

## Biologie de la motivation

HERVÉ ALLAIN<sup>1</sup>  
DANIÈLE BENTUÉ-FERRER<sup>1</sup>  
LUCETTE LACOMBLEZ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Département de pharmacologie, Centre Mémoire Ressources Recherche de Bretagne, Université de Rennes I

<sup>2</sup> Département de pharmacologie, Fédération de neurologie Mazarin, CHU Pitié Salpêtrière, Paris

Tirés à part :  
herve.allain@univ-rennes1.fr

**Résumé.** La motivation est un concept largement débattu par la psychologie contemporaine avec des champs d'application variés : le milieu scolaire, le monde du travail, le sport de compétition, etc. Récemment, la neuropsychiatrie a mis en exergue un syndrome, l'apathie, trouble majeur de la motivation, fréquemment observée dans les maladies neurodégénératives et en particulier dans la maladie d'Alzheimer. La question abordée dans la présente revue est de détecter les arguments qui viendraient prouver l'existence d'une physiologie et d'une neurobiologie de la motivation, prérequis indispensable à tout projet pharmacologique. Le lobe frontal et le cortex cingulaire semblent critiques dans la mise en route des processus motivationnels. L'acétylcholine et la dopamine apparaissent, pour le moment, comme les neuromédiateurs impliqués en priorité dans le fonctionnement de ces circuits ce qui explique que la pharmacologie actuelle soit axée sur l'intérêt thérapeutique des anticholinestérasiques et des agonistes dopaminergiques. Des études spécifiquement dévolues à la motivation sont attendues qui prendraient appui sur les courants de pensée les plus modernes de la neurophilosophie.

**Mots clés :** motivation, apathie, maladies neurodégénératives, biologie, pharmacologie, psychotrope, inhibiteur de l'acétylcholinestérase, neurophilosophie

**Summary.** Motivation is a concept largely studied by modern psychology and mainly applied in the fields of learning at school, performance at work, competition in sport. Recently neuropsychiatry put forward the syndrom of apathy, a major disorder of the motivation which appears as frequently observed in several neurodegenerative disorders and in particular in Alzheimer's disease. The question raised in the present review is to detect and gather the data which would prove the existence of a physiology and a neurobiology of the motivation, a real prerequisite for any pharmacological project. Precisely, frontal lobe and cingular cortex appear as critical in the activation of motivationnal process. Acetylcholine and dopamine, at the present time, are considered as the main neurotransmitters involved in such anatomical circuits explaining that pharmacology focuses its interest on acetylcholinesterase inhibitors and dopamine agonists. Studies specifically devoted to motivation and apathy are anxiously expected and should be based on the most recent acquisitions of the neurophilosophy.

**Key words:** motivation, apathy, neurodegenerative disorder, biology, pharmacology, psychotropic, acetylcholinesterase inhibitor, neurophilosophy

Enter de théoriser sur une biologie et une pharmacologie de la motivation est une entreprise risquée, tant les théories psychologiques, voire philosophiques de la motivation sont nombreuses et éloignées de nos conceptions du fonctionnement du système nerveux central (SNC) et de son rôle de générateur d'une fonction. Précisément, selon Quoniam et Bungener [1], la motivation n'apparaît pas comme une entité psychologique claire dans sa définition, se référant, tantôt de façon énergétique à une structure globale qui pousse à l'action, tantôt dans un sens sélectif à ce qui oriente l'action vers telle ou telle activité. Toujours selon ces mêmes auteurs, la notion de motivation est une inférence, c'est-à-dire une explication que nous portons sur la signification des actions et des comportements des individus et en ce sens ne saurait être l'objet d'une évaluation directe. La motivation est un

concept ou une explication que nous donnons pour comprendre certains comportements et ainsi elle peut faire l'économie, à première vue, de toute référence neurobiologique et par voie de conséquence éliminer la pharmacologie de ce champ de réflexion. Une telle attitude paraît condamnable car elle viendrait nier une pathologie de la motivation, pourtant observée en neuropsychiatrie [2] et ainsi tout progrès thérapeutique en la matière. Par analogie avec l'astrophysique, la science (physique, biologie) se doit de se pencher sur le non directement observable, le plus bel exemple étant celui des trous noirs dans l'univers, entités qui, du fait de l'intensité de leur densité, n'émettent rien, pas même de la lumière et dont l'existence et la réalité ne prennent corps qu'à partir d'indices indirects, au départ mathématiques [3]. La motivation pourrait être assimilée à un trou noir de nos comportements, force qui nous pousse

