

Literature review / Revue de la littérature

# Monoaminergic drugs for motor recovery after ischemic stroke

## *Médicaments monoaminergiques dans la récupération motrice après accident vasculaire cérébral ischémique*

F. Chollet<sup>a,\*</sup>, J. Tardy<sup>a</sup>, J.-F. Albucher<sup>a</sup>, N. Raposo<sup>a</sup>, B. Acket<sup>a</sup>, V. Sattler<sup>a</sup>,  
J. Pariente<sup>a</sup>, I. Loubinoux<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Service de neurologie, hôpital Purpan, université Paul-Sabatier, place Baylac, 31059 Toulouse, France

<sup>b</sup>Inserm U 825, hôpital Purpan, université Paul-Sabatier, place Baylac, 31059 Toulouse, France

Received 6 August 2014; accepted 6 August 2014

---

### Abstract

Today, administering rTPA thrombolytic therapy within the first hours of a stroke is the only validated drug therapy for improving the spontaneous – and most of the time incomplete – recovery of neurological functions post-stroke. However in the past decade, thanks in part to the considerable advances of neuroimaging techniques, we have learned that spontaneous recovery of neurological functions was associated with a wide intracerebral reorganization of the damaged human brain. The question of whether lesioned-brain plasticity can be modulated by external factors like pharmacological agents is now addressed in the hope of improving recovery and reducing the chronic impairments of stroke patients. In this paper, we review the preclinical and clinical evidence for a direct action of SSRIs in promoting recovery in ischemic stroke patients.

© 2014 Published by Elsevier Masson SAS. Open access under [CC BY-NC-ND license](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

**Keywords:** Stroke; Recovery; Fluoxetine; Brain plasticity; Monoaminergic drugs

### Résumé

La thrombolyse IV par le rTPA en urgence, est actuellement la seule thérapeutique médicamenteuse validée (bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché) capable d'améliorer la récupération fonctionnelle après un accident vasculaire cérébral ischémique. Toutefois, la dernière décennie nous a appris que la récupération fonctionnelle spontanée s'accompagnait d'une réorganisation intracérébrale constante et complexe du cerveau lésé. La modulation de cette plasticité cérébrale base rationnelle de la récupération fonctionnelle, par des facteurs externes tels que des médicaments, est maintenant largement d'actualité avec pour objectif d'améliorer la récupération et de réduire le handicap final. Cet article rassemble les arguments précliniques et cliniques qui soutiennent le rôle des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine dans la récupération de la fonction motrice après accident vasculaire cérébral ischémique.

© 2014 Publié par Elsevier Masson SAS. Este é um artigo Open Access sob a licença de [CC BY-NC-ND](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

**Mots clés :** Ischémie cérébrale ; Récupération fonctionnelle ; Fluoxétine ; Plasticité cérébrale ; Médicaments monoaminergiques

---

## 1. English version

### 1.1. Introduction

Functional recovery has been quite mysterious for researchers and clinicians, however in the past decades some light has been shed on its mechanisms. It is now fully admitted that in the aftermath of a unique, acute focal lesion, the human brain

---

\* Corresponding author.

E-mail address: [francois.chollet@inserm.fr](mailto:francois.chollet@inserm.fr), [philippe.marque@gmail.com](mailto:philippe.marque@gmail.com)  
(F. Chollet).

undergoes an important internal reorganization in order to compensate the observed deficit. Thanks to the advances in neuroimaging techniques (PET scan, MRI), we have been able to describe this spontaneous reorganization, which is the rational basis for the clinical phenomenon of functional recovery. The modulation of brain plasticity by external factors such as therapeutic drugs has now been fully accepted in order to improve recovery and reduce the final impairments. Preclinical studies using animal models have clearly shown an action of monoaminergic drugs on the central nervous system (CNS) and post-lesional recovery. This is specifically the case for noradrenergic drugs but also dopaminergic and serotonergic drugs. Based on this approach, the selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) were solicited and tested until proof of their action in motor recovery was evidenced by the FLAME study.

### *1.2. Preclinical experimental arguments for a direct action of the monoaminergic drugs on the functional recovery of the injured brain*

Experimental studies on animal models clearly show that the speed and amplitude of functional recovery post-stroke can be modulated by drugs impacting the levels of some cerebral neurotransmitters. For example, some experimental protocols have underlined that motor recovery post-stroke could be affected by norepinephrine. Intraventricular administration of norepinephrine in rats has been shown to speed up gait recovery after a unilateral lesion of the sensorimotor cortex. Conversely, administering DSP-4 [*N*-(chloroethyl)-*N*-ethyl-*z*-bromobenzylamine], a neurotoxin causing norepinephrine depletion in the CNS, triggers the reverse effect by slowing down the recovery process. Furthermore, the unilateral or bilateral destruction of the locus coeruleus, prime origin of the noradrenergic projections towards the cerebral cortex and the cerebellum also decreases functional recovery after a unilateral lesion of the motor cortex. Dopaminergic drugs have also shown a noticeable effect, for example by altering the evolution of neglect induced by a prefrontal lesion. Apomorphine, a dopaminergic agonist, reduces the severity of the deficit whereas stiroperidol, a dopaminergic receptor antagonist, promotes the reappearance of the deficit after spontaneous recovery. Administering neuroleptics such as haloperidol stops the recovery induced by amphetamine composites, and haloperidol, just like other butyrophenone agents (fluanisone, droperidol) triggers a transient worsening of the deficit in animal models after recovery [1–5].

The role of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) was initially quite debated since experimental studies on animal models sometimes yielded contradictory results. Some works have highlighted a weak effect or the absence of effect. However, recent studies have underlined that fluoxetine was active on stroke models in rats. Fluoxetine administered after the ischemic stroke initiated a reduction in the infarct size via a strong neuroprotective effect most probably stemming from an anti-inflammatory action. In parallel, fluoxetine improves cognitive impairments in rats and increases neurogenesis [6,7].

In light of these experimental results underlined in animal models, several points can be listed in the objective of conducting future clinical trials as close as possible to biological and functional realities:

- firstly, these studies bring convincing arguments reflecting the large interaction between monoaminergic drugs and the phenomenon of functional recovery in animal models. Norepinephrine as well as its agonists and antagonists have been the most studied in the literature, but other drugs such as SSRIs, exhibiting less adverse events, have also exhibited a promising potential;
- secondly, it is clear that cellular mechanisms underlying the effect of drugs having an action on the CNS are better understood. An effort in terms of basic research remains necessary in order to further study the impact of these drugs on the mechanisms of neuronal circuitry network reconfiguration and eventually neuronal growth in the injured brain;
- furthermore, drugs can yield different effects according to dosage and administration mode. For example, experimental animal models revealed that increasing doses of amphetamines were correlated to an increase of the drug action quickly followed by a decrease of the same effect on recovery;
- the timeline also appears to be critical. A limited therapeutic window seems probable;
- finally, drug effects largely depend on the experimental protocol itself. For example, a drug protocol associated with a rehabilitation program is the key for optimal results.

