

L'anhédonie De la clinique aux biomarqueurs

Antoine Yrondi^{1,2}, Romain Rey^{2,3}, Linda Scoriels^{4,5,6},
Ophélie Godin^{2,7}, Marion Leboyer^{2,7}

► L'anhédonie, symptôme complexe, se caractérise par une diminution de l'expérience de plaisir, une baisse de motivation, et/ou une altération de l'apprentissage de la récompense. Bien que ces aspects soient souvent liés aux voies dopaminergiques, des recherches récentes montrent que des altérations immuno-inflammatoires peuvent également jouer un rôle en affectant les voies dopaminergiques, glutamatergiques, opioïdes, et les réponses immunitaires cellulaires (comme la voie mTOR). Ces modifications influencent les circuits de récompense et les circuits moteurs, contribuant à l'anhédonie et au ralentissement psychomoteur souvent associé. Ces dimensions communes de l'anhédonie dans différentes maladies ouvrent des perspectives pour des traitements ciblés, incluant des traitements dopaminergiques, glutamatergiques (comme la kétamine), et des anti-inflammatoires, ainsi que le développement de nouvelles molécules. ◀



¹Service de psychiatrie et de psychologie médicale, Centre expert dépression résistante et trouble bipolaire, CHU de Toulouse, Hôpital Purpan, Centre de neuroimagerie de Toulouse (ToNIC), Université de Toulouse, Inserm 1214, UPS, Toulouse, France.

²Fondation FondaMental, Créteil, France.

³Centre expert trouble bipolaire, Hôpital Le Vinatier, Bron ; Université Lyon 1, Villeurbanne ; Inserm U1028, CNRS UMR 5292, Centre de recherche en neuroscience de Lyon, France.

⁴Laboratoire de physiopathologie des maladies psychiatriques, Institut de psychiatrie et neuroscience de Paris, Inserm U1266, Université Paris Cité, France.

⁵GHU Paris psychiatrie et neurosciences, Hôpital Sainte Anne, Paris, France

⁶Laboratoire de psychologie du développement et de l'éducation de l'enfant, CNRS, Université Paris Cité, Paris, France.

⁷Université Paris Est Créteil, Inserm, IMRB, laboratoire neuro-psychiatrie translationnelle, AP-HP, Département médico universitaire addictologie et psychiatrie (DMU IMPACT), antoineyrondi@gmail.com

distinguons, l'anhédonie de motivation (« *wanting* ») de l'anhédonie de consommation (« *liking* ») ainsi que le contexte d'apprentissage de la récompense (« *reward learning* »). En effet, l'apprentissage de la récompense passe par un apprentissage par renforcement probabiliste. Ce sous-construit évalue comment les individus s'adaptent à des contingences probabilistes asymétriques (situations où les récompenses sont plus susceptibles de se produire dans certaines conditions). Une réactivité atténuée dans ces tâches est une caractéristique courante de l'anhédonie [4].

Dans le cadre conceptuel plus global des *Research Domain Criteria* (RDoC)² [5, 6] (→), (→) Voir m/s n° 8-9, l'anhédonie s'inscrit 2015, page 792

dans plusieurs domaines liés à la récompense, en particulier ceux des systèmes de valence positive, comprenant l'apprentissage de la récompense, l'évaluation de la récompense et la réactivité à la récompense.

L'anhédonie fait partie d'un groupement de symptômes négatifs au même titre que l'avolition¹ et le retrait social [1]. L'anhédonie est un concept hétérogène. La première définition date de 1896 [2]. Théodule-Armand Ribot (1839-1916) utilise ce néologisme, par analogie avec l'analgésie, afin d'évoquer une insensibilité au plaisir. Des recherches plus récentes ont étendu le concept d'anhédonie. Aujourd'hui, l'anhédonie reflète des altérations dans la capacité à ressentir, rechercher et apprendre la notion de plaisir, et elle est sous-tendue par une altération du processus de récompense au niveau cérébral [3]. Aujourd'hui, nous

Vignette (© AdobeStock).

¹ L'avolition ou l'amotivation est la diminution de la capacité à initier et à persister dans des activités délibérées auto-orientées. Ces activités qui semblent négligées comprennent généralement des activités de routine, y compris des passe-temps, aller au travail ou à l'école, et plus particulièrement, la participation à des activités sociales. C'est un trouble de la motivation diminuée (ndlr).

² Ce projet est une initiative de médecine personnalisée en psychiatrie développée par le *National Institute of Mental Health* des États-Unis (ndlr).

Concept transnosographique

Le concept d'anhédonie se retrouve dans plusieurs maladies mentales. Dans le cadre des troubles dépressifs ou des troubles psychotiques, tels que la schizophrénie, on observe un déficit de motivation associé à une diminution de l'anticipation du plaisir et de la récompense. On note également une altération de l'apprentissage et de l'intégration de la récompense associée à un défaut de prédiction de l'erreur. Enfin, on constate une diminution du plaisir en tant que tel [7].

Dans un trouble psychotique, de type schizophrénie, on peut observer une diminution de la motivation associée à une diminution de l'anticipation concernant le plaisir et la récompense. La littérature décrit une altération de l'apprentissage de la récompense associée, là encore, à un défaut de prédiction de l'erreur [7].

Dans le cadre du trouble bipolaire, il existe une tendance à l'hypersensibilité au système de récompenses, en particulier dans les phases de décompensation hypomaniaque et maniaque. Cependant, un certain nombre de données mettent en évidence cette hypersensibilité lors des périodes euthymiques, en particulier dans le trouble bipolaire de type I. Cependant, dans le cadre de l'épisode dépressif caractérisé du trouble bipolaire, il existe une diminution de la sensibilité du système de la récompense comparable au trouble dépressif [8].

Enfin, dans le trouble du spectre de l'autisme, les hypothèses sur le rôle de la motivation sociale mettent en évidence une altération de la capacité à associer, de manière appropriée, la valeur d'une récompense à un stimulus social. De manière concomitante, des études mettent en évidence une diminution de la capacité à éprouver du plaisir à la fois dans un contexte social mais également en dehors de ce contexte [9].