à agir et à nous orienter sélectivement vers telle ou telle cible. Le principal trouble reconnu de la motivation est le syndrome d'apathie caractérisé par une perte de l'initiative, une diminution des implications sociales et une indifférence émotionnelle ou affective. Cette apathie, bien que sous-diagnostiquée ou confondue avec la dépression, est fréquemment observée dans les principales maladies neurodégénératives dont la maladie d'Alzheimer.

## Autorégulation motivationnelle

Si l'on reprend Fenouillet [4], les théories motivationnelles peuvent être entrevues selon l'optique de la physiologie du fait de leur impact sur le fonctionnement du cerveau, et plus précisément dans les domaines cognitifs, moteurs et d'apprentissage. C'est ici qu'interviennent les notions de compétence, de capacités ou d'habiletés (éléments mesurables) et que l'on retrouve dans le sport, l'apprentissage scolaire (implication pour l'ego) ou l'acquisition d'un savoir nouveau (gain en maîtrise) ou encore le jeu dans lequel le sujet apprend très vite à choisir la stratégie la plus avantageuse (*gambling tasks* hautement dépendantes des systèmes dopaminergiques). La force poussant à agir (comportement intentionnel) est en grande partie liée à l'attente des résultats et à l'anticipation d'une réussite, d'un plaisir ou d'un gain (par exemple une rémunération, l'amélioration de l'image de soi). La régulation d'un tel processus dynamique peut être envisagée, conduisant dans le temps à des variations qualitatives et quantitatives de cette force dont les composantes anatomiques et neurochimiques resteraient à définir. Cette vision cybernétique de la motivation, opérante pour le neurobiologiste, renvoie aux systèmes anatomocliniques bien connus de la récompense et du plaisir (aire ventrale du tegmentum) ainsi qu'à des substances chimiques clés telles que l'ocytocine (rôle dans l'attachement et son entretien), la dopamine (carburant du plaisir et amorce de la recherche de récompense) ou encore la sérotonine (blocage d'une action dans les expériences de *go/no-go*).

L'interaction d'un tel processus neuronal avec l'environnement présent ou futur (projet, idéal) est difficile d'accès pour la biologie, même si les concepts d'empathie ou de compassion qui peuvent alimenter les comportements et susciter « l'intérêt » chez un individu, commencent à faire l'objet d'analyses mécanistiques et physiologiques [5]. Dans la même lignée, des travaux électrophysiologiques contemporains ont identifié des neurones au niveau du cortex, les neurones miroirs, qui, au moins pour la motricité (manuelle par exemple)

déchargent même dans l'action imaginée, sorte de représentation neuronale du Soi [6], zones de projection des actions de notre propre corps. De même, selon Jeannerod [7] et la théorie de la simulation qu'il défend : « Nous parvenons à savoir ce que pensent les autres parce que nous sommes capables de simuler à l'intérieur de nous-mêmes leurs états mentaux et de nous mettre à la place des autres ; en somme, je vous comprends parce que je fais semblant d'être vous. » Pour faire vite, quelques zones anatomiques corticales apparaissent critiques dans ces phénomènes d'anticipation et d'image de Soi : l'aire prémotrice qui traduit une préparation programmatique du geste, le lobe pariétal droit qui s'active lorsque le sujet adopte la perspective d'autrui. Si le lecteur admet une extrapolation éhontée, la motivation apparaît sur un plan physiologique comme la mise en jeu, sans doute par le désir et/ou la mémoire, de ces structures ou groupes neuronaux impliqués tant dans l'image de Soi [8] que de la représentation d'un avenir potentiel et présidant au passage à l'acte et au déclenchement d'un comportement.