### *1.3. Monoaminergic drugs and motor recovery after ischemic stroke*

Several monoaminergic drugs have been tested in clinical trials on stroke patients. These only concerned small cohorts of tested patients. Amphetamines were the most studied molecules. Overall, 287 patients were studied in less than 10 clinical trials. Only the first two studies yielded positive results. First, Walker-Batson et al., in a brand-name drug trial, administered 10 mg of D-amphetamine every 4 days before physiotherapy sessions. Motor recovery progresses were evaluated with the Fugl-Meyer scale. The studies that followed did not validate the superiority of amphetamines versus placebo. A recent review (Cochrane database) showed that it was not possible in light of the studies published to come to a definite conclusion on the positive or negative effect of the drug on functional recovery. This field of research remains wide open. Methylphenidate increases dopaminergic transmission via several actions. A randomized, double-blind, prospective study vs. placebo on 21 ischemic stroke patients suggested an efficacy of the drug on motor functions after 3 weeks of treatment. A neuroimaging clinical study by Tardy et al. validated these data [8–12].

Data from L-DOPA clinical trials are contradictory for studies in unique and chronic doses. A first randomized, double-blind study vs. placebo in ischemic stroke patients ( $n = 53$ ), showed that a treatment with 100 mg per day for three

weeks was associated with a decrease in motor impairments and the result lingered for three weeks after the end of the treatment. However, other studies did not corroborate these results [13–17].

The action mechanisms of piracetam are poorly understood, but it is most likely that its cellular action is associated with increased glucose consumption. A Cochrane review concluded that “Piracetam could be effective in recovering from aphasia after ischemic stroke”. However, data are scarce on this topic.

Other drugs such as reboxetine, a norepinephrine reuptake inhibitor (NRI), moclobemide, a monoamine oxidase inhibitor (MAOI) and donepezil, a cholinesterase inhibitor were tested on small cohorts. It is impossible to draw any conclusion on their effectiveness [2,3].

To date, very rare data have validated or discredited the use of central monoaminergic drugs to increase functional recovery capacity in stroke patients. Several reasons can be brought up to underline the difficulties encountered by investigating clinicians in the design and undertaking of adequate clinical trials: small number of patients, patients recruiting (20–40 screened for one patient included), heterogeneity of ischemic strokes (site of the infarct, size of the lesion, multiple impairment symptoms), standardization of rehabilitation programs, drug dosage, treatment duration, prescription modalities. Furthermore, the interpretation is made difficult by results that are often contradictory and by the onset of adverse events (noradrenergic drugs).

#### 1.4. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and stroke

##### 1.4.1. SSRIs, depression and stroke

According to the various studies, between 30 and 50% of stroke patients will also be affected by depression in the year following the ischemic stroke. The onset of depression negatively impacts the vital and functional prognosis and even more so when depression sets in soon after the stroke. It impacts mainly the quality of life of patients and their family. It was in this context that SSRIs were first used as antidepressants. Their effectiveness in post-stroke depression has been validated.

*1.4.1.1. SSRIs as drug therapy for post-stroke depression.* A recent Cochrane review analyzed 16 clinical trials that included 1655 patients and 13 antidepressant drugs. It validated the positive impact of antidepressants in post-stroke depression both in terms of complete remission and improvement of depression scores while underlining the lack of adverse events. Among these studies, two of them concerned fluoxetine and showed the effectiveness of the drug in this affection (Fruehwald et al. and Wiart et al.) [18–22].

*1.4.1.2. Prevention of post-stroke depression with SSRIs still needs to be formally validated.* Another Cochrane review of 15 different therapeutic trials, 1515 patients and different antidepressant drugs did not validate unquestionably the preventive effects of SSRIs. However, there are some arguments for the preventive action of citalopram [23–25].

##### 1.4.2. SSRIs and motor recovery post-stroke outside of any depressive syndrome

*1.4.2.1. Clinical trials on brand-name drugs [26–31].* The clinical trials published on SSRIs concerning non-depressed ischemic stroke patients are very rare (Table 1). They concern a very few number of patients, yet all suggest a positive action of the medicine on motor recovery post-stroke. In a brand-name study, Dam et al. tested fluoxetine and maprotiline vs. placebo for three months in patients recruited between 1 and 6 months post-stroke. Patients in the fluoxetine group ( $n = 16$ ) showed a better recovery than patients in the maprotiline or placebo group. Acler et al. validated these data in a trial on 10 patients vs. placebo. Finally, Zittel et al. showed that a unique dose of citalopram (40 mg) in a series of 8 patients increased hand dexterity in chronic hemiplegic patients.

*1.4.2.2. Proof of concept [27].* In a controlled, double-blind study vs. placebo conducted by our team, Pariente et al. reported a dual clinical and functional (MRI) evaluation of 8 patients recovering from an ischemic stroke. Administering a single dose of 20 mg of fluoxetine was associated with improved motor performances of the impaired hand as well as an overactivation of the motor cortex as evidenced by MRI data (Fig. 1). Another study in healthy subjects underlined via rTMS that this overactivation corresponded to cortical hyperexcitability induced by the drug’s single dose. However, the chronic administration over a 3-week period was associated with cortical hypoexcitability. SSRIs increase the facilitating activity on interneurons in the primary motor cortex. These studies demonstrate that a unique dose of fluoxetine improves temporarily motor functions of hemiplegic patients in the early stroke phase and acts directly by over-activating the motor cortex, which became hyperexcitable under the action of the drug [30].

##### 1.4.3. The FLAME study [32]

The objective of the Flame study was to test the effectiveness of fluoxetine in motor recovery of ischemic stroke patients. In spite of the positive results of all the limited clinical studies, clinical efficacy was never validated. The working hypothesis was that fluoxetine prescribed early on after a stroke could increase motor recovery in patients with moderate to severe motor impairments.

In this controlled, double-blind study vs. placebo, 118 patients aged 18 to 85 years old who had an ischemic stroke were included, they came from 9 different neurovascular centers in France. They had moderate to severe motor impairments corresponding to a Fugl-Meyer score  $< 55$ . Depressed patients were excluded from the study. The treatment (20 mg/day of fluoxetine or placebo) was administered during three months, starting 5 to 10 days after the ischemic stroke. All patients had rehabilitation sessions. The main evaluation criterion was the variation of the Fugl-Meyer score between D0 and D90.

