

Apathie, aboulie, athymhormie : vers une neurologie de la motivation humaine

Michel Habib

Résumé. L'attribution à des lésions cérébrales de troubles spécifiques de la motivation constitue une contribution récente de la neurologie clinique, principalement francophone, au domaine des neurosciences et à la connaissance du substrat cérébral des fonctions mentales. A la suite des premières observations de troubles de l'action et de l'affect (apathie, apragmatisme, indifférence affective, perte d'intérêt), consécutives à la destruction, sélective mais bilatérale, des noyaux pallidiaux, est née la notion de "syndrome athymhormique", conçu comme un trouble spécifique de la capacité des sujets à "convertir leurs affects en action". Outre cette pathologie de la motivation proprement dite, les patients décrivent souvent, mais non toujours, une expérience très particulière de "vide mental", laissant présumer que les systèmes en cause contrôlent également certains aspects de l'activité mentale spontanée. Toutefois, cette absence d'activité physique et mentale spontanée contraste avec la préservation des capacités motrices et intellectuelles, lorsqu'elles sont stimulées extérieurement. Parallèlement, ces constatations cliniques ont permis de dévoiler un aspect insoupçonné des fonctions des noyaux gris centraux, en montrant que, de la même manière que cela avait été précédemment décrit chez l'animal, la motivation humaine est dépendante de l'activité d'un circuit cortico-sous-cortical bilatéral centré sur le couple striato-pallidal, plus spécialement dans leurs portions anatomiquement connectées aux éléments du système limbique. Ce "circuit

limbique" comprend ainsi la portion ventrale du striato-pallidum (noyau caudé et pallidum interne), le thalamus dorso-médian, le cortex frontal médian. L'analyse des cas publiés de syndrome athymhormique suggère qu'une lésion bilatérale de ce circuit, à n'importe quel point de son trajet cortico-sous-cortical, est nécessaire et suffisante pour provoquer les éléments du syndrome athymhormique. Outre son intérêt neurophysiologique et clinique, l'introduction de ce nouveau concept en neuropsychologie ouvre des perspectives intéressantes pour la physiopathologie de certaines maladies psychiatriques.

Mots clés : motivation, apathie, aboulie, ganglions de la base, pallidum, noyau caudé.

Key words: motivation, apathy, abulia, basal ganglia, globus pallidus, caudate nucleus.

INTRODUCTION

Ce chapitre aborde un domaine de la neurologie qui, jusqu'à ces dernières années, était resté totalement inexploré. Certes, les recherches chez l'animal dans le domaine de la motivation avaient largement déblayé le terrain depuis une vingtaine d'années, permettant à la fois de définir les concepts et d'en approcher le substrat cérébral, mais le pas n'avait pu être franchi de ces concepts expérimentaux à la pathologie humaine. Assez paradoxalement, alors que les recherches chez l'animal sont globalement dix fois plus nombreuses dans le domaine des motivations que dans celui des émotions, on ne trouve, sur les dix années écoulées qu'une poignée de publications consacrées aux troubles de la motivation en pathologie humaine. Cette disproportion est difficilement compréhensible, de prime abord. A y regarder de plus près, on réalisera cependant que le concept de motivation, encore plus peut-être que celui d'émotion, comprend des notions particulièrement floues et abstraites, à la frontière de celles de désir, de volonté, voire même de conscience, donc à la limite de la science et de la philosophie. Par ailleurs, et par voie de conséquence, cet aspect du fonctionnement humain est bien difficile à appréhender et à évaluer, tant ses formes sont variables et ses

déterminants multiples. En fait, deux raisons principales expliquent que cet aspect de la séméiologie neurologique ait été longtemps ignoré : d'une part, les tableaux cliniques dont il va être question ici sont relativement rares dans leurs formes les plus pures, et leur individualisation au sein de troubles cognitifs plus diffus peut avoir entravé leur reconnaissance ; d'autre part et surtout, l'allure psychiatrique de ces tableaux a certainement occulté l'origine organique d'une grande partie d'entre eux, avant que le clinicien ait à sa disposition des moyens d'imagerie cérébrale assez fins pour mettre en évidence les lésions, souvent très petites, qui en sont la cause. Aujourd'hui que l'on connaît ces syndromes, leur observation est devenue courante, et les termes de motivation, d'apathie et d'athymhormie sont passés dans le langage neurologique usuel. Evidemment, le progrès n'est pas d'appeler trouble de la motivation un comportement auparavant désigné sous un autre vocable ; le progrès est bel et bien de rapporter à des structures cérébrales dont le rôle dans ce domaine n'était pas suspecté toute une série de symptômes qui par là même vont pouvoir être mieux identifiés, mieux compris et par conséquent mieux pris en charge.

Ainsi, à l'évidence, l'enjeu est double : d'une part, il s'agit de dévoiler le substrat cérébral d'un secteur de la psychologie humaine qui, jusqu'ici n'avait jamais été envisagé sous cet angle, ce qui constitue une avancée déjà considérable ; mais aussi, à travers la description du trouble, qui s'avère étonnamment stéréotypé, de ces malades, de donner aux neurologues la possibilité d'utiliser de nouveaux concepts, de considérer d'un regard nouveau des symptômes qu'ils ne prenaient que peu ou pas en considération auparavant, et enfin, et peut-être surtout, d'ouvrir la voie à une recherche thérapeutique qui jusqu'alors n'avait pas de raison d'être, en l'absence d'un objectif identifié.

Au cours du présent article, après une indispensable position du problème et des définitions, nous envisagerons successivement la description de ces "nouveaux" tableaux cliniques, des lésions qui les provoquent, avant de réfléchir sur la nature des mécanismes cérébraux en cause, ce qui nous conduira, pour finir, à proposer un modèle neurofonctionnel de la motivation humaine. Ce faisant, nous serons amenés tout autant à évoquer des problèmes pratiques de diagnostic qui se posent au clinicien qu'à discuter de notions théoriques issues de la recherche

neurobiologique et de la psychologie humaine normale et pathologique. Cette démarche, qui est du reste similaire à celle illustrée dans l'article précédent, est celle de la neurologie du comportement, dont la méthode, maintenant classique, consiste à faire la synthèse de données expérimentales, anatomiques et comportementales pour en extraire la substance qui permettra de dévoiler un peu plus les rouages de notre fonctionnement mental.

CONCEPTS ET THÉORIES DE LA MOTIVATION

1. Quelques définitions

Pour le "Grand dictionnaire de la psychologie" Larousse, la motivation est "l'ensemble des processus physiologiques et psychologiques responsables du déclenchement, de l'entretien et de la cessation d'un comportement ainsi que de la valeur appétitive ou aversive conférée aux éléments du milieu sur lesquels s'exerce ce comportement".

Cette définition mérite quelques commentaires. En premier lieu, on remarquera qu'elle fait référence à égalité à des phénomènes physiologiques et psychologiques, ce qui sous-entend d'emblée que la motivation puisse être analysée selon deux approches différentes. Deuxièmement, elle met également sur le même plan deux aspects apparemment très différents, d'une part l'action qui résulte du processus de motivation et d'autre part les éléments d'analyse et d'interprétation de l'environnement qui donnent lieu à cette action. Bien que l'articulation entre ces deux niveaux ne soit pas envisagée, cette définition a le mérite de poser d'entrée de jeu une question qui animera largement notre réflexion ultérieure sur le sujet, celle des liens entre la composante agissante de la motivation et sa composante interprétative (valeur appétitive ou aversive d'un stimulus). Comme nous le verrons, il est probable que ce lien est soutenu par les connexions anatomiques reliant des structures spécialisées dans chacun des deux aspects.

Le concept de motivation inclut donc un vaste éventail de processus plus ou moins emboîtés, dont certains sont étroitement liés aux mécanismes de l'émotion et de sa régulation. Cela implique à tous les niveaux

une contribution de variables biologiques et sociales et l'interaction de facteurs personnels et environnementaux sur lesquels les psychologues ont largement insisté, mais qui ne nous informent que peu sur la réalité biologique de ses mécanismes (voir par exemple Frijda, 1986, pour une discussion des liens entre expérience des émotions et préparation à l'action, et entre motivation et cognition). Une approche sans doute plus fructueuse, parce qu'elle a débouché sur des traitements efficaces, est l'approche psychiatrique, en particulier lorsqu'elle s'est intéressée à la "paralysie de l'action" qui accompagne la dépression et aux liens complexes entre le ralentissement moteur et la négativité de l'affect. Même si les concomitants biologiques de la dépression commencent à être mieux connus, il n'en reste pas moins que la dépression, précisément en raison de sa complexité, n'est probablement pas le meilleur modèle pour comprendre les mécanismes biologiques de la motivation. Nous serons cependant amené à rediscuter ultérieurement de dépression, mais en tant que diagnostic différentiel. En fait, les approches les plus fructueuses quant au substrat biologique de la motivation sont sans doute celles issues de l'expérimentation animale.

2. Théories de la motivation

Schématiquement, les théories neurobiologiques de la motivation conçoivent les comportements motivés comme servant à redresser un déséquilibre homéostatique (faim, soif ...). En d'autres termes, pour le neurobiologiste, la motivation n'a d'autre finalité que de rétablir un équilibre perturbé par un signal somatique qui, à la manière d'un réflexe, va provoquer le comportement, soit dans un but consommatoire, soit dans un but d'échapper à une menace ("drive theory"). Mais il est évident que ces circonstances élémentaires ne représentent qu'un aspect rudimentaire de la motivation qui est en fait rendue bien plus complexe dans l'espèce humaine. C'est de cette complexification qu'essayent de rendre compte les "théories de l'anticipation" : l'attente (expectation) se développe sous l'effet d'associations répétées entre des stimuli saillants de l'environnement (en anglais : "incentives", c'est-à-dire stimuli qui créent l'envie d'agir) et les stimuli biologiquement signifiants ("récom-

penses"). Les comportements motivés peuvent être produits bien avant l'acte consommatoire par la confrontation, réelle voire imaginée, avec les stimuli "incentifs".

Les modèles actuels basés sur ce principe général peuvent être séparés en deux groupes principaux (Nader et al., 1997) : ceux postulant l'intervention d'un système neuronal unique, selon lesquels un neurotransmetteur, en l'occurrence la dopamine, jouerait un rôle fondamental de médiateur des propriétés récompensantes de tous les types de stimuli ; et ceux cherchant à identifier la frontière entre deux systèmes, les uns opposant les systèmes régulant les états de satiété et de déprivation, les autres (modèles d'"attribution de saillance") opposant un système d'appréciation ("liking") et un système de vouloir ("wanting").

Le premier type de modèle est illustré par la conception de Panksepp (1986) d'un "foraging system", anatomiquement superposable à celui impliqué dans les expériences d'auto-stimulation. Ce système serait capable de procurer à l'animal un "potentiel énergétique utilisable pour satisfaire les besoins vitaux", alimentaires ou reproductifs. Il serait centré sur l'aire tegmentale ventrale (ATV) dont les fibres dopaminergiques projettent principalement sur les parties limbiques des ganglions de la base (voir plus bas) et sur le cortex frontal.

Plus récemment, certains ont suggéré la possibilité d'un découplage des systèmes cérébraux de la récompense ("reward systems"). Berridge (1996), prenant l'exemple des comportements alimentaires, oppose ainsi un système de "plaisir/saveur" ("liking", "pleasure, palatability") et un système d'"appétit" ("wanting", "appetite/incentive motivation"). Enfin, Jeffrey Gray (1994) individualise trois systèmes : un système d'approche comportementale ('BAS' ou Behavioral Approach System), probablement proche du 'foraging system' de Panksepp, qui déclenche un comportement à visée consommatoire, conséquence de signaux de récompense ou de non punition ; un système "combat/fuite" ('F/FLS' ou fight/flight system), entrant en jeu dans les conditions inverses du précédent (punition ou non récompense), et un système d'inhibition comportementale ('BIS' ou behavioral inhibition system) qui réagirait tout à la fois aux signaux négatifs de punition ou de non récompense, mais aussi à des stimuli provoquant la peur de façon innée et même simplement, dans certaines circonstances, des stimuli nouveaux et qui aurait comme consé-

quence à la fois une inhibition de l'action et une activation des mécanismes attentionnels et d'hyperveil.

NEUROANATOMIE DE LA MOTIVATION ANIMALE

Les premiers travaux expérimentaux consacrés aux circuits cérébraux de la motivation sont les travaux, à présent historiques, ayant montré l'implication de l'hypothalamus latéral dans les comportements consommatoires de l'animal, tant les études réalisant des destructions de l'hypothalamus latéral (Anand et Brobeck, 1951) que celles utilisant le fameux modèle de l'auto-stimulation intra-crânienne chez le rat (Margules et Olds, 1962). En fait, il apparut rapidement que l'élément crucial de ces comportements d'abolition ou de stimulation de la consommation était en fait lié non pas à l'hypothalamus lui-même, mais aux fibres qui le traversent. Il a ainsi pu être prouvé que le comportement d'auto-stimulation peut survenir pour des positions de l'électrode stimulée situées tout au long de la voie dopaminergique méso-limbique, depuis le tronc cérébral rostral jusqu'aux noyaux du septum. Par opposition à l'autre voie dopaminergique, plus anciennement et mieux explorée, celle connue pour être impliquée dans la maladie de Parkinson (voie nigro-striée), la voie mésolimbique est restée bien plus longtemps un concept relativement flou aux fonctions mal définies. L'origine de cette voie mésolimbique, distincte de la substance noire qui contient la majorité des neurones fabriquant la dopamine, se fait au niveau de l'aire tegmentale ventrale (ATV), un groupe de neurones, également aptes à fabriquer la dopamine, situé à proximité de la région interpedonculaire, dans la partie haute du tronc cérébral. Il a ensuite été rapidement suspecté que, alors que la voie nigro-striée est plus spécifiquement impliquée dans la régulation des comportements moteurs et de l'activité cognitive (comme en témoignent l'akinésie et la bradyphrénie des parkinsoniens), la voie mésolimbique, non spécifiquement altérée dans la maladie de Parkinson, était impliquée, pour sa part, dans des aspects comportementaux plus complexes et les phénomènes de récompense ("reward pathway"). En particulier, certains en ont fait le substrat des dysfonctionnements cérébraux chez le schizophrène, essentiellement à travers

l'étude des effets antidopaminergiques des substances neuroleptiques, précisément les seules médications reconnues efficaces chez le schizophrène (Carlsson, 1978).