## Apport de la pathologie

La pathologie lorsqu'elle est bien identifiée permet de mettre en exergue le rôle de certaines structures du SNC impliquées dans un trouble, ici une pathologie de la motivation. Il est clair que les situations d'excès de motivation qui peuvent faire la une des journaux ne font pas, en règle, l'objet d'explorations et en ce sens n'aident en rien l'approche neurobiologique. En revanche, et à chacun de retrouver ses exemples ou ses idoles, les « héros » motivés semblent tous caractérisés par la noblesse de leur cause ou de leur idéal, un peu comme si les mécanismes centraux de la motivation étaient activés, sur le long terme, par l'objectif (concret ou virtuel) assigné ou poursuivi.

Curieusement, c'est la psychologie qui la première a défini de tels états, à travers des termes ou des situations, tels l'échec scolaire, la paresse, l'inefficience au travail, la flânerie sociale (expérimentalement la présence d'autrui diminue les performances et la motivation de l'individu), la diminution de la réactance psychologique (rétablissement d'une liberté perdue virtuellement ou réellement) ou le déficit dans la perception d'efficacité personnelle (explication des phobies). Les théories motivationnelles n'éclairent en rien la participation du SNC dans le phénomène étudié ; par contre, leur apport est considérable dans la connaissance des mécanismes cognitifs qui semblent teintés par le degré et l'intensité de la force motivationnelle. La motivation, par exemple, agit sur l'élaboration des in-

formations et sur les stratégies d'apprentissage : lorsqu'une personne est motivée, elle va rechercher la stratégie la plus efficace notamment en terme de mémorisation à long terme. Un autre exemple, inverse, peut être trouvé dans la résignation apprise (la *learned helplessness* qui, chez l'animal, est modifiée par les antidépresseurs), situation où le sujet a appris que les résultats (performances) ne sont pas influencés par ses réponses, ce qui induit chez lui une passivité face aux événements aversifs qui peuvent advenir ; la conséquence cognitive est observable sur les troubles de l'attention et les difficultés à organiser les informations propres aux sujets résignés.

Pour le neurologue, le trouble majeur de la motivation semble être l'apathie [2, 9] qui, par exemple, constitue un élément symptomatique clé dans certaines maladies neurodégénératives telles la paralysie supranucléaire progressive, la démence frontotemporale et la maladie d'Alzheimer [10, 11]. L'apathie, cette fois jugée sur les activités de la vie quotidienne, est également retrouvée chez la personne âgée ou chez les résidents de structures gériatriques, sans qu'une maladie diagnostiquée ne soit présente (dépression, maladie neurodégénérative, etc.) [12]. L'importance du syndrome d'apathie est également soulignée dans les suites de traumatisme crânien [13] et surtout fait partie aujourd'hui des signes non cognitifs mais psychocomportementaux des démences [14]. Cette approche neuropsychologique de l'apathie a le mérite d'orienter la recherche pharmacologique en pointant des processus physiopathologiques sous-jacents dans des structures anatomiques qui peuvent guider le choix pharmacologique : anomalies de la substance blanche [15], cortex cingulaire [16] ou systèmes à projection frontale [17]. En plagiant Boyle et Malloy [18], une neurobiologie de l'apathie peut aujourd'hui être décrite, fondée sur trois circuits fronto-striato-thalamiques : le circuit préfrontal dorsolatéral associé aux fonctions exécutives, le circuit préfrontal orbitaire dorsolatéral lié à la régulation des mécanismes d'inhibition et le circuit cingulaire antérieur contrôlant les comportements dirigés (*goal-directed behaviors*). Ces grandes voies anatomochimiques de la motivation sont modulées par les ganglions de la base qui, par leur effet dopaminergique, interviennent dans la sensibilité au renforcement et à la récompense. Les circuits pariétotemporaux, quant à eux, sous-tendent la réactivité émotionnelle. De manière extrêmement simpliste, il est admis que les neurotransmetteurs impliqués en priorité dans le bon fonctionnement de ces circuits sont l'acétylcholine (ACh) et la dopamine, proies évidentes pour le pharmacologue qui

va en inférer que pour réactiver la motivation, les molécules de choix seront à puiser dans l'arsenal dopaminergique et cholinergique.