The analysis concerned 113 patients for whom we had complete results (full dataset analysis), 57 in the fluoxetine group and 56 in the placebo group. Two deaths and three study terminations were accounted for between D0 and D90 (Fig. 2).

Table 1  
Prospective, randomized, double-blind vs. placebo clinical trials testing the effect of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in motor recovery post-stroke.

	Drug(s)	Dose, regimen, and treatment duration	Number of patients	Trial design	Time of inclusion after stroke	Clinical outcome criteria	Other outcome criteria	Patients in rehabilitation programme	Main results
Dam et al. [26]	Fluoxetine and maprotiline	Fluoxetine 20 mg once per day for 90 days	48	Parallel groups (three groups)	1–6 months	Graded neurological scale (HSS)	None	Yes	10.7% improvement in HSS score
Pariante et al. [27]	Fluoxetine	20 mg (single dose)	8	Crossover	15–30 days	Finger tapping and dynamometer	Functional MRI; hyperactivation of motor cortices	Yes	20–30% finger tapping and dynamometer improvement
Zittel et al. [28]	Citalopram	40 mg (single dose)	8	Crossover	More than 6 months	Motor dexterity with nine-hole-peg test	None	Yes	11.4% improvement in nine-hole-peg
Acler et al. [29]	Citalopram	10 mg once per day for 30days	20	Parallel groups (two groups)	Not reported	NIHSS score	TMS: modulation of cortical excitability	Yes	38.8% improvement of NIHSS score

Results of all trials showed positive effects on motor performance. Results of a randomised placebo-controlled trial by Gerdelat-Mas et al. [30] in healthy individuals also confirmed the modulation of cortical excitability induced by transcranial magnetic stimulation (TMS) with a single and chronic doses of paroxetine. HSS: Hemispheric Stroke Scale; NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale.

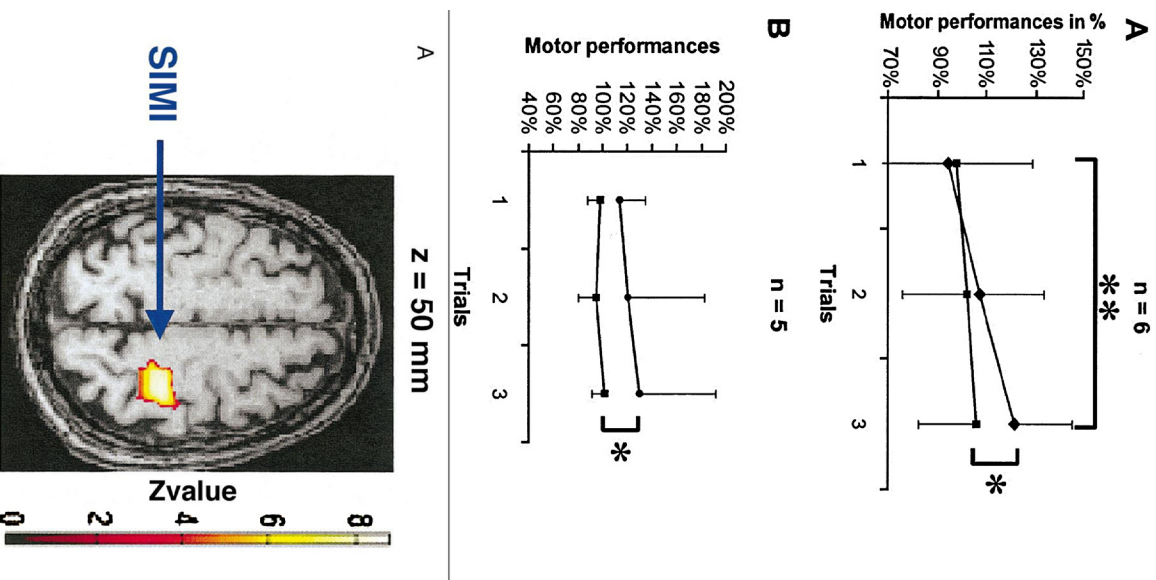


Fig. 1. Improvement of motor performance and hyperactivation of the primary motor cortex after administration of a unique dose of 20 mg of fluoxetine in 8 ischemic stroke patients [27].

The Fugl-Meyer score improvement at D90 (Fig. 3) was significantly higher in patients belonging to the fluoxetine group (adjusted mean 34.0 points [95% CI 29.7–38.4]) than in patients under placebo (24.3 points [19.9–28.7];  $P = 0.003$ ). The medicine was well tolerated and the adverse events limited. Furthermore, the number of independent patients (Rankin score between 0 and 2) was higher in the fluoxetine group (Fig. 4). Finally, depressive syndromes were significantly lower during the treatment in the fluoxetine group.

The action mechanism of fluoxetine is not univocal. The drug has a possible mood stabilizing effect, even if patients were not depressed. However, we do not believe that this action explains everything. As mentioned above, it has been validated that a single dose of fluoxetine could help improve motor functions via drug-induced cortical hyperexcitability, which

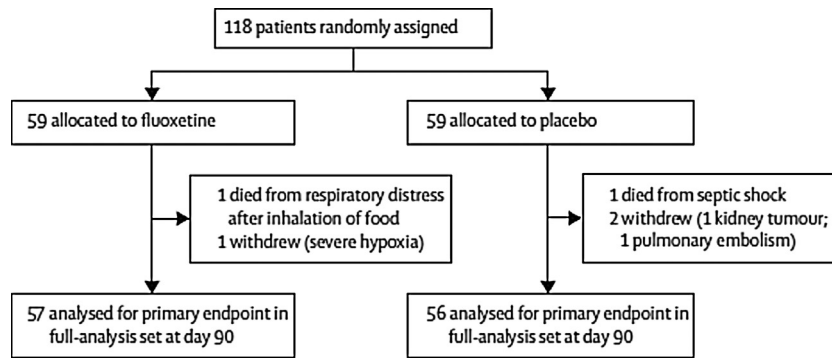


Fig. 2. Characteristics of the FLAME study [32].

has nothing in common with the antidepressant effect. However there might be a potential effect on motivation and attention, additional studies are needed to evaluate this further.

In spite of its positive results, the FLAME study has limits: small number of patients, population made of patients selected for their motor impairments without foreshadowing other functional impairments, and recruited in a non-consecutive manner. Furthermore, the treatment was stopped after three months and we do not have any data on a potential long-term effect. Regardless, the effect observed in the FLAME study is important and the results show an overall consistency. Some studies do suggest a sustainable effect [31].