1. Lésions chez l'animal

L'effet de lésions des ganglions de la base a rarement été étudié sous l'angle de l'affect et de la motivation. Les principales données à cet égard sont celles obtenues chez le singe, où des lésions bipallidales ont provoqué une perturbation profonde de certains comportements ayant une signification sexuelle ou sociale (Mac Lean, 1974). Cependant, rien de semblable n'a été décrit à la suite de lésions du néo-striatum. L'effet sur le comportement des lésions expérimentales du néo-striatum (Oberg et Divac, 1979) a été essentiellement envisagé comme une perturbation des performances à des épreuves standardisées ("go no-go", évitement passif, alternance retardée, etc.) mais non comme un trouble du comportement émotionnel ou de la motivation des animaux. Delgado (1972) a toutefois rapporté lors de stimulations du noyau caudé une modification de la motivation, le singe perdant au cours de la stimulation son comportement émotionnel normal lorsqu'on lui présentait une banane ou lorsqu'on tentait de l'effrayer. L'effet de la stimulation caudée semblait bien ici consister en une perte de l'intérêt pour des stimuli normalement motivants, mais l'interprétation en termes anatomo-fonctionnels de ces faits reste délicate.

2. Notion de striato-pallidum limbique

La contribution probablement la plus cruciale à la connaissance du substrat cérébral de la motivation chez l'animal concerne l'anatomie des ganglions de la base (striatum et pallidum) et de leurs connexions. Nauta et ses collaborateurs (voir Nauta, 1986) ont démontré que la masse des ganglions de la base n'est pas constituée, comme on le concevait jusqu'alors, des seules structures connectées avec le néocortex et ayant vocation au contrôle de la motricité, mais comportent une partie dis-

tincte, exclusivement connectée avec des régions limbiques, situées chez l'animal dans la partie ventrale de l'organe : le striato-pallidum limbique. Plus précisément, Nauta a proposé l'existence d'une "boucle limbique" similaire dans son organisation à la boucle motrice connue pour être le substrat du contrôle moteur du mouvement, mais totalement distincte de cette dernière du point de vue anatomique (figure 1). De même que la boucle motrice comprend une étape corticale (cortex frontal prémoteur et moteur), une étape striatale (putamen), une étape pallidale (pallidum dorsal), une étape thalamique (noyau ventral latéral) et un retour au cortex frontal d'origine, la boucle limbique prend son point de départ dans le cortex cingulaire antérieur, qui projette sur le striatum ventral (chez le rat : noyau accumbens et tubercule olfactif), lui-même en

Figure 1. Représentation schématique des deux boucles cortico-sous-corticales (d'après Nauta, 1986). Des troubles de la motivation sont provoqués par une lésion bilatérale à n'importe quel niveau de la boucle limbique.

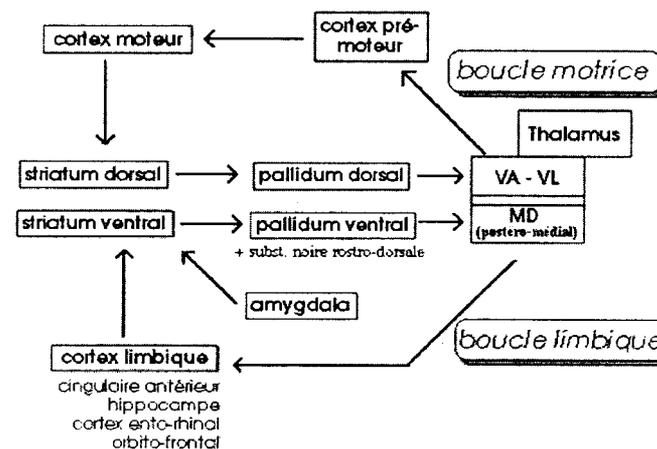


Figure 1. Schematic representation of the two cortico-subcortical loops (modified, from Nauta, 1986). Motivational disorders are provoked by bilateral lesions at either site on the limbic loop.

connexion avec le pallidum ventral qui projette sur le noyau médio-dorsal du thalamus, et retour sur le cortex cingulaire. Cette notion de boucle striato-pallido-thalamo-corticale a été par la suite développée et étendue pour inclure 5 circuits distincts, dont la caractéristique principale, outre cette organisation en un même nombre d'étapes, est le fait de fonctionner très probablement en parallèle avec très peu de chevauchement, ce qui suggère un rôle différent pour chacune des boucles. Par exemple, Alexander et al. (1986, 1990) distinguent outre la boucle motrice et la boucle limbique, une boucle oculo-motrice, une boucle associative (originnaire du cortex frontal dorso-latéral, projetant sur la partie dorsale du noyau caudé, et ayant un rôle dans les fonctions exécutives cognitives du lobe frontal), et une seconde boucle limbique, originnaire du cortex fronto-orbitaire, projetant sur la partie ventrale du caudé (Cummings, 1993)¹. Donc, chacune des boucles est caractérisée par la partie du cortex frontal dont elle est issue et toutes se rejoignent au niveau du striatum où leur étroite proximité, tout en gardant un fonctionnement parallèle, suggère une intégration particulière à ce niveau. Cette intégration pourrait se faire par leur innervation dopaminergique, qui pourrait jouer le rôle de modulateur de l'ensemble du système par son action au niveau de la partie striatale de chacune des boucles. Pour en revenir à la boucle limbique, qui nous intéressera plus particulièrement ici, elle présente une autre particularité, toujours au niveau de l'étape striatale, représentée par de riches connexions afférentes et efférentes avec d'autres structures limbiques sous-corticales, en particulier le noyau amygdalien baso-latéral dont le striatum ventral constitue l'une des principales cibles, et la formation hippocampique, renforçant encore la notion de striatum limbique. Si le striatum ventral, par ses diverses connexions corticales et sous-corticales paraît donc l'élément clé du système, il ne peut être dissocié du pallidum ventral ou limbique auquel il

1. Actuellement, bien que l'on présume l'existence de circuits supplémentaires, fonctionnant selon le même modèle mais avec des spécialisations fonctionnelles propres, on représente volontiers le système sous la forme de 3 boucles, qui sont sans doute fonctionnellement les plus importantes : la boucle motrice, la boucle associative et la boucle limbique.

est directement connecté. Les efférences pallidales, qui constituent la voie de sortie du système, sont très différentes entre boucle motrice (figure 2A) et boucle limbique (figure 2B). Dans le circuit moteur "classique", le putamen projette d'abord sur le pallidum externe, lui-même sur le noyau sous-thalamique, et enfin sur le pallidum interne et la sub-

Figure 2A. Les différentes connexions entre les structures du circuit moteur. AMS : aire motrice supplémentaire, CPM : cortex pré-moteur, CM : cortex moteur, PUT : putamen, GPe : pallidum externe, NST : noyau sous-thalamique, Gpi : pallidum interne, Snr : substance noire (pars reticulata), VL, VA, VM : noyaux ventro-latéral, ventral antérieur et centro-médian du thalamus (d'après Alexander et al., 1990).

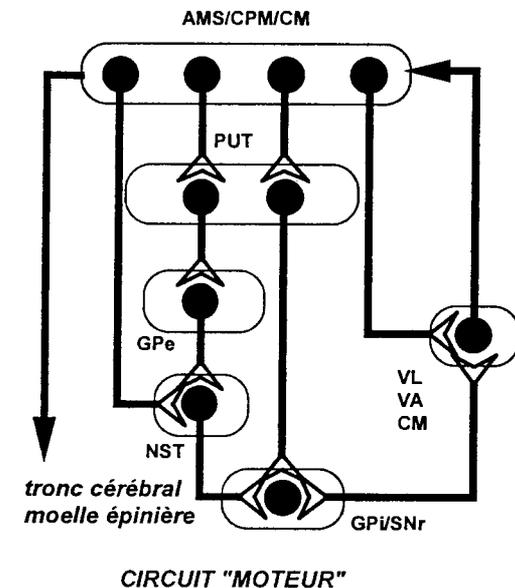


Figure 2A. Different connections between structures pertaining to the "motor circuit". (AMS: supplementary motor area; CPM: premotor cortex; CM: motor cortex; PUT: putamen; GPe: lateral pallidum; NST: subthalamic nucleus; GPi: medial pallidum; SNr: substantia nigra (pars reticulata); VL, VA, VM: ventrolateral, anterior ventral and centromedial thalamic nuclei; from Alexander et al., 1990.)

stance noire, point d'origine des fibres dopaminergiques. Mais il existe également une efférence directe du putamen au pallidum interne, réalisant donc une double voie de sortie au striatum moteur. Il n'en va pas de même pour le circuit limbique où le pallidum ventral semble jouer à la fois le rôle d'intermédiaire sur la voie indirecte passant par le noyau sous-thalamique et celui de cible de sortie de la voie directe (figure 2B).

Figure 2B. Les différentes connexions entre les structures du circuit limbique. ACA : aire cingulaire antérieure, COFM : cortex orbito-frontal médian, SV : striatum ventral, PV : pallidum ventral, DM : noyau dorso-médian du thalamus (d'après Alexander et al., 1990)

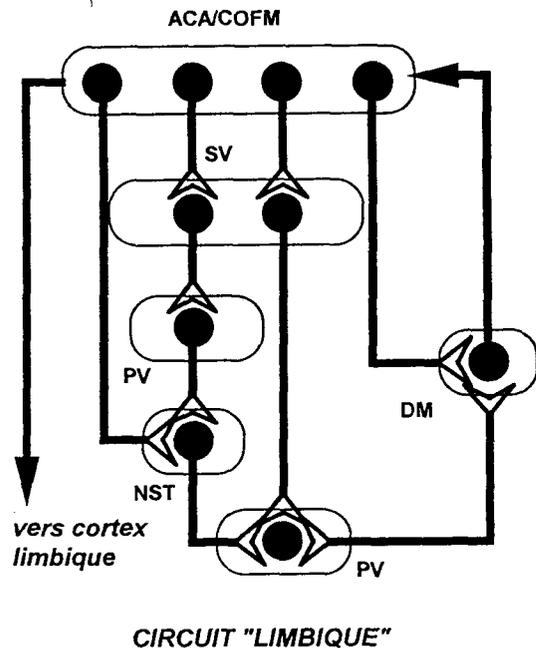


Figure 2B. Different connections between structures pertaining to the "limbic circuit". (ACA: anterior cingulate area; COFM: mesial orbitofrontal cortex; SV: ventral striatum; PV: ventral pallidum; DM: dorsomesial thalamic nucleus; from Alexander et al., 1990.)

3. Rôle du striato-pallidum limbique

Un nombre de travaux à présent conséquent prouve que la partie ventrale du striato-pallidum est impliquée dans le processus de validation par l'animal d'une récompense, processus probablement crucial pour organiser les actes moteurs ultérieurs visant à obtenir à nouveau cette récompense. Pour beaucoup, le striato-pallidum jouerait le rôle d'intermédiaire entre des informations de nature affective et la préparation de l'acte moteur, ce qui a fait parler d'"interface entre la motivation et l'action" (Mogenson et al., 1980) ou encore de "conversion des processus motivationnels en output comportemental" (Apicella et al., 1991). Une telle conception découle logiquement de la position anatomique idéale du striato-pallidum limbique entre les afférences amygdaliennes, chargées de décider de la nature affective d'un stimulus, celles provenant de l'hippocampe, probablement impliquées dans la comparaison avec les expériences passées et, d'autre part, le reste de la masse des ganglions de la base responsable de l'initiation et de l'organisation de l'acte moteur.

Ce rôle dans la transformation en acte motivé d'informations d'ordre affectif est déjà suspecté à partir des expériences d'auto-stimulation chez le rat, et les différentes manipulations de ce modèle qui montrent de manière générale un rôle primordial du striatum ventral, récepteur des afférences dopaminergiques, dans ce comportement. Par exemple, l'injection directe de substances antidopaminergiques dans le noyau accumbens du rat altère considérablement les comportements d'approche de l'animal (sans altérer cependant l'activité consommatoire, Ikemoto et Panksepp, 1996). Toutefois, l'innervation dopaminergique du striatum ventral n'est pas seulement impliquée dans les aspects appétitifs de la motivation, mais également dans les renforcements négatifs, comme une punition ou une non récompense (Salamone, 1994). Une preuve plus directe du rôle du striatum limbique dans les mécanismes de récompense est que des rats ayant la possibilité de s'auto-stimuler par auto-injection d'amphétamine dans le noyau accumbens développent un comportement d'auto-stimulation. De même, des lésions du noyau accumbens atténuent l'auto-administration de cocaïne intraveineuse (Phillips et Fibiger, 1990). Différentes autres manipulations du système dopaminergique au sein du noyau accumbens ont montré une altération des effets stimulants de sti-

muli récompensants sur le comportement (Everitt et Robbins, 1992). Divers travaux ont également montré le rôle de cette structure dans la motivation sexuelle (Packard et al., 1997).

