

La tomographie par émission de positons, un outil de recherche fondamentale devenu indispensable à la recherche clinique

L'exemple des greffes neuronales dans la maladie de Parkinson

Philippe Remy
Philippe Hantraye
Yves Samson

La neuro-imagerie fonctionnelle, et plus particulièrement la tomographie par émission de positons (TEP), est longtemps restée un outil de recherche fondamentale, peu accessible à la recherche thérapeutique, notamment en raison de son coût. Néanmoins, dans la maladie de Parkinson, la TEP peut démontrer la survie et le caractère fonctionnel de cellules dopaminergiques fœtales implantées dans le striatum de malades parkinsoniens. En effet, en mesurant la fonction dopaminergique avec la L-Dopa marquée au fluor 18 radioactif, la TEP a permis de montrer l'augmentation du captage de ce traceur chez les patients après la greffe, parallèlement à une amélioration clinique lorsque celle-ci s'est manifestée. Seul outil capable de mesurer directement *in vivo* l'évolution de la survie des neurones dopaminergiques dans la maladie de Parkinson, la TEP a, depuis, acquis un rôle important dans les essais à grande échelle de traitements neuroprotecteurs.

ADRESSES

P. Remy: *chef de clinique-assistant*. CEA, Service hospitalier Frédéric-Joliot, Département de recherche médicale, 91406 Orsay, France et Département de neurosciences médicales, CHU Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil, France. P. Hantraye: *chargé de recherche au Cnrs*. Ura CEA Cnrs 2210, Service hospitalier Frédéric-Joliot, Département de recherche médicale, 91401 Orsay Cedex, France. Y. Samson: *praticien hospitalier, professeur des universités*. CEA, Service hospitalier Frédéric-Joliot, Département de recherche médicale, 91406 Orsay, France.

La maladie de Parkinson a bénéficié ces dernières années du développement de thérapies expérimentales parmi lesquelles on compte les essais de médicaments neuroprotecteurs [1] ou la mise en œuvre de techniques neurochirurgicales comme les stimulations intracérébrales ou les greffes neuronales [2]. Ces essais ont souligné la nécessité de pouvoir corréler les effets cliniques induits par ces thérapies à des modifications du fonctionnement cérébral. De ce fait,

l'imagerie fonctionnelle, et plus particulièrement la tomographie par émission de positons (TEP), est devenue un outil indispensable pour la recherche thérapeutique. Ainsi, pour les greffes neuronales, c'est la TEP qui a permis d'identifier les bases neuronales des effets cliniques observés chez les malades implantés. Cet exemple particulier, que nous allons développer ici, illustre parfaitement l'intérêt, mais aussi les limites de cette technique dans l'évaluation de nouvelles thérapies neurologiques.

Greffes neuronales dans la maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson est la première maladie humaine pour laquelle un traitement par greffes neuronales a été expérimenté. La greffe neuronale a pour but de remplacer les neurones dopaminergiques de l'hôte qui ont disparu par des cellules fœtales qui, après différenciation, restaurent une innervation dopaminergique striatale [3]. Les cellules fœtales, dont l'âge de développement est compris entre 6 et 9 semaines de gestation, sont injectées lors d'une intervention de neurochirurgie stéréotaxique classique dans différents sites du striatum dont le putamen postérieur, une région largement impliquée dans le contrôle du mouvement. Une immunosuppression est mise en place pour éviter le rejet des cellules greffées (hétéogreffe), mais cette immunosuppression est interrompue 6 mois après la bilatéralisation de la greffe. Les premiers essais chez l'homme ont débuté à la fin des années 1980 à Lund en Suède [4].

Intérêt de la TEP dans le suivi des greffes neuronales

L'évaluation de l'efficacité des greffes neuronales dopaminergiques posait plusieurs problèmes. (1) L'absence de groupe témoin impliquait que chaque sujet soit son propre témoin. (2) Il était nécessaire de démontrer que les cellules greffées survivaient dans le striatum de l'hôte. (3) Il fallait ensuite déterminer si les effets cliniques observés étaient bien en rapport avec la survie de ces neurones. (4) Pouvait-on avec cette technique définir le niveau de réinnervation dopaminergique du striatum à atteindre pour obtenir un effet clinique satisfaisant? (5) A plus long terme, le maintien d'une immunosuppression était-il indispensable pour éviter le rejet de ces cellules? Pour répondre à ces questions, il fallait disposer d'une méthode peu invasive et permettant de quantifier *in vivo* la fonction dopaminergique des neurones greffés. Seule la TEP, combinée à l'utilisation d'un radioligand spécifique de la fonction dopaminergique présynaptique, offrait cette possibilité.