The early prescription of fluoxetine during 3 months after an ischemic stroke leads to a reduction in motor impairments. The ability of certain monoaminergic drugs to modulate the spontaneous phenomenon of brain plasticity constitutes a new and promising pathway in the care management of stroke patients.

Finally, we must be aware that no drug will be validated for clinical use by federal drug agencies until complementary phase 3 studies are conducted on a large number of patients, representative of the general population of stroke patients. These future studies will also need to evaluate the sustainability

of the effect over time. Some studies are in the early phases or ongoing (AFFINITY, FOCUS) and test fluoxetine in functional recovery on large populations of consecutive patients. The European LIFE clinical trial evaluates the efficacy at 3 months of levominalcipran a serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI). The years to come will bring crucial results for the clinical validation of these drugs.

*Disclosure of interest*

The authors declare that they have no conflicts of interest concerning this article.

**2. Version française**

*2.1. Introduction*

Longtemps mystérieuse aux yeux des cliniciens et des chercheurs, la récupération fonctionnelle a pu lever une partie de son voile au cours des dernières décennies. Il est maintenant parfaitement établi que dans les suites d’une lésion unique aiguë et focale, le cerveau humain voit se développer une réorganisation interne considérable destinée à compenser le déficit observé. Ce sont les gros outils de neuro-imagerie

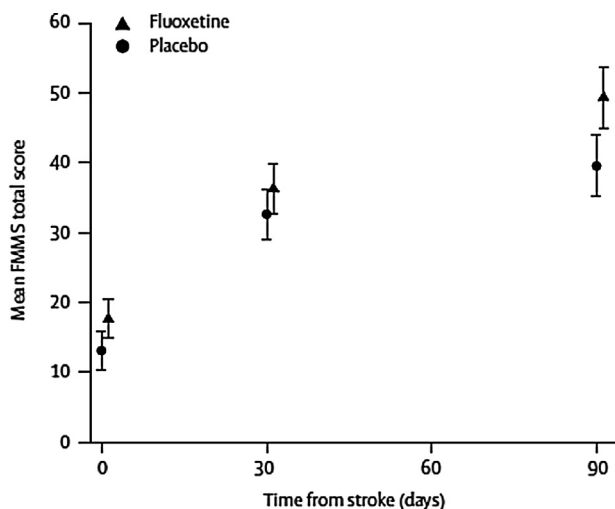


Fig. 3. FLAME Trial: variation in time of the Fugl-Meyer score [32].

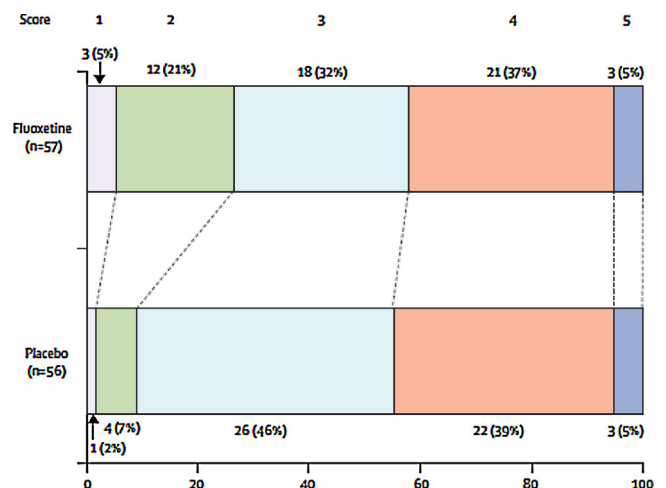


Fig. 4. FLAME Trial: distribution of the Rankin scale at the third month [32].

(PETScan, IRM) qui nous ont permis de décrire cette réorganisation spontanée, base rationnelle du phénomène clinique de récupération fonctionnelle. La modulation de cette plasticité cérébrale par des facteurs externes tels que des médicaments est maintenant largement d'actualité avec pour objectif d'améliorer la récupération et de réduire le handicap final. Les études précliniques utilisant des modèles animaux ont clairement montré une action des médicaments monoaminergiques sur le système nerveux central et la récupération post-lésionnelle. C'est le cas particulièrement pour les médicaments noradrénergiques mais aussi pour les médicaments dopaminergiques et sérotoninergiques. C'est à partir de cette approche, que les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ont été sollicités et testés jusqu'à la preuve de leur action dans la récupération de la motricité par l'essai FLAME.

### 2.2. Arguments expérimentaux précliniques pour une action directe des médicaments monoaminergiques sur la récupération fonctionnelle du cerveau lésé

Les études expérimentales sur modèle animal montrent clairement que la vitesse et l'amplitude de la récupération fonctionnelle après lésion cérébrale peut être modulée par des médicaments affectant la concentration intracérébrale de certains neurotransmetteurs. Plusieurs protocoles expérimentaux par exemple ont souligné que la récupération de la motricité après lésion cérébrale pouvait être affectée par la noradrénaline. L'administration intra-ventriculaire de noradrénaline chez le rat accélère la récupération de la marche après lésion unilatérale du cortex sensorimoteur. À l'opposé, l'administration de DSP-4 [*N*-(chloroethyl)-*N*-ethyl-*z*-bromobenzylamine], une neurotoxine qui conduit à une déplétion en noradrénaline du système nerveux central entraîne un effet inverse en ralentissant le phénomène de récupération. De plus, la destruction uni- ou bilatérale du locus ceruleus, source première des projections noradrénergiques vers le cortex cérébral et le cervelet réduit également la récupération fonctionnelle après lésion unilatérale du cortex moteur. Les médicaments dopaminergiques ont aussi montré un effet sensible par exemple en modifiant le devenir d'une négligence induite par une lésion préfrontale. L'apomorphine, agoniste dopaminergique, réduit la sévérité du déficit alors que le stiropéridol antagoniste des récepteurs dopaminergiques induit une réapparition du déficit après récupération spontanée. L'administration de neuroleptiques tel que d'halopéridol conduit à un arrêt de la récupération induite par des composés amphétaminiques et l'halopéridol tout comme d'autres butyriphénones (fluanisone, dropéridol) entraîne une réaggravation transitoire du déficit chez les animaux après récupération [1–5].

Le rôle des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine était initialement plus discuté car les études expérimentales sur des modèles animaux ont donné des résultats parfois contradictoires. Certains travaux ont mis en évidence un effet faible ou l'absence d'effet. Toutefois des études plus récentes ont souligné que la fluoxétine était active sur des modèles de lésion chez le rat. La fluoxétine administrée après la lésion entraîne

une réduction de la taille de l'infarctus à travers un fort effet neuro-protecteur issu probablement d'une action anti inflammatoire. Parallèlement, la fluoxétine améliore les déficits cognitifs chez le rat et accroît la neurogenèse [6,7].