4. Striato-pallidum et enregistrementS neuronaux

Les résultats les plus convaincants sont sans doute ceux obtenus dans les expériences d'enregistrement unitaire de neurones chez le singe. Rolls et ses collaborateurs (voir Rolls, 1994) ont effectué des enregistrements de plus d'un millier de neurones du striatum limbique et montré que certains de ces neurones réagissaient à des stimuli variés : à des stimuli nouveaux, à divers types de stimuli visuels ayant acquis une propriété renforçante (positive ou négative), ou enfin à des indices annonçant le début d'une tâche. Apicella et al. (1991) montrent qu'à l'inverse des neurones du striatum dorsal, ceux du striatum ventral réagissent massivement à l'arrivée d'une récompense (renforcement primaire), et non à un stimulus auditif qui lui est associé (renforcement secondaire).

Mais parmi les régions limbiques, les neurones striataux ne sont pas les seuls à réagir lors de situations de renforcement. Schultz et son équipe (voir Schultz, 1992, 1995) ont réalisé chez le singe des enregistrements unitaires de neurones situés dans les noyaux dopaminergiques du tronc cérébral, incluant la substance noire et l'aire tegmentale ventrale. Ces neurones sont essentiellement activés lorsque l'animal effectue des actes spontanés à la recherche de nourriture (par exemple lorsque sa main rencontre un morceau de pomme caché à sa vue). Dans des tâches de conditionnement, comme l'apprentissage d'une association entre la survenue d'un flash lumineux et d'une récompense alimentaire (délivrance d'un liquide sucré), les neurones dopaminergiques s'activent massivement lors de l'apparition du stimulus lumineux annonciateur de la récompense, ce dès le début de l'apprentissage et également par la suite lorsque l'association est apprise. En revanche, les mêmes neurones s'activent également lors de l'obtention de la récompense, mais cette dernière activation, présente pendant l'apprentissage, disparaît ensuite quand la tâche est apprise. Ainsi, à la différence des neurones du striatum ventral, les neurones dopaminergiques semblent jouer essentiel-

lement un rôle d'avertisseur de l'arrivée imminente d'un événement important ou encore réagissent à cet événement seulement s'il a un caractère de nouveauté.

Les données concernant le rôle fonctionnel du pallidum sont beaucoup plus limitées mais divers travaux récents ont prouvé son implication dans les mécanismes de récompense. McAlonan et al. (1993) ont montré que des lésions du pallidum ventral, au même titre que des lésions du noyau dorso-médian du thalamus, altèrent la capacité de rats à acquérir un renforcement positif. Diverses études d'auto-stimulation ont également montré l'implication du pallidum ventral, soit en tant que facilitateur du comportement d'auto-stimulation sur d'autres régions, soit en tant que siège même de l'auto-stimulation (Panagis et al., 1995).

Ainsi, ces données expérimentales chez l'animal renforcent les observations anatomiques qui restent cependant les principaux éléments de référence pour la discussion des faits pathologiques humains. La mise en évidence, actuellement bien documentée, d'un circuit au sein des noyaux gris centraux, probablement impliqué dans des "processus de conversion de l'affect en action", incite à suspecter la responsabilité de ce circuit dans la genèse des tableaux de troubles motivationnels quasi isolés par lésions des ganglions de la base chez l'homme.

TROUBLES DE LA MOTIVATION ET DE L'ACTION EN CLINIQUE HUMAINE

1. Historique du concept

La notion de troubles de l'action et de la motivation consécutifs à des lésions cérébrales focales, bien que signalée de manière éparse dans la littérature neurologique classique sous les termes d'apathie (Adams et Victor, 1985) ou d'"aboulie mineure" (Fisher, 1983), n'a commencé à être rapportée à un site lésionnel spécifique qu'avec les premières observations de Laplane et collaborateurs (1981, 1982), de deux sujets qui, à la suite de lésion bilatérale du pallidum (la première par piqûre de guêpe, la seconde par intoxication à l'oxyde de carbone) avaient présenté un tableau neuropsychique singulier, associant en particulier une grande

inertie motrice et comportementale et une absence d'activité mentale spontanée. En fait, ces auteurs s'étaient surtout intéressés à une activité compulsive, dite pseudo-obsessionnelle, que présentaient également ces patients (par exemple, chez l'un d'eux, la "nécessité absolue" de compter jusqu'à atteindre un multiple de neuf), en association avec les troubles de l'action et de la pensée.

Les auteurs rapportaient ainsi chez leur premier patient une totale inactivité et l'existence d'un vide mental, sans angoisse ni souffrance particulières, avec par ailleurs des possibilités intellectuelles et affectives étonnamment préservées. Le scanner montra des lésions bilatérales pallido-striatales, encore que la qualité des examens à l'époque ne permit pas une grande certitude sur la localisation exacte des lésions. Discutant du point commun entre la perte d'activité physique et psychique, et remarquant surtout que, malgré ce déficit apparent, tant les activités motrices que les aptitudes intellectuelles étaient préservées, Laplane fit l'hypothèse que le tableau était dû à l'altération d'un présumé "système d'auto-activation de la vie psychique intellectuelle et affective". Selon lui, les noyaux gris joueraient un double rôle moteur et psychique et la mise au repos de ce système d'auto-activation psychique pourrait donner lieu à une activité mentale de type compulsif. Toutefois, en raison des incertitudes sur la topographie lésionnelle, il est difficile, a posteriori, d'affirmer que les seules lésions pallidales sont responsables des troubles. Laplane décrit un second cas (1982) victime d'une intoxication accidentelle à l'oxyde de carbone et présentant un tableau comportemental tout à fait similaire. Le patient reste inactif avec une activité compulsive mentale. Laplane parle d'activités pseudo-compulsives car il n'y a pas d'angoisse, pas de tension intérieure, ce sont des activités stéréotypées, plus ou moins élaborées. Le patient ne prend aucune initiative et, s'il est stimulé, ses activités physiques, intellectuelles et affectives redeviennent pratiquement normales. Le scanner montre, de manière plus évidente que dans le cas précédent, deux lésions symétriques siégeant dans les globus pallidus dans leur portion médiane. Laplane suggère que la région du pallidum pourrait jouer un rôle déterminant dans les phénomènes d'auto-activation de la vie psychique. Donc, le tableau clinique du syndrome de perte d'auto-activation psychique (PAAP) se caractérise par une réduction de l'activité spontanée, réversible sur stimulation exté-

rieure, un vide mental et des activités pseudo-compulsives. Laplane évoque la similitude entre ces tableaux cliniques et diverses affections psychiatriques : certaines dépressions graves (auxquelles manqueraient cependant la dimension thymique), des troubles obsessionnels compulsifs, des déficits schizophréniques (formes d'hébéphrénie ou de schizophrénie simple).

2. La contribution fondamentale d'Ali Chérif

Quelques années plus tard, un tableau similaire est rapporté par Ali Chérif et al. (1984), dans un travail dont la contribution a été fondamentale car il a permis à la fois de marquer définitivement les différents éléments du tableau clinique et d'affirmer l'implication du pallidum dans les processus perturbés. Ces auteurs rapportent deux cas victimes d'une intoxication à l'oxyde de carbone présentant un défaut majeur d'activité spontanée en l'absence de stimulation, un vide mental, une indifférence affective apparente et des activités pseudo-obsessionnelles (coprolalie à thèmes sexuels dans un cas, activités de rangement et collectionnisme dans l'autre).

Voici l'observation d'un des deux cas présentés par Ali Chérif et que nous avons été amené à revoir quelques années plus tard.

OBSERVATION P.A.

Il s'agit d'une jeune femme, née en 1962, âgée de 20 ans lorsqu'elle fut examinée pour la première fois dans le service de neurologie, un an après une intoxication accidentelle au monoxyde de carbone. Traitée par oxygénothérapie hyperbare, elle n'avait gardé aucune séquelle motrice mais fut adressée pour des troubles psycho-comportementaux considérables. Sa mère signalait essentiellement une perte de toute initiative, une inactivité totale. La patiente restait assise ou allongée toute la journée, n'agissant que sur incitation extérieure. En revanche, dès qu'on la poussait à réaliser une tâche, elle le faisait de bonne grâce, démontrant en tout cas que son inactivité n'était liée ni à un trouble moteur à proprement parler, ni à un trouble intellectuel qui aurait pu entraver la programmation ou l'organisation des actes. Par ailleurs, elle ne manifestait aucun désir, aucune plainte, aucun souci de l'avenir.

Sa mère rapportait également une perte des préférences alimentaires, et l'absence totale de désir sexuel. En outre, lorsqu'on l'interrogeait sur le contenu de ses pensées lors de ses longues périodes d'inactivité, elle affirmait n'en avoir aucune, et présentait donc, à l'instar des patients de Laplane, un vide mental total. Enfin, il était rapporté à ce moment de l'évolution de son trouble, un comportement pseudo-obsessionnel, à type d'activité de rangement et de collectionnisme.

Illustrant l'intensité de son apathie, Ali Chérif rapporte deux anecdotes très significatives : son père l'amena un jour en ville et la laissa à environ 1 kilomètre de son domicile en lui demandant de se promener puis de rentrer seule. Quatre heures plus tard, s'inquiétant de ne pas la voir rentrer, il retourna à l'endroit où il l'avait laissée et la retrouva assise sur un banc à quelques mètres de là. Un jour à la plage, sa famille la laissa seule allongée à l'ombre. Deux heures plus tard, on la retrouva au même endroit, immobile mais éveillée, avec des brûlures au deuxième degré. Le soleil avait tourné et l'avait atteinte sans qu'elle ait réagi.

Le bilan neuropsychologique réalisé alors montrait des aptitudes cognitives générales à la limite inférieure, avec un quotient intellectuel à 87 à la WAIS, sans différence entre épreuves verbales et non verbales. La copie de la figure de Rey était correcte, suggérant l'intégrité des aptitudes perceptivo-constructives et spatiales. Sa fluence verbale était bonne (18 noms d'animaux en 1 minute) ce qui contrastait avec une expression spontanée quasi-nulle. Elle répondait aux questions posées de manière appropriée, et était capable de relater des faits récents ou anciens de façon normale. L'exploration formelle de sa mémoire montrait du reste des capacités mnésiques préservées (quotient mnésique à 102 à l'Échelle Clinique de Wechsler). Le scanner cérébral mit en évidence deux lésions symétriques, punctiformes, situées en regard des noyaux pallidus internes.

Sept ans plus tard, une IRM fut pratiquée qui montra la persistance de ces uniques lésions, sous la forme d'hyperintensités pallidales, parfaitement visibles au sein d'un cerveau par ailleurs strictement normal (figure 3). Son réexamen à cette époque, soit 8 ans après l'installation du tableau, révélait un état strictement inchangé : totalement inactive, elle ne se lève, ni ne se lave, ni ne s'habille spontanément. Elle ne manifeste toujours aucun désir, sa seule motivation étant de regarder la télévision. Sa durée de sommeil était nettement augmentée, en raison d'un lever tardif et de périodes de somnolence diurne, sans doute par inactivité. Du point de vue affectif, hormis son absence totale de recherche du plaisir, elle paraît indifférente aux problèmes de sa mère, et n'a pratiquement pas réagi à la mort de son père.

Figure 3. Lésions bipallidales par intoxication oxycarbonée (cas P.A.) : hyperintensités symétriques en IRM.

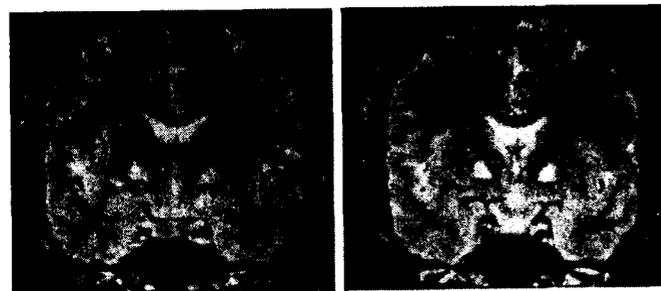


Figure 3. Bilateral pallidal lesions due to carbone monoxide poisoning (case P.A.): symmetrical hyperintensities on MRI.

Dans leur commentaire de ces observations, Ali Chérif et al. s'attachèrent plus particulièrement à la description du trouble de l'activité motrice et mentale, description qui tient lieu actuellement de référence : "Le fait sémiologique essentiel, écrivaient-ils, consiste en une profonde inertie qui s'observe non seulement dans les activités motrices sous-tendant l'action sur le monde extérieur, mais également dans l'activité mentale. L'action se trouve perturbée dans son initiation et dans son entretien. En l'absence d'une invigoration, d'une demande, d'un ordre venant de l'extérieur, aucune activité n'est entreprise, même la plus simple et la plus habituelle ..." Ainsi peut-on noter d'emblée la double nature du syndrome, la réduction de l'activité motrice et de l'activité mentale.

"L'action est également perturbée dans son déroulement car elle a tendance à s'interrompre si elle n'est pas entretenue par des stimulations externes. Par contre, si l'invigoration est suffisante pour qu'une activité ait lieu, celle-ci est toujours correctement effectuée". Les auteurs insistent ainsi sur une caractéristique de ce syndrome : la "perte de l'auto-activation" (Laplane et al., 1982 ; Laplane, 1990), terme qui, on l'a vu,

souligne le contraste souvent spectaculaire entre la réduction voire l'absence d'activité motrice et/ou mentale spontanée et la normalité ou quasi normalité de cette activité en réponse à des consignes de l'entourage ou de l'examineur. Mais, comme le faisaient déjà remarquer Ali Chérif et al. (1984), cette dissociation à elle seule ne suffit pas à définir le syndrome puisque, dans certains cas, la perturbation touche non seulement les actes auto-initiés mais également les actes hétéro-initiés, les invigilations restant parfois incapables de provoquer l'action.

