385 (2013).
4. Stahl, S. M. & Stahl, S. M. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. (Cambridge University Press, 2013).
5. Work Group on Major Depressive Disorder. PRACTICE GUIDELINE FOR THE Treatment of Patients With Major Depressive Disorder. https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/mdd.pdf.
6. R, L. *et al.* Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. *Journal of affective disorders* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19674794/> (2009) doi:10.1016/j.jad.2009.06.041.
7. HAS. Épisode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en soins de premier recours. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-10/depression_adulte_fiche_de_synthese_pec.pdf.
8. R, U. *et al.* Depression symptom dimensions as predictors of antidepressant treatment outcome: replicable evidence for interest-activity symptoms. *Psychological medicine* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21929846/> (2012) doi:10.1017/S0033291711001905.
9. Why not try harder? Computational approach to motivation deficits in neuro-psychiatric diseases | Brain | Oxford Academic. <https://academic.oup.com/brain/article/141/3/629/4675073>.
10. When decisions talk: Computational phenotyping of motivation disorders. - PsycNET. <https://psycnet.apa.org/record/2018-40819-011>.
11. Cléry-Melin, M.-L. *et al.* Why Don't You Try Harder? An Investigation of Effort Production in Major Depression. *PLoS ONE* **6**, (2011).
12. T, M., M, M., P, F. & M, P. Incentive Sensitivity as a Behavioral Marker of Clinical Remission From Major Depressive Episode. *The Journal of clinical psychiatry* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27337420/> (2016) doi:10.4088/JCP.15m09995.
13. C, L. H. *et al.* Distinct effects of apathy and dopamine on effort-based decision-making in Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29672668/> (2018) doi:10.1093/brain/awyl10.

14. Mc, W., Mt, T., Lm, M., Dh, Z. & H, de W. Amping up effort: effects of d-amphetamine on human effort-based decision-making. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22090487/> (2011) doi:10.1523/JNEUROSCI.4387-11.2011.
15. Treadway, M. T. *et al.* Dopaminergic Mechanisms of Individual Differences in Human Effort-Based Decision-Making. *J. Neurosci.* **32**, 6170–6176 (2012).
16. D, N. *et al.* The other face of depression, reduced positive affect: the role of catecholamines in causation and cure. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17050654/> (2007) doi:10.1177/0269881106069938.
17. Culpepper, L. Escitalopram: A New SSRI for the Treatment of Depression in Primary Care. *Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry* **4**, 209–214 (2002).
18. C, S., Ke, A. & F, A. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: review of preclinical and clinical data. *Pharmacology & therapeutics* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25016186/> (2015) doi:10.1016/j.pharmthera.2014.07.001.
19. G, F., G, F., O, A. & G, R. Motivational and neurocognitive deficits are central to the prediction of longitudinal functional outcome in schizophrenia. *Acta psychiatrica Scandinavica* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24850369/> (2014) doi:10.1111/acps.12289.
20. G, F., G, F., H, T., O, A. & G, R. Motivational deficits in major depressive disorder: Cross-sectional and longitudinal relationships with functional impairment and subjective well-being. *Comprehensive psychiatry* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26995233/> (2016) doi:10.1016/j.comppsy.2015.12.004.
21. Im, B. *et al.* Computational Mechanisms of Effort and Reward Decisions in Patients With Depression and Their Association With Relapse After Antidepressant Discontinuation. *JAMA psychiatry* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32074255/> (2020) doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.4971.
22. Schmidt, L., Lebreton, M., Cléry-Melin, M.-L., Daunizeau, J. & Pessiglione, M. Neural Mechanisms Underlying Motivation of Mental Versus Physical Effort. *PLOS Biol.* **10**, e1001266 (2012).
23. Skvortsova, V., Palminteri, S. & Pessiglione, M. Learning To Minimize Efforts versus Maximizing Rewards: Computational Principles and Neural Correlates. *J. Neurosci.* **34**, 15621–15630 (2014).
24. (PDF) How the Brain Translates Money into Force: A Neuroimaging Study of Subliminal Motivation. *ResearchGate* https://www.researchgate.net/publication/6397620_How_the_Brain_Translates_Money_into_Force_A_Neuroimaging_Study_of_Subliminal_Motivation doi:http://dx.doi.org/10.1126/science.1140459.
25. Pessiglione, M. & Delgado, M. R. The good, the bad and the brain: Neural correlates of appetitive and aversive values underlying decision making. *Curr. Opin. Behav. Sci.* **5**, 78–84 (2015).
26. S, P. *et al.* Critical roles for anterior insula and dorsal striatum in punishment-based avoidance learning. *Neuron* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23217747/> (2012) doi:10.1016/j.neuron.2012.10.017.
27. An automatic valuation system in the human brain: evidence from functional neuroimaging. - Abstract - Europe PMC. <https://europepmc.org/article/med/19914190>.
28. F, V., L, R., D, O. & M, P. Neuro-computational account of how mood fluctuations arise and affect decision making. *Nature communications* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29700303/> (2018) doi:10.1038/s41467-018-03774-z.
29. Ke, S. *et al.* Charting the landscape of priority problems in psychiatry, part 1: classification and diagnosis. *The lancet. Psychiatry* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26573970/> (2016) doi:10.1016/S2215-0366(15)00361-2.
30. Stephan, K. E. *et al.* Charting the landscape of priority problems in psychiatry, part 2: Pathogenesis and aetiology. *Lancet Psychiatry* **3**, 84–90 (2016).