À la lumière des résultats expérimentaux établis chez l'animal, plusieurs remarques peuvent être formulées dans l'objectif d'essais cliniques au plus proche de la réalité biologique et fonctionnelle :

- en premier lieu, ces travaux apportent des arguments convaincants qui témoignent de l'interaction large entre les médicaments monoaminergiques et le phénomène de récupération fonctionnelle chez l'animal. La noradrénaline, ses agonistes et antagonistes ont sans doute été les médicaments le plus étudiés mais d'autres médicaments tels que les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine avec moins d'effets secondaires démontrent aussi des potentialités ;
- ensuite, il est clair que les mécanismes cellulaires qui sous-tendent l'effet des médicaments actifs sur le système nerveux central commencent à être mieux appréhendés. Un effort en matière de recherche fondamentale reste nécessaire pour approfondir l'impact des médicaments sur les mécanismes de reconfiguration des circuits neuronaux et éventuellement de croissance neuronale au sein d'un cerveau lésé ;
- de plus, les médicaments peuvent avoir des effets différents en fonction de la posologie et du mode d'administration. Par exemple, les modèles expérimentaux animaux ont montré que les doses croissantes d'amphétamines s'accompagnaient d'une augmentation puis d'une diminution de l'effet sur la récupération ;
- le décours temporel apparaît également critique. Une fenêtre thérapeutique limitée est probable ;
- enfin, les effets des médicaments sont largement dépendants du protocole expérimental lui-même. Par exemple la concomitance d'un programme de rééducation constitue un élément clé pour un effet optimum.

### 2.3. Médicaments monoaminergiques et récupération de la motricité après accident vasculaire cérébral

Plusieurs médicaments monoaminergiques ont fait l'objet d'essais cliniques chez des patients porteurs d'accident vasculaire cérébral. Il s'agit d'essais cliniques de taille limitée en nombre de patients testés. Les amphétamines ont été les molécules les plus étudiées. On peut dénombrer 287 patients en tout au sein d'une petite dizaine d'essais. Seules les deux premières études furent positives. Ce fut le cas de Walker-Batson et al. qui dans un essai princeps ont administré 10 mg de D-amphétamine tous les 4 jours avant les séances de physiothérapie. L'évolution de la motricité était suivie avec l'échelle de Fugl-Meyer. Les travaux suivants n'ont pas permis de confirmer la supériorité des amphétamines par rapport au placebo. Une revue récente (Cochrane) montre qu'il n'est pas possible au regard des travaux publiés de conclure de façon définitive sur l'effet positif ou négatif du médicament sur la récupération fonctionnelle. Le champ reste ouvert. Le methylphenidate entraîne une augmentation de la transmission

dopaminergique à travers plusieurs actions. Une étude prospective randomisée contre placebo et en double insu sur 21 patients porteurs d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques suggère une efficacité du médicament sur la motricité après 3 semaines de traitement. Une étude clinique et en neuro-imagerie par Tardy et al. confirme ces données [8–12].

Les données issues d'essais cliniques avec la L-DOPA sont contradictoires à la fois lors d'essai en mono-dose et en dose chronique. Une première étude randomisée en double insu contre placebo chez des patients ( $n = 53$ ) porteurs d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques, a montré qu'un traitement de 100 mg par jour pendant trois semaines s'accompagnait d'une réduction du déficit moteur, résultat persistant trois semaines après l'arrêt du traitement. Toutefois d'autres études n'ont pas confirmé ces résultats [13–17].

Le mécanisme d'action du piracetam est mal connu mais il est probable que son action cellulaire s'accompagne d'une augmentation de la consommation de glucose. Une revue Cochrane conclut que « le traitement par piracetam pourrait être efficace dans la récupération de l'aphasie après accident vasculaire cérébral ». Les données sont malgré tout peu nombreuses.

D'autres médicaments tels que la reboxétine, un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline, le moclobémide, inhibiteur de la monoamine-oxydase A, le donepezil, inhibiteur de la cholinestérase ont été testés dans de petites séries. Il est impossible de tirer une quelconque conclusion sur leur efficacité [2,3].

Jusqu'à maintenant peu de preuves définitives sont venues étayer ou bien réfuter l'utilisation de médicaments monoaminergiques centraux susceptible d'accroître les capacités de récupération fonctionnelle. Plusieurs raisons peuvent être évoquées pour expliquer les difficultés des investigateurs cliniciens dans la conception et la réalisation d'essais cliniques adéquats : petit nombre de patients, recrutement des patients (20–40 repérés pour un inclus), hétérogénéité des accidents vasculaires cérébraux (sites de la lésion, taille de la lésion, symptômes déficitaires multiples), standardisation des programmes de rééducation, posologie du médicament, durée du traitement, modalités de prescription... De plus, l'interprétation est rendue difficile par des résultats souvent contradictoires et par la survenue d'effets indésirables (médicaments noradrénergiques).

## 2.4. Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et AVC

### 2.4.1. Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, dépression et AVC

Selon les études, entre trente à cinquante pour cent des patients victimes d'un accident vasculaire cérébral seront aussi victimes d'une dépression nerveuse dans l'année qui suit l'accident. La survenue d'une dépression aggrave le pronostic vital et fonctionnel et ce d'autant qu'elle survient précocement après l'accident. Elle influe notablement sur la qualité de vie du patient et aussi de son entourage. C'est dans ce contexte que les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ont été d'abord

utilisés comme antidépresseurs. Leur efficacité dans la dépression post-AVC a été démontrée.

*2.4.1.1. Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine comme traitement de la dépression post-AVC.* Une revue Cochrane récente a repris 16 essais cliniques incluant 1655 patients et 13 médicaments antidépresseurs. Elle conclut à un bénéfice des antidépresseurs dans le traitement de la dépression post-AVC à la fois en termes de rémission complète et en termes d'amélioration des scores de dépression en soulignant l'existence d'effets indésirables. Parmi ces travaux deux d'entre eux concernent la fluoxétine et montrent un bénéfice (Fruehwald et al. et Wiart et al.) [18–22].

*2.4.1.2. La prévention de la dépression post-AVC par les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine reste à démontrer formellement.* Une autre revue Cochrane récente rassemblant une quinzaine d'essais thérapeutiques et 1515 patients et différents antidépresseurs ne montre pas d'effet préventif indiscutable. Toutefois des arguments existent pour un effet préventif du citalopram [23–25].