Un autre aspect du syndrome déjà relevé par Ali Chérif et al. (1984), et qui, comme nous le verrons, est un élément crucial de la discussion des mécanismes sous-jacents à ce trouble, est l'existence d'un trouble associé de l'affectivité : "L'affectivité est également altérée, en tout cas dans l'expression des affects, et cette grande "indifférence affective" est soulignée par les proches" (Ali Chérif et al., 1984), un aspect qui n'avait pas été relevé jusqu'alors : "l'inertie mentale contraste avec une activité psychique, intellectuelle et affective normale" (Laplane et al., 1982). De fait, il s'est avéré par la suite que parallèlement, et peut-être en amont, du trouble de l'action, se situe très régulièrement un trouble de l'affect, à type d'indifférence aux stimuli agréables ou désagréables auxquels le sujet peut être soumis, trouble qui pourrait constituer, précisément, le nœud physiopathologique du syndrome.

En tout état de cause, il faut remarquer que ni Laplane, ni Ali Chérif, dans la discussion respective de leurs observations de lésions pallidales, ne faisaient état de travaux expérimentaux réalisés chez l'animal dans le domaine de la motivation. Dans un travail ultérieur, Laplane et al. (1984) rapportent des données anatomiques concernant les connexions du pallidum avec d'autres régions sous-corticales, sans évoquer toutefois la notion fondamentale de circuits limbiques (voir plus bas). Enfin, il convient de noter qu'une des limitations importantes à l'interprétation en termes de corrélations anatomo-cliniques de ces observations de lésions pallidales est que leur cause, soit anoxique, soit toxique, fait qu'on ne peut totalement éliminer une éventuelle atteinte microscopique associée, donc non visible au scanner, d'autres structures en particulier corticales.

3. Lésions caudées et "syndrome athymhormique"

C'est dans ce contexte, et face à ces questions persistantes sur la nature et le mécanisme de ces syndromes, que, quelques années plus tard, nous avons rapporté, avec Michel Poncet, deux cas d'un syndrome très similaire mais apparu dans des circonstances étiologiques bien différentes. La description du trouble, et en particulier l'observation d'un lien probable entre le trouble de l'action et celui de l'affect, nous ont incités à utiliser le terme de "syndrome athymhormique" de préférence à celui de PAAP, tout en admettant qu'il s'agit d'un même syndrome. La justification de ce choix sera discutée plus bas. Voici l'une de ces observations.

OBSERVATION F.M.

Il s'agit d'un homme de 64 ans, inspecteur de police en retraite, hyper-tendu négligé, hospitalisé pour la survenue brutale d'une modification radicale du comportement, au décours de laquelle il était devenu, d'après son entourage, apathique, inactif et prostré. Hormis l'existence de facteurs de risque vasculaires et d'un aspect général plutôt akinétique, son état neurologique était normal et ses réponses aux questions attestaient d'une parfaite orientation temporo-spatiale. Un premier scanner cérébral était considéré comme normal.

L'élément caractéristique de cette observation était la présence d'une modification radicale de la personnalité.

Voici comment son épouse nous rapportait les changements qu'elle avait observés :

"Ce qui m'inquiète le plus, docteur, nous dit-elle, c'est que je ne le reconnais plus. Avant c'était un homme nerveux, autoritaire, dont les colères étaient redoutées de son entourage. Il était très actif, prenait lui-même toutes les décisions et initiatives relatives à la gestion du ménage. Outre son activité professionnelle, il bricolait beaucoup chez lui et s'occupait de son jardin. C'était un homme entreprenant, organisé. Aujourd'hui, c'est un autre homme : il est doux comme un agneau, sourit tout le temps, ne prend aucune initiative. Il est devenu passif ; je suis obligée de tout faire, de tout décider".

Ses occupations étaient pratiquement réduites à néant et ses journées se passaient de manière stéréotypée : réveillé tard, vers midi, il ne faisait pas sa toilette, à moins que son épouse le lui suggérât, mais le faisait dès lors qu'elle le lui demandait. Puis, il se mettait dans un fauteuil pour n'en

plus bouger spontanément. Sa seule activité consistait à regarder la télévision, mais seulement si on la lui allumait, sans jamais le réclamer. Laissé plus de 24 heures sans nourriture, il ne la réclama jamais, mais mangea d'un appétit apparemment normal le plateau qu'on lui apporta ensuite, sans du reste laisser transparaître ses préférences antérieures. Enfin, il existait une baisse significative de la libido et une apparence générale d'indifférence affective et, de même que pour les cas précédemment cités, un vide mental relatif.

Ici encore, l'examen neuropsychologique montrait une surprenante préservation des fonctions cognitives. Le langage, bien que spontanément très réduit, ne montrait pas d'anomalie, ni dans sa forme, ni dans son contenu. Activités visuo-constructives et praxiques étaient également normales, en dehors d'une lenteur du temps d'exécution et de perturbations des mouvements séquentiels à la Luria. Le reste de l'examen neuropsychologique était sensiblement normal, en particulier concernant les performances mnésiques (QM à 98) et intellectuelles globales.

Figure 4. IRM cérébrale dans un cas de syndrome athymhormique par lacunes ischémiques de la tête du noyau caudé (cas F.M.).

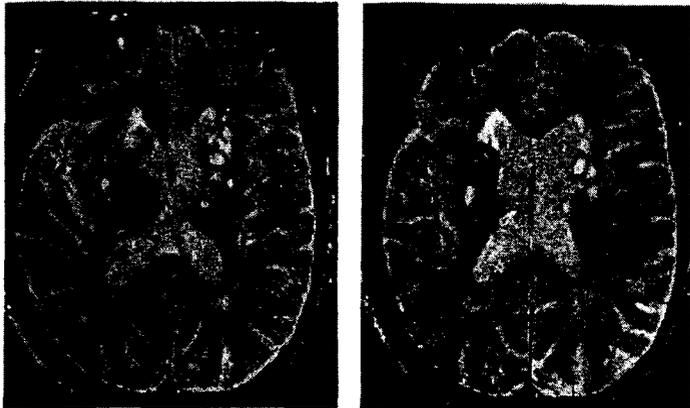


Figure 4. Brain MRI in a case of athymhormic syndrome due to ischaemic lacunes involving bilaterally the caudate head (case F.M.).

L'examen par résonance magnétique du cerveau (figure 4) a permis de préciser les lésions cérébrales, invisibles au scanner, mettant en évidence de nombreuses images punctiformes ayant les caractères de lacunes ischémiques multiples, principalement groupées dans les régions paraventriculaires. Les clichés pondérés en T2, en particulier, montrent clairement ces lésions multiples, touchant de façon bilatérale le striatum, tout particulièrement la tête du noyau caudé, de même que la substance blanche avoisinante, mais respectant totalement les lobes frontaux. Enfin, une étude des débits sanguins régionaux à l'aide d'une scintigraphie au HMPAO n'a pas montré de baisse significative des débits corticaux, en particulier au niveau des lobes frontaux.

Dans le même article, nous rapportons un deuxième cas très similaire tant par la présentation que par la nature et la topographie des lésions, faites de multiples lacunes touchant presque exclusivement le noyau caudé de façon bilatérale. Dans la discussion de ces observations, plusieurs remarques s'étaient imposées. En premier lieu, il s'agissait à l'évidence d'un tableau clinique très similaire à celui des cas de Laplane et Ali Chérif, mais contrairement aux cas précédents, il s'agissait ici de lésions ischémiques dont on pouvait pratiquement être certain qu'elles ne concernaient que les régions visiblement atteintes sur les examens d'imagerie. En particulier, l'absence de lésion dans la substance blanche frontale permettait d'affirmer l'intégrité des lobes frontaux. En tout cas, et contrairement aux cas pallidaux, il n'y avait ici aucune raison de penser que les symptômes observés pussent être rapportés à d'autres lésions que celles visibles sur les clichés d'IRM.

Hormis cette certitude de la relation directe entre le tableau observé et les lésions bilatérales des ganglions de la base; nos observations apportaient un élément supplémentaire de discussion qui, comme nous le reverrons, s'est par la suite avéré d'une importance majeure. Le raisonnement a été le suivant : si des lésions bilatérales touchant indifféremment deux régions distinctes des ganglions de la base, le striatum et le pallidum, provoquent le même tableau clinique, c'est probablement que ces deux régions sont anatomiquement et fonctionnellement reliées en un réseau anatomo-fonctionnel, voire un circuit. Nous verrons plus loin que la réalité d'un tel circuit est amplement confirmée par les études anatomiques chez l'animal.

Ajoutons enfin que quelque temps après notre publication, l'équipe lyonnaise de Trillet et al. (1990) rapporta trois nouvelles observations de ce syndrome après lésions focales bilatérales de la tête du noyau caudé, confirmant le rôle de cette structure au même titre que le pallidum dans

les mécanismes des comportements motivés. Depuis lors, nous avons rencontré plusieurs cas de lésions ischémiques focales bilatérales centrées sur la tête du noyau caudé avec trouble motivationnel isolé ou prédominant (figure 5). Le tableau 1 résume les caractéristiques des observations publiées. La présence d'une apathie ou d'une aboulie a été ensuite signalée comme un fait relativement fréquent lors de lésions caudées dans plusieurs revues générales (Caplan et al., 1990 ; Cummings, 1993 ; Bhatia et Marsden, 1994) sans toutefois que la nature du trouble ait été particulièrement discutée. Dans leur revue de 240 cas de lésions des ganglions de la base, Bhatia et Marsden signalent en particulier que l'aboulie est le trouble comportemental le plus fréquemment rencontré (13%, soit 30 patients), et que parmi ces 30 patients, la lésion intéressait le noyau caudé dans 70% des cas. Ce chiffre ne traduit en fait que la plus grande fréquence des lésions caudées par rapport aux lésions pallidales, puisque les autres sièges lésionnels ne provoquent pas ce type de troubles.

Figure 5. Lésions ischémiques focales bilatérales de la région du noyau caudé dans un cas de syndrome athymhormique.

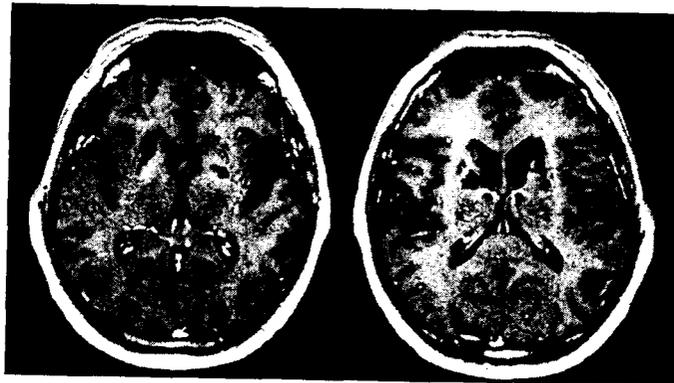


Figure 5. Focal, bilateral ischaemic lesions in the region of the caudate heads in a case of athymhormic syndrome.

Tableau 1. Troubles isolés de la motivation et de l'action par lésions des ganglions de la base.

Auteurs	Nb de cas	Age	Siège lésionnel	Type de lésion
Laplane et al., 1981, 1982 1984, 1989	8	53	pallido-striatal, bilat.	piqûre de guêpe ischémie (lacunes)
		23	pallidal, bilatéral	carbone monoxyde (CO)
		59	pallidal, bilatéral	CO
		52	pallido-striatal, bilat.	intoxic. disulfiram
		27	pallidal, bilatéral	anoxie
		?	pallido-striatal, bilat.	anoxie
		31	pallidal, bilatéral	CO
22	pallidal, bilatéral	CO		
Ali Chérif et al., 1984	2	39	pallidal, bilatéral	CO
		18	pallidal, bilatéral	CO
Habib et Poncet, 1988	2	64	caudé, bilatéral	ischémie (lacunes)
		60	caudé bilatéral	ischémie (lacunes)
Strub, 1989	1	60	pallidal, bilatéral	ischémie/anoxie
Trillet et al., 1990	3	54	caudé, bilatéral	ischémie hémorragie
		56	caudé, bilatéral	ischémie
		59	caudé, bilatéral	ischémie
Luauté et al., 1990	1	27	caudé, gauche	ischémie
Danel et al., 1991	1	72	caudé, bilatéral	ischémie (lacunes)
Milandre et al., 1995	1	51	caudé droit, pallidum gauche	ischémie (Moya-Moya)
Bellmann et Assal, 1996	1	68	caudé gauche, pallidum droit	ischémie

Table 1. Isolated motivational disturbances due to basal ganglia lesions.

En tout état de cause, que deux localisations lésionnelles distinctes puissent donner des symptômes identiques confère le statut de syndrome au tableau réalisé et donc, selon le raisonnement médical usuel, incite à rechercher le (ou les) mécanisme(s) sous-jacent(s)². Hormis l'intérêt diagnostique, sur lequel nous reviendrons, de reconnaître cet ensemble symptomatique, il devient clair que sa constatation doit permettre de poser des questions, et peut-être de proposer des réponses, sur la nature de ces mécanismes. Comme souvent en pareil cas, les éléments de réponse proviennent de la recherche fondamentale, en l'occurrence l'anatomie et l'expérimentation animales.