Au-delà de son aspect transnosographique³, l'anhédonie semble également associée à une plus grande sévérité des troubles ainsi qu'à une détérioration fonctionnelle et de la qualité de vie. En effet, les études mettent en évidence, dans le cadre du trouble dépressif, que l'anhédonie est associée à une plus grande chronicité du trouble, à une péjoration du pronostic, à une moins bonne réponse thérapeutique (pharmacologique, psychothérapeutique, neurostimulation) et à une augmentation du risque suicidaire [10-13]. Dans le trouble bipolaire, l'anhédonie semble être associée à plus de comportements auto-agressifs, à une plus grande labilité affective, une plus grande sévérité de la dépression et une plus grande fréquence des comorbidités anxieuses [14].

Dans les troubles de l'humeur au sens large, l'anhédonie est associée à un plus grand impact au niveau du fonctionnement du quotidien [15]. Cette altération affecte non seulement la qualité de vie dans son ensemble mais également celle liée à la santé mentale et physique [16]. Dans le cadre de la schizophrénie, les études mettent en évidence une association importante entre l'anhédonie et l'impact fonctionnel concernant l'activité professionnelle. Il semblerait que cette association apparaisse lors de la chronicisation de la patholo-

gie [17]. Par ailleurs, l'anhédonie a également été mise en évidence chez des personnes ayant vécu un premier épisode psychotique, avec des répercussions sur le fonctionnement et la qualité de vie [18].

Mécanismes physiopathologiques

Données précliniques

L'anhédonie, commune aux troubles mentaux, peut se manifester par des déficits de motivation (« *wanting* ») ou de plaisir (« *liking* ») face aux stimulus de récompense [19, 20] (→). Les travaux sur les rongeurs, qui souvent associent l'anhédonie à des comportements proches de la dépression, ont historiquement utilisé des paradigmes de stress comme la « nage forcée » et la « suspension par la queue ». Cependant, ces méthodes présentent des limites de reproductibilité et de nuances dans la mesure de l'anhédonie, d'où le recours croissant à des tâches comportementales plus sophistiquées pour modéliser les aspects de l'anhédonie [19].

La dysfonction du circuit de récompense, au cœur de l'anhédonie, se mesure souvent à travers des tâches impliquant des comportements de recherche de récompenses comme la nourriture, la sexualité ou les drogues, distinguant les comportements de récompense peu coûteux en effort de ceux nécessitant un effort élevé pour accéder à la récompense (chacun associé à des processus neuronaux distincts) [19]. En effet, chez les rongeurs, un outil comportemental sophistiqué permet d'étudier simultanément les aspects de consommation et de motivation liés aux récompenses dans le contexte de l'anhédonie, en s'appuyant sur la « théorie économique comportementale ». Celle-ci stipule que la consommation de tout bien est sensible à l'augmentation de son coût. La sensibilité relative à cette augmentation est appelée « élasticité de la demande ». Une demande inélastique, ou insensibilité relative au prix, est caractéristique de la recherche excessive de récompense observée dans les troubles liés à l'usage de substances [21], tandis qu'une forte sensibilité au prix, ou un manque de motivation pour obtenir une récompense coûteuse, pourrait indiquer une anhédonie. Ce comportement diffère de l'obtention de la récompense lorsque l'effort requis est faible. Plus précisément, alors que la consommation qui persiste malgré un coût élevé repose davantage sur des processus motivationnels, la consommation de drogue à faible coût correspond à la valeur hédonique, ou « plaisir » de la drogue [19, 21]. Chez les rongeurs, l'adversité précoce influence ces paramètres : elle réduit la valeur hédonique de la cocaïne

(→) Voir *m/s* n° 3, 2018, page 238

³ Approche non classique de la compréhension des maladies, réalisée indépendamment d'une catégorisation diagnostique (ndlr).

chez les mâles, suggérant une anhédonie, tandis qu'elle augmente la motivation des femelles sans modifier leur point de référence hédonique [22]. Ces études portent sur des rongeurs. Bien que différents des modèles humains leur neuroanatomie est proche de celle de l'être humain en termes de fonction des territoires (→ Voir *m/s* n° 5, cérébraux et de connectivité [23] (→). 2019, page 479

Ces résultats mettent en lumière la pertinence d'études futures pour identifier des réponses spécifiques aux circuits de récompense, particulièrement en fonction du sexe, et pourraient éclairer des vulnérabilités similaires chez les êtres humains.

Anhédonie de motivation

À ce jour, les circuits mis en jeu dans l'anhédonie de motivation sont essentiellement les voies dopaminergiques et les circuits de la récompense. Dans le cadre de l'anhédonie de motivation, il semble y avoir, principalement, une altération touchant la voie méso- limbique. Les neurones dopaminergiques du mésencéphale ont deux modes de décharge : tonique et phasique. L'activité tonique est régulière et générée par des mécanismes intrinsèques, tandis que l'activité phasique implique des rafales rapides de potentiels d'action, augmentant rapidement la dopamine extracellulaire. L'activation phasique nécessite des signaux excitateurs du cortex préfrontal et du tegmentum pédonculopontin, ainsi que la suppression des signaux inhibiteurs du noyau accumbens (NAcc) et du pallidum ventral [24].

La dopamine module la sensibilité des neurones postsynaptiques, notamment dans le striatum, influençant les projections glutamatergiques préfrontales et limbiques. Elle agit sur cinq récepteurs, divisés en deux familles : D1-like et D2-like. Les récepteurs D1-like augmentent l'activité de l'adénylate cyclase, sensibilisant les neurones épineux moyens du striatum aux signaux glutamatergiques, tandis que les récepteurs D2-like réduisent cette activité. Les récepteurs D2-like sont plus sensibles à la dopamine tonique, tandis que les D1-like réagissent surtout à la dopamine phasique [24]. Par ailleurs, l'injection intracérébrale d'un antagoniste des récepteurs D₃ directement au sein du striatum dorsal chez des rats sains induit des déficits motivationnels [25] (→). (→ Voir *m/s* n° 10, 2017, page 822

Pourtant, certaines études ont montré que la dopamine n'est ni nécessaire ni suffisante pour induire les réponses hédoniques. Par exemple, les lésions dopaminergiques du noyau accumbens chez les rats n'affectent pas les expressions de plaisir liées aux récompenses. Même après un épuisement presque total de la dopamine, les rats montrent toujours une préférence pour des récompenses sucrées [26]. Ces données montrent que la dopamine ne joue pas un rôle clé dans l'expérience hédonique (« reward liking »).

