

Mémoire de Maîtrise en médecine No 5481

Review of factors in schizophrenia contributing to anhedonia

Etudiant

Monnier Etienne

Tuteur

Bonsack Charles

Service de Psychiatrie Communautaire CHUV

Co-tuteur

Favrod Jérôme

Institut et Haute Ecole de la Santé La Source HES-SO

Expert

Conus Philippe

Service de Psychiatrie Générale CHUV

Lausanne, 05.01.2019

Table des matières

Introduction.....	2
Méthodologie.....	3
Résultats.....	4
Anhédonie primaire.....	4
Anhédonie sociale.....	6
Abus de substances.....	6
Dépression.....	8
Obésité.....	9
Neuroleptiques.....	11
Parkinson & Parkinsonisme.....	12
PTSD.....	13
Anosmie.....	14
Discussion.....	15
Bibliographie.....	16

Introduction

La prévalence de la schizophrénie est relativement élevée (7.2/1000) (1), et représente en Suisse 12.8% des maladies psychiatriques diagnostiquée lors d'un séjour hospitalier chez les femmes, et 17.1% chez les hommes (2), et est responsable de longs séjours, allant de 60 à 80 jours par 1000 habitants (2). Les symptômes sont parfois sévères et invalidants, et le diagnostic de la maladie est souvent fait tardivement. Les symptômes qui peuvent accompagner une schizophrénie sont nombreux. On parle de symptômes positifs et négatifs. Les symptômes positifs comprennent entre autres les hallucinations, les idées délirantes, les troubles de la pensée, etc. Les symptômes négatifs peuvent être catégorisés en deux catégories : les déficits de l'expression et les déficits de la motivation (3) parmi lesquels on retrouve l'anhédonie, l'aboulie, les émoussements de l'affect, etc. (4).

L'anhédonie est un symptôme négatif de la schizophrénie qui consiste en la diminution ou l'absence de plaisir. Cette notion n'est pas toujours définie de manière identique selon les articles, parfois considérée comme l'absence complète de plaisir, alors qu'elle est considérée par d'autres articles déjà comme une diminution du plaisir. Selon Ho et Sommers, jusqu'à 45% des articles cités ne donnent pas de définition claire de l'anhédonie, et les autres articles utilisent des définitions qui varient d'un article à l'autre (5). Dans cette revue, nous utiliserons la définition reprise dans le travail de Ho et Sommers : « l'anhédonie est le sentiment d'une capacité diminuée à ressentir le plaisir, là où des activités auparavant considérées comme agréables ne sont plus considérées comme telles. » (5)

Il existe deux types principaux d'anhédonie, en fonction du stimulus concerné : l'anhédonie sociale et l'anhédonie physique (6). L'anhédonie sociale correspond à une diminution du plaisir éprouvé lors de diverses activités et interactions sociales (7), alors que l'anhédonie physique correspond à une diminution de plaisir lors de la pratique d'activité n'impliquant pas directement des interactions sociales (6). Le plaisir peut lui aussi être séparé en plusieurs catégories principales : le plaisir consommé, qui correspond à une baisse de plaisir « sur le moment » comme par exemple lors de la dégustation d'un plat, et le plaisir anticipé, qui correspond à l'anticipation d'un événement procurant du plaisir, par exemple saliver à l'idée d'un bon plat (6). A ces deux notions s'ajoute encore une dernière notion, le reward learning, ou apprentissage de la récompense, qui correspond à la capacité de l'individu à évaluer la probabilité d'obtenir une récompense ou d'éviter une punition sur la base de ses expériences précédentes, et à agir en conséquence (8,9). Chacun de ces différents types de plaisirs seraient associés à certains circuits neuraux et neurotransmetteurs du système de récompense. L'anticipation et l'apprentissage du plaisir seraient principalement médiée par les systèmes dopaminergiques (8,10,11), et le plaisir consommé serait orchestrée principalement par un système opioïdérique (10,12). Il existe par conséquent des anhédonie associés à l'absence de ces plaisirs

spécifique : l'anhédonie anticipée (selon les articles : anhédonie motivationnelle, « incentive salience ») et l'anhédonie consommée. L'anhédonie liée au reward learning est rarement décrite, et n'a pas de désignation particulière.

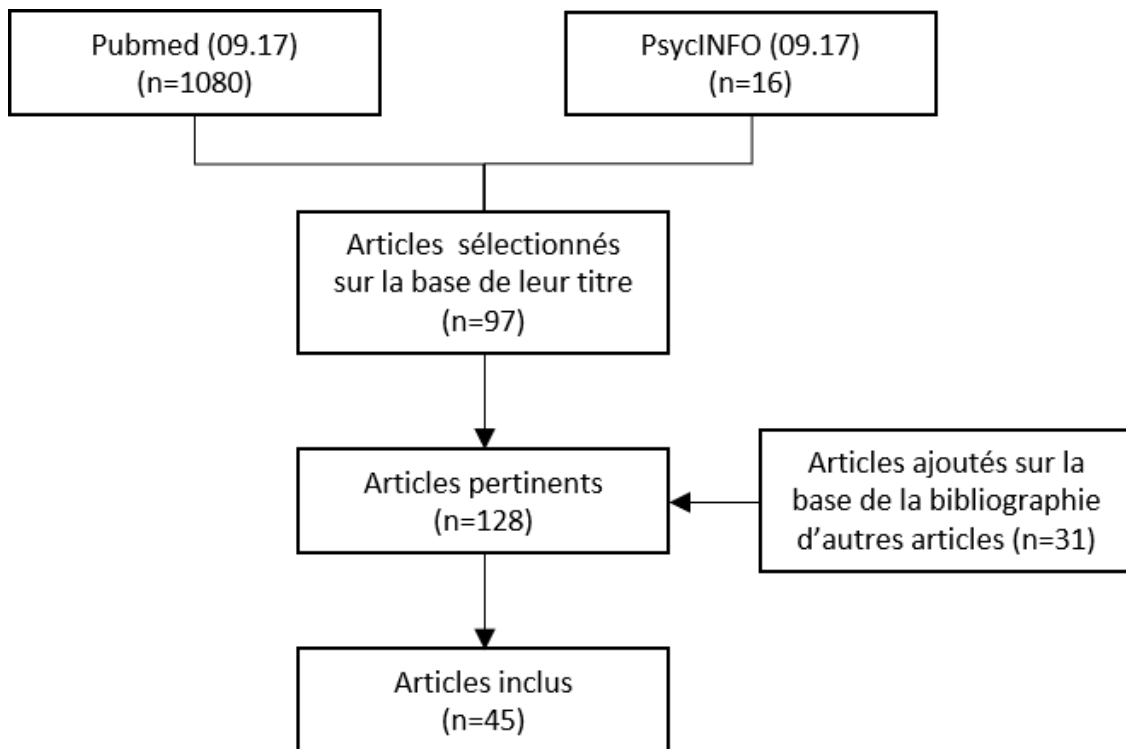
L'anhédonie est un symptôme réduisant considérablement la qualité de vie des patients, et selon une étude, 45% des personnes atteintes de schizophrénie interrogés relatent avoir souffert d'anhédonie au cours de leur maladie (13). On retrouve cependant ce symptôme également chez les patients atteints de dépression par exemple, ou encore d'autres pathologies qui seront abordées dans ce document. Cette revue de littérature vise à identifier les raisons qui peuvent expliquer la survenue du symptôme, à déterminer quels éléments sont impliqués, notamment lors d'anhédonie secondaire. Par anhédonie secondaire, on comprend l'anhédonie liée à des facteurs ou pathologies associés à schizophrénie, tels que la consommation de substances, l'obésité, les neuroleptiques, etc., mais qui ne pourraient pas être attribués à la schizophrénie elle-même. Le format narratif de la revue est privilégié notamment en raison des échantillons de patients réduits dans la plupart des études traitant de ce sujet et de l'hypothèse d'obtenir des résultats divergents dans les études que nous avons utilisé pour effectuer cette revue. En utilisant une revue narrative, il est ainsi possible de faire un panorama de l'état actuel de la littérature concernant ce symptôme, principalement dans la schizophrénie, mais également pour d'autres pathologies associées. Il est ainsi possible de comprendre d'une meilleure manière les différents enjeux en rapport à l'anhédonie, de pouvoir mettre en place une prise en charge mieux adaptée et permettre à terme une meilleure évolution de la symptomatologie du patient atteint de schizophrénie, et en améliorer le pronostic.