APPLICATION DU CONCEPT DE BOUCLE LIMBIQUE À LA PATHOLOGIE HUMAINE

1. Striato-pallidum limbique chez l'homme

Cette organisation générale, bien que décrite chez le rat, est généralement considérée comme applicable à l'homme (Cumings, 1993). Toutefois, certaines différences existent probablement et méritent quelques réflexions préliminaires. En premier lieu, la notion de striatum limbique n'a pas été clairement documentée chez l'homme. Certes, le noyau accumbens est nettement identifiable, à la base de la masse du striatum (figure 6), comme un pont unissant la partie la plus antérieure et ventrale du noyau caudé et du putamen. Toutefois, des lésions strictement localisées à cette région n'ont pas été rendues spécifiquement responsables de troubles de la motivation. Seul un cas de Phillips et al. (1987) correspond à une atteinte de cette région. Il s'agissait d'une lésion des noyaux du "télencéphale basal", compliquant l'évolution d'un anévrisme de l'artère communicante antérieure : le patient présentait, entre autres

2. Par exemple l'association d'une teinte ictérique de la peau, d'un prurit, d'une décoloration des selles et d'une augmentation de la bilirubine sanguine constitue un syndrome ("ictère par rétention") qui peut répondre à diverses étiologies (lithiase biliaire, cancer du pancréas, cirrhose hépatique) mais dont le mécanisme est unique (obstruction de l'écoulement des voies biliaires).

signes, "une apathie, une perte de la volonté et un manque de spontanéité" rappelant les éléments du syndrome athymhormique. Les auteurs ont rattaché le syndrome à l'atteinte du noyau accumbens, mais l'atteinte de la région septo-hypothalamique pouvait tout aussi bien être rendue responsable du tableau.

Figure 6. Localisation anatomique du noyau accumbens chez l'homme à la partie inférieure de la masse striatale, à la jonction entre le noyau caudé et le putamen (flèches).

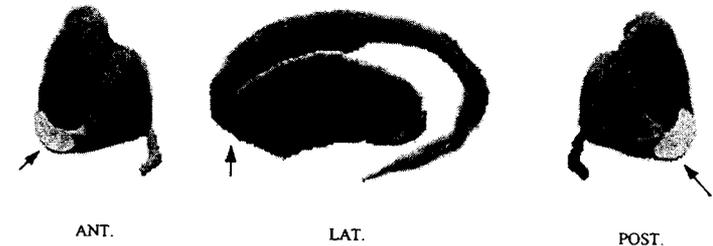


Figure 6. Anatomical localisation of accumbens nucleus to the inferior part of human striatal mass, at the junction between caudate and putamen (arrows).

En fait, il faut remarquer que les lésions dans nos deux cas de lacunes caudées, de même que dans les 3 cas de Trillet et al. (1990), intéressaient non pas la partie ventrale du noyau, mais bien la tête du noyau caudé de même que la substance blanche avoisinante. Il est possible, comme nous le verrons, que cette atteinte des fibres blanches soit l'élément déterminant. Une autre explication a trait à l'anatomie même des afférences limbo-striatales chez l'homme.

Les projections corticales sur le striatum ont été globalement décrites chez le singe par Kemp et Powell (1970) puis précisées en particulier par Yeterian et Van Hoesen (1977). Le cortex frontal, d'une manière générale, projette préférentiellement sur la tête du noyau caudé. Toutefois, les projections des portions *limbiques* du cortex frontal sont particuliè-

rement riches : l'aire cingulaire antérieure (aire 24) projette massivement sur la partie dorsale de la tête du noyau caudé et le cortex orbito-frontal sur la partie ventrale, y compris le noyau accumbens. Ultérieurement, Selemon et Goldman-Rakic (1985) ont montré que les structures corticales limbiques projetaient plus particulièrement sur la région ventromédiane non seulement de la tête, mais de la totalité du noyau caudé, région qui apparaît donc comme une cible préférentielle des composants limbiques du cortex frontal. Chez le primate du reste, comme le remarque Kelley (1987), les projections striées du cortex limbique s'étendent bien au-delà du seul noyau accumbens, de sorte que la notion de striatum limbique doit aussi inclure, chez l'homme, une grande partie du noyau caudé. Il est donc possible que l'équivalent du striatum ventral du rat soit présent de manière plus diffuse dans le noyau caudé humain, et que ce soit cette composante qui soit responsable du trouble de la motivation observé.

La question de l'équivalent humain du pallidum limbique est encore plus obscure, dans la mesure où certains anatomistes le considèrent comme totalement extérieur au globus pallidus lui-même (A. Niéoullon, communication personnelle). En fait, la seule observation du contraste entre le caractère massif du trouble et la petitesse des lésions suffit à affirmer que le pallidum joue un rôle crucial. La constatation la plus troublante est la préservation relative des aptitudes cognitives : si l'on admet que les différentes boucles à point de départ frontal convergent toutes vers le pallidum, il est difficile d'imaginer que seuls les constituants pallidaux appartenant à la boucle limbique soient touchés. Il est possible que l'organisation différente des circuits limbique et non limbiques, telle qu'illustrée sur la figure 2, puisse en rendre compte.

2. Atteintes de la boucle limbique hors du striato-pallidum

Lors de *lésions frontales*, l'apathie, le désintérêt et l'apragmatisme sont des éléments classiques du syndrome frontal, en particulier (Blumer et Benson, 1975) lors de lésions de la région dorso-latérale des lobes frontaux. Pour Damasio (1985), cependant, ce sont plutôt les lésions de la face médiane du lobe frontal qui sont susceptibles de provoquer ces

symptômes. Les modifications de la personnalité après psychochirurgie (leucotomies, cingulectomies) ont souvent été décrites comme un défaut d'expression émotionnelle, une diminution de l'intérêt et de l'impulsion, un appauvrissement de la vie affective (Stuss et Benson, 1983, 1986 ; Damasio et Van Hoesen, 1983). L'existence sous-jacente de l'affection psychiatrique causale rend cependant très délicate toute tentative d'interprétation des troubles. Le cas EVR d'Eslinger et Damasio (1985), cité dans l'article précédent, présentait également, outre un tableau de "sociopathie acquise", ce que les auteurs qualifiaient d'une "perte de la motivation spontanée à agir". Il avait perdu "*le programme automatique qui, dès son réveil, l'aurait incité à entrer dans les activités routinières quotidiennes telles que se laver ou se nourrir, ou à réaliser des buts plus complexes. Si ces buts étaient présentés de manière externe, l'action pouvait alors se déclencher tout à fait normalement. Dans le cas contraire, il reprenait son existence sans but ni perspectives*". Les lésions touchaient en particulier les faces orbitaires et médianes des lobes frontaux, épargnant la convexité dorso-latérale. Laplane et al. (1988) ont rapporté un cas de lésion bifrontale post-traumatique touchant électivement la substance blanche juxta-ventriculaire et dont le tableau, de manière encore très similaire, associait une perte d'intérêt, une absence de projets et de motivations et un vide mental. De la même manière que pour tous les autres cas cités ci-dessus, l'importance de la perturbation comportementale tranchait avec la quasi-normalité des performances aux épreuves neuropsychologiques et psychométriques, mais les auteurs insistaient en particulier sur l'intérêt de prendre en compte le vécu spécifique du patient.

Ainsi, des lésions frontales, en particulier des fibres blanches sous-corticales unissant la tête du noyau caudé au cortex préfrontal et au gyrus cingulaire, peuvent donner un tableau similaire aux troubles rapportés ici. Une telle constatation pourrait accréditer la thèse selon laquelle les troubles comportementaux observés lors de lésions des ganglions de la base ne sont la conséquence que d'une simple "déactivation" du cortex frontal. Plusieurs arguments vont à l'encontre de cette hypothèse. Le plus flagrant étant que le trouble comportemental est disproportionné par rapport au trouble cognitif, en général minime. En cas de mécanisme de déactivation, on se serait attendu à ce

que toutes les fonctions frontales fussent également touchées. Au contraire, notre opinion est que, lorsqu'on observe des troubles motivationnels lors de lésion frontale, c'est que la lésion a interrompu de manière bilatérale les afférences spécifiques provenant des régions limbiques du cortex frontal (plus spécialement, si l'on s'en tient à la description de la boucle limbique de Nauta, du cortex cingulaire antérieur) aux régions limbiques du striatum. De fait, ces fibres, qui naissent de la face interne du cortex frontal et contournent les cornes ventriculaires frontales, peuvent avoir été lésées tant dans le cas EVR d'Eslinger et Damasio (1985) que dans celui de Laplane et al. (1988).

Une autre circonstance où un tableau d'apathie est signalé après des lésions focales bilatérales est réalisé par des lésions bilatérales de la *région thalamique médiane*, incluant les noyaux dorso-médians, noyaux dont nous avons vu qu'ils constituent une des étapes de la boucle limbique. De fait, ce tableau a été souligné dans les observations de Katz et al. (1987), de même que dans celle de Bogousslavsky et al. (1991). Dans ce dernier cas, un examen par débit sanguin cérébral (SPECT) montrait un hypo-débit frontal (à l'inverse de nos cas de lésions caudées). De fait, des troubles de l'action et de la motivation sont souvent présents lors de lésions thalamiques, en particulier bilatérales, mais la présence de troubles cognitifs, en particulier mnésiques, souvent massifs ne permet pas une analyse aussi fine du trouble motivationnel que dans les cas de lésions pallidales ou caudées.

3. Lésions touchant dans chaque hémisphère des parties différentes de la boucle

Ainsi, notre hypothèse est que le syndrome athymhormique peut être réalisé par une atteinte bilatérale du circuit limbique à divers niveaux de la boucle décrite sur la figure 2. Si cet assomption est vraie, on devrait également le rencontrer lors de lésions asymétriques de cette boucle. Ce cas de figure est de fait illustré par plusieurs observations récentes (Milandre et al., 1995 ; Bellmann et Assal, 1996), de même que l'observation personnelle J.C. rapportée plus bas. Enfin, un cas de Trillet et al. (1995) fait état d'un tableau comportemental opposé avec "libération

thymo-affective" après lésion du noyau sous thalamique, connu pour avoir un effet opposé sur l'activité des ganglions de la base.

Ainsi, au décours de cette revue des sites lésionnels, il apparaît clairement (1) que le syndrome athymhormique est bien une entité sémiologique homogène, pouvant résulter de lésions de topographies différentes et (2) que ce syndrome survient après lésion bilatérale du circuit striato-pallido-thalamo-cortical, à n'importe quel niveau de son trajet.

Ce double constat va nous permettre à présent de discuter plus avant de la nature propre du syndrome athymhormique et des relations existant entre ses différents constituants.

LE SYNDROME ATHYMHORMIQUE : ESSAI D'INTERPRÉTATION

La possibilité de rencontrer, en neurologie, des troubles de la motivation, même s'ils n'étaient pas identifiés en tant que tels, avaient déjà été signalée dans la littérature anglo-saxonne. Dans leur traité classique de neurologie, Adams et Victor (1985), utilisant le terme d'apathie, en font une forme de "réduction quantitative de toute activité", au même titre que le mutisme akinétique, et attribuent l'un et l'autre à la perturbation d'un "mécanisme énergétique centrencéphalique-cortical". Ils proposent en outre d'individualiser, au sein de ce groupe, des patients "hypobouliques" présentant un degré moindre du même trouble avec "apathie, indifférence, perte d'intérêt et superficialité de la pensée". Miller Fisher (1983) parle quant à lui d'"abulia minor", rapprochant, ici encore, le syndrome d'une forme à minima de mutisme akinétique.

En fait, ni le terme d'apathie, ni celui d'aboulie, pas plus que celui de perte de l'auto-activation psychique, ne sont totalement satisfaisants, car ils ne reflètent pas les différentes facettes de ce syndrome. Certes, la perturbation la plus évidente et qui confère son caractère spectaculaire au tableau clinique est sans contexte le trouble de l'action, mais, comme nous le verrons, le problème doit sans doute être recherché en amont de l'action elle-même.

1. Le trouble de l'action, un symptôme de surface

Les patients sont massivement apragmatiques, leurs journées se passent de manière stéréotypée, et ils sont capables de rester à la même place, les yeux ouverts, sans rien faire pendant des heures. Cet apragmatisme se double d'une grande passivité. L'un de nos patients était capable de rester plusieurs minutes assis face à l'examineur resté lui-même volontairement silencieux, sans poser la moindre question ni manifester le moindre étonnement ou la moindre impatience devant cette situation.