Par contre, la dopamine est essentielle pour la motivation à obtenir des récompenses. Les paradigmes expérimentaux, comme les tâches de prise de décision basées sur l'effort, montrent que les rats avec des lésions entraînant une diminution de la dopamine dans le noyau accumbens préfèrent des récompenses plus facilement accessibles plutôt que des récompenses plus attrayantes mais nécessitant plus d'efforts [27]. Des antagonistes des récepteurs D1-like ou D2-like peuvent également diminuer la motivation dans ces tâches [28].

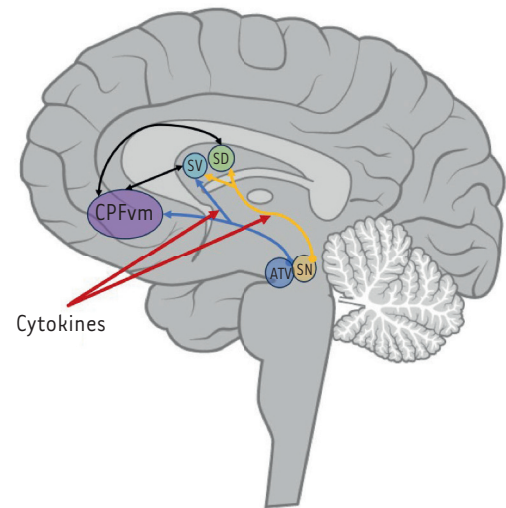


Figure 1. Impact de l'inflammation sur les voies dopaminergiques. ATV : aire tegmentale ventrale ; CPFv : cortex préfrontal ventro-médian ; SD : striatum dorsal ; SN : substance noire ; SV : striatum ventral dont le noyau accumbens.

Ces résultats soulignent que la dopamine joue un rôle clé dans la motivation, sans pour autant intervenir dans l'expérience hédonique, et que des altérations de la fonction dopaminergique suffisent pour induire des déficits de motivation [29].

Des pistes alternatives ou complémentaires à celles de la voie dopaminergique émergent également. Des recherches menées chez des primates ont montré l'importance du système sérotonergique, notamment les voies provenant du noyau dorsal du raphé et qui interviendraient non seulement dans l'encodage de la valeur de la récompense mais également dans la modulation motivationnelle, probablement en modulant les effets dopaminergiques [30]. Par ailleurs, les données actuelles semblent mettre en évidence un impact important de l'inflammation sur les circuits de la récompense et sur le déficit en motivation (Figure 1). Une série d'études, à la fois chez l'être humain et dans des modèles animaux, a montré que l'inflammation modifiait les voies de la dopamine au niveau présynaptique. Il existe des données robustes sur le fait que l'inflammation réduit la synthèse de dopamine en diminuant la disponibilité en tetrahydrobiopterine (BH4), qui est une enzyme indispensable à l'activité de la phénylalanine hydroxylase et de la tyrosine hydroxylase (elle-même indispensable à la cascade permettant la transformation de la phénylalanine en L-dopa) [31]. Les voies cellulaires impliquées dans la réponse inflammatoire, comme l'expression des protéines mTOR, peuvent jouer un rôle

clé dans cette cascade pathogène [32]. De manière concomitante, il est démontré que le stress oxydant, souvent associé à l'inflammation, modifie d'une part la fonctionnalité du BH4 [33] et entraîne, d'autre part, une dysfonction du système dopaminergique, comme cela a été montré dans la maladie de Parkinson [34]. Par ailleurs, le glutathion (GSH) est un antioxydant intracellulaire majeur et un régulateur redox qui protège les cellules contre le stress oxydatif ou nitrosatif. Une dérégulation du système GSH est associée à une diminution, d'une part, de l'activité glutamatergique au niveau du récepteur NMDA (*acide N-méthyl-D-aspartique*) et d'autre part, de la production de neurotrophines. Des études en spectroscopie retrouvent une association entre une diminution de GSH (secondaire à un stress oxydatif) et l'anhédonie [35].

De plus, le système neuroendocrinien, en situation de stress, semble jouer un rôle important dans la régulation dopaminergique. En effet, les récepteurs aux glucocorticoïdes (via le gène *FKBP5* (*FK506-binding protein 5*)) jouent un rôle clé dans la régulation du stress [36, 37] (→).

(→) Voir *m/s* n° 3, 2013, page 325

Plusieurs études montrent qu'une libération plus importante de cortisol en réponse à une situation de stress est associée à une augmentation des comportements liés à la récompense [37, 38]. D'autre part, dans les modèles animaux, un prétraitement avec un inhibiteur sélectif de FKBP5 dans le raphé dorsal, avant un stress répété par nage forcée, réduit l'anhédonie induite par le stress [39]. Enfin, les corrélations négatives entre l'ARNm de FKBP5 et les transcrits dopaminergiques, dans des groupes de patients présentant une schizophrénie associée à une faible inflammation, suggèrent que des niveaux élevés de FKBP5 pourraient réduire la neurotransmission dopaminergique dans la schizophrénie, même en l'absence d'inflammation [40]. Enfin, les données récentes de neuroimagerie retrouvent une hypoactivation du striatum (noyau accumbens, putamen, caudé). Elle est associée aux déficits d'anticipation de récompense, corrélée à l'anhédonie. Cette hypoactivation semble liée à un dysfonctionnement de la signalisation dopaminergique, essentielle à l'attente et à la motivation pour l'obtention de récompenses. Par ailleurs, une hypoactivation du cortex orbito-frontal (COF) dans l'anticipation des récompenses est confirmée dans des études chez des participants déprimés et en rémission [41].