Méthodologie

Comme précisé plus haut, le format choisi est le format narratif. Les raisons pour ce choix par rapport à une revue systématique résident dans le fait que certaines études ne traitent pas directement l'anhédonie dans leurs travaux ou ont pour certaines des échantillons de patients parfois très restreints. Par ailleurs, il ne s'agit pas toujours d'échantillons humains. Les conclusions des différentes études diffèrent, ce qui peut également être observé dans d'autres revues effectuées sur l'anhédonie. Les échelles utilisées pour évaluer l'anhédonie diffèrent également d'une étude à l'autre.

Afin d'obtenir la littérature nécessaire à l'élaboration de cette revue, nous avons dans un premier temps recherché des articles en rapport à l'anhédonie et la schizophrénie au travers de diverses bases de données, notamment PubMed et PsychINFO. Nous avons effectué notre recherche initiale le 10.03.2017, en utilisant le mots-clés "anhedonia" combiné à d'autres mots-clés, en particulier : schizophrenia, obesity, eating disorders, neuroleptics, antipsychotics, PTSD, Parkinson, substance related disorders, tobacco et nicotine. Parmi les articles obtenus, nous avons sélectionné ceux qui nous

semblaient le plus pertinent sur la base de leur titre. Nous avons réeffectué une recherche dans les mêmes bases de données le 27.09.2017, en utilisant les mêmes mots-clés et search strings afin de compléter notre littérature. Dans un second temps, nous avons étendu notre recherche en incluant certains articles pertinents issus des bibliographies des articles que nous avons pu trouver. Parmi ces articles pertinents, nous avons sélectionné 45 articles qui correspondaient à notre axe de recherche et les avons inclus. Tous les articles ont été rédigés en anglais ou français, et ont été publiés entre les années 2000 et 2018.



Résultats

Anhédonie primaire

Il existerait potentiellement une notion de vulnérabilité à l'anhédonie déjà préalablement existante chez les patients présentant une anhédonie. « L'hedonic tone », ou tonus hédonique (14), correspond à une réserve hédonique, différente d'une personne à l'autre et influencée par le quotidien et l'individu (15). Chez les patients avec un tonus hédonique « basal » relativement élevé, le risque de développer une anhédonie est réduit car la réserve hédonique est généralement suffisante pour tamponner des épisodes de baisse de tonus hédonique. Cependant, chez les gens avec un tonus hédonique basal réduit, le volume d'expériences positives nécessaire pour parvenir à conserver au moins un état euthymique est plus important. Pour pallier à leurs besoins hédoniques, ces patients courent le risque de se tourner vers la consommation abusive de substances, ainsi qu'adopter des comportements à risque (14). Des tonus hédoniques bas sont souvent retrouvés dans certaines maladies psychiatriques, notamment la schizophrénie, les individus atteints de troubles de l'utilisation

de substances, ainsi que la dépression. Selon une étude de Sternat et Katzman, on observe chez les patients anhédoniques et atteints de dépression une baisse de l'activité du cortex préfrontal, ainsi qu'une augmentation de l'activité du Ventromedial Prefrontal Cortex (VMPFC) et du subgenal Anterior Cingulate Cortex (sgACC) qui pourrait expliquer cette baisse du tonus hédonique, ces régions étant impliquées dans des tâches émotivo-comportementales (14,16).

Comme évoqué plus tôt, il existe plusieurs types de plaisirs : le plaisir consommé (« sur le moment ») et le plaisir anticipé. Chez la personne atteinte de schizophrénie, la capacité de ressentir du plaisir « consommé » resterait remarquablement préservée, là où le plaisir anticipé est en revanche diminué. Plusieurs études viennent confirmer cette hypothèse, notamment une revue de Frost et Strauss, qui relève que les individus atteints de schizophrénie rapportent des niveaux comparables d'émotions positives « sur le moment » par rapport aux contrôles lorsqu'ils pratiquent des activités orientées vers des buts de la vie quotidienne (17). Cela laisse penser plusieurs auteurs que la capacité hédonique serait relativement conservée chez la personne atteinte de schizophrénie ; Waltz, se basant sur un article de Cohen and Minor ainsi que de Gard et al. affirme également que de nombreuses études montrent une expérience du plaisir auto-évaluée chez les patients atteints de schizophrénie similaire aux patients contrôles (18). Basé sur cette affirmation, ils font l'hypothèse que les déficits dans l'expérience du plaisir chez l'individu atteint de schizophrénie proviendraient alors plutôt d'une défaillance du plaisir anticipé. Sommers et Ho font un constat similaire, avançant que la plupart des études montreraient des déficits principalement situés au niveau du plaisir anticipé plutôt qu'au niveau du plaisir consommé chez les patients souffrant de dépression et de schizophrénie (5). Cette discordance dans l'expérience de ces deux types de plaisirs chez la personne atteinte de schizophrénie est désigné par certains auteurs comme un paradoxe émotionnel (« emotion paradox ») (19).