Mais cette grande inertie apparaît comme une manifestation de surface cachant un trouble plus profond de nature probablement affective. Les patients manifestent une indifférence affective totale apparente devant des événements de vie qui auraient auparavant déclenché un sentiment de joie ou de tristesse. Lorsqu'on leur rappelle des événements familiaux marquants comme un décès ou une naissance ou encore des faits socio-politiques, des faits divers graves, on observe que l'expression émotionnelle est inadaptée ou déficiente. C'est "de façon froide et purement verbale" (Ali Chérif et al., 1984) que les patients évoquent un événement personnel. Certains disent ne plus ressentir les modifications physiques et psychiques qui accompagnent la réaction émotionnelle. D'autres présentent une altération plus spécifique de la capacité à exprimer des sentiments. L'entourage d'un patient rapporte (Habib et Poncet, 1988) : "S'il semblait heureux, par exemple, en compagnie de ses petits enfants, il ne manifestait aucun affect ni à leur arrivée, ni à leur départ, ne demandant jamais à les revoir". Les patients sont capables de décrire les activités qui les occupaient et les motivaient, ils déclarent qu'ils y pensent peu ou pas du tout mais que cela ne leur manque pas. Plus que d'une véritable indifférence affective, il semble s'agir ici d'une perte de la valeur renforçante des stimuli. L'épouse d'un patient nous rapportait : "Autrefois, il aimait l'argent, en avait toujours sur lui, il aimait le toucher. Maintenant, il ne s'en préoccupe plus. Il ne demande aucune nouvelle de son entreprise, de sa maison en construction, de son chien. Il a perdu toute passion pour les voitures, les sorties". Ce patient, qui était par ailleurs un gros fumeur, avait continué à fumer, bien qu'en moindre quantité, mais surtout nous déclarait ne plus ressentir le sentiment de privation

qu'il avait auparavant lorsqu'il lui arrivait de ne plus avoir de cigarettes. Donc, il ne s'agit pas d'une indifférence affective totale et massive mais d'un trouble de l'affect se caractérisant surtout par une perte de la tendance spontanée à chercher à satisfaire les besoins immédiats. Du reste, les patients disent continuer à ressentir, mais de façon moins intense. Devant cette association entre l'absence de désir et l'apparente indifférence affective, une interprétation plausible serait que l'abrasement du ressenti émotionnel n'est qu'une conséquence de leur profonde inactivité. En d'autres termes, le trouble primaire pourrait être une perte du "wanting" et non du "liking" (Berridge, 1996), mais d'importantes variations existent probablement en fonction des individus, et en fonction sans doute aussi du siège lésionnel. Berridge présume que le "liking" fait intervenir le pallidum ventral alors que le "wanting" reposerait plus fortement sur la voie dopaminergique et le noyau accumbens. L'examen clinique de nos patients ne nous a pas permis d'établir une différence qualitative entre le trouble des lésions pallidales et celui des lésions caudées, si ce n'est que les patients avec lésion pallidale semblaient globalement plus atteints. Nous ne discuterons pas ici la question de l'expérience vs l'expression émotionnelles chez ces patients, mais ces quelques exemples montrent à quel point le trouble n'est pas étranger au domaine des émotions, ressenties ou exprimées.

2. De l'affect à l'élan

Un tel lien étroit entre un défaut d'activité et un défaut d'affectivité ne pouvait manquer de rappeler le tableau clinique de certains schizophrènes et le terme qui lui est classiquement attaché dans la littérature psychiatrique française, celui d'*athymhormie*, de *junoß* (affect, humeur) et *ormh* (élan, propulsion).

Ce terme fut originellement proposé par Dide et Guiraud (1922), en remplacement de celui de *démence précoce* pour qualifier ces formes de schizophrénie où prédominent des signes déficitaires, avec pauvreté de l'action, retrait affectif et ralentissement cognitif. Ces auteurs rapportent chez ce type de patients un "défaut du dynamisme vital instinctif et thymique" responsable d'une "perte de l'intérêt, de l'affectivité, et de l'élan

vital", et postulent l'existence d'un système "hormo-thymique" composé de trois caractéristiques, "hormique, thymique et effectrice". Le trouble observé serait directement lié à la dysfonction de ce système, système que Dide et Guiraud (voir Guiraud, 1956), de manière quasi prémonitoire, localisaient dans "les régions profondes, archaïques du cerveau".

Par analogie avec le concept d'athymhormie, nous avons, avec Michel Poncet, proposé de qualifier de *syndrome athymhormique* le comportement de patients présentant un tel trouble combiné de l'action et de l'affect à la suite de lésions cérébrales.

De fait, pour suivre l'idée de Dide et Guiraud, il existe un lien fondamental entre les trois facettes du syndrome : la perte de l'action et le défaut d'affectivité, dont on a vu que les relations réciproques ne sont pas univoques, et surtout la perte de l'élan (hormè) qui est sans doute l'élément crucial, car il fait le lien entre les deux autres, lien physiopathologique peut-être, conceptuel certainement. Si l'on conçoit le trouble comme un défaut fondamental de conversion d'une expérience émotionnelle présente ou passée en une action actualisée, on admettra qu'il ne peut plus s'agir d'une simple activation non spécifique d'un système psychique, comme le sous-entendait le terme de perte d'auto-activation, rappelant les conceptions de substance réticulée activatrice. Ici, au contraire, on a à faire à un système organisé que l'on peut concevoir au mieux comme l'interface entre d'une part les systèmes d'analyse, de maintien en mémoire et d'évocation de la valence affective d'un stimulus ou d'un contexte (dont l'amygdala est probablement l'élément-clé, en association avec l'hippocampe), et d'autre part les systèmes de contrôle des mouvements, de l'activité mentale et de l'expression émotionnelle, représentés dans différentes régions des ganglions de la base, en articulation, sous la forme de boucles cortico-sous-corticales, avec les différentes portions du cortex frontal. Il existe à présent un nombre suffisant d'arguments, anatomiques, expérimentaux et cliniques, pour penser que cette interface est constituée par le striato-pallidum limbique, même si ce dernier n'est pas encore parfaitement localisé chez l'homme.

La figure 7 représente schématiquement l'organisation présumée de ce système (Habib et Galaburda, 1998). La partie haute de la figure représente les mécanismes situés en amont du système, ceux aboutissant à la caractérisation de la signification affective des stimuli, dont le caractère

motivant peut être la conséquence d'un renforcement primaire (partie droite de la figure) ou secondaire, par association et anticipation (partie gauche de la figure). Dans les deux cas, le filtre amygdalien va transmettre l'information pertinente au striatum limbique. Celui-ci constituerait le nœud d'un ensemble de boucles interconnectées, la boucle limbique ayant pour fonction d'entraîner, tel un système d'engrenages, les deux autres principaux systèmes : la boucle motrice, responsable à la sortie de l'activité motrice, et la boucle "cognitive", dont le fonctionnement de base pourrait se manifester par l'activité mentale spontanée (celle-là même qui fait défaut en cas de lésion striato-pallidale). Enfin, le système dans son ensemble ne pourrait fonctionner que sous l'effet des afférences dopaminergiques, nigro-striées, méso-limbique et méso-corticale, qui pourraient même jouer un rôle régulateur et harmonisateur de l'ensemble du système en déclenchant une alerte non spécifique après identification d'une récompense potentielle par exemple.

Un tel modèle présente en outre l'avantage d'offrir une explication plausible à la constatation pour le moins troublante, issue de l'observation des patients athymhormiques, d'un lien entre l'activité motrice et mentale. L'activité mentale permanente qui anime de façon continue nos pensées ne serait qu'une des manifestations de la fonction de cette interface limbo-motrice de conversion des besoins et des pulsions en actions, alimentant de façon ininterrompue la vie mentale et fantasmatique, apparaissant dès lors comme une sophistication, dans l'espèce humaine, d'un mécanisme basique et archaïque présent presque aussi loin qu'on puisse remonter dans l'échelle de la phylogénèse.

CONSIDÉRATIONS DIAGNOSTIQUES

Notre expérience clinique de ce syndrome au cours de ces dix dernières années nous amène, pour terminer, à proposer un certain nombre de réflexions qui peuvent être utiles au clinicien, neurologue, psychiatre ou psychologue.

Figure 7. Représentation schématique de l'organisation présumée des boucles cortico-sous-corticales impliquées dans la motivation humaine : l'interruption de la boucle limbique provoque une suspension de l'entraînement des boucles motrice et associative.

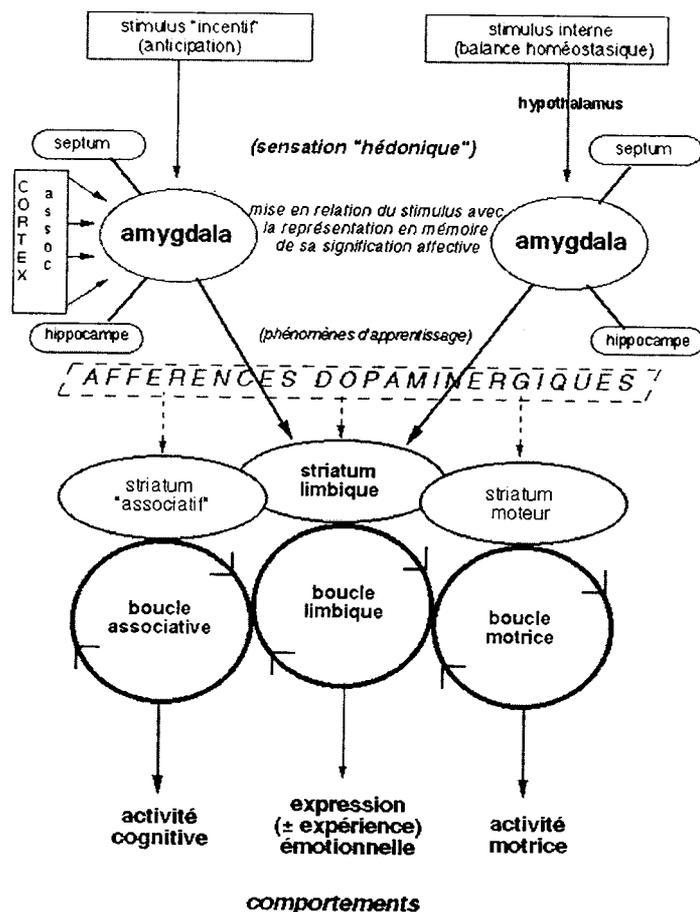


Figure 7. Schematic representation of the postulated organisation of cortico-subcortical loops involved in human motivation. Functional disruption of the limbic loop prevents the motor and association loops to be driven (like an engine's gears).

1. Le syndrome athymhormique n'est pas rare

Contrairement aux patients décrits dans ce chapitre, qui correspondent à des cas extrêmes tant par la sévérité du tableau que par sa pureté, il n'est pas rare de rencontrer une séméiologie athymhormique moins intense ou associée à d'autres signes d'atteinte neurologique ou neuropsychologique. Le cas de figure sans doute le plus répandu est celui des syndromes lacunaires. L'hypertension artérielle, surtout si elle est instable et/ou insuffisamment traitée, provoque des lésions artériolaires spécifiques (lipohyalinose) touchant électivement les petites artères intracérébrales et provoquant de petits infarctus, de taille variable (de quelques microns à plus d'un centimètre), appelées lacunes cérébrales (Habib et al., 1991). Habituellement, ces hypertensions instables s'accompagnent d'à-coups tensionnels présumés particulièrement délétères pour les parois artérielles et aboutissant à la formation de lacunes soit par dilatation des espaces périartériolaires, soit par occlusion de la lumière vasculaire (Hauw et al., 1986). Dans les deux cas, ces lésions apparaissent clairement sur les IRM, en particulier sur les clichés pondérés en T2, et leur topographie préférentielle, liée à l'anatomie du réseau vasculaire intra-cérébral, rend compte de la fréquente atteinte des noyaux gris centraux, incluant le striatum, et de la substance blanche avoisinante. Ainsi, le circuit limbique se trouvera particulièrement menacé par ces lésions, qui s'accumulent progressivement dans la deuxième moitié de la vie. Souvent, par le fait même des caractéristiques de ces hypertensions, elles sont totalement méconnues, les poussées étant très brèves, lors de fortes émotions ou d'accès de colère, mais les chiffres tensionnels de base, en dehors de ces circonstances, pouvant être normaux. Un cas de figure particulièrement éloquent est réalisé chez des sujets à personnalité colérique, où le contraste est d'autant plus frappant lorsqu'on analyse les modifications comportementales. Notre observation F.M., rapportée plus haut, en est une illustration exemplaire : d'autoritaire et colérique, le patient était devenu passif et "doux comme un agneau", et son épouse nous déclarait qu'elle "ne le reconnaissait plus". De fait, ces modifications radicales de la personnalité suscitent assez systématiquement cette réaction de l'entourage, frappé, voire affligé d'une telle métamorphose. Assez curieusement, l'installation du syndrome

athymhormique peut même, dans ces circonstances, réaliser une véritable "guérison" de l'hypertension, qui, en l'absence de facteurs émotionnels déclenchants, ne sera alors plus jamais retrouvée ...

2. Le syndrome athymhormique n'est pas une démence

Dans le cadre de ces syndromes lacunaires, le syndrome athymhormique peut accompagner d'autres altérations, en particulier cognitives, surtout lorsque les lésions concernent, comme cela est fréquent, outre les noyaux gris, la substance blanche des lobes frontaux. Dès lors, le tableau comprendra un ensemble de signes évoquant une dysfonction frontale, avec une altération des fonctions exécutives, de la fluence verbale, des capacités de raisonnement, avec les classiques persévérations gestuelles et verbales. Il est important de souligner ici que ces symptômes ne font pas partie du syndrome athymhormique, même s'ils peuvent survenir dans le cadre de lésions purement sous-corticales. Dans ce dernier cas, on peut présumer que leur présence est liée à des lésions touchant non seulement les éléments de la boucle limbique, mais ceux de la boucle "associative" (Alexander et al., 1986). Le tableau réalisé est alors celui d'une démence sous-corticale (ou sous-cortico-frontale), dont les syndromes lacunaires constituent une des causes les plus fréquentes (Habib et al., 1989).

Les autres étiologies de démence sous-corticales sont également caractérisées par cette association de troubles comportementaux et cognitifs. Deux d'entre elles en ont été, historiquement, des illustrations souvent citées : l'encéphalite épidémique de Von Economo (dont une description frappante est donnée dans l'ouvrage de O. Sachs, *Awakenings*, et dans le film qui en a été tiré) ; et la paralysie supra-nucléaire progressive (PSP). Dans ces deux cas de figure, les lésions, touchant la partie haute du tronc cérébral, sont probablement responsables à la fois des troubles cognitifs, avec en particulier le ralentissement psychomoteur, ou bradyphrénie, qui accompagne les syndromes parkinsoniens, et des troubles athymhormiques, sans doute par atteinte directe ou indirecte du complexe striato-pallidal ventral. Dans un cas de PSP (Destée et al., 1990), l'intensité du trouble comportemental a été rapprochée d'une extension particulière des lésions aux deux régions pallidales.