Anhédonie de consommation

Les principaux peptides impliqués dans l'expérience hédonique sont les opioïdes endogènes. Ceux-ci incluent plusieurs familles de neuropeptides, notamment les endorphines, les enképhalines, les dynorphines et l'orphanine FQ, ainsi que leurs divers sous-types de récepteurs (μ , δ , κ et ORL 1). Les récepteurs opioïdes (μ , δ , κ) sont largement exprimés dans le striatum ventral (en particulier dans le noyau accumbens). Contrairement à l'action analgésique, il existe des variations concernant l'expérience hédonique. Les récepteurs μ et δ semblent être associés à une réponse hédonique. En effet, des microinjections d'agonistes des récepteurs μ -opioïdes entraînent une réponse hédonique avec une activation de structures spécifiques telles que le noyau accumbens (et dans une moindre mesure le pallidum ventral) ainsi que des régions du cortex préfrontal : cortex préfrontal (CPF) ventro-

médian (vm), cortex orbito-frontal (COF) ainsi que le cortex cingulaire antérieur. La réponse à un plaisir ayant une composante « affective » est principalement médiée par les récepteurs μ du noyau accumbens. À l'inverse, l'activation des récepteurs κ tend à avoir un effet opposé. En effet, lors d'une situation de stress aigu, l'activation des récepteurs κ permet une réponse adaptative à un environnement hostile avec la possibilité d'une réponse physique grâce à l'analgésie et la possibilité d'échapper à la menace en produisant une réaction d'aversion à la situation [19]. Cependant, lors de stress aigus répétés et/ou de stress chroniques, le comportement d'aversion et d'anhédonie se chronicise. Les mécanismes qui semblent sous-tendre ces comportements sont l'augmentation, lors de situations de stress, d'un opioïde endogène (la dynorphine) au niveau du noyau accumbens. La dynorphine va se fixer sur les récepteurs κ des neurones dopaminergiques issus de l'aire tegmentale ventrale et va inhiber la libération de dopamine par ces neurones (qui se projettent sur les structures du cortex préfrontal mais également sur l'amygdale) [42].

Par ailleurs, les données de neuroimagerie mettent en évidence une hypoactivation du striatum (notamment le noyau accumbens, le putamen et le caudé) qui est corrélée à une anhédonie consommatoire. Cependant, certains résultats varient selon les méthodes et les échantillons. Cette hypoactivation pourrait refléter un dysfonctionnement des signaux opioïdes, essentiels au plaisir, et persiste même après rémission.

Des anomalies dans le cortex préfrontal (ventromédian et dorso-latéral) sont également relevées, avec une hyperactivation qui pourrait inhiber les réponses striatales et renforcer le phénotype anhédonique. En revanche, des hypoactivations dans le cortex cingulaire et le cortex orbitofrontal, impliqués dans la conscience des récompenses, sont aussi rapportées. Ces dysfonctionnements dans le striatum et le cortex frontal sont cohérents avec les altérations des circuits de la récompense et contribuent aux déficits liés à l'anhédonie dans le trouble dépressif majeur [41].

Enfin, il est maintenant établi que l'anhédonie peut avoir une composante génétique (avec notamment une implication du gène *DRD2* [*Dopamine Receptor D2*]) [43] en plus du caractère « transitoire » lié à un état pathologique comme dans le cadre de décompensations de maladies psychiatriques. Et ces deux composantes (polygénique et « état ») sont associées à des anomalies, en neuro-imagerie, des structures impliquées dans les circuits de la récompense, comme le noyau accumbens le cortex cingulaire antérieur et le cortex préfrontal [44].

Apprentissage de la récompense

L'apprentissage de la récompense utilise des mécanismes de renforcement probabiliste (apprentissage d'actions à réaliser, à partir d'expériences, de façon à optimiser une récompense quantitative au cours du temps). Ce sous-construit (l'apprentissage de la récompense) évalue comment les individus s'adaptent à des situations où les récompenses sont plus susceptibles de se produire dans certaines conditions. Le cortex préfrontal et le striatum ont été identifiés comme jouant un rôle majeur dans l'apprentissage de la récompense [4].

Des études ont mis en évidence deux régions clés du cortex préfrontal: le cortex orbitofrontal et le cortex cingulaire antérieur, qui seraient impliquées dans l'apprentissage par renforcement probabiliste et les processus de prise de décision, en particulier dans des conditions d'incertitude [4].

Le cortex orbitofrontal est fortement impliqué dans l'évaluation de la récompense et l'anticipation de cette dernière. Il encode à la fois la magnitude et la probabilité des récompenses futures. Des lésions ou des altérations du cortex orbitofrontal entraînent des difficultés à choisir des résultats optimaux dans des situations incertaines, en particulier lorsque les récompenses sont moins probables [4].

L'activité électrophysiologique dans le cortex orbitofrontal est corrélée avec la valence (valeur positive ou négative d'une récompense) et l'anticipation de la récompense [45]. Les études animales montrent que des lésions du cortex orbitofrontal augmentent la prise de décisions risquées, avec une préférence pour des récompenses incertaines mais plus importantes, par rapport à des récompenses plus petites mais plus probables. Cela suggère un rôle du cortex orbitofrontal dans la prise de décision basée sur les récompenses et l'évaluation des risques [4]. D'autre part, le cortex cingulaire antérieur est considéré comme impliqué dans le signalement des erreurs de prédictions des récompenses, qui se produisent lorsqu'il y a un décalage entre les récompenses attendues et réelles [46]. Comme le cortex orbitofrontal, le cortex cingulaire antérieur est impliqué dans l'évaluation des récompenses et aide à orienter la prise de décision dans des conditions de probabilités de récompenses changeantes [4].

Des études sur les humains et les animaux suggèrent que le cortex cingulaire antérieur met à jour les attentes de récompense en fonction de nouvelles informations, orientant les choix en ajustant l'évaluation des récompenses au fil du temps. Le cortex cingulaire antérieur semble se concentrer sur des mises à jour rapides des probabilités de récompense basées sur des événements inattendus, tandis que le cortex orbitofrontal gère des ajustements plus à long terme de l'anticipation des récompenses [4].

Par ailleurs, les striatum ventral et dorsal forment des boucles corticostriatales avec les régions du cortex préfrontal et semblent jouer un rôle dans l'apprentissage par renforcement probabiliste. Chez les êtres humains, des parties du mésencéphale qui envoient des projections dopaminergiques allant de l'aire tegmentale ventrale vers le noyau accumbens réagissent à l'incertitude des stimulus, et l'activité de ces cellules dopaminergiques est corrélée à la probabilité de récompense. L'augmentation de la probabilité de récompense est, elle, associée à un flux sanguin accru dans le striatum chez l'être

humain. Cela reflète le rôle de cette région dans la réponse aux probabilités de récompense [4]. Chez les rats, des lésions du noyau accumbens favorisent un comportement aversif au risque, en biaisant les choix vers de petites récompenses à haute probabilité, plutôt que vers de grandes récompenses à faible probabilité [47]. Cela se produit sans affecter leur capacité à distinguer la valeur des récompenses, suggérant que le noyau accumbens est impliqué dans la gestion du risque.