### 2.4.2. Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et récupération motrice post-AVC en dehors de tout syndrome dépressif

*2.4.2.1. Essais cliniques princeps [26–31].* Les essais cliniques publiés avec des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine concernant des patients présentant un accident vasculaire cérébral ischémique et non déprimés sont peu nombreux (Tableau 1). Ils concernent tous un petit nombre de patients mais tous suggèrent un effet positif du médicament sur la récupération motrice post-AVC. Dans un travail princeps Dam et al. ont testé fluoxétine et maprotiline contre placebo pendant trois mois chez des patients inclus entre 1 et 6 mois après l'AVC. Les patients du groupe fluoxétine ( $n = 16$ ) ont eu une récupération meilleure que ceux du groupe maprotiline ou du groupe placebo. Acler et al. ont confirmé ces données dans un essai sur 10 patients contre placebo. Enfin Zittel et al. ont montré qu'une mono-dose de citalopram (40 mg) dans une série de huit patients accroissait la dextérité de la main de patients hémiplégiques chroniques.

*2.4.2.2. La preuve de concept [27].* Dans un essai contrôlé en double insu contre placebo de notre groupe, Pariente et al. ont montré en combinant une évaluation clinique et fonctionnelle en IRM chez 8 patients en cours de récupération après un AVC ischémique, que l'administration d'une mono-dose de 20 mg de fluoxétine s'accompagnait de l'amélioration de la performance motrice de la main déficitaire et d'une sur activation des cortex moteurs en IRM (Fig. 1). Une étude suivante chez des sujets sains a montré en utilisant la rTMS que cette sur activation correspondait à une hyperexcitabilité corticale induite par la mono-dose de médicament. L'administration chronique sur trois semaines s'accompagnait en revanche d'une hypoexcitabilité corticale. Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine accroissent l'activité facilitatrice des inter-neurons dans le cortex moteur primaire. Ces études démontrent qu'une

Tableau 1

Essais cliniques prospectifs randomisés en double insu contre placebo testant l'effet d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine dans la récupération motrice après AVC.

	Drug(s)	Dose, regimen, and treatment duration	Number of patients	Trial design	Time of inclusion after stroke	Clinical outcome criteria	Other outcome criteria	Patients in rehabilitation programme	Main results
Dam et al. [26]	Fluoxetine and maprotiline	Fluoxetine 20 mg once per day for 90 days	48	Parallel groups (three groups)	1–6 months	Graded neurological scale (HSS)	None	Yes	10.7% improvement in HSS score
Pariante et al. [27]	Fluoxetine	20 mg (single dose)	8	Crossover	15–30 days	Finger tapping and dynamometer	Functional MRI; hyperactivation of motor cortices	Yes	20–30% finger tapping and dynamometer improvement
Zittel et al. [28]	Citalopram	40 mg (single dose)	8	Crossover	More than 6 months	Motor dexterity with nine-hole-peg test	None	Yes	11.4% improvement in nine-hole-peg
Acler et al. [29]	Citalopram	10 mg once per day for 30days	20	Parallel groups (two groups)	Not reported	NIHSS score	TMS: modulation of cortical excitability	Yes	38.8% improvement of NIHSS score

Results of all trials showed positive effects on motor performance. Results of a randomised placebo-controlled trial by Gerdelat-Mas et al. [30] in healthy individuals also confirmed the modulation of cortical excitability induced by transcranial magnetic stimulation (TMS) with a single and chronic doses of paroxetine. HSS: Hemispheric Stroke Scale; NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale.

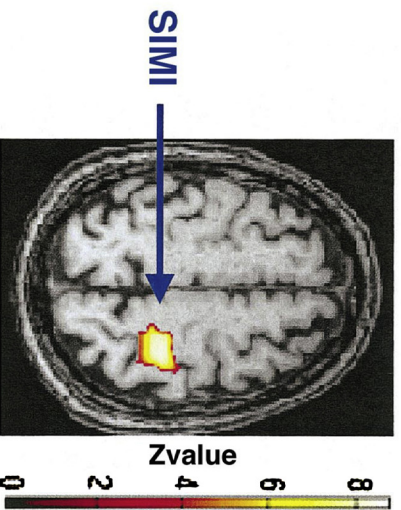
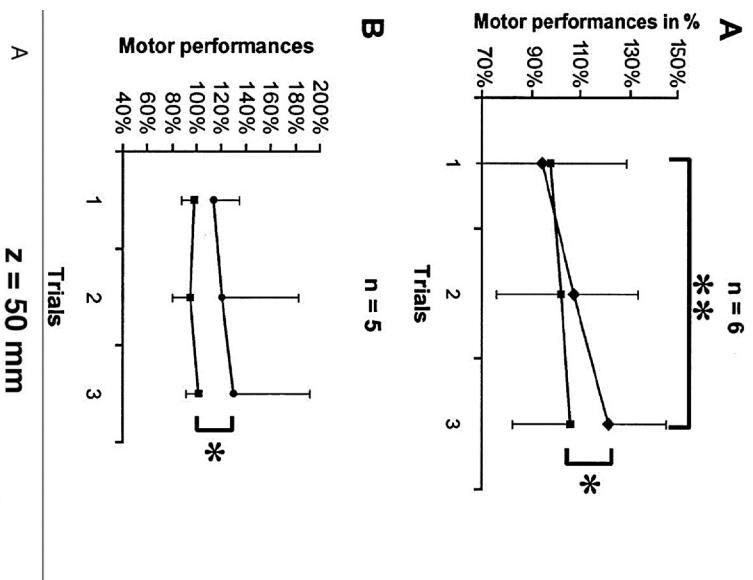


Fig. 1. Amélioration de la performance motrice et hyperactivation du cortex moteur primaire après une mono-dose de 20 mg de fluoxétine chez 8 patients présentant un accident vasculaire cérébral ischémique [27].

mono-dose de fluoxétine améliore transitoirement la motricité de patients porteurs d'une hémiplégié en phase précoce et agit directement en sur activant des cortex moteurs devenus hyperexcitables sous l'effet du médicament [30].

#### 2.4.3. L'étude FLAME [32]

Le but de l'essai Flame était de tester l'efficacité de la fluoxétine dans la récupération de la motricité de patients ayant présenté un accident vasculaire cérébral ischémique. Malgré la positivité de l'ensemble des essais cliniques limités, l'efficacité clinique n'avait jamais été démontrée. L'hypothèse de base était que la fluoxétine prescrite précocement après l'AVC, était susceptible d'accroître la récupération de la motricité chez des patients porteurs de déficits moteurs modérés à sévères.