Dans le cadre des démences corticales, dont la plus fréquente est bien sûr la maladie d'Alzheimer, les modifications du caractère et de la personnalité, en particulier dans le sens d'un émoussement affectif et d'une baisse d'intérêt et d'action, sont des manifestations classiques, particulièrement précieuses pour le diagnostic lorsqu'elles apparaissent au début de la maladie. Habituellement, on ne peut incriminer dans cette affection des lésions des noyaux gris, qui sont rarement prévalentes³. Le tableau serait alors plutôt à attribuer à l'atteinte du cortex frontal médian et des noyaux du basal forebrain. Un point important à souligner est que la perte de l'incitation à agir, si elle passe souvent au second plan derrière les troubles cognitifs, pourrait être la cible principale des médications cholinergiques qui paraissent surtout efficaces sur cet aspect du trouble. L'implication des systèmes cholinergiques dans la motivation a cependant été insuffisamment documentée pour permettre de plus amples commentaires sur cet aspect. En tout état de cause, tant dans les démences sous-corticales que corticales, les éléments du syndrome athymhormique, ou des troubles motivationnels plus discrets, lorsqu'ils sont présents, suggèrent une atteinte des parties limbiques des ganglions de la base ou de leurs connexions corticales.

3. Le syndrome athymhormique n'est pas une dépression

Lorsqu'on évoque, concernant les patients athymhormiques, la perte d'intérêt, l'inertie et la perte de motivation, on est souvent confronté à la question : mais ces patients ne seraient-ils pas tout simplement déprimés ? En effet, ces éléments, on le sait, font partie intégrante du syndrome dépressif. Habituellement, il est aisé de faire la différence, en tout cas dans les formes sévères du trouble, où le patient ne démontre aucune tristesse, ni dans ses paroles ni dans sa présentation. Au contraire, nous

3. Il pourrait en être autrement dans les cas de démence frontale, plus proches de la maladie de Pick, où les lésions dégénératives touchent plus volontiers les noyaux gris centraux. Dans les démences frontales, contrairement à la maladie d'Alzheimer, une présentation d'emblée psychiatrique, éventuellement avec des symptômes de type athymhormique, est fréquente.

l'avons dit, il est plutôt indifférent à ce qui se passe autour de lui. En outre, la classique "ruminantion" des déprimés n'est pas présente chez l'athymhormique qui, on l'a vu, a plutôt tendance, à l'inverse, au vide mental relatif ou absolu. Ce vide mental est du reste un excellent élément de diagnostic, dans la mesure où il y a bien peu de circonstances, en neurologie, où un tel symptôme soit présent.

Toutefois, dans certains cas, surtout lorsque le syndrome n'est pas franc, la question d'un véritable état dépressif peut se poser. Tel a été le cas dans l'observation ci-dessous.

OBSERVATION C.J.

Il s'agit d'un homme de 48 ans adressé en consultation neurologique par un collègue psychiatre pour un bilan neuropsychologique face à un état dépressif résistant ayant débouché sur la découverte d'une lésion cérébrale au scanner. Depuis 1988, soit 2 ans avant notre première entrevue, il présentait en effet des symptômes typiquement dépressifs consécutifs à la perte de son emploi : sentiment d'incapacité, insomnie, désintérêt et troubles de la "mémoire" (qui étaient en fait plutôt des difficultés de concentrations, fait également banal au cours d'états dépressifs). A l'interrogatoire, on retient qu'il a présenté plusieurs années auparavant un malaise syncopal sévère ayant justifié un bilan cardiologique qui s'était avéré négatif. Devant l'absence totale d'efficacité des antidépresseurs, y compris par voie veineuse, un scanner cérébral est pratiqué qui montre une séquelle d'infarctus ancien, de petite taille, au niveau du noyau caudé droit.

L'examen neurologique est normal, et le bilan neuropsychologique pratiqué en juillet 90 s'avère pratiquement normal. En particulier, mémoire et apprentissage sont normaux, la figure de Rey parfaite. Même le test d'arrangement de cartes de Wisconsin, réputé très sensible aux dysfonctions frontales et sous-corticales, est normal.

Début août, le patient est réadressé pour une modification sensible du comportement, étiquetée "réactions affectives atypiques" : désintérêt, indifférence, état d'inertie et apragmatisme. La présentation est toujours aussi dépressive, le discours est triste, mais moins fluent, on note un certain degré de bradyphrénie. Début septembre 1990, il présente un nouvel épisode brutal avec sensation de vide, polyurie, sent son cœur s'arrêter. Cet épisode est suivi d'un état confusionnel de 48 heures.

Depuis lors, le tableau neuro-psychiatrique s'est encore modifié : déjà peu actif, il est à présent totalement inactif, passant ses journées au fauteuil, toujours sans la moindre initiative. Mais surtout son épouse a

remarqué que son humeur a radicalement changé, il ne ressasse plus ses idées noires, il ne paraît plus triste. En revanche, elle a aussi remarqué qu'il est devenu indifférent à toute chose, ne réagissant plus aux nouvelles, aux événements, qu'ils soient d'ailleurs positifs comme négatifs. Enfin, l'interrogatoire révèle une ébauche de vide mental, le patient déclarant que depuis ces quelques semaines, il était capable de rester de longues minutes sans aucune pensée, ce qui n'était pas le cas, bien au contraire, jusque là. L'examen neuropsychologique montre une altération modérée de ses fonctions cognitives, mais sa mémoire et son raisonnement restent dans les normes.

Figure 8. IRM cérébrale montrant une lésion ischémique focale du noyau caudé droit (figure de gauche) et plusieurs lésions confluentes d'allure lacunaire dans la substance blanche de l'hémisphère gauche, en regard du cortex cingulaire. Ces deux lésions, asymétriques, réalisent une interruption bilatérale de la boucle limbique.

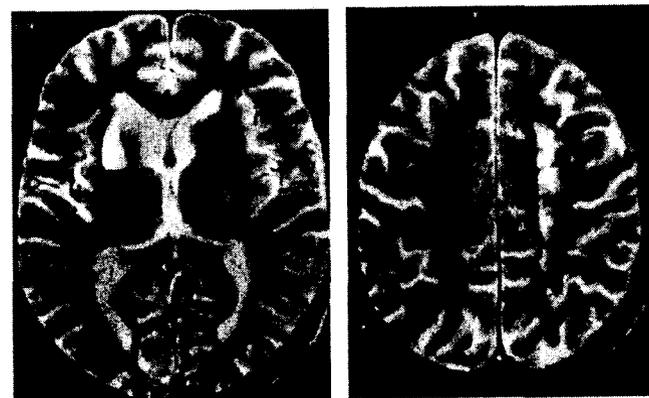


Figure 8. Brain MRI showing focal ischaemic lesion involving the right caudate nucleus (left side picture) as well as several confluent lesions suggesting lacunes in the left hemisphere white matter, in front of the cingulate cortex. Note that these two lesions are asymmetrical, and yet cause bilateral interruption of the limbic loop.

Une IRM cérébrale (figure 8) alors pratiquée montra d'une part la persistance de la lésion du noyau caudé droit, et surtout un ensemble de lésions d'allure ischémique, de petite taille, rangées en chapelet dans la substance blanche haute de l'hémisphère gauche, au-dessus du niveau ventriculaire, en regard de la région cingulaire. Ces nouvelles lésions s'étaient donc probablement installées après le dernier épisode et sont donc très vraisemblablement à l'origine de la modification récente de son comportement.

Sept ans plus tard, son état est toujours identique, il est devenu totalement dépendant et son inactivité et son indifférence restent majeures. Pleinement conscient de son changement de personnalité, il affirme ne pas en souffrir et regrette seulement d'imposer cela à sa femme et ses enfants.

Cette observation présente à l'évidence plusieurs intérêts. D'une part, elle illustre la survenue d'un syndrome athymhormique par une atteinte bilatérale de la boucle limbique, mais à deux niveaux différents dans chaque hémisphère (noyau caudé d'un côté et fibres blanches en regard du gyrus cingulaire de l'autre), cas de figure dont nous avons déjà vu l'importance dans l'argumentation du rôle de la boucle limbique. D'autre part, elle illustre les problèmes diagnostiques que peut poser un état apparemment dépressif (tel qu'observé lors de la première consultation) associé à une lésion sous-corticale n'ayant pas entraîné d'autres manifestations. On peut interpréter cette "pseudo-dépression" comme une réaction affective authentique à un contexte extérieur défavorable. On peut aussi faire l'hypothèse, en particulier en raison de l'absence totale de réaction au traitement antidépresseur et surtout de la présence d'une lésion cérébrale, que cet état, lors de la première période de l'évolution, était une forme incomplète de syndrome athymhormique, liée à l'atteinte unilatérale du circuit limbique, comportant apathie et adynamie, mais sans la composante d'indifférence affective, d'où la souffrance morale ressentie. Dans un deuxième temps, la bilatéralité des lésions a complété le tableau en y rajoutant la composante d'indifférence affective et, du même coup, "guéri" la dépression.

CONCLUSION

Apathie, aboulie, perte d'auto-activation et athymhormie réalisent donc très probablement un seul et même syndrome mental dont on peut à présent décrire les composantes – éventuellement même mesurer l'intensité de chacune d'elles (Marin, 1990, 1991 ; Habib, 1995) –, concevoir le lien physiopathologique entre ces composantes et déterminer leur substrat cérébral. L'élément déterminant dans la compréhension de ces troubles a été l'analogie avec certaines données expérimentales issues de la recherche animale, analogie qui s'est imposée de par la nécessité de rendre compte à la fois de faits anatomiques (l'existence d'un réseau neuronal spécialisé) et de faits comportementaux (le concept de motivation).

Une telle conception fait inévitablement encourir le risque d'une simplification excessive, et pourra être taxée de réductionnisme. Elle a toutefois l'avantage de reposer sur un ensemble d'arguments expérimentaux et cliniques qui ne cesse de croître et, de statut d'hypothèse, peut maintenant prétendre à celui de théorie, théorie qui, jusqu'à présent n'a pas reçu de démenti formel ni d'objection valide.

Nous avons volontairement évité, au cours de cet article, de pousser trop loin la comparaison avec certaines affections psychiatriques, et en particulier la schizophrénie, pour laquelle diverses théories neurologiques commencent à s'imposer, sinon s'opposer. L'une de ces théories conçoit le trouble comme un défaut développemental touchant en priorité certaines structures sous-corticales dont l'anatomie pourrait se recouper quelque peu avec celle décrite dans le syndrome athymhormique. Par exemple, Early et al. (1987) ont retrouvé un hypermétabolisme du globus pallidus gauche, ce qui ne peut manquer d'être rapproché des troubles comportementaux considérables que provoquent des lésions (bilatérales il est vrai) de cette structure. Swerdlow et Koob (1987) ont proposé un modèle de la schizophrénie précisément basé sur l'hypothèse d'une d'une dysfonction de la boucle limbique. Selon ce modèle, la schizophrénie de type I, où prédominent des symptômes positifs, serait liée à un excès d'activité dopaminergique au niveau du striatum limbique alors que dans le type II, essentiellement déficitaire, la destruction des cellules du striatum limbique, entraînant donc une dysfonction au-delà des récep-

teurs dopaminergiques, expliquerait à la fois la symptomatologie déficitaire des fonctions émotionnelles et le peu d'effet des antipsychotiques. C'est de ce dernier type, auquel Dide et Guiraud faisaient sans doute allusion quant ils parlaient d'athymhormie, que se rapprocherait le syndrome athymhormique lésionnel que nous avons décrit, syndrome qui réaliserait donc en quelque sorte un modèle lésionnel de la schizophrénie de type II.

Ce rapprochement entre des faits neurologiques et psychiatriques est certes largement spéculatif. Il présente pourtant à notre avis l'indéniable avantage de proposer une convergence de preuves en faveur d'un rôle déterminant des ganglions de la base dans un domaine des fonctions mentales encore quasiment inexploré, mais dont des études plus systématiques, nécessitant la mise au point de moyens d'évaluation adéquats, devraient, dans un avenir proche, nous dévoiler des aspects encore insoupçonnés.

REMERCIEMENTS

Cet article a fait l'objet d'une première publication dans le rapport de neurologie intitulé "Neurologie des émotions et de la motivation", qui a été présenté en mai 1998 à la 96ème session du Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française à La Réunion.

ABSTRACT

The demonstration that motivational disorders are specifically related to the destruction of certain brain structures appears as one of the most important contributions of the French-speaking clinical neurology to neuroscience and knowledge of the brain substrate of mental function. Following the initial observations on disorders of action and affect (apathy, abulia, lack of motivation) due to selective, bilateral damage to the globus pallidus, has arisen the notion that these patients may have a specific impairment in "converting affect into action", a condition usefully referred to as 'athymhormic' syndrome. Such patients are totally

inactive spontaneously, with dramatically reduced spontaneous mental activity, but show normal motor and intellectual functioning on external stimulations. The anatomical substrate is thought to involve a cortico-subcortical "limbic" circuit connecting the limbic striato-pallidum to the medial thalamus, then to the medial frontal cortex. Bilateral lesions at either location on this circuit are necessary and sufficient to produce the athymhormic syndrome. Besides its obvious physiological and clinical importance, the introduction in clinical neuropsychology of these new conceptions may have interesting implications for the understanding of certain psychiatric conditions.