Enfin, l'amygdale basolatérale est impliquée dans l'évaluation de la valeur attendue des récompenses et dans l'apprentissage des changements dans les attentes de récompense. Elle fonctionne en tandem avec le cortex orbitofrontal, grâce à des connexions réciproques entre eux. Chez les rats, l'inactivation de l'amygdale basolatérale augmente la prise de décisions risquées, mais cela ne se limite pas aux récompenses positives. L'amygdale basolatérale influence également les décisions en écartant des possibilités négatives. L'amygdale basolatérale détecte rapidement les changements inattendus dans les résultats de récompense, probablement via des connexions avec le cortex cingulaire antérieur, le cortex orbitofrontal et l'insula, qui favorisent la préférence pour des récompenses plus petites et certaines par rapport à des récompenses plus grandes et incertaines [4].

Rôle du stress

Le stress aigu et chronique affecte le traitement de la récompense, en agissant particulièrement sur les systèmes de dopamine et d'opioïdes dans des zones clés du cerveau telles que le noyau accumbens et l'aire tegmentale ventrale.

Le stress aigu active les neurones dopaminergiques dans l'aire tegmentale ventrale, entraînant la libération de dopamine dans des zones telles que les voies mésolimbiques (incluant le noyau accumbens) et mésocorticales (comme le cortex préfrontal médial, mPFC). Cela suggère que le stress aigu mobilise les circuits cérébraux impliqués dans la motivation et le traitement de la récompense [48].

Le stress chronique a l'effet opposé, conduisant à une réduction de l'activité dopaminergique dans le noyau accumbens [48]. Il existe, d'une part, une réduction marquée de la dopamine extracellulaire dans le noyau accumbens, en raison d'une diminution de l'activité des neurones dopaminergiques. D'autre part, le stress chronique affecte le système opioïde, réduisant la liaison des récepteurs opioïdes, les niveaux d'enképhaline, et entraînant la régulation à la baisse des récepteurs opioïdes dans le noyau accumbens.

Cette réduction de l'activité de la dopamine et des opioïdes dans le noyau accumbens sous stress chronique pourrait expliquer pourquoi le stress chronique peut diminuer la sensibilité à la récompense, la motivation et le plaisir.

Évaluation clinique de l'anhédonie

L'anhédonie est traditionnellement mesurée à l'aide de questionnaires d'auto-évaluation, qui fournissent des aperçus subjectifs de l'expérience de l'anhédonie mais peuvent ne pas capturer pleinement les états émotionnels conscients et inconscients. Ces questionnaires sont couramment utilisés dans l'étude des troubles psychiatriques, mais leur validité et leur applicabilité présentent des limites [3].

La *Chapman physical and social anhedonia scale* (PAS) et sa version révisée (R-PAS) mesurent l'anhédonie de longue durée dans divers domaines (loisirs, interactions sociales, alimentation, etc.), mais elle est chronophage. Ses propriétés psychométriques sont débattues.

La *Fawcett-Clark pleasure scale* (FCPS), échelle de 36 items, évalue l'anhédonie transitoire, mesurant les réactions à des situations plaisantes mais excluant la saillance incitative des récompenses. Elle est adaptée à l'évaluation des effets des traitements, bien que sa validation psychométrique soit limitée.

La *Snaith-Hamilton Pleasure Scale* (SHAPS), échelle de 14 items évalue l'anhédonie à travers quatre domaines (loisirs, interactions sociales, expériences sensorielles, alimentation/boisson). Elle est largement utilisée dans les milieux cliniques et a montré de solides propriétés psychométriques, mais mesure principalement l'impact hédonique de la récompense. Les trois échelles sont fréquemment utilisées dans les populations cliniques, bien que la R-PAS soit mieux adaptée à l'anhédonie chronique, car elle inclut des items abordant à la fois les réactions hédoniques et la saillance incitative des récompenses.

Des échelles plus récentes permettent une évaluation plus globale de l'anhédonie.

Le *Michigan wanting and liking questionnaire* (MWLQ) a été développé spécifiquement pour évaluer le désir et le plaisir, en particulier chez les patients, comme ceux atteints de la maladie de Parkinson.

Le *Sensitivity to reinforcement of addictive and other primary rewards* (STRAP-R) mesure le plaisir et la motivation pour les récompenses liées aux drogues par rapport à la nourriture et au sexe, dans différentes situations. Elle n'a pas encore été testée d'un point de vue psychométrique.

La *temporal experience of pleasure scale* (TEPS) évalue les expériences de plaisir anticipatoire et consommatoire. Elle a montré une validité pour mesurer des concepts distincts comme la réactivité à la récompense et l'intérêt pour les stimulus positifs.

Ces échelles récentes visent à mesurer des aspects plus spécifiques de l'anhédonie et de la sensibilité à la récompense [3].

Il existe des tests qui mesurent la sensibilité à la récompense, tels que les tests classiques de *monetary incentive delay* » qui mesurent l'anticipation et la réception de récompenses ou de punitions. D'autres tests dérivés de ceux-là émergent, tels que la tâche de sensibilité à la récompense ou à la punition, mais parmi ces différents tests, il n'existe pas encore d'étalon or.

Traitements, perspectives et biomarqueurs

Les traitements actuels ne permettent pas une prise en charge optimale de la composante anhédonique. Si nous prenons l'exemple du trouble dépressif, les antidépresseurs de première ligne (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline) ont montré un faible effet sur l'anhédonie. Cependant, certains antidépresseurs semblent avoir une action un peu plus spécifique. Le bupropion, un inhibiteur de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline, semble être associé à une diminution constante et linéaire de l'anhédonie au cours du traitement, ce qui suggère qu'il pourrait offrir une amélioration plus durable par rapport au placebo. L'utilisation de l'amitifadine, un inhibiteur de la recapture de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine, a montré des améliorations des scores d'anhédonie. Enfin, les inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO), sélectifs ou non, semblent avoir un effet sur cette composante clinique. La moclobémide (MAO A) a été comparée à la clomipramine, un antidépresseur tricyclique. Les deux traitements ont montré une efficacité dans la réduction de l'anhédonie, mais la moclobémide a eu un début d'action plus rapide, avec des améliorations des symptômes anhédoniques observées en une semaine, tandis que la clomipramine a nécessité environ 4 semaines pour des effets similaires. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase non sélectifs (iproniazide, tranylcypromine, phénelzine) ont, également, été associés à une amélioration de l'anhédonie chez des patients atteints d'un trouble de l'humeur (trouble dépressif ou trouble bipolaire). Ces études montrent collectivement l'efficacité potentielle des agents qui augmentent le tonus dopaminergique pour améliorer l'anhédonie chez les patients atteints de trouble de l'humeur [11].