Cependant, il ne s'agirait pas uniquement d'une diminution de la sensation de plaisir lors de l'anticipation d'activités. Selon un article de Strauss et Gold, lors de rappel d'évènements à priori vécus comme positifs par l'individu, la personne atteinte de schizophrénie se concentrera plus facilement sur les aspects négatifs de l'activité (19). Au contraire de l'évaluation d'une expérience plaisante sur le moment, lorsque l'individu est amené à relater une expérience déjà passée, l'information provient en principe de sa mémoire épisodique, qui va lui permettre de générer une opinion sur l'expérience vécue, mise en comparaison avec d'autres expériences similaires. Lorsque ces données sont inaccessibles ou non pertinentes dans le contexte donné, l'individu se fierà des sources plus larges, telles que son identité et ses croyances : « Ces sources générales de connaissance incluent des croyances concernant quels types d'émotions sont prompt à être provoqués par des situations spécifiques (par ex., « les interactions sociales sont agréables »), de même que les attitudes et croyances générale que l'individu possède à son propre sujet (« je suis généralement une personne

heureuse »), respectivement » (19,20). Chez l'individu sain, en règle générale, la tendance est à la surestimation du potentiel positif de l'expérience à venir ou passée. Au contraire, chez une personne atteinte de schizophrénie, la tendance sera de se rappeler de l'expérience principalement au travers des éléments négatifs (19). Cohen and Minor évoquent de manière similaire que l'anhédonie telle que rapportée par les patients relèverait probablement plutôt de niveaux élevés d'émotions négative (21). Sur cette observation, leur article fait l'hypothèse de l'existence du concept d' « ambivalence », qui serait comprise comme la « coexistence d'états émotionnels hédoniques et aversifs » (21), qui pourraient expliquer la présence d'un état anhedonic-like chez les patients atteints de schizophrénie. Un stimulus produirait des émotions positives ou négatives, et ces émotions pourraient être coactivées dans certaines situations, et également chez des individus sains (22). Cette distinction est importante car elle mettrait en avant une compréhension différente du concept d'anhédonie, comprise non pas comme uniquement une absence ou diminution du plaisir, mais comme la présence d'émotions contradictoires présentes conjointement à un temps donné.

Anhédonie sociale

Concernant l'anhédonie sociale, une étude met en avant la possibilité que l'anhédonie précède l'apparition de la schizophrénie ou d'autres troubles psychiatriques. Pour rappel, l'anhédonie sociale se différencie de l'anhédonie physique par le fait qu'elle concerne principalement les interactions interpersonnelles. Il ne s'agit pas uniquement de solitude ou de désir d'être seul, mais d'un « désintérêt pour les interactions sociales, un retrait social, et une sensation de plaisir diminué lors d'interactions interpersonnelles » (7). Dans une étude follow-up de 1998 par Kwapil et al, reprise par Silvia et al, il a été mis en évidence qu'environ 24% des personnes atteintes d'anhédonie sociale développaient un trouble du spectre de la schizophrénie à 10 ans, pour seulement 1% dans le groupe contrôle. Cette même étude affirme que l'anhédonie sociale serait un facteur de risque important pour le développement de pathologies du spectre de la schizophrénie. (7). Encore selon cet article, la présence d'éléments prémorbides appartenant à l'anhédonie sociale pourraient être des prédicteurs pour le développement de schizophrénie et de troubles associés (7). Cette étude soulève cependant un point intéressant : les sujets atteints d'anhédonie sociale semblent effectivement particulièrement à risque de développer une pathologie du spectre de la schizophrénie, mais semblaient plutôt épargnés par les pathologies relatives à l'humeur, ou à la consommation abusive de substances (7).

Abus de substances

La présence d'anhédonie chez le patient atteint de schizophrénie serait un facteur de mauvais pronostic. Elle est discutée comme étant un facteur favorisant pour certaines comorbidités liées à la maladie, notamment les troubles de l'utilisation de substances (Substance Use Disorder, SUD) et la

prise de risque, entre autres dans le contexte du tonus hédonique, comme discuté précédemment. La consommation de substances rendrait la prise en charge du patient atteint de schizophrénie plus compliquée, car la recherche de sensation, l'impulsivité et l'anhédonie sociale seraient plus élevées chez cette population co-morbide (23). Selon Zhornitsky et al., cette population atteinte de schizophrénie et SUD devrait être considérée comme une entité à part-entière afin d'être prise en charge de façon adéquate, c'est-à-dire avec à l'esprit à la fois un suivi psychiatrique et un suivi toxicologique, pour obtenir de meilleurs résultats (23,24). L'anhédonie et la dépendance vont ainsi souvent de pair. L'explication pourrait résider dans le fait que l'apparition d'une anhédonie entraînerait la nécessité d'essayer d'augmenter son tonus hédonique, notamment au travers de l'utilisation de substances ou de la prise de risques, afin de compenser la baisse de plaisir (14). Ce phénomène est déjà décrit par Khantzian en 1985, qu'il désigne dans ses travaux comme l'hypothèse de l'automédication (« self-medication hypothesis ») (24).

L'arrêt d'une substance est également une cause fréquente d'anhédonie chez les patient présentant un SUD, plus particulièrement pendant les phases de craving du sevrage, compliquant ainsi l'arrêt de la consommation de la substance (25). L'anhédonie pourrait créer des problèmes de compliance thérapeutique, sachant qu'elle s'accompagne fréquemment de difficultés motivationnelles et de concentration. L'apparition de ces symptômes, accompagnée d'impulsivité et de consommation abusive de substances, pourrait par la suite entraîner une dissolution du tissu social de l'individu et un isolement, péjorant encore la prise en charge et le pronostic.

Se basant sur un article de Nesvag et al, Simon et al, évaluent la prévalence de la comorbidité addictive dans la schizophrénie à 25.1%, et concernerait principalement les hommes, ainsi que les jeunes adultes. La schizophrénie serait également la maladie avec le plus de comorbidités addictives, suivie par les délires. L'alcool est en tête des substances utilisées, représentant 37.8% des substances, mais beaucoup d'autres substances différentes sont aussi utilisées, comme par exemple les opiacés, le cannabis, ainsi que les sédatifs et les stimulants (26).

Simon et al. reprennent également une autre étude sur cohorte américaine par Hartz et al, nous disant que 72% des patients atteints de schizophrénie consommeraient quotidiennement du tabac, contre 29% chez les contrôles, ce qui représente une différence considérable (26). Une étude menée par Margolese et al montre qu'une prise en charge des symptômes propres à la schizophrénie n'aurait aucun effet sur la sévérité des addictions. Ils ont également montré que la présence d'une comorbidité addictive pouvait modifier l'évolution de la symptomatologie de la schizophrénie, avec des symptômes positifs significativement diminués chez les individus présentant une addiction (26). Les symptômes négatifs ne semblent cependant pas affectés par la présence d'une addiction, car on ne retrouve pas

de différence avec le groupe contrôle (26). Potvin et al ont montré au contraire que les patients concernés par une addiction auraient moins de symptômes négatifs que ceux qui n'auraient pas ce problème. L'usage de cannabis notamment diminuerait les symptômes négatifs (24). Ils ont observé cependant chez les patients qui cessaient leur consommation de substance une diminution de la sévérité de leurs symptômes. Il semblerait que la consommation de cannabis aurait tendance à faire apparaître plus précocement les troubles psychiatriques tels que la schizophrénie (26).