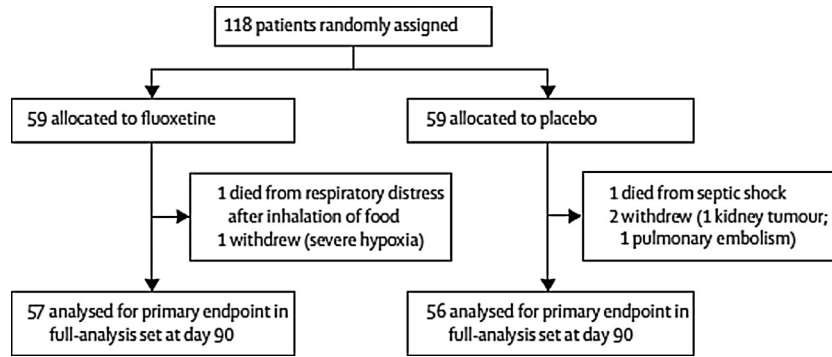


Fig. 2. Caractéristiques de l’essai FLAME [32].

Dans cette étude contrôlée en double insu contre placebo 118 patients âgés de 18 à 85 ans ayant présenté un accident vasculaire cérébral ischémique, issus de 9 unités neuro-vasculaires en France ont été inclus. Leur déficit moteur était de modéré à sévère correspondant à un score de Fugl-Meyer inférieur à 55. Les patients déprimés étaient exclus. Le traitement (20 mg/j de fluoxétine ou placebo) était donné pendant trois mois en débutant entre 5 et 10 jours après l’accident vasculaire cérébral. L’ensemble des patients a bénéficié de rééducation. Le critère de jugement principal était la variation du score de Fugl-Meyer entre j0 et j90.

L’analyse a porté sur 113 patients dont les résultats étaient disponibles (*full data set analysis*), 57 dans le groupe fluoxétine et 56 dans le groupe placebo. Deux décès et trois retraits de l’étude ont été comptabilisés entre j0 et j90 (Fig. 2).

L’amélioration du score de Fugl-Meyer à j90 (Fig. 3) était significativement supérieure chez les patients sous fluoxétine groupe (*adjusted mean* 34,0 points [IC 95 % 29,7–38,4]) que chez les patients sous placebo (24,3 points [19,9–28,7] ;  $p = 0,003$ ). Le médicament a été bien toléré et le nombre d’effet indésirable limité. De plus le nombre de patients indépendants (score de Rankin compris entre 0 et 2) était plus élevé dans le

groupe fluoxétine (Fig. 4). Enfin, le nombre de dépressions survenues pendant la durée du traitement était significativement plus faible dans le groupe fluoxétine.

Le mécanisme d’action de la fluoxétine n’apparaît pas univoque. Un effet du médicament sur l’humeur est probable même si les patients n’étaient pas déprimés. Toutefois nous ne pensons pas que celui ci résume tout. Comme évoqué plus haut, il a été montré qu’une mono-dose de fluoxétine pouvait entraîner une amélioration de la motricité à travers une hyperexcitabilité corticale secondaire au médicament qui n’a rien de commun avec un effet antidépresseur. Toutefois, un effet sur la motivation, sur l’attention sont possibles et demandent des travaux complémentaires.

Malgré sa positivité l’étude FLAME garde des limites. Le nombre de patients est limité, la population est constituée de patients non consécutifs sélectionnés pour leur déficit moteur sans présager d’autres déficits fonctionnels. De plus, le traitement a été arrêté au troisième mois et nous n’avons pas d’information sur le devenir de l’effet à long terme. Malgré tout, l’effet observé dans FLAME est un effet important et les résultats montrent une cohérence globale. Certaines études toutefois suggèrent une pérennité de l’effet [31].

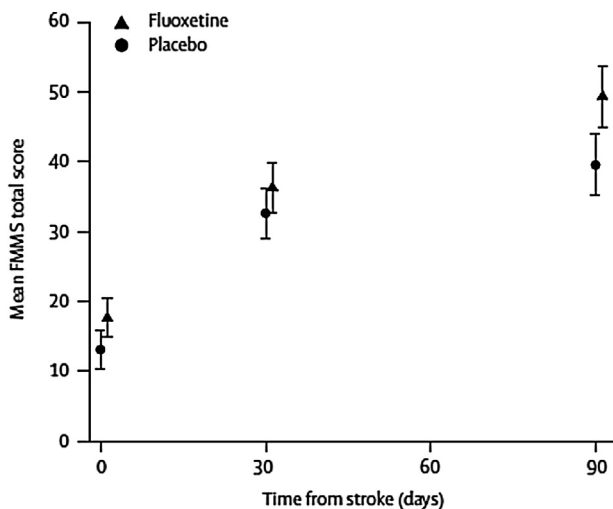


Fig. 3. Essai FLAME Trial : variation dans le temps du score de Fugl-Meyer [32].

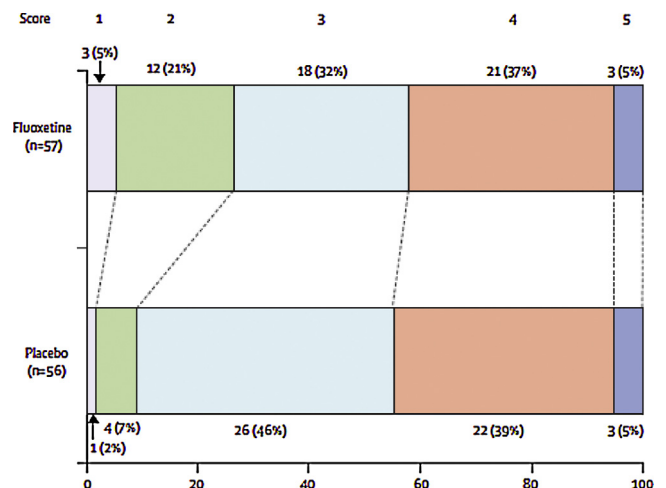


Fig. 4. Essai FLAME Trial : distribution de l’échelle de Rankin à trois mois [32].

La prescription précoce de fluoxétine pendant trois mois après un accident vasculaire cérébral ischémique conduit à une réduction du déficit moteur. La capacité de certains médicaments mono aminergiques à moduler le phénomène spontané de plasticité cérébrale constitue une voie nouvelle et prometteuse dans la prise en charge de ces patients.

Enfin, il faut être conscient qu'aucune agence ne pourra enregistrer et valider une indication sans la réalisation d'essais complémentaires de phase III impliquant un plus grand nombre de patients représentatifs de la population générale des patients présentant un AVC. Ces essais avenir auront également à évaluer la permanence de l'effet dans le temps. Certains sont en phase de début ou en cours (AFFINITY, FOCUS) testant la fluoxétine dans la récupération fonctionnelle de larges populations de patients consécutifs. L'essai européen LIFE teste l'efficacité à 3 mois du levominalcipran inhibiteur mixte de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Les années qui viennent amèneront des résultats cruciaux pour la validation clinique de ces médicaments.