C'est la raison pour laquelle les experts du CAPIT (*care assessment program for intracerebral transplantation*, le protocole standardisé de suivi des patients greffés mis au point en 1992 par un comité international d'experts) ont souhaité dans leurs recommandations que les patients soient évalués avec cette technique [5].

Principes de la TEP

Le principe de la TEP repose sur les caractéristiques physiques de radioéléments à courte demi-vie, émetteurs de positons, tels que le [¹⁸F] (110 min), le [¹¹C] (20 min), le [¹⁵O] (123 s). Ces radio-éléments peuvent être incorporés à des molécules physiologiques (H₂O, L-Dopa) ou pharmacologiques (lisuride, raclopride, flumazénil, etc.). Celles-ci sont injectées *in vivo* à l'homme (ou à l'animal) et leur répartition dans des organes cibles peut être étudiée. La mesure de cette répartition utilise les propriétés des émetteurs de positons. Le positon (e⁺ ou β⁺), après un court trajet dans la matière (de l'ordre du millimètre), rencontre un électron libre (e⁻). Ces particules s'annihilent, laissant place à 2 photons (γ) possédant deux caractéristiques essentielles: une énergie identique (511 keV) et une direction opposée à 180°. Le tomographe détecte ces paires de photons en couplant des détecteurs diamétralement opposés. Un système d'amplification puis de reconstruction numérique permet d'obtenir les images tomographiques. Enfin, pour corriger l'atténuation des photons dans la matière, qui dépend grossièrement de la densité des tissus traversés (cerveau, crâne, support-tête), une mesure, dite « de transmission », est faite au début de chaque examen grâce à une source externe de photons. Cette mesure permet ensuite la correction de l'image d'émission qui est spécifique du traceur étudié.

La TEP est donc une technique d'imagerie *in vivo* qui permet de mesurer des paramètres physiologiques (débit sanguin cérébral régional, métabolisme glucidique des neurones) ou encore pharmacologiques (captage ou *binding* de molécules par des récepteurs spécifiques). Elle est limitée par la nécessité de synthétiser sur place les radiotraceurs, compte tenu de leur

courte demi-vie, ce qui implique un cyclotron et une installation de chimie performante. De plus, les tomographes sont des machines coûteuses, nécessitant un important support informatique pour l'acquisition et le traitement des images. Tout cela en fait une technique rare et onéreuse.

Études avec la [¹⁸F]-6-L-Fluorodopa: modèle, physiologie et résultats dans la maladie de Parkinson

Ce traceur, mis au point en 1983 au Canada [6], repose sur l'intégration à la L-Dopa, précurseur physiologique de la dopamine, d'un [¹⁸F] émetteur de positons. Une fois injectée, la [¹⁸F]-6-L-Fluorodopa (¹⁸F-Dopa), se comporte comme la L-Dopa: elle traverse la barrière hémato-encéphalique puis est captée par les terminaisons dopaminergiques. Ce traceur se fixe donc essentiellement dans le striatum (noyau caudé et putamen) dans lequel l'innervation dopaminergique est particulièrement riche [6, 7]. Une fois captée par les terminaisons dopaminergiques, la ¹⁸F-Dopa est transformée en ¹⁸F-Dopamine, par la Dopa-décarboxylase [8, 9]. Ce modèle biochimique reste valable en pathologie, comme l'ont montré les études chez le singe intoxiqué par le MPTP, dont le métabolite, le MPP⁺, est un inhibiteur du complexe I mitochondrial qui agit spécifiquement dans les neurones dopaminergiques [8, 9]. La ¹⁸F-Dopa est donc un traceur anatomo-fonctionnel présynaptique des neurones dopaminergiques.