Simon et al reprennent également un article de Kerner et al qui évalue les relations entre l'abus de substance et la présence d'antécédents familiaux de psychose chez des patients atteints de schizophrénie. Ils ont pu montrer que l'utilisation de substance était en lien avec le sexe masculin, avait tendance à provoquer une évolution plus sévère de la schizophrénie, et des symptômes plus aigus au moment de l'hospitalisation. Ils n'ont cependant pas observé de développement plus précoce de la maladie ou des symptomatologie particulière (26). Les auteurs indiquent cependant qu'il est difficile de faire une bonne analyse de ces données, notamment car les différentes études de référence utilisent des échelles différentes pour leurs évaluation, et que les substances sont souvent analysées comme un tout au lieu d'être considérées individuellement (26).

L'abus de substance est souvent associé à la schizophrénie, mais semble aussi fréquemment associé aux états dépressifs, sans pour autant qu'on ne sache clairement si l'abus cause la dépression ou l'inverse (27).

Dépression

L'anhédonie est décrite comme un symptôme cardinal de la MDD selon les critères du DSM-5. Une quantité importante des patients sont concernés par le symptôme, parfois allant jusqu'à la moitié selon les études. Comme déjà abordée dans le contexte de la schizophrénie, l'anhédonie dans la dépression est associée à un plus mauvais pronostic autant d'un point de vue de durée de la maladie que de sévérité (28). Selon une étude, la proportion de patients souffrants de schizophrénie et atteints d'anhédonie se trouverait aux alentours de 45% des patients évalués. Ces patients feraient ainsi partie d'un sous-groupe particulier de patients atteints de schizophrénie et anhédoniques, qui présenteraient plus de symptômes négatifs et de désorganisation que les autres patients atteints de schizophrénie. Il serait cependant difficile de faire la différence entre des symptômes négatifs dus à la schizophrénie et des symptômes dépressifs et par conséquent entre les symptômes primaire et secondaires (3). Pelizza et al, dans leur article, notent également que certains auteurs trouvent des associations entre les symptômes dépressifs, l'avolition et le manque d'énergie, d'autres ne trouvent pas de corrélation entre les symptômes dépressifs et négatifs, des associations entre les symptômes positifs, négatifs et

dépressifs, voire même une association uniquement avec les symptômes positifs (13). On observe ainsi des résultats divergeant concernant les associations entre symptômes négatifs, positifs et dépressifs.

Kirschner et al relèvent certaines différences entre la symptomatologie dépressive et les symptômes négatifs. Les symptômes dépressifs incluront plus souvent un sentiment de culpabilité, du désespoir et une impuissance, symptômes que l'on ne retrouve pas nécessairement dans les symptômes négatifs de la schizophrénie, qui seraient plutôt marqués par un manque de motivation (3). Ces différences pourraient être importantes dans le processus de caractérisation de ces symptômes, afin de comprendre à quelle pathologie ils sont associés.

Selon Sherdell et al, les patients atteints de dépression présenteraient un plaisir anticipé déficitaire, mais auraient une expérience du plaisir relativement préservée, même si ces patients reportent une anhédonie consommée selon les self-reports (29). En effet, lors d'un test où les patients devaient évaluer leurs préférences entre des clips vidéos humoristiques vs non-humoristiques, les patients atteints de dépression présentaient des scores similaires aux contrôles (29). Un point intéressant de leur étude est la mise en évidence d'une différence au niveau motivationnel entre le groupe dépressifs et le groupe contrôle : en effet, ils ont remarqué que les patients contrôle ont une motivation guidée principalement par leur expérience hédonique ainsi que par leur plaisir anticipé, alors que les patients atteints de dépression semblent guidés uniquement par leur plaisir anticipé, et sont dissociés de leur expérience hédonique (qui cependant peut être conservée, comme noté précédemment) (29). Par conséquent, avoir une expérience hédonique positive n'aura vraisemblablement pas d'impact sur leur motivation à effectuer une action en vue d'obtenir une récompense, ce qui nous évoque un déficit dans le reward learning.

Obésité

L'anhédonie est présente chez une partie des patients obèses. Chez l'individu obèse, les régions responsables du « wanting » du système de récompense seraient plus actives, alors que les régions responsables du « liking » seraient au contraire moins actives. Ce phénomène aurait comme conséquence pour l'individu une recherche permanente de plaisir au travers notamment de la nourriture, sans en recevoir la satisfaction escomptée (30). Kroemer et al mettent également en avant une autre hypothèse pour expliquer ce problème : l'obésité entraînerait des déficits au niveau du « learning » des systèmes de récompense (30). Par conséquent, ces individus auraient tendance à surestimer l'apport hédonique de la consommation de nourriture, car l'évaluation de leur expérience hédonique et leur souvenir seraient perturbés. Cet article nous dit également que le système opioïde pourrait être incriminé dans cette problématique, appuyant encore l'hypothèse que le plaisir consommé serait en partie déficitaire, c'est-à-dire la partie responsable du « liking » (30). Cette

anhédonie pourrait cependant être corrigée par restriction alimentaire, ou bypass (31,32). Dans une étude effectuée chez des rats, Grillo and Al ont injecté chez un groupe de rats une séquence antisens spécifique par le biais d'un levovirus (LV-IRAS) afin de downréguler les récepteurs à insuline (IR) hypothalamique. Ces rats mutants (hypo-IRAS) avaient tendance à manger plus que les rats contrôles, et expriment un phénotype proche d'un syndrome métabolique. Parmi ces rats hypo-IRAS, ceux qui étaient soumis à une restriction alimentaire retrouvaient un poids normal. Lorsqu'ils étaient soumis à un test de préférence à un liquide sucré, seuls les rats hypo-IRAS n'ayant subi aucune restriction alimentaire n'avaient pas de préférence pour l'un ou l'autre des liquides, ce qui corrèle à une anhédonie d'un point de vue comportemental (31). Un élément essentiel observé par les études sur l'anhédonie, le bypass et les restrictions alimentaires est que l'on constate une diminution de l'anhédonie lors de la perte de poids initiale, mais également une recrudescence de l'anhédonie lors de la reprise de poids. On pourrait en conclure que cet effet de la perte de poids sur l'expérience du plaisir rend l'hypothèse de l'anhédonie liée à la dépression moins probable, et que cette anhédonie serait vraisemblablement corrélée à des mécanismes dépendants du poids et ses effets sur le métabolisme. Elle pourrait nous aiguiller également sur les stratégies à adopter afin de faire régresser l'anhédonie chez une personne atteinte d'obésité et de schizophrénie. Cette problématique concernant l'anhédonie et le surpoids/obésité est importante dans le contexte de la schizophrénie, notamment lorsqu'elle est mise en relation à la prise de neuroleptiques, qui pour certains d'entre eux ont pour effet secondaire de provoquer une prise de poids.