Cela a ouvert la possibilité d'utiliser des traitements ayant une action plus spécifique sur les voies de la dopamine. Ventorp *et al.* ont mis en évidence une action du pramipexole, un agoniste dopaminergique, dans le traitement de l'anhédonie chez des patients atteints d'un trouble dépressif. De manière concomitante, ils retrouvent une augmentation de l'activité du circuit de la récompense (en particulier au niveau du striatum ventral) et une diminution des marqueurs inflammatoires périphériques après un traitement par pramipexole [49]. Une autre étude a mis en évidence le rôle de l'utilisation de la L-DOPA pour améliorer la connectivité fonctionnelle entre le striatum ventral et le cortex préfrontal ventro-médian. Ils retrouvent une corrélation entre l'amélioration de la connectivité

fonctionnelle et la diminution de l'anhédonie. Cependant, ces résultats ne sont observés que pour les patients avec un niveau en CRPus supérieur ou égal à 2 mg/l. La CRPus (*protéine C-réactive (CRP) ultrasensible*), protéine synthétisée principalement par le foie et dont le taux augmente lors d'un processus inflammatoire, pourrait être utilisée comme un biomarqueur pour cibler les patients susceptibles de répondre à ce traitement [50].

Du fait du rôle établi de l'inflammation dans le processus de l'anhédonie (principalement motivationnelle), il est légitime de s'intéresser aux anti-inflammatoires comme traitement thérapeutique potentiellement efficace. Récemment, il a été montré que, par rapport au placebo, l'infliximab, un anti-TNF alpha, était associé à une augmentation de la volonté de réaliser des efforts pour obtenir une récompense (anhédonie de motivation). Ce changement semblait être lié à une amélioration de l'encodage de la valeur subjective pour les choix basés sur l'effort dans le cortex préfrontal dorso-médian et le striatum ventral, deux structures clés impliquées dans ces décisions. Cependant, l'infliximab était associé à une amélioration des symptômes d'anhédonie motivationnelle, uniquement, avec des échelles auto-rapportées [51]. Cela nécessitera de nouvelles études afin de confirmer ces premiers résultats.

D'autres études ciblant l'interleukine-6, et plus généralement, des traitements immunomodulateurs, semblent montrer des effets thérapeutiques ciblant les différentes composantes de l'anhédonie [52]. La kétamine, un modulateur glutamatergique utilisé pour traiter la dépression et les idées suicidaires, pourrait être, également, un traitement pour la prise en charge de l'anhédonie, malgré un profil « dirty drug ». La kétamine semble agir en inhibant les interneurons GABAergiques dans le cortex préfrontal, augmentant ainsi la plasticité synaptique (mettant en jeu mTOR) et la libération de dopamine dans les circuits de récompense [32].

Plusieurs études cliniques ont examiné les effets spécifiques de la kétamine sur l'anhédonie, distincts de ses effets antidépresseurs. Dans une étude portant sur des patients souffrant d'un épisode dépressif dans le cadre d'un trouble bipolaire, une perfusion unique de kétamine a montré une réduction significative de l'anhédonie (mesurée par l'échelle SHAPS) dès le premier jour et perdurant jusqu'à deux semaines. Des analyses par tomographie par émission de positons ont révélé une corrélation entre l'amélioration de l'anhédonie et une augmentation du métabolisme du glucose dans le striatum ventral, ainsi que dans le cortex cingulaire antérieur dorsal et le putamen [11].

D'autres études ont confirmé que la kétamine réduit rapidement l'anhédonie chez les patients atteints de dépression résistante, avec des effets persistants [11]. Une analyse plus récente a révélé que la kétamine améliore la connectivité fonctionnelle dans les réseaux frontostriataux, et ces changements étaient associés à la réduction de l'anhédonie [11]. La modulation de l'activité dans le cortex cingulaire antérieur et le striatum ventral pourrait être au cœur des mécanismes anti-anhédoniques de la kétamine. Par ailleurs, l'effet anti-anhédonique semble être associé à une augmentation, *in vivo*, de l'expression de la protéine mTOR dans les cellules immunitaires périphériques. De ce fait, l'expression de mTOR dans le système immunitaire périphérique

pourrait servir de biomarqueur prédictif des effets anti-anhédoniques rapides de la kétamine [32]. De nouvelles études avec des échantillons plus importants de patients sont nécessaires pour confirmer ces résultats. Par ailleurs, la psilocybine, un psychédélique agissant principalement sur le système sérotoninergique, mais qui modifie également la signalisation dopaminergique et glutamatergique via ses actions sur divers récepteurs sérotoninergiques, semble également avoir une action sur l'anhédonie [53, 54].

Enfin, deux molécules, l'antagoniste des récepteurs kappa-opioïdes (KOR) JNJ-67953964 (Aticaprant) [11] et le modulateur des canaux potassiques ezogabine [11], ont montré des effets anti-anhédoniques dans des essais cliniques récents. La réduction des symptômes d'anhédonie a été corrélée à des changements dans l'activité du striatum ventral, suggérant que ces molécules restaurent la fonction normale du circuit dopaminergique mésolimbique.

Conclusion

L'anhédonie est un symptôme transnosographique avec un impact fonctionnel important pour les patients. Malheureusement, ce symptôme ne répond pas correctement aux stratégies thérapeutiques utilisées actuellement. Il a l'avantage de pouvoir être évalué (ses différentes composantes) à la fois chez l'être humain et dans les modèles animaux. Ce symptôme peut être une cible thérapeutique de choix pour la psychiatrie de précision. Dans le cadre du programme de recherche PEPR PROPSY, nous allons mesurer l'anhédonie de consommation et de motivation grâce, respectivement, à la SHAPS et la BIS-BAS (« *Behavior Inhibition System – Behavior Activation System* »), couplées à des données de neuropsychologie, de neuroimagerie et de biologie (inflammation) chez des patients atteints de troubles bipolaires, de troubles dépressifs, de troubles psychotiques de type schizophrénie et de troubles du spectre de l'autisme sans déficience intellectuelle, afin d'essayer de mettre en évidence des cibles thérapeutiques plus spécifiques dans le cadre du développement d'une psychiatrie de précision. ♦