La morale de ce détour par la pathologie analysée par les psychologues et les neurologues est que le SNC intervient à lui seul dans les troubles de la motivation et de l'initiative et surtout que des structures anatomiques identifiées sont à la base de l'existence d'une force motivationnelle chez l'homme, arguments suffisants pour parler d'une physiologie de la motivation et donc d'une physiopathologie (dominée par l'apathie et la perte de l'élan vers l'Autre) alors potentiellement accessible aux pharmacologues.

## La pharmacologie

### Généralités

À partir du moment où les cibles à atteindre par le médicament sont précisées, il suffira de procéder à l'évaluation des médicaments choisis, si possible en se référant à des résultats déjà obtenus chez l'animal. Les critères d'inclusion et les échelles d'évaluation seront au centre du débat et de l'étude entreprise. Dans le cas de la motivation et de la pathologie qui lui est associée, le constat est brutal car, pour ainsi dire, aucun essai prospectif en double aveugle contre placebo n'a été précisément dévolu à l'apathie. Les données disponibles sur l'effet des médicaments sur cette dimension sont en règle le fruit d'analyses *post-hoc* d'items d'échelles composites tel le *neuropsychiatric inventory* (NPI) communément employé dans l'évaluation des troubles psychocomportementaux des démences. C'est avec ces techniques que les propriétés psychotropes des anticholinestérasiques (AChE-I) ont été mises en évidence [19, 20], l'impact direct sur l'apathie n'apparaissant que secondairement, le trouble de la motivation ne faisant pas partie des objectifs principaux du traitement à l'étude. Par ailleurs, il faut mentionner que la littérature est muette sur le possible impact des médicaments sur les troubles de la motivation décrits et observés par les psychologues dans les champs de l'échec scolaire ou de la performance au travail. Ce constat nous avait conduit à nous interroger récemment sur le manque d'études de pharmacologie spécifiquement dédiées à un symptôme ou une composante comportementale d'où son corrélat, l'absence d'indications et d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour traiter de tels troubles (attention, mémoire, agressivité, apathie, etc.) [21]. L'histoire de l'emploi de médicaments ou de substances pour « motiver » les soldats (l'alcool avant l'assaut durant la guerre des tranchées à

Verdun ; les psychostimulants pendant la guerre du Golfe ; les cocktails pharmacologiques destinés à faire gagner les guerriers de sa Majesté la reine d'Angleterre lors de la guerre des Malouines) sont là pour nous rappeler qu'en condition extrême la question du recours aux « pro-motivants » a été évoquée et mise en application, en dehors bien évidemment des préceptes éthiques, méthodologiques ou des consignes de la médecine fondée sur les preuves ! Rien en tout cas aujourd'hui ne permet d'établir un lien entre ces administrations « thérapeutiques » et la modification du comportement des combattants (amélioration de la motivation ? Mais alors, motivé par et pour quoi ?), elle-même jugée grossièrement sur le résultat des combats. Ce détour historique et militaire n'est pas sans faire penser à la quête de substances usuelles dans le monde étudiant et scolaire pour, *in fine*, améliorer des résultats cognitifs ou d'apprentissage ou encore dans le monde du sport de compétition avec, à chaque fois, le risque bien connu de mésusage de médicaments et de dopage ; ce risque réel rend grandement compte de la méfiance des autorités sanitaires vis-à-vis de tout produit susceptible d'agir sélectivement sur une fonction comme la motivation. La pathologie neuropsychiatrique dans laquelle l'apathie apparaît comme un noyau dur des troubles du comportement (démences, maladie de Parkinson, schizophrénie) vient néanmoins redonner ses lettres de noblesse à la pharmacologie de la motivation.