L'anhédonie est un facteur de mauvais pronostic dans l'obésité pour plusieurs raisons : ce symptôme a tendance, chez la personne obèse, à impacter négativement les activités goal-oriented, compliquant ainsi le processus de prise en charge et de perte de poids. Les patients obèses et anhédoniques ont tendance également à avoir des scores plus élevés sur les échelles de binge eating, ce qui corrèle à une perte de poids plus difficile pour ces patients.

Les difficultés pourraient aussi être expliquées par la nature même de la nourriture ; dans un article, il nous est expliqué que tous les aliments ne sont pas égaux d'un point de vue du plaisir. Dans une expérience effectuée chez des rats, on a pu observer que des rats repus se comportaient comme des rats affamés en présence de nourriture dont l'indice hédonique était élevé. Des antagonistes aux opioïdes ont été testés afin d'observer si la réponse hédonique était changée. Il a été observé que chez les animaux pour lesquels l'accès à la nourriture n'est pas limité, la réponse hédonique était diminuée. Cependant chez les animaux qui ont subi des restrictions, il n'y a aucune différence entre le type de nourriture qui leur est présenté, la faim primant sur l'anticipation « hédonique » (10).

Neuroleptiques

Les neuroleptiques peuvent être divisés deux sous-types principaux : typiques et atypiques. Une différence importante entre les deux est leur cible de choix, ainsi que leurs effets sur les symptômes positifs et négatifs ; les neuroleptiques typiques ont des effets plus marqués sur les symptômes positifs, mais n'ont que très peu d'effets sur les symptômes négatifs. Les neuroleptiques atypiques quant à eux ont également un effet principalement sur les symptômes positifs, mais leur effet sur les symptômes négatifs est un peu plus prononcé que les neuroleptiques typiques. Tous les neuroleptiques ont des effets secondaires, également dans le contexte d'un traitement de la schizophrénie. En visant à baisser les symptômes positifs, ils agissent sur le système dopaminergique en tant qu'agonistes et peuvent par conséquent exacerber les symptômes négatifs (3). Parmi les effets secondaires notables des antipsychotiques, on retrouve la sédation qui selon certaines études overlap avec l'amotivation, et pourrait ainsi être liée à des déficits dans l'expérience du plaisir, notamment du plaisir anticipé.

L'akinésie est un effet secondaire également retrouvé lors de la prise de neuroleptiques. Par conséquent, il est parfois compliqué d'attribuer la part liée au médicament et la part directement imputable à la maladie (33). L'akinésie peut être responsable d'une diminution de l'expression, ce qui pourrait surestimer l'évaluation de l'amotivation. L'akinésie concernerait cependant également une partie des patients antipsychotiques-naïves qui sont en contact pour la première fois avec un service de psychiatrie (33). Il semblerait que les antipsychotiques perturbent la motivation chez les patients qui les prennent, en inhibant la transmission dopaminergique, et ces effets seraient indépendants de la sédation et de l'akinésie. D'après un autre article, les patients qui prenaient des hautes doses d'antipsychotiques seraient plus touchés par les symptômes négatifs (34). Par exemple, dans le cas de la quétiapine, ce traitement semble exacerber, en phase aigüe, l'anhédonie lors d'un processus de sevrage des amphétamines, principalement lorsqu'il est à des doses modérées à élevées. À des doses plus faibles, son effet sur l'anhédonie ne semble pas être significatif (35).

Selon Harrow et al., les patients atteints de schizophrénie sans traitement antipsychotiques peuvent présenter des phases de rémission et un meilleur pronostic. Cela dépendrait alors principalement de facteurs intrinsèques au patient, comme par exemple une vulnérabilité moins forte, un pronostic prémorbide meilleur, etc. (36).

Les symptômes négatifs auraient tendance à diminuer au début d'un traitement antipsychotique, mais la présence ou non de symptômes psychotiques à la sortie ainsi que leur évolution serait principalement prédite par la présence ou non de symptômes négatifs à l'entrée (3). Par conséquent, le rôle des neuroleptiques dans l'apparition de symptômes négatifs peut être discuté. Cette étude

ajoute également que la plupart des articles analysés d'auraient pas trouvés d'associations directes entre les doses d'antipsychotiques administrés ou les doses plasmatiques et la présence de symptômes négatifs (3). Les auteurs ont également mis en évidence que d'autres études ont montré que les symptômes négatifs corrèlent avec la présence ou non des symptômes extrapyramidaux, ce qui pourrait nous faire penser que les symptômes extrapyramidaux pourraient avoir un effet sur les symptômes négatifs, surtout les diminutions de l'expression. Selon ce même article, il se pourrait également que les effets extrapyramidaux augmentent la vulnérabilité aux effets secondaires dopaminergiques des antipsychotiques, avec pour effet une diminution de l'expression ainsi que de l'amotivation (3).

Parkinson & Parkinsonisme

Chez les patients atteints de la maladie de Parkinson (Parkinson Disease, PD), l'anhédonie est un des facteurs principaux des comorbidités dépressives. Selon une revue systématique de Assogna portant sur l'anhédonie dans la maladie de Parkinson (37), les données concernant l'anhédonie et la maladie de Parkinson sont relativement évasives, avec des résultats contradictoires. Mais parmi les éléments importants, il faut noter que l'anhédonie dans la maladie de Parkinson serait dans la plupart des cas liée à une dépression concomitante. Il y aurait par ailleurs une corrélation significative pour l'anhédonie entre les individus présentant une maladie de Parkinson et une dépression. Ainsi, encore selon Assogna et al, l'anhédonie serait une symptôme fréquent chez les individus atteint de dépression et de PD.

Selon Assogna et al, se basant sur un article de Fibiger de 1984, l'anhédonie serait un symptôme fondamental de la dépression dû à une déplétion de la dopamine. Reprenant un article de Reichman et al de 2003, ils relèvent que l'anhédonie aurait une prévalence de 45.7% dans la maladie de Parkinson, et mettent en évidence une corrélation significative entre les scores SHAPS-D et les SPES pour la dépression. Cependant, selon un article de Isella et al, il n'y aurait pas de corrélations entre l'anhédonie, la dépression et l'apathie. Dans leur groupe, il semblerait que les patients PD auraient un affect positif diminué par rapport aux contrôles à la baseline, mais ils n'auraient pas trouvé de différences entre les deux groupes pour les affects positifs au cours de l'étude. Ces données nous indiquent que l'anhédonie, lorsqu'elle est présente, n'est pas un symptôme cardinal de PD, mais plutôt une symptomatologie de maladies neuropsychiatriques, comme par exemple ici la dépression (37). Santangelo et al trouvent dans ce contexte une corrélation entre l'anhédonie et la dépression chez les patients PD. Deux groupes ont été évalués : des patients atteint de PD et de dépression, et des patients PD et sains. On remarque des scores significativement plus élevés chez les patients PD et atteints de dépression sur les échelles du SHAPS et du HDRS par rapport aux patients PD sains, mais il semblerait que la dépression et l'anhédonie ne soient significativement corrélés que dans la PD (37,38).