31. Computational neuroimaging strategies for single patient predictions. *NeuroImage* **145**, 180–199 (2017).
32. Pr, C. & Pc, F. Computational psychiatry: a Rosetta Stone linking the brain to mental illness. *The lancet. Psychiatry* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26361002/> (2014) doi:10.1016/S2215-0366(14)70298-6.
33. Can the neuroeconomics revolution revolutionize psychiatry? | Request PDF. https://www.researchgate.net/publication/51105777_Can_the_neuroeconomics_revolution_revolutionize_psychiatry.
34. Qj, H., Tv, M. & Mj, F. Computational psychiatry as a bridge from neuroscience to clinical applications. *Nature neuroscience* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26906507/> (2016) doi:10.1038/nn.4238.
35. Pr, M., Rj, D., Kj, F. & P, D. Computational psychiatry. *Trends in cognitive sciences* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22177032/> (2012) doi:10.1016/j.tics.2011.11.018.
36. HAS. la prise en charge du trouble bipolaire. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-01/ald_23_gp_troublebipolaire_web.pdf.
37. Keks, N., Hope, J. & Keogh, S. Switching and stopping antidepressants. *Aust. Prescr.* **39**, 76–83 (2016).
38. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis - The Lancet. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)32802-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)32802-7/fulltext).
39. M, K., G, O., G, G., J, B. & C, B. Vortioxetine for depression in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28677828/> (2017) doi:10.1002/14651858.CD011520.pub2.
40. Hartwig, V. *et al.* Biological Effects and Safety in Magnetic Resonance Imaging: A Review. *Int. J. Environ. Res. Public. Health* **6**, 1778–1798 (2009).
41. Felice, D. *et al.* Vortioxetine Improves Context Discrimination in Mice Through a Neurogenesis Independent Mechanism. *Front. Pharmacol.* **9**, (2018).
42. P, V. & B, R. Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *The American journal of psychiatry* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15514393/> (2004) doi:10.1176/appi.ajp.161.11.1957.
43. Full article: Smaller hippocampal volumes predict lower antidepressant response/remission rates in depressed patients: A meta-analysis. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15622975.2016.1208840>.
44. Mechell, A. Voxel-Based Morphometry of the Human Brain: Methods and Applications. <https://pdfs.semanticscholar.org/bf65/e48218b53af51805d33323b927315e686b19.pdf>.
45. Inflammatory markers in depression: A meta-analysis of mean differences and variability in 5,166 patients and 5,083 controls. *Brain. Behav. Immun.* **87**, 901–909 (2020).
46. Kojima, M., Matsui, K. & Mizui, T. BDNF pro-peptide: physiological mechanisms and implications for depression. *Cell Tissue Res.* **377**, 73–79 (2019).
47. Kynurenine pathway in depression: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **90**, 16–25 (2018).
48. Verdonk, F. *et al.* Microglial production of quinolinic acid as a target and a biomarker of the antidepressant effect of ketamine. *Brain. Behav. Immun.* **81**, 361–373 (2019).
49. A Neurocomputational Account of How Inflammation Enhances Sensitivity to Punishments Versus Rewards. *Biol. Psychiatry* **80**, 73–81 (2016).
50. Chen, G. *et al.* Pseudo-continuous arterial spin labeling imaging of cerebral blood perfusion asymmetry in drug-naïve patients with first-episode major depression. *Biomed. Rep.* **5**, 675–680 (2016).
51. M, O. *et al.* Characteristic distributions of regional cerebral blood flow changes in major depressive disorder patients: a pseudo-continuous arterial spin labeling (pCASL) study. *Journal of affective disorders* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24882178/> (2014) doi:10.1016/j.jad.2014.04.032.