### Inhibiteurs de l'acétylcholine estérase et maladie d'Alzheimer

Cette classe de médicaments agissant en ralentissant le catabolisme de l'acétylcholine apparaît comme un moyen possible de renforcer les mécanismes motivationnels déficitaires dans la maladie d'Alzheimer [18]. Le donépézil diminue l'apathie chez les malades modérément sévères. La galantamine améliore globalement les troubles psychocomportementaux dont l'apathie, non seulement dans la maladie d'Alzheimer mais aussi dans les démences vasculaires. La rivastigmine agit sur l'apathie chez le dément modéré ou sévère. Ces informations étant issues des grands essais cliniques publiés font comprendre que les posologies des produits cités sont celles communément employées en routine dans l'indication principale. Aucun essai, même de phase précoce ou chez le volontaire sain, n'est disponible aujourd'hui pour étayer cet impact spécifique des AChE-I sur la motivation. Aucun essai comparatif de ces médicaments entre eux n'a été réalisé ni de travaux couplés à la neuroimagerie. Bien qu'appartenant à une classe pharmacologique différente, la mémantine, mo-

#### Points clés

- Une neurobiologie de la motivation peut être décrite bien que, à l'heure actuelle, elle demeure très fragmentaire.
- Les circuits anatomiques impliqués en priorité, les grandes voies à projections frontales et le cortex cingulaire, sont alimentés par l'acétylcholine et la dopamine.
- La pharmacologie de la motivation est en émergence car elle manque cruellement d'études fondamentales et cliniques spécifiquement dédiées à la motivation et à son trouble principal, l'apathie.
- Les données disponibles sont issues d'analyses *a posteriori* des grands essais réalisés dans les démences lors de traitements par les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase.
- Vu l'enjeu social attendu, une intensification de la recherche pharmacologique sur le sujet est souhaitée. Les applications dépasseront de loin les chapitres du vieillissement cérébral et des maladies neuro-dégénératives.

dulateur de la transmission glutamatergique, suscite les mêmes interrogations de la part des auteurs qui ont analysé en détail l'impact fonctionnel du produit en particulier dans les actes de la vie de tous les jours (participer à une conversation, débarrasser le couvert, s'habiller, etc.), autant de « comportements » *a priori* inspirés d'une capacité motivationnelle [22].

#### Autres produits

De manière anecdotique, plusieurs produits ont été évalués sans que l'on ne puisse en tirer des conclusions formelles. C'est le cas des psychostimulants (méthylphénidate, dextroamphétamine) qui, en effet, diminuent les symptômes de l'apathie mais exposent au risque d'agitation et d'irritabilité [23]. De même, des agents renforçant la transmission dopaminergique tels l'amantadine ou le bupropion semblent utiles [24], en notant au passage que les agonistes dopaminergiques les plus puissants n'ont pas été évalués, mais que dans l'étude précédemment citée chez le parkinsonien [17], l'apathie était moins sévère sous l'effet de la L-Dopa. Les antidépresseurs (correcteurs de la résignation apprise chez l'animal) et plus particulièrement les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) réduisent certes l'émoussement émotionnel mais ne semblent pas modifier le degré d'apathie [25]. Resterait à discuter l'intérêt potentiel des médicaments vasodilatateurs et oxygénateurs cérébraux et nootropes qui sur un plan

mécanistique pourraient être justifiés dans la correction de l'apathie. Ici encore le flou est de rigueur, les études de phase 1 et 2 dédiées à la motivation semblent absentes ce qui, à titre d'exemple, explique, à propos de *Ginkgo biloba*, que les méta-analyses restent muettes sur le sujet [26]. L'innovation pharmacologique, enfin, n'est envisageable qu'après l'identification des composés neurochimiques du cerveau participant à l'activation des grandes voies anatomiques précédemment évoquées.

## Conclusion

Des circuits identifiés dans le cerveau humain, des neuromédiateurs tels l'acétylcholine, l'ocytocine et la dopamine, une physiopathologie reconnue en particulier dans les maladies neurodégénératives, un syndrome, l'apathie, voilà autant d'éléments qui, réunis, autorisent à ouvrir un chapitre nouveau pour le monde du médicament : la pharmacologie de la motivation. En l'absence de travaux spécifiques sur le sujet, une telle approche neurobiologique de la motivation et de ses troubles reste évidemment spéculative, tout en notant que les spécialistes de la neuropsychogériatrie attendent impatiemment que des moyens thérapeutiques médicamenteux viennent au secours de leurs patients apathiques ayant perdu tout intérêt pour le monde qui les entoure. Cette remarque est un plaidoyer pour que les neurosciences abordent cette question avec leurs moyens modernes, notamment de neuroimagerie.