SUMMARY

Anhedonia: from clinical practice to biomarkers

Anhedonia, a complex symptom, is characterized by a decrease in experience of pleasure, reduced motivation, and/or impaired reward learning. Although these aspects are often linked to dopaminergic pathways, recent research shows that immuno-inflammatory alterations present in psychiatric disorders may also play a

role, affecting dopaminergic, glutamatergic, and opioid pathways, as well as cellular immune responses (such as the mTOR pathway). These perturbations, through inflammation in the central nervous system, affect reward and motor circuits, contributing to the anhedonia and the psychomotor slowing that are often-associated. Animal models show that chronic inflammation can reduce motivation, providing a preclinical model for anhedonia. This dysfunction is not specific to a single pathology but is common to a variety of psychiatric disorders, including psychotic, mood, and neurodevelopmental disorders. These common dimensions of anhedonia across different pathologies open up perspectives for targeted treatments, including dopaminergic treatments, glutamatergic treatments (such as ketamine), anti-inflammatory therapies, and the development of new molecules. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article

REMERCIEMENTS

Ce travail fait partie d'un projet ayant bénéficié d'une aide de l'État gérée par l'Agence nationale de la recherche au titre de France 2030 portant la référence ANR-22-EXPR-0013.

LIENS D'INTÉRÊT

AY a réalisé des interventions scientifiques et de l'expertise pour Janssen-Cilag, Lundbeck, GW Research Limited, Camurus et a participé à des études phases 2 et 3 pour Janssen-Cilag et Boehringer Ingelheim. Ces liens d'intérêt ne sont pas en lien avec l'article.

Les autres co-auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

- Saleh Y, Jarratt-Barnham I, Fernandez-Egea E, Husain M. Mechanisms underlying motivational dysfunction in schizophrenia. *Front Behav Neurosci* 2021 ; 15 : 709753.
- Ribot T. *La psychologie des sentiments*. Paris : Félix Alcan, 1896.
- Rømer Thomsen K, Whybrow PC, Kringsbach ML. Reconceptualizing anhedonia: novel perspectives on balancing the pleasure networks in the human brain. *Front Behav Neurosci* 2015 ; 9 : 49.
- Kangas BD, Der-Avakian A, Pizzagalli DA. Probabilistic reinforcement learning and anhedonia. *Curr Top Behav Neurosci* 2022 ; 58 : 355-77.
- Insel T, Cuthbert B, Garvey M, et al. Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry* 2010 ; 167 : 748-51.
- Demazeux S, Pidoux V. Le projet RDoC - La classification psychiatrique de demain ? *Med Sci (Paris)* 2015 ; 31 : 792-6.
- Lambert C, Da Silva S, Ceniti AK, et al. Anhedonia in depression and schizophrenia: a transdiagnostic challenge. *CNS Neurosci Ther* 2018 ; 24 : 615-23.
- Nusslock R, Alloy LB. Reward processing and mood-related symptoms: an RDoC and translational neuroscience perspective. *J Affect Disord* 2017 ; 216 : 3-16.
- Han GT, Tomarken AJ, Gotham KO. Social and non-social reward moderate the relation between autism symptoms and loneliness in adults with ASD, depression, and controls. *Autism Res* 2019 ; 12 : 884.
- Auerbach RP, Pagliaccio D, Kirshenbaum JS. Anhedonia and suicide. In: Pizzagalli DA, ed. *Anhedonia: preclinical, translational, and clinical integration*. Cham : Springer International Publishing, 2022 : 443-64.
- Klein ME, Grice AB, Sheth S, et al. Pharmacological treatments for anhedonia. *Curr Top Behav Neurosci* 2022 ; 58 : 467-89.
- Sandman CF, Craske MG. Psychological treatments for anhedonia. *Curr Top Behav Neurosci* 2022 ; 58 : 491-513.
- Siddiqi SH, Haddad N, Fox MD. Circuit-targeted neuromodulation for anhedonia. In: Pizzagalli DA, ed. *Anhedonia: preclinical, translational, and clinical integration*. Cham : Springer International Publishing, 2022 : 515-35.
- Dimick MK, Hird MA, Fiksenbaum LM, et al. Severe anhedonia among adolescents with bipolar disorder is common and associated with increased psychiatric symptom burden. *J Psychiatr Res* 2021 ; 134 : 200-7.
- Wong S, Le GH, Phan L, et al. Effects of anhedonia on health-related quality of life and functional outcomes in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2024 ; 356 : 684-98.
- Whitton AE, Kumar P, Treadway MT, et al. Distinct profiles of anhedonia and reward processing and their prospective associations with quality of life among individuals with mood disorders. *Mol Psychiatry* 2023 ; 28 : 5272-81.
- Herbener ES, Harrow M, Hill SK. Change in the relationship between anhedonia and functional deficits over a 20-year period in individuals with schizophrenia. *Schizophr Res* 2005 ; 75 : 97-105.
- Pelizza L, Garlassi S, Azzali S, et al. Anhedonia in young people with first episode psychosis: a longitudinal study. *Nord J Psychiatry* 2020 ; 74 : 381-9.
- Birnie MT, Levis SC, Mahler SV, et al. Developmental trajectories of anhedonia in preclinical models. *Curr Top Behav Neurosci* 2022 ; 58 : 23-41.
- Bouc RL, Pessiglione M. La motivation dans tous ses K - Approche computationnelle des pathologies neuropsychiatriques. *Med Sci (Paris)* 2018 ; 34 : 238-46.
- Bickel WK, Johnson MW, Koffarnus MN, et al. The behavioral economics of substance use disorders: reinforcement pathologies and their repair. *Annu Rev Clin Psychol* 2014 ; 10 : 641-77.
- Levis SC, Bentzley BS, Molet J, et al. On the early life origins of vulnerability to opioid addiction. *Mol Psychiatry* 2021 ; 26 : 4409-16.
- Hardin-Pouzet H, Morosan S. Des souris, des rats et des hommes - En quoi les modèles rongeurs restent indispensables pour la production de connaissances. *Med Sci (Paris)* 2019 ; 35 : 479-82.
- Treadway MT, Zald DH. Reconsidering anhedonia in depression: lessons from translational neuroscience. *Neurosci Biobehav Rev* 2011 ; 35 : 537-55.
- Favier M, Carcenac C, Savasta M, et al. Motivation et apathie parkinsonienne - Rôle des récepteurs dopaminergiques RD3. *Med Sci (Paris)* 2017 ; 33 : 822-4.
- Cannon CM, Palmiter RD. Reward without dopamine. *J Neurosci* 2003 ; 23 : 10827-31.
- Salamone JD, Correa M, Farrar A, et al. Effort-related functions of nucleus accumbens dopamine and associated forebrain circuits. *Psychopharmacology (Berl)* 2007 ; 191 : 461-82.
- Bardgett ME, Depenbrock M, Downs N, et al. Dopamine modulates effort-based decision making in rats. *Behav Neurosci* 2009 ; 123 : 242-51.
- Treadway MT, Salamone JD. Vigor, effort-related aspects of motivation and anhedonia. *Curr Top Behav Neurosci* 2022 ; 58 : 325-53.
- Kranz GS, Kasper S, Lanzenberger R. Reward and the serotonergic system. *Neuroscience* 2010 ; 166 : 1023-35.
- Lucido MJ, Bekhbat M, Goldsmith DR, et al. Aiding and abetting anhedonia: impact of inflammation on the brain and pharmacological implications. *Pharmacol Rev* 2021 ; 73 : 1084-117.
- Singh B, Vande Voort JL, Riva-Posse P, et al. Ketamine-associated change in anhedonia and mTOR expression in treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2023 ; 93 : e65-8.
- Eichwald T, da Silva L de B, Staats Pires AC, et al. Tetrahydrobiopterin: beyond its traditional role as a cofactor. *Antioxidants* 2023 ; 12 : 1037.
- Juárez Olguín H, Calderón Guzmán D, Hernández García E, et al. The role of dopamine and its dysfunction as a consequence of oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev* 2016 ; 2016 : 9730467.
- Lapidus KAB, Gabbay V, Mao X, et al. In vivo 1H MRS study of potential associations between glutathione, oxidative stress and anhedonia in major depressive disorder. *Neurosci Lett* 2014 ; 569 : 74-9.
- Jordan B. Chroniques génomiques - Épigénétique et résilience. *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 325-8.
- Cunningham S, Mazurka R, Wynne-Edwards KE, et al. Cortisol reactivity to stress predicts behavioral responsivity to reward moderation by sex, depression, and anhedonia. *J Affect Disord* 2021 ; 293 : 1-8.
- Chumbley JR, Hulme O, Köchli H, et al. Stress and reward: long term cortisol exposure predicts the strength of sexual preference. *Physiol Behav* 2014 ; 131 : 33-40.
- Lesiak AJ, Coffey K, Cohen JH, et al. Sequencing the serotonergic neuron transcriptome reveals a new role for Fkbp5 in stress. *Mol Psychiatry* 2021 ; 26 : 4742-53.
- Debs SR, Rothmond DA, Zhu Y, et al. Molecular evidence of altered stress responsivity related to neuroinflammation in the schizophrenia midbrain. *J Psychiatr Res* 2024 ; 177 : 118-28.
- Borsini A, Wallis ASJ, Zunsain P, et al. Characterizing anhedonia: a systematic review of neuroimaging across the subtypes of reward processing deficits in depression. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2020 ; 20 : 816-41.