On constate également le rôle important de l'apathie dans l'anhédonie, ce qui suggère que la perte de la notion de récompense corrèle également avec une perte de la motivation. D'autres auteurs se sont penchés sur le lien entre anhédonie et apathie dans le contexte de PD, et ont trouvé une corrélation entre la diminution de plaisir et la présence d'une apathie, mettant ainsi en évidence la présence d'anhédonie dans les états d'apathie, notamment en lien avec les symptômes moteurs. Lemke and co ont montré une relation entre les déficits moteurs et l'anhédonie, notamment car l'anhédonie serait moins importante lors des phases précoces de la maladie que lors des phases tardives. Cependant, Santangelo ont montré que la durée de la maladie, sa sévérité et les handicaps moteurs ne sont pas nécessairement corrélés aux variations de l'anhédonie. Par conséquent, ils en concluent que le tonus hédonique ne serait pas simplement et uniquement en lien avec les déficits moteurs liés à la maladie, mais aussi aux autres facteurs qui sont associés à cette dernière (37,38).

Par rapport aux fonctions cognitives et à l'anhédonie, il semblerait qu'il existe un lien entre l'anhédonie et les fonctions cognitives, surtout les fonctions frontales, et cela supporterait l'idée d'un lien entre les circuits dopaminergiques frontaux et préfrontaux, et que des dysfonctions au niveau du lobe frontal augmenteraient la sévérité de l'anhédonie. (37)

Les antiparkinsoniens pourraient avoir un effet sur l'anhédonie, notamment au travers de leurs effets sur la transmission dopaminergique, qui semble être également affectée chez les patients souffrant d'anhédonie. Loas et al., reprenant un article de 2011 de Fujiwara et al, met en avant des évidences qui supporterait l'idée que les antiparkinsoniens permettraient d'améliorer l'anhédonie chez le patient atteint de PD. Ils ont notamment mis en évidence un effet bénéfique de la pramipexole sur la symptomatologie dépressive et l'anhédonie chez les patients PD. Les patients étaient séparés en deux groupes : un groupe composé de patients PD et un groupe contrôle. Dans ces groupes, une partie recevaient un antiparkinsonien et l'autre partie non. Ils ont observé que les pourcentage d'anhédonie pour les patients PD sous pramipexole uniquement s'élevaient à 0%, contre 13% pour les sujets qui ne recevaient pas la pramipexole (39,40).

Loas et al font l'hypothèse que la combinaison d'un tremor essentiel et d'une anhédonie chez un sujet pourrait être signe d'un risque accru de développer une PD comparativement à un tremor essentiel seul, comme tenu de la relation entre l'anhédonie anticipée et les déficits dopaminergiques (39).

PTSD

Les symptômes psychotiques sont plus fréquents chez les patients souffrant de PTSD que la population générale. Actuellement, 3 théories coexistent : le PTSD avec symptômes psychotique serait une sous-catégorie plus sévère de PTSD, le PTSD avec symptômes psychotique pourrait être un état prodromal d'une schizophrénie, et enfin, il pourrait s'agir d'un PTSD avec schizophrénie concomitante, ou vice

versa. Par ailleurs, les patients atteints de schizophrénie sont plus à risque d'avoir des PTSD par rapport à la population générale, démontrant ainsi d'un lien ou interaction entre les deux entités (41).

D'après Grillo et al., le stress pourrait être responsable de la production de dynorphin, qui agirait comme inhibiteur de la production de dopamine. Cette molécule serait libérée principalement lors de stress prolongés, influencée par la libération de cortisol-releasing hormone (CRH). Elle aurait comme effet de provoquer une diminution de la libération de dopamine dans le nucleus accumbens, et par conséquent engendrer une diminution de la perception du plaisir (42). Ce mécanisme aurait été mis en avant dans la dépression, mais pourrait être également mis en parallèle avec des situations tels que le stress post-traumatique.

Selon une revue systématique sur la thématique du PTSD et du plaisir par Nawijn et al., le plaisir anticipé serait relativement conservé chez les personnes atteintes de PTSD, en ajoutant toutefois que certaines sous-catégories du plaisir anticipé resteraient déficientes, notamment lorsqu'il est attendu de l'individu de fournir un effort important dans le but d'obtenir la récompense. Le plaisir consommé serait quant à lui plutôt abaissé par rapport à la population contrôle. De manière intéressante, on observe une augmentation de reward-seeking chez le patient PTSD, probablement comme stratégie d'évitement. Par ailleurs, la consommation abusive de substances chez la personne atteinte d'un PTSD est décrite, également comme mécanisme d'évitement (12).

Anosmie

Dans une étude publiée par Kamath et al., ils ont comparé la perception hédonique d'odeurs chez des patients atteints de schizophrénie, comparée à des membres de leur famille de premier degré, ainsi qu'à des contrôles. Les patients atteints de schizophrénie, qu'il s'agisse d'hommes ou femmes, sous-évaluaient l'aspect agréable de l'amyl acetate à de faibles concentrations, et avaient tendance à la surévaluer à des concentrations perçues comme désagréables par les contrôles et les membres de la famille (43) : « Cependant, ils étaient associés avec des niveaux plus élevés d'anhédonie/asocialité et une symptomatologie négative. Les réponses normales chez les parents sains de premier degré suggère qu'il s'agit d'un défaut médié plutôt par l'environnement que par la génétique. » Selon Turetsky et al, l'anosmie pourrait être un facteur qui permettrait d'identifier la schizophrénie plus précocement (44). Ils font l'hypothèse qu'il s'agirait d'une caractéristique prémorbide de la maladie. Il semblerait qu'une grande partie des patients atteints de schizophrénie soient concernés par une modification de la capacité olfactive, entraînant les nombreuses conséquences associées à ce trouble telles que des difficultés à identifier les odeurs relatives à des danger, des diminution des perceptions gustatives, une anhédonie liée à la perte de l'odorat, etc. (44,45). Il n'y aurait pas de différence entre les hommes et les femmes, et les antipsychotiques seraient sans effet sur la capacité olfactive des

patients schizophrénie, que ce soit positivement ou négativement. Chez les patients fumeurs, ces déficits persisteraient, même après l'arrêt ou en l'absence de fumée. Il existerait une prédisposition génétique à ces déficits olfactifs, car les individus de la même famille semblent présenter des capacités olfactives inférieures aux contrôles, mais restant meilleure que les membres atteints de schizophrénie. Cependant, ces résultats diffèrent d'une autre étude qui constate une capacité olfactive préservée chez les membres de la famille du premier degré. Selon Keller, une partie des patients interviewés auraient des symptômes s'apparentant à de l'anhédonie motivationnelle ou anticipée. Ils présenteraient donc principalement des difficultés à initier des activités (45).