Il restera ensuite à bien cadrer les indications de ces futurs médicaments de la motivation tout en sachant qu'un pont pharmacologique risque alors d'être établi avec les psychologues qui sont concernés et ont déjà codifié leurs pratiques tant dans le domaine du sport [27] que dans la vaste saga de la réussite scolaire [28] ou encore dans l'opéra du désir et de l'amour [29]. Cette pharmacologie en puissance, enfin, ne doit pas laisser indifférents les psychiatres qui, dans leur pratique, sont confrontés à des signes aussi variés que la perte d'intérêt, le repli sur soi, la perte de tout plaisir, autant de

signes négatifs constitutifs de nombreuses maladies psychiatriques mais aussi, possiblement, induits par les psychotropes [30].

Pour reprendre l'analogie initiale avec les trous noirs, la motivation existe pour le neurobiologiste mais, dans l'immédiat, elle n'est appréhendable que de manière indirecte. Concrètement, la gravité des conséquences de l'apathie sur le plan social (pour le patient et surtout pour l'entourage) exige que les efforts de recherche en la matière soient soutenus et débouchent sur l'émergence de médicaments. La voie est toute tracée outre-Atlantique grâce à un courant neurophilosophique vivace qui n'hésite pas à aborder de front, avec les outils des neurosciences, d'autres trous noirs tels la conscience, le soi ou la pensée [31, 32]. Gardé pour la fin, en guise de suspens et pour soulager l'inquiétude du lecteur sceptique, un livre a même été publié en 1985, intitulé *La neurobiologie de la motivation et de la récompense* [33]. Parallèlement, la neuroéthologie qui s'assigne l'étude des bases neuronales des comportements animaux en milieu naturel, apporte des éléments nouveaux sur le fondement des interactions sociales et donc fournit un éclairage complémentaire sur la physiologie de la motivation [34]. Il n'apparaît donc pas improbable que dans un avenir proche et compte tenu de l'existence d'une physiologie sur le sujet, nous puissions disposer de nouveaux « psychotropes » ciblant la motivation, médicaments sans doute plus spécifiques et plus efficaces que les AChE-I et les agonistes dopaminergiques. Pour reprendre Umberto Eco [35] et sortir du carcan inhibiteur des mots (motivation, élan vital, intérêt, énergie, force intérieure, etc.), il importe de présenter la motivation et ses troubles comme une réalité tangible et désormais accessible aux neurosciences et à la pharmacologie : « Le premier scandale auquel nous sommes confrontés, c'est que, dans certains contextes, surtout scientifiques, on recourt à l'expression symbole pour indiquer des processus sémiotiques très clairs et incontestables, des objets qui ne sont pas ambigus et qui aspirent même à être lus de la façon la plus univoque possible. »

## Références

1. Quoniam N, Bungener C. Les théories psychologiques de la motivation. *Psychologie & NeuroPsychiatrie du Vieillessement* 2004 ; 2 : 7-18.
2. Derouesné C. Le concept d'apathie : intérêts et limites. *Psychologie & NeuroPsychiatrie du Vieillessement* 2004 ; 2 : 19-28.
3. Semenov V, Dyadechkin S, Punsly B. Simulations of jets driven by black hole rotation. *Science* 2004 ; 305 : 978-80.
4. Fenouillet F. *La motivation*. Dunod : Paris, 2003.
5. Vincent JD. *Le cœur des autres. Une biologie de la compassion*. Plon : Paris, 2003.
6. Rizzolati G, Arbid M. Language within our grasp. *Trends Neurosci* 1988 ; 21 : 188-94.
7. Jeannerod M. *La nature de l'esprit*. Odile Jacob : Paris, 2002.
8. Ehrsson HH, Spence C, Passingham RE. That's my hand ! Activity in premotor cortex reflects feeling of ownership of a limb. *Science* 2004 ; 305 : 875-7.

