



Le Prozac[®] et consorts au secours des attaques cérébrales *Les antidépresseurs sérotoninergiques réactivent les circuits neuronaux moteurs après un accident vasculaire cérébral*

L'équipe du neurologue François Chollet (unité Inserm 455, Toulouse) vient de montrer qu'une dose unique de l'antidépresseur fluoxétine – plus connu sous le nom de Prozac[®] – améliore l'exécution motrice chez des patients devenus hémiparétiques deux semaines auparavant. L'examen de leur activité cérébrale par IRM¹ révèle en effet qu'après l'injection de ce type de molécule, des circuits neuronaux normalement inactifs prennent le relais des aires endommagées. Simultanément, les performances manuelles sont améliorées. Cet effet bénéfique repose, semble-t-il, non sur l'action antidépressive, mais sur une action directe de la fluoxétine sur les neurones des aires motrices cérébrales. Après une décennie de recherches prometteuses chez l'animal, c'est le tout premier essai clinique laissant espérer à court terme un traitement pharmacologique de ces affections handicapantes, pour lesquelles aucun médicament n'est disponible à l'heure actuelle.

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) constituent la première cause de morbidité et la troisième cause de mortalité dans les pays occidentaux. Ils surviennent lors de l'obstruction ou de la rupture de vaisseaux sanguins irriguant le cerveau. Le tissu adjacent peut alors subir des dégâts irréversibles, et laisser subsister des séquelles neurologiques importantes : aphasie, paralysies souvent unilatérales (hémiparétiques), troubles de la vision, etc. Spontanément, ces déficits sont susceptibles de se corriger de façon partielle, mais l'ampleur de la récupération fonctionnelle reste imprévisible et, dans la plupart des cas, limitée, malgré l'amélioration de qualité de vie apportée par la rééducation.

Pourtant, depuis la fin des années 1980, de nouvelles perspectives thérapeutiques se dessinent de plus en plus nettement. Les recherches fondamentales menées chez l'animal, ainsi que les études cliniques chez l'homme, ont révélé l'existence d'importantes capacités de plasticité cérébrale, y compris chez l'adulte : les circuits cérébraux sains sont susceptibles de se réorganiser et de prendre en charge la fonction des neurones endommagés...

Les amphétamines potentialisent la libération de neurotransmetteurs cérébraux : principalement la noradrénaline. Elles améliorent, de ce fait, les performances motrices sur des modèles animaux de lésion cérébrale, mais leur utilisation en thérapeutique est limitée par leurs effets secondaires (dépendance notamment). Cherchant à pallier ces inconvénients, les chercheurs de l'unité Inserm 455, sous la direction de François Chollet, ont misé sur la fluoxétine (Prozac[®]) et la paroxétine (Déroxat[®]). Ces deux inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) étaient jusqu'à présent utilisés dans le traitement de la dépression et d'autres troubles psychiques, et non en

¹ Imagerie par résonance magnétique nucléaire fonctionnelle. Cet examen consiste à mesurer le débit sanguin cérébral, reflet de l'état (plus ou moins activé) des populations neuronales.

neurologie. Les raisons de ce choix : ces molécules augmentent la disponibilité cérébrale de sérotonine² – que l'on sait activer le cortex moteur – sans présenter d'effets délétères sur l'organisme.

L'équipe de François Chollet a réalisé deux essais cliniques en double aveugle contre placebo, sur six sujets sains d'une part, et sur huit adultes hémipariés en début de rétablissement, d'autre part. Une seule injection d'ISRS a été employée. Dans les heures suivantes, les sujets devaient réaliser des tâches motrices simples (notamment des tapotements rythmiques à l'aide des doigts) pendant un examen par IRMf¹. Les chercheurs de l'Inserm ont observé une amélioration significative des performances motrices (augmentation de la fréquence et de la force du tapotement des doigts) chez les patients hémipariés. L'étude par imagerie en fournit l'explication la plus plausible : chez les sujets sains, l'IRMf montre en effet une hyperactivation dose-dépendante des zones corticales du cerveau contralatérales³ impliquées dans la tâche motrice. Chez les patients ayant une hémiparésie, l'injection permet la réactivation des zones motrices corticales situées dans l'hémisphère cérébral opposé à la partie du corps utilisée dans la tâche manuelle. Cela suggère que les ISRS modifient l'excitabilité de circuits impliqués dans l'exécution motrice.

Ces tous premiers essais cliniques français ouvrent la voie à un traitement possible du handicap fonctionnel consécutif à un AVC. Par ailleurs, l'équipe toulousaine mène de nouveaux essais pour évaluer l'efficacité d'un traitement chronique par ISRS, mais aussi celle d'autres molécules non-ISRS telles que la Ritaline[®], un composé apparenté aux amphétamines et actuellement prescrit dans l'hyperactivité avec déficit de l'attention.

> Pour en savoir plus

• Sources

«Fluoxetine modulates motor performance and cerebral activation of patients recovering from stroke»

Jérémy Pariente^{1,2}, Isabelle Loubinoux¹, Christophe Carel^{1,2}, Jean-François Albucher^{1,2}, Anne Leger^{1,2}, Claude Manelfe³, Olivier Rascol^{1,2,4} François Chollet^{1,2}

Annals of Neurology, 50(6):718-72 (2001)

«A single dose of the serotonin neurotransmission paroxetine enhances motor output: double-blind, placebo controlled, fMRI study in healthy subjects»

Isabelle Loubinoux¹, Jérémy Pariente^{1,2}, Kader Boulanouar¹, Christophe Carel^{1,2}, Claude Manelfe³, Olivier Rascol^{1,2,4}, Pierre Celsis¹, François Chollet^{1,2}

NeuroImage, 15:26-36 (2002)

¹Unité Inserm 455, pavillon Risert, hôpital Purpan, Toulouse, France.

²Département de Neurologie, hôpital Purpan, Toulouse, France.

³Département de neuroradiologie, hôpital Purpan, Toulouse, France.

⁴Centre d'Investigations Cliniques, hôpital Purpan, Toulouse, France.

• Contact chercheur

François Chollet

Unité Inserm 455 «Neuro-imagerie, plasticité cérébrale et pathologie neurologique»

Tél : 05 61 77 95 00

Fax : 05 61 49 95 24

Mél : chollet@toulouse.inserm.fr

² Et, dans une moindre mesure, de noradrénaline et de dopamine.

³ L'hémisphère cérébral gauche contrôle la moitié droite (contralatérale) du corps, et vice-versa.