L'analyse des images en TEP a pour but de distinguer la radioactivité liée à la fixation spécifique du traceur dans le striatum, de celle, non spécifique, des régions dépourvues de terminaisons dopaminergiques (lobe occipital ou cervelet). L'analyse la plus couramment utilisée consiste à utiliser un modèle simplifié de l'accumulation du traceur au cours du temps, qui permet de calculer une constante d'accumulation spécifique de ce traceur (K_i en min⁻¹) dans le striatum [10].

Chez le malade parkinsonien, on met en évidence une diminution de cette constante d'accumulation (K_i), par rapport aux sujets normaux [7, 11], qui reflète le degré de dénervation dopaminergique. Celle-ci est beau-

coup plus marquée dans le putamen que dans le noyau caudé, confirmant l'hétérogénéité de l'atteinte des cellules de la substance noire projetant dans chacun de ces noyaux, mise en évidence dans les études *post-mortem* [12]. Lorsque la maladie débute (stade I de Hoehn et Yahr), le captage du traceur est réduit de 20 % à 40 % par rapport aux valeurs normales dans le putamen (*figure 1*) [13, 14]. Chez les malades les plus sévèrement atteints (stade IV-V de Hoehn et Yahr), au sein desquels sont sélectionnés les patients greffés, le captage du traceur dans le putamen a diminué de 60 % à 80 % par rapport à la normale (*figure 1*). Ces données ont été corroborées expérimentalement par la mesure *post-mortem* des marqueurs d'innervation dopaminergique chez des singes MPTP ayant eu un examen TEP avec la ^{18}F -Dopa [15]. Il a aussi été montré que, chez le parkinsonien, la mesure de l'assimilation de la ^{18}F -Dopa dans le putamen était bien corrélée à la durée d'évolution de la maladie, au degré de sévérité clinique et, lorsque la maladie est asymétrique, cette asymétrie est retrouvée dans les mesures de K_i des putamen [16].

Résultats des études TEP chez les parkinsoniens greffés

La première étude a concerné deux malades ayant subi une greffe striatale unilatérale [4]. Elle a été décevante, ces patients ne s'améliorant que peu et transitoirement. Les examens TEP avec la ^{18}F -Dopa n'ont pas montré de modification significative de la fixation du traceur 6 mois et 1 an après la greffe [4]. L'échec de cette tentative a été attribué à l'utilisation d'aiguilles de diamètre trop grand pour l'implantation stéréotaxique des cellules greffées [17]. Depuis lors, trois groupes de recherche différents ont décrit des augmentations du captage striatal de ^{18}F -Dopa après implantation de cellules mésencéphaliques fœtales [18-20]. Cette augmentation avait, 6 à 12 mois après la greffe, une amplitude moyenne de + 65 % par rapport aux valeurs préopératoires (*figure 2*), allant même chez l'un des malades jusqu'à entraîner la récupération de valeurs normales [21] ! Une autre donnée intéressante est la diminution de la fixation du traceur dans le striatum non greffé lors d'une greffe unilaté-

rale, laissant supposer la progression du processus pathologique dans cette structure [22] et incitant par là même à effectuer des greffes bilatérales. On remarquera d'ailleurs que, grâce au suivi en TEP, on a constaté que les cellules greffées ne semblent pas affectées par le processus pathogène de la maladie de Parkinson d'autant que, chez certains patients, l'augmentation des valeurs dans le striatum se poursuit bien au-delà de la première année après la greffe [20].

Il est surtout important de noter que l'augmentation de la fixation de la ^{18}F -Dopa est parallèle à l'évolution clinique des malades greffés. En effet, la transplantation induit une amélioration de leurs performances motrices en l'absence de médication et un allongement de la durée de réponse à une administration de L-Dopa. Néanmoins, les résultats individuels montrent de grandes disparités, certains malades ne s'améliorant que discrètement, alors que d'autres ont arrêté leur traitement dopaminergique [19, 20, 23]. Cette variabilité individuelle se retrouve dans les résultats TEP puisque l'augmentation de la fonction dopaminergique striatale va de + 5 % à + 185 % selon les cas. Ce parallé-