Discussion

L'anhédonie est un symptôme présent fréquemment dans la schizophrénie, ainsi que dans d'autres pathologies concomitantes, et est très souvent un facteur de mauvais pronostic pour ces pathologies. Selon notre recherche, il reste difficile de faire la distinction entre anhédonie primaire et secondaire, car leurs manifestations sont similaires. Cependant, il est essentiel de traiter les causes secondaires potentielles d'anhédonie lorsqu'elles sont présentes, en raison notamment de leur potentiel délétère important sur leur pronostic.

Parmi les biais que l'on peut reprocher à la littérature est l'utilisation d'échelles différentes d'une étude à l'autre (SANS, PAS, SAS, SHAPS, etc.), et utilisent parfois des échelles qui ne testent pas directement l'anhédonie mais sont des échelles plus larges qui incluent l'anhédonie dans leur évaluation. Les échelles utilisées sont principalement des échelles d'autoévaluation, qui ne sont pas idéales pour évaluer l'état psychique sur le moment, ou au contraire ne sont pas représentatives de l'état d'un patient sur le long terme. On peut alors se demander dans quelle mesure ces échelles sont fiables pour nous renseigner sur les aspects du plaisir de nos patients. Une hypothèse pour éventuellement éviter ces biais serait l'utilisation de marqueurs comportementaux dans la recherche, tels que des tests de préférence pour de deux éléments à indice hédonique différent (similaires aux expériences effectuées chez les rats) mais nécessiterait des échantillons de patients plus grand, et n'est pas garanti d'être sans biais. Une autre hypothèse serait l'utilisation d'échelles qui évalueraient l'état du patient « sur le moment » mais nécessiterait, afin d'obtenir une vue globale, de compléter ces évaluations fréquemment. Les définitions concernant l'anhédonie diffèrent également, passant

Une autre limitation de cette étude sont les échantillons relativement réduits de patients utilisés dans les différents articles utilisés. En effet, on peut se demander dans quelle mesure ces échantillons sont réellement représentatifs.

Ce que nous avons également pu observer au travers de la littérature est la présence d'anhédonie dans d'autres pathologies que la schizophrénie, mais qui peuvent être concomitante à cette dernière, comme par exemple la dépression ou l'abus de substances. Il est intéressant de constater également que ces pathologies interagissent entre-elles, comme par exemple dans le cas de l'obésité qui peut s'accompagner d'une dépression. Prendre en considération les différents aspects qui peuvent conduire à l'apparition d'une anhédonie permet de mettre également les différents axes sur lesquels le praticien peut agir pour prendre en charge la problématique. Par exemple, on pourrait prendre en charge l'obésité chez un patient atteint de schizophrénie et d'obésité qui montrerait des signes d'anhédonie.

Il reste cependant essentiel de comprendre qu'il existe différents types de plaisirs qui peuvent être concernés par l'anhédonie (anticipé, consommé, appris ou physique vs sociale) et que les conséquences et l'attitude des patients semble différente. L'anhédonie sociale pourrait être investiguée plus en profondeur lorsqu'elle est observée, car elle pourrait être un marqueur précoce de schizophrénie, et pourrait ainsi permettre une prise en charge plus précoce et plus efficace pour le patient, et prévenir ainsi des épisodes de décompensations psychotique.

Cette étude nous a également permis de montrer que l'anhédonie est fréquemment un facteur de mauvais pronostic pour la schizophrénie ainsi que les différentes comorbidités abordées dans ce travail. Elle rend la prise en charge plus ardue, notamment dans le cas de l'obésité où on retrouve des difficultés pour le patient de perdre du poids, ou lors d'addiction où elle péjore le pronostic. Ces difficultés concomitantes compliquent également la prise en charge de la schizophrénie. Il est important d'avoir une vision globale de la schizophrénie et des autres pathologies qui peuvent s'y associer, afin de pouvoir prendre en charge le patient de la meilleure manière.

En conclusion, l'anhédonie devrait être prise en considération comme un symptôme important de la schizophrénie et d'autres maladies concomitantes, et devrait être adressée le plus tôt possible, car elle est signe de mauvais pronostic.

Bibliographie

1. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med.* 2005 May;2(5):e141.
2. Schuler D, Tuch A, Buscher N, Camenzind P. La santé psychique en Suisse, Monitoring 2016. Observatoire Suisse de la Santé; 2016. (OBSAN). Report No.: 72.
3. Kirschner M, Aleman A, Kaiser S. Secondary negative symptoms - A review of mechanisms, assessment and treatment. *Schizophr Res.* 2017 Aug;186:29–38.
4. Picchioni MM, Murray RM. Schizophrenia. *BMJ.* 2007 Jul 14;335(7610):91–5.

5. Ho N, Sommers M. Anhedonia: a concept analysis. *Arch Psychiatr Nurs*. 2013 Jun;27(3):121–9.
6. Kadison LS, Ragsdale KA, Mitchell JC, Cassisi JE, Bedwell JS. Subtypes of anhedonia and facial electromyography response to negative affective pictures in non-psychiatric adults. *Cogn Neuropsychiatry*. 2015;20(1):31–40.
7. Silvia PJ, Kwapil TR. Aberrant asociality: how individual differences in social anhedonia illuminate the need to belong. *J Pers*. 2011 Dec;79(6):1315–32.
8. Der-Avakian A, Barnes SA, Markou A, Pizzagalli DA. Translational Assessment of Reward and Motivational Deficits in Psychiatric Disorders. *Curr Top Behav Neurosci*. 2016;28:231–62.
9. Romer Thomsen K, Whybrow PC, Kringelbach ML. Reconceptualizing anhedonia: novel perspectives on balancing the pleasure networks in the human brain. *Front Behav Neurosci*. 2015;9:49.
10. Barbano MF, Cador M. Opioids for hedonic experience and dopamine to get ready for it. *Psychopharmacol Berl*. 2007 Apr;191(3):497–506.
11. Simpson EH, Waltz JA, Kellendonk C, Balsam PD. Schizophrenia in translation: dissecting motivation in schizophrenia and rodents. *Schizophr Bull*. 2012 Nov;38(6):1111–7.
12. Nawijn L, van Zuiden M, Frijling JL, Koch SB, Veltman DJ, Olf M. Reward functioning in PTSD: a systematic review exploring the mechanisms underlying anhedonia. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015 Apr;51:189–204.
13. Pelizza L, Ferrari A. Anhedonia in schizophrenia and major depression: state or trait? *Ann Gen Psychiatry*. 2009 Oct 8;8:22.
14. Sternat T, Katzman MA. Neurobiology of hedonic tone: the relationship between treatment-resistant depression, attention-deficit hyperactivity disorder, and substance abuse. *Neuropsychiatr Treat*. 2016;12:2149–64.
15. Grillo L. Might the inability to feel pleasure (anhedonia) explain the symptoms of major depression and schizophrenia, including unmotivated anxiety, delusions and hallucinations? *Med Hypotheses*. 2012 Jan;78(1):98–101.
16. Drevets WC, Savitz J, Trimble M. The subgenual anterior cingulate cortex in mood disorders. *CNS Spectr*. 2008 Aug;13(8):663–81.
17. Frost KH, Strauss GP. A Review of Anticipatory Pleasure in Schizophrenia. *Curr Behav Neurosci Rep*. 2016 Sep;3(3):232–47.
18. Reddy LF, Horan WP, Green MF. Motivational Deficits and Negative Symptoms in Schizophrenia: Concepts and Assessments. *Curr Top Behav Neurosci*. 2016;27:357–73.
19. Strauss GP, Gold JM. A new perspective on anhedonia in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2012 Apr;169(4):364–73.
20. Robinson MD, Clore GL. Belief and feeling: evidence for an accessibility model of emotional self-report. *Psychol Bull*. 2002 Nov;128(6):934–60.
21. Cohen AS, Minor KS. Emotional Experience in Patients With Schizophrenia Revisited: Meta-analysis of Laboratory Studies. *Schizophr Bull*. 2010 Jan 1;36(1):143–50.