9. Marin RS, Fogel BS, Hawkins J, Duffy J, Krupp B. Apathy : a treatable syndrome. *J Neuropsychiatry* 1995 ; 7 : 23-30.
10. Kuzis G, Sabe L, Tiberti C, Dorrego F, Starkstein SE. Neuropsychological correlates of apathy and depression in patients with dementia. *Neurology* 1999 ; 52 : 1403-7.
11. Robert PH, Clairet S, Benoit M, Koutaich J, Bertogliati C, Tible O, *et al.* The apathy inventory : assessment of apathy and awareness in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002 ; 17 : 1099-105.
12. Orr WB. Apathy in the older adult. Why you should care ? *Geriatrics* 2004 ; 59 : 34-6.
13. Kant R, Smith-Seemiller L. Assessment and treatment of apathy syndrome following head injury. *NeuroRehabilitation* 2002 ; 17 : 325-31.
14. Lopez OL, Zivkovic S, Smith G, Becker JT, Meltzer CC, Dekosky ST. Psychiatric symptoms associated with cortical-subcortical dysfunction in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001 ; 13 : 56-60.
15. Thomas P, Hazif-Thomas C, Saccardy F, Vandermarq P. Loss of motivation and frontal dysfunction. Role of the white matter change. *L'Encéphale* 2004 ; 30 : 52-9.
16. Migneco O, Benoit M, Koulibaly PM, Dygai I, Bertogliati C, Desvignes P, *et al.* Perfusion of brain SPECT and statistical parametric mapping analysis indicate that apathy is a cingulated syndrome : a study in Alzheimer's disease and nondemented patients. *Neuroimage* 2001 ; 13 : 896-902.
17. Czernecki V, Pillon B, Houeto JL, Pochon JB, Levy JR, Dubois B. Motivation, reward, and Parkinson's disease : influence of dopatherapy. *Neuropsychologia* 2002 ; 40 : 2257-67.
18. Boyle PA, Malloy PF. Treating apathy in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004 ; 17 : 91-9.
19. Wynn ZJ, Cummings JL. Cholinesterase inhibitor therapies and neuropsychiatric manifestations of Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004 ; 17 : 100-8.
20. Cummings JL, Askin-Edgar S. Evidence for psychotropic effects of acetylcholinesterase inhibitors. *CNS Drugs* 2000 ; 13 : 385-95.
21. Allain H, Bentué-Ferrer D. The anti-dementia drugs : myth, hype or reality ? *Curr Opin Neurol* 2003 ; 16 (Suppl. 2) : S23-S27.
22. Doody R, Wirth Y, Schmitt F, Mobius HJ. Specific functional effects of memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004 ; 18 : 227-32.
23. Roccaforte WH, Burke WJ. Use of psychostimulants for the elderly. *Hosp Community Psychiatry* 1990 ; 41 : 1330-3.
24. Sunderland T. Alzheimer's disease. Cholinergic therapy and beyond. *Am J Geriatr Psychiatry* 1998 ; 6 (Suppl. 1) : S56-S63.
25. Mulchahey JJ, Malik MS, Sabei M, Kaschow JW. Serotonin-selective reuptake inhibitors in the treatment of geriatric depression and related disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 1999 ; 2 : 121-7.
26. Kurz A, Van Baelen B. Ginkgo biloba compared with cholinesterase inhibitors in the treatment of dementia : a review based on meta-analyses by the Cochrane collaboration. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004 ; 18 : 217-26.
27. Carrier C. *Le champion, sa vie, sa mort.* Paris : Bayard, 2002.
28. Lieury A, Fenouillet F. *Motivation et réussite scolaire.* Paris : Dunod, 2001.
29. Vincent L. *Comment devient-on amoureux ?* Paris : Odile Jacob, 2004.
30. Bourgeois ML. *L'anhédonie : Le non plaisir et la psychopathologie.* Paris : Masson, 1999.
31. Searle JR. *Le mystère de la conscience.* Paris : Odile Jacob, 1999.
32. Damasio AR. *Le sentiment même de soi : corps, émotions, conscience.* Paris : Odile Jacob, 1999.
33. Stellar JR, Stellar E. *The neurobiology of motivation and reward.* New-York : Springer Verlag, 1985.
34. Ghazanfar AA, Santos LR. Primate brains in the wild : the sensory bases for social interactions. *Nat Rev Neurosci* 2004 ; 5 : 603-6.
35. Eco U. *De la littérature.* Paris : Grasset, 2002.