42. Carlezon Jr WA, Krystal AD. Kappa-opioid antagonists for psychiatric disorders: from bench to clinical trials. *Depress Anxiety* 2016 ; 33 : 895-906.
43. Ward J, Lyall LM, Bethlehem RAI, et al. Novel genome-wide associations for anhedonia, genetic correlation with psychiatric disorders, and polygenic association with brain structure. *Transl Psychiatry* 2019 ; 9 : 1-9.
44. Zhu X, Ward J, Cullen B, et al. Phenotypic and genetic associations between anhedonia and brain structure in UK Biobank. *Transl Psychiatry* 2021 ; 11 : 1-8.
45. Kennerley SW, Behrens TEJ, Wallis JD. Double dissociation of value computations in orbitofrontal and anterior cingulate neurons. *Nat Neurosci* 2011 ; 14 : 1581-9.
46. Hyman JM, Holroyd CB, Seamans JK. A novel neural prediction error found in anterior cingulate cortex ensembles. *Neuron* 2017 ; 95 : 447-56e3.
47. Cardinal RN, Howes NJ. Effects of lesions of the nucleus accumbens core on choice between small certain rewards and large uncertain rewards in rats. *BMC Neurosci* 2005 ; 6 : 37.
48. Harkness KL, Lamontagne SJ, Cunningham S. Environmental contributions to anhedonia. *Curr Top Behav Neurosci* 2022 ; 58 : 81-108.
49. Ventorp F, Lindahl J, van Westen D, et al. Preliminary evidence of efficacy and target engagement of pramipexole in anhedonic depression. *Psychiatr Res Clin Pract* 2022 ; 4 : 42-7.
50. Bekhbat M, Li Z, Mehta ND, et al. Functional connectivity in reward circuitry and symptoms of anhedonia as therapeutic targets in depression with high inflammation: evidence from a dopamine challenge study. *Mol Psychiatry* 2022 ; 27 : 4113-21.
51. Treadway MT, Etuk SM, Cooper JA, et al. A randomized proof-of-mechanism trial of TNF antagonist for motivational deficits and related corticostriatal circuitry in depressed patients with high inflammation. *Mol Psychiatry* 2025 ; 30 : 1407-17.
52. Drevets WC, Wittenberg GM, Bullmore ET, et al. Immune targets for therapeutic development in depression: towards precision medicine. *Nat Rev Drug Discov* 2022 ; 21 : 224-44.
53. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Rucker J, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *Lancet Psychiatry* 2016 ; 3 : 619-27.
54. Cao B, Zhu J, Zuckerman H, et al. Pharmacological interventions targeting anhedonia in patients with major depressive disorder: a systematic review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2019 ; 92 : 109-17.

TIRÉS À PART
A. Yrondi



m/s
médecine/sciences

**Avec m/s, vivez en direct
les progrès et débats
de la biologie et de la médecine**

CHAQUE MOIS / AVEC LES ARTICLES DE RÉFÉRENCE DE M/S
CHAQUE JOUR / SUR WWW.MEDECINESCIENCES.ORG

Abonnez-vous sur
www.medecinesciences.org