RÉFÉRENCES

- Adams, R.D., & Victor, M. (1985). *Principles of neurology*. Third Edition. New York: McGraw-Hill.
- Alexander, G.E., & Crutcher, M.D. (1990). Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *TINS*, 13, 266-271.
- Alexander, G.E., Crutcher, M.D., & DeLong, M.R. (1990). Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, 'pre-frontal' and 'limbic' function. *Progress in Brain Research*, 85, 119-146.
- Alexander, G.E., DeLong, M.R., & Strick, P.L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 9, 357-381.
- Ali Chérif, A., Royère, M.L., Gosset, A., Poncet, M., Salamon, G., & Khalil, R. (1984). Troubles du comportement et de l'activité mentale après intoxication oxy-carbonée. Lésions pallidales bilatérales. *Revue Neurologique*, 140, 401-405.
- Anand, B.K., & Brobeck, J.R. (1951). Hypothalamus control of food intake in rats and cats. *Yale Journal of Biology and Medicine*, 24, 123-140.
- Apicella, P., Ljungberg, T., Scarnati, E., & Schultz, W. (1991). Responses to reward in monkey dorsal and ventral striatum. *Experimental Brain Research*, 85, 491-500.
- Åsberg, M., Montgomery, S.A., Perris, C., Schalling, D., & Sedvall, G. (1978). A comprehensive psychopathological rating scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica, suppl. 271*, 5-18.
- Bellmann, A., & Assal, G. (1996). Les multiples propos d'une athymhormie. *Revue de Neuropsychologie*, 6 (1), 101-120.
- Berridge, K.C. (1996). Food reward: brain substrates of wanting and liking. *Neuroscience Biobehavioral Review*, 20 (1), 1-25.

- Blumer, D., & Benson, D.F. (1975). Personality changes with frontal and temporal lobe lesions. In D.F. Benson & D. Blumer (Eds.), *Psychiatric aspects of neurologic disease, Vol I*. New York: Grune & Stratton.
- Bogousslavsky, J., Regli, F., Delaloye, B., Delaloye-Bischof, A., Assal, G., & Uske, A. (1991). Loss of psychic self-activation with bithalamic infarction: neurobehavioural, CT, MRI and SPECT correlates. *Acta Neurologica Scandinavica*, 83, 309-316.
- Buge, A., Escourrolle, R., Rancurel, G., & Poisson, M. (1975). Mutisme akinétique et ramollissement bicingulaire. 3 observations anatomo-cliniques. *Revue Neurologique*, 131, 121-137.
- Caplan, L.R., Schmahmann, J.D., Kase, C.S., Feldmann, E., Baquis, G., & Greenberg, J.P. (1990). Caudate infarcts. *Archives of Neurology*, 47, 133-143.
- Carlsson, A. (1978). Mechanisms of action of neuroleptic drugs. In M.A. Lipton et al. (Eds), *Psychopharmacology: A generation of progress* (pp. 1050-1070). New York: Raven.
- Damasio A.R. (1985). The frontal lobes. In K.M. Heilman & E.Valenstein (Eds.), *Clinical neuropsychology*. New York: Oxford University Press.
- Damasio, A.R., & Van Hoesen, G.W. (1983). Emotional disturbances associated with focal lesions of the limbic frontal lobe. In K.M. Heilman & P. Satz (Eds.), *Neuropsychology of human emotion*. New York, London: The Guildford Press.
- Danel, T., Goudemand, M., Ghawche, F., Godefroy, O., Pruvo, J.P., Vaiva, G., Samaille, E., & Pandit, F. (1991). Mélancolie délirante et lacunes multiples des noyaux gris centraux. *Revue Neurologique*, 147, 60-62.
- Delgado, J.M.R. (1972) Le conditionnement du cerveau et la liberté de l'esprit. Bruxelles: Dessart.
- Destée, A., Gray, F., Parent, M., Neuville, V., Muller, J.P., Verier, A., & Warot, P. (1990). Comportement compulsif d'allure obsessionnelle et paralysie supranucléaire progressive. *Revue Neurologique*, 146, 12-18.
- Dide, M., & Guiraud, P. (1922). *Psychiatrie du médecin praticien*. Paris: Masson.
- Early, T.S., Reiman, E.M., Raichle, M.E., & Spitznagel, E.L. (1987). Left globus pallidus abnormality in never-medicated patients with schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 84, 561-563.
- Eslinger, P.J., & Damasio, A.R. (1985). Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation: patient EVR. *Neurology*, 35, 1731-1741.
- Everitt, B.J., & Robbins, T.W. (1992). Amygdala-ventral striatal interactions and reward-related processes. In J.P. Aggleton (Ed.), *The amygdala* (pp. 401-430). Chichester: Wiley.

- Fisher, C.M. (1983). Abulia minor versus agitated behavior. *Clinical Neurosurgery*, 31, 9-31.
- Frijda, N.H. (1986). *The emotions*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Gray, J.A. (1994). Three fundamental emotion systems. In P. Ekman & R.J. Davidson (Eds), *The nature of emotion: Fundamental questions* (pp. 243-247). Oxford: Oxford University Press.
- Guiraud, P. (1956). *Psychiatrie clinique*. Paris: Le François.
- Habib, M. (1995). Troubles de l'action et de la motivation en neurologie : proposition d'une échelle d'évaluation. *L'Encéphale*, 21, 563-570.
- Habib, M., & Galaburda, A.M. (1998). Disorders of movement and action in limbic lesions. In A.B. Joseph (Ed.), *Disorders of movement in psychiatry and neurology* (2d edition, chap. 48). Cambridge, MA: Blackwell.
- Habib, M., & Poncet, M. (1988). Perte de l'élan vital, de l'intérêt et de l'affectivité (syndrome athymhormique) au cours de lésions lacunaires des corps striés. *Revue Neurologique*, 144, 571-577.
- Habib, M., Royère, M.L., Habib, G., Bonnefoi, B., Milandre, L., Poncet, M., Luccioni, R., & Khalil R. (1991). Modifications de la personnalité et hypertension artérielle : le syndrome athymhormique. *Archives des Maladies du Coeur*, 84, 1225-1230.
- Habib, M., Donnet, A., Ceccaldi, M., & Poncet, M. (1989). Le syndrome de démence sous-corticale. Séméiologie et physiopathologie. *Presse Médicale* 18 (14), 719-724.
- Hauw, J.J., Duyckaerts, C., Hénin, D., & Hausser, C. (1986). Neuropathologie de l'hypertension artérielle. In A. Bès & G. Géraud (Eds.), *Cerveau et hypertension artérielle* (pp. 105-120). Paris: Masson.
- Ikemoto, S., & Panksepp, J. (1996). Dissociations between appetitive and consummatory responses by pharmacological manipulations of reward-relevant brain regions. *Behavioral Neuroscience*, 110 (2), 331-345.
- Katz, D.I., Alexander, M.P., & Mandell, A.M. (1987). Dementia following strokes in the mesencephalon and diencephalon. *Archives of Neurology*, 44, 1127-1133.
- Kelley, A.E. (1987). Dopamine and mental illness: phenomenological and anatomical considerations. *Behavioral Brain Sciences*, 10, 219-220.
- Kemp, J.M., & Powell, T.P.S. (1970). The cortico-striate projection in the monkey. *Brain*, 93, 525-546.
- Laplane, D. (1990). La perte d'auto-activation psychique. *Revue Neurologique (Paris)*, 146, 397-404.
- Laplane, D., Baulac, M., Pillon, B., & Panayotopoulou-Achimastos, I. (1982). Perte de l'auto-activation psychique. Activité compulsive d'allure obsessionnelle. Lésion lenticulaire bilatérale. *Revue Neurologique.*, 138, 137-141.

- Laplane, D., Baulac, M., Widlöcher, D., & Dubois, B. (1984). Pure psychical akinesia with bilateral lesions of basal ganglia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, Psychiatry*, *47*, 377-385.
- Laplane, D., Dubois, B., Pillon, B., & Baulac, M. (1988). Perte d'auto-activation psychique et activité mentale stéréotypée par lésion frontale. Rapports avec le trouble obsessionnel-compulsif. *Revue Neurologique (Paris)*, *144*, 564-570.
- Laplane, D., Levasseur, M., Pillon, B., Dubois, B., Baulac, M., Mazoyer, B., Tran Dinh, S., Sette, G., Danze, F., & Baron J.C. (1989). Obsessive-compulsive and other behavioral changes with bilateral basal ganglia lesions. *Brain*, *112*, 699-725.
- Laplane, D., Widlöcher, D., Pillon, B., Baulac, M., & Binoux, F. (1981). Comportement compulsif d'allure obsessionnelle par nécrose circonscrite bilatérale pallido-striatale. Encéphalopathie par piqure de guêpe. *Revue Neurologique*, *137*, 269-276.
- Luauté, J.P., Bidault, E., & Sanabria, E. (1990). Etat athymhormique après accident vasculaire cérébral du post-partum. Apport de l'imagerie cérébrale. Société Médico-Psychologique. Séance du 22 janvier 1990, 532-538.
- Mac Lean, P.D. (1974). Bases neurologiques du comportement d'imitation chez le singe-écureuil. In E. Morin & M. Piattelli-Palmarini (Eds.), *L'unité de l'homme. I. Le primate et l'homme*. Paris: Le Seuil.
- McAlonan, G.M., Robbins, T.W., & Everitt, B.J. (1993). Effects of medial dorsal thalamic and ventral pallidal lesions on the acquisition of a conditioned place preference: further evidence for the involvement of the ventral striatopallidal system in reward-related processes. *Neuroscience*, *52* (3), 605-620.
- Margules, D.L., & Olds, J. (1962). Identical 'feeding' and 'reward' systems in the lateral hypothalamus of rats. *Science*, *135*, 374-375.
- Marin, R.S. (1991). Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, *3*, 243-254.
- Marin, R.S. (1990). Differential diagnosis and classification of apathy. *American Journal of Psychiatry*, *147*, 22-30.
- Milandre, L., Habib, M., Royere, M.L., Gouirand, R., & Khalil, R. (1995). Syndrome athymhormique par infarctus striato-capsulaire bilatéral. Maladie de Moya-Moya de l'adulte. *Revue Neurologique*, *151*, 383-387.
- Mogenson, G.J., Jones, D.L., & Yim, C.J. (1980). From motivation to action: functional interface between the limbic system and the motor system. *Progress in Neurobiology*, *14*, 69-97.
- Nader, K., Bechara, A., & van der Kooy, D. (1997). Neurobiological constraints on behavioral models of motivation. *Annual Review of Psychology*, *48*, 85-114.

- Nauta, W.J.H. (1986). Circuitous connections linking cerebral cortex, limbic system, and corpus striatum. In B.K. Doane & K.E. Livingston (Eds.), *The limbic system: Functional organization and clinical disorders*. New York: Raven Press.
- Oberg, R.G.E., & Divac, I. (1979). "Cognitive" functions of the neostriatum. In I. Divac & R.G.E. Oberg (Eds.), *The neostriatum*. New York: Pergamon Press.
- Packard, M.G., Cornell, A.H., & Alexander, G.M. (1997). Rewarding affective properties of intra-nucleus accumbens injections of testosterone. *Behavioral Neuroscience*, *111* (1), 219-224.
- Panagis, G., Miliaressis, E., Anagnostakis, Y., & Spyraiki, C. (1995). Ventral pallidum self-stimulation: a moveable electrode mapping study. *Behavioural Brain Research*, *68* (2), 165-172.
- Panksepp, J. (1986). The anatomy of emotions. In R. Plutchik & H. Kellerman (Eds.), *Emotion: theory, research, and experience* (pp. 91-120). London: Academic Press.
- Phillips, A.G., & Fibiger, H.C. (1990). Role of reward and enhancement of conditioned reward in persistence of responding for cocaine. *Behavioural Pharmacology*, *1*, 269-282.
- Richfield, E.K., Twyman, R., & Berent, S. (1987). Neurological syndrome following bilateral damage to the head of the caudate nuclei. *Annals of Neurology*, *22*, 768-771.
- Rolls, E.T. (1994). Neurophysiologie et fonctions cognitives du striatum. *Revue Neurologique (Paris)*, *150*, 648-660.
- Salamone, J.D. (1994). The involvement of nucleus accumbens dopamine in appetitive and aversive motivation. *Behavioural Brain Research*, *61* (2), 117-133.
- Schultz W. (1992). Activity of dopamine neurons in behaving primates. *Seminars in Neuroscience*, *4*, 129-138.
- Schultz, W. (1995). The primate basal ganglia: between the intention and outcome of action. In M. Kimura & A.M. Graybiel (Eds.), *Functions of the cortico-basal ganglia loop*. Tokyo: Springer.
- Selemon, L.D., & Goldman-Rakic, P.S. (1985). Longitudinal topography and interdigitation of corticostriatal projections in the Rhesus monkey. *Journal of Neuroscience*, *5*, 776-794.
- Strub, L.R. (1989). Frontal lobe syndrome in a patient with bilateral globus pallidus lesions. *Archives of Neurology*, *46*, 1024-1027.
- Stuss, D.T., & Benson D.F. (1983). Emotional concomitants of psychosurgery. In K.M. Heilman & P. Satz (Eds.), *Neuropsychology of human emotion*. New York, London: The Guildford Press.
- Stuss, D.T., & Benson, D.F. (1986). *The frontal lobes*. New York: Raven Press.

- Swerdlow, N.R., & Koob, G.F. (1987). Dopamine, schizophrenia, mania, and depression: Toward a unified hypothesis of cortico-striato-pallido-thalamic function. *Behavioral Brain Sciences*, *10*, 197-245.
- Trillet, M., Croisile, B., Tourniaire, D., & Schott, B. (1990). Disorders of voluntary motor activity and lesions of caudate nuclei. *Revue Neurologique (Paris)*, *146*, 338-344.
- Yeterian, E.H., & Van Hoesen, G.W. (1978). Cortico-striate projections in the rhesus monkey: the organization of certain cortico-caudate connections. *Brain Research*, *139*, 43-63.