#### *Déclaration d'intérêts*

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

#### **References**

##### *Études précliniques*

- [1] Schallert T, Jones TA, Weaver MS, Shapiro LE, Crippens D, Fulton R. Pharmacologic and anatomic considerations in recovery of function. *Phys Med Rehabil* 1992;6:375–93.
- [2] Liepert J. Pharmacotherapy in restorative neurology. *Curr Opin Neurol* 2008;21:639–43.
- [3] Loubinoux I, Chollet F. Neuropharmacology in stroke recovery. In: Cramer SC, Nudo RJ, editors. *Brain repair after stroke*. Cambridge: Cambridge University Press; 2010. p. 183–93.
- [4] Windle V, Corbett D. Fluoxetine and recovery of motor function after focal ischemia in rats. *Brain Res* 2005;1044:25–32 [Epub 2005 Apr 7].
- [5] Goldstein LB. Influence of common drugs and related factors on stroke outcome. *Curr Opin Neurol* 1997;10:52–7.
- [6] Lim CM, Kim SW, Park JY, Kim C, Yoon SH, Lee JK. Fluoxetine affords robust neuroprotection in the postischemic brain via its anti-inflammatory effect. *Neurosci Res* 2009;87:1037–45.
- [7] Li WL, Cai HH, Wang B, et al. Chronic fluoxetine treatment improves ischemia-induced spatial cognitive deficits through increasing hippocampal neurogenesis after stroke. *J Neurosci Res* 2009;87:112–22.

##### *Médicaments monoaminergiques et récupération motrice après AVC ischémique*

- [8] Martinsson L, Hardemark H, Eksborg S. Amphetamines for improving recovery after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;24:CD002090 [A comprehensive review on published and unpublished studies].
- [9] Grade C, Redford B, Chrostowski J, et al. Methylphenidate in early poststroke recovery: a double-blind, placebo-controlled study. *Arch Phys Med Rehabil* 1998;79:1047–50.
- [10] Tardy J, Pariente J, Leger A, et al. Methylphenidate modulates cerebral post-stroke reorganization. *Neuroimage* 2006;33:913–22.

- [11] Platz T, Kim IH, Engel U, et al. Amphetamine fails to facilitate motor performance and to enhance motor recovery among stroke patients with mild arm paresis: interim analysis and termination of a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Restor Neurol Neurosci* 2005;23:271–80.
- [12] Gladstone DJ, Danells CJ, Armesto A, et al. Physiotherapy coupled with dextroamphetamine for rehabilitation after hemiparetic stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Stroke* 2006;37:179–85.
- [13] Scheidtmann K, Fries W, Muller F, et al. Effect of levodopa in combination with physiotherapy on functional motor recovery after stroke: a prospective, randomized, double-blind study. *Lancet* 2001;358:787–90.
- [14] Sonde L, Lökk J. Effects of amphetamine and/or L-DOPA and physiotherapy after stroke: a blinded randomized study. *Acta Neurol Scand* 2007;115:55–9.
- [15] Floel A, Hummel F, Breitenstein C, et al. Dopaminergic effects on encoding of a motor memory in chronic stroke. *Neurology* 2005;65:472–4.
- [16] Restemeyer C, Weiller C, Liepert J. No effect of a levodopa single dose on motor performance and motor excitability in chronic stroke. A double-blind placebo-controlled crossover pilot study. *Restor Neurol Neurosci* 2007;25:143–50.
- [17] Rosser N, Heuschmann P, Wersching H, et al. Levodopa improves procedural motor learning in chronic stroke patients. *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89:1633–41.

##### *Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et accidents vasculaires cérébraux ischémiques : traitement de la dépression post-AVC*

- [18] Astrom M, Adolfsson R, Asplund K. Major depression in stroke patients: a 3-year longitudinal study. *Stroke* 1993;24:976–82.
- [19] Berg A, Psych L, Palomaki H, et al. Poststroke depression – an 18-month follow-up. *Stroke* 2003;34:138–43.
- [20] Wiart L, Petit H, Joseph PA, Mazaux JM, Barat M. Fluoxetine in early post-stroke depression: a double-blind placebo-controlled study. *Stroke* 2000;31:1829–32.
- [21] Fruehwald S, Gatterbauer E, Rehak P, Baumhackl U. Early fluoxetine treatment of post-stroke depression – a three-month double-blind placebo-controlled study with open-label long-term follow-up. *J Neurol* 2003;250:347–51.
- [22] Hackett ML, Anderson CS, House A, Xia J. Interventions for treating depression after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;4:CD003437. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003437.pub3>.

##### *Prévention de la dépression post-AVC*

- [23] Chen Y, Patel NC, Guo JJ, Zhan S. Antidepressant prophylaxis for poststroke depression: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol* 2007;22:159–66.
- [24] Robinson RG, Jorge RE, Moser DJ, et al. Escitalopram and problem-solving therapy for prevention of poststroke depression: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:2391–400.
- [25] Hackett ML, Anderson CS, House A, Halteh C. Interventions for preventing depression after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;3:CD003689. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003689.pub3>.

##### *Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et récupération motrice après AVC ischémique*

- [26] Dam M, Tonin P, De Boni A, et al. Effects of fluoxetine and maprotiline on functional recovery in post-stroke hemiplegic patients undergoing rehabilitation therapy. *Stroke* 1996;27:1211–4.

- [27] Pariante J, Loubinoux I, Carel C, et al. Fluoxetine modulates motor performance and cerebral activation of patients recovering from stroke. *Ann Neurol* 2001;50:718–29.
- [28] Zittel S, Weiller C, Liepert J. Citalopram improves dexterity in chronic stroke patients. *Neurorehabil Neural Repair* 2008;22:311–4.
- [29] Acler M, Robol E, Fiaschi A, Manganotti P. A double-blind placebo RCT to investigate the effects of serotonergic modulation on brain excitability and motor recovery in stroke patients. *J Neurol* 2009;256:1152–8.
- [30] Gerdelat-Mas A, Loubinoux I, Tombari D, Rascol O, Chollet F, Simonetta-Moreau M. Chronic administration of selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) paroxetine modulates human motor cortex excitability in healthy subjects. *Neuroimage* 2005;27:314–22.
- [31] Mikami K, Jorge RE, Adams Jr HP, Davis PH, Leira EC, Jang M, et al. Effect of antidepressants on the course of disability following stroke. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011;19:1007–15.
- [32] Chollet F, Tardy J, Albucher JF, Thalamas C, Berard E, Lamy C, et al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2011;10:123–30 [Epub 2011 Jan 7].