52. Cm, C. *et al.* Discovery and replication of cerebral blood flow differences in major depressive disorder. *Molecular psychiatry* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31388104/> (2020) doi:10.1038/s41380-019-0464-7.
53. Y, K. *et al.* Changes in the regional cerebral blood flow detected by arterial spin labeling after 6-week escitalopram treatment for major depressive disorder. *Journal of affective disorders* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26826533/> (2016) doi:10.1016/j.jad.2015.12.062.
54. Rückbeil, M. V., Hilgers, R.-D. & Heussen, N. Randomization in survival studies: An evaluation method that takes into account selection and chronological bias. *PLOS ONE* **14**, e0217946 (2019).
55. Montgomery, S. A. & Åsberg, M. A New Depression Scale Designed to be Sensitive to Change. *Br. J. Psychiatry* **134**, 382–389 (1979).
56. ECDEU assessment manual for psychopharmacology: Guy, William: Free Download, Borrow, and Streaming. *Internet Archive* <https://archive.org/details/ecdeuassessmentm1933guyw>.
57. Aj, R. *et al.* The 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression. *Biological psychiatry* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12946886/> (2003) doi:10.1016/s0006-3223(02)01866-8.
58. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. The WHOQOL Group. *Psychological medicine* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9626712/> (1998) doi:10.1017/s0033291798006667.
59. Sheehan, D. V., Harnett-Sheehan, K., Spann, M. E., Thompson, H. F. & Prakash, A. Assessing remission in major depressive disorder and generalized anxiety disorder clinical trials with the discan metric of the Sheehan disability scale: *Int. Clin. Psychopharmacol.* **26**, 75–83 (2011).
60. (PDF) A scale for the Assessment of Hedonic Tone the Snaith-Hamilton Pleasure Scale. https://www.researchgate.net/publication/15646736_A_scale_for_the_Assessment_of_Hedonic_Tone_the_Snaith-Hamilton_Pleasure_Scale.
61. Se, S. *et al.* Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1627973/> (1992) doi:10.1176/jnp.4.2.134.
62. Brown, S. *et al.* Current and Common Definitions of Treatment-Resistant Depression: Findings from a Systematic Review and Qualitative Interviews. *Can. J. Psychiatry* **64**, 380–387 (2019).
63. K, F., J, M., N, T.-B., J, A. & W, P. Variational free energy and the Laplace approximation. *NeuroImage* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17055746/> (2007) doi:10.1016/j.neuroimage.2006.08.035.
64. VBA: A Probabilistic Treatment of Nonlinear Models for Neurobiological and Behavioural Data. <https://journals.plos.org/ploscompbiol/article?id=10.1371/journal.pcbi.1003441>.
65. Jp, O., A, H. & H, K. Model-based fMRI and its application to reward learning and decision making. *Annals of the New York Academy of Sciences* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17416921/> (2007) doi:10.1196/annals.1390.022.
66. Meyniel, F. *et al.* A specific role for serotonin in overcoming effort cost. *eLife* **5**, (2016).

Caractérisation neuro-computationnelle des troubles de la motivation dans la dépression : vers une médecine personnalisée en Psychiatrie

La fréquence et la potentielle gravité font de la dépression un défi thérapeutique majeur. Il n'existe pas à l'heure actuelle d'outil permettant de guider le clinicien depuis les symptômes cliniques du patient vers la molécule la plus adaptée. Pourtant, certains symptômes, comme les troubles de la motivation, paraissent de bons candidats pour orienter la prescription. Toutefois, leur évaluation en pratique clinique repose principalement sur la notion d'anhédonie et donc à la dimension de plaisir alors qu'il existe un autre aspect souvent souligné par les patients, mais oublié par les échelles : la dimension d'effort. Nous avons développé une batterie de tests comportementaux permettant de décortiquer la motivation. Une approche appelée psychiatrie computationnelle, consiste à utiliser des modèles computationnels, c'est à dire des algorithmes mathématiques, pour identifier les processus cognitifs sous-tendant le comportement au cours de ces tâches. Cette approche peut être couplée aux outils des neurosciences, afin d'identifier les corrélats neurobiologiques des troubles de la motivation. Il existe des arguments permettant de supposer qu'il existe deux systèmes neuronaux et neurobiologiques distincts pour évaluer les dimensions de coût et de récompense. L'approche computationnelle permet de relier une vision neurobiologique avec les dimensions de bénéfices et de coûts et permettre d'adapter les stratégies médicamenteuses à partir du comportement du patient. Ce travail de thèse évoque la façon dont le concept de dépression s'est façonné jusqu'à nos jours et la place que prennent les troubles de la motivation au sein de cette entité. Puis s'attarde sur l'approche psycho expérimentale, le cadre de la théorie de la décision et l'approche computationnelle. Ensuite le développement des bases cérébrales et neurobiologiques du compromis coût/bénéfice ainsi que les principaux résultats en population clinique sont développés. Enfin, est présentée une étude clinique dont l'hypothèse principale est qu'il est possible de prédire la réponse thérapeutique lors de l'utilisation d'une stratégie thérapeutique par rapport à une autre en fonction des troubles motivationnels initiaux. La dernière partie aborde l'intérêt et les limites de cette approche en pratique courante et dans la recherche.

Spécialité : Psychiatrie

Mots clés français : Psychiatrie computationnelle, Dépression, Motivation, Biomarqueur, Neurosciences cognitives – Imagerie

Forme ou Genre : Dissertation universitaire

**Université Paris Cité
UFR de médecine
15 Rue de l'École de Médecine
75006 Paris**