22. Cohen AS, Minor KS, Najolia GM. A framework for understanding experiential deficits in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2010 Jun 30;178(1):10–6.
23. Zhornitsky S, Rizkallah E, Pampoulova T, Chiasson J-P, Lipp O, Stip E, et al. Sensation-seeking, social anhedonia, and impulsivity in substance use disorder patients with and without schizophrenia and in non-abusing schizophrenia patients. *Psychiatry Res.* 2012 Dec 30;200(2–3):237–41.
24. Potvin S, Stip E, Lipp O, Roy M-A, Demers M-F, Bouchard R-H, et al. Anhedonia and social adaptation predict substance abuse evolution in dual diagnosis schizophrenia. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2008;34(1):75–82.
25. Garfield JB, Lubman DI, Yucel M. Anhedonia in substance use disorders: a systematic review of its nature, course and clinical correlates. *Aust N Z J Psychiatry.* 2014 Jan;48(1):36–51.
26. Simon N, Belzeaux R, Adida M, Azorin J-M. [Negative symptoms in schizophrenia and substance-related disorders]. *L'Encephale.* 2015 Dec;41(6 Suppl 1):6S27-31.
27. Huys QJ, Pizzagalli DA, Bogdan R, Dayan P. Mapping anhedonia onto reinforcement learning: a behavioural meta-analysis. *Biol Mood Anxiety Disord.* 2013 Jun 19;3(1):12.
28. McMakin DL, Olinio TM, Porta G, Dietz LJ, Emslie G, Clarke G, et al. Anhedonia predicts poorer recovery among youth with selective serotonin reuptake inhibitor treatment-resistant depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2012 Apr;51(4):404–11.
29. Sherdell L, Waugh CE, Gotlib IH. Anticipatory pleasure predicts motivation for reward in major depression. *J Abnorm Psychol.* 2012 Feb;121(1):51–60.
30. Kroemer NB, Small DM. Fuel not fun: Reinterpreting attenuated brain responses to reward in obesity. *Physiol Behav.* 2016 Aug;162:37–45.
31. Grillo CA, Mulder P, Macht VA, Kaigler KF, Wilson SP, Wilson MA, et al. Dietary restriction reverses obesity-induced anhedonia. *Physiol Behav.* 2014 Apr 10;128:126–32.
32. Karlsson HK, Tuulari JJ, Tuominen L, Hirvonen J, Honka H, Parkkola R, et al. Weight loss after bariatric surgery normalizes brain opioid receptors in morbid obesity. *Mol Psychiatry.* 2016;21(8):1057–62.
33. Peralta V, Cuesta MJ, Martinez-Larrea A, Serrano JF. Differentiating primary from secondary negative symptoms in schizophrenia: a study of neuroleptic-naive patients before and after treatment. *Am J Psychiatry.* 2000 Sep;157(9):1461–6.
34. Carbon M, Correll CU. Thinking and acting beyond the positive: the role of the cognitive and negative symptoms in schizophrenia. *CNS Spectr.* 2014 Dec;19 Suppl 1:38–52; quiz 35–7, 53.
35. Zhornitsky S, Potvin S, Stip E, Rompre P-P. Acute quetiapine dose-dependently exacerbates anhedonia induced by withdrawal from escalating doses of d-amphetamine. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* 2010 Oct;20(10):695–703.
36. Harrow M, Jobe TH. Factors involved in outcome and recovery in schizophrenia patients not on antipsychotic medications: A 15-year multifollow-up study. *J Nerv Ment Dis.* 2007 May;195(5):406–14.
37. Assogna F, Cravello L, Caltagirone C, Spalletta G. Anhedonia in Parkinson's disease: a systematic review of the literature. *Mov Disord.* 2011 Aug 15;26(10):1825–34.

38. Santangelo G, Vitale C, Trojano L, Longo K, Cozzolino A, Grossi D, et al. Relationship between depression and cognitive dysfunctions in Parkinson's disease without dementia. *J Neurol*. 2009 Apr;256(4):632–8.
39. Loas G, Krystkowiak P, Godefroy O. Anhedonia in Parkinson's disease: an overview. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2012 Fall;24(4):444–51.
40. Fujiwara S, Kimura F, Hosokawa T, Ishida S, Sugino M, Hanafusa T. Anhedonia in Japanese patients with Parkinson's disease. *Geriatr Gerontol Int*. 2011 Jul;11(3):275–81.
41. O'Conghaile A, DeLisi LE. Distinguishing schizophrenia from posttraumatic stress disorder with psychosis. *Curr Opin Psychiatry*. 2015 May;28(3):249–55.
42. Grillo L. A Possible Role of Anhedonia as Common Substrate for Depression and Anxiety. *Depress Res Treat*. 2016;2016:1598130.
43. Kamath V, Moberg PJ, Kohler CG, Gur RE, Turetsky BI. Odor hedonic capacity and anhedonia in schizophrenia and unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients. *Schizophr Bull*. 2013 Jan;39(1):59–67.
44. Turetsky BI, Hahn C-G, Borgmann-Winter K, Moberg PJ. Scents and nonsense: olfactory dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2009 Nov;35(6):1117–31.
45. Keller A, Malaspina D. Hidden consequences of olfactory dysfunction: a patient report series. *BMC Ear Nose Throat Disord*. 2013 Jul 23;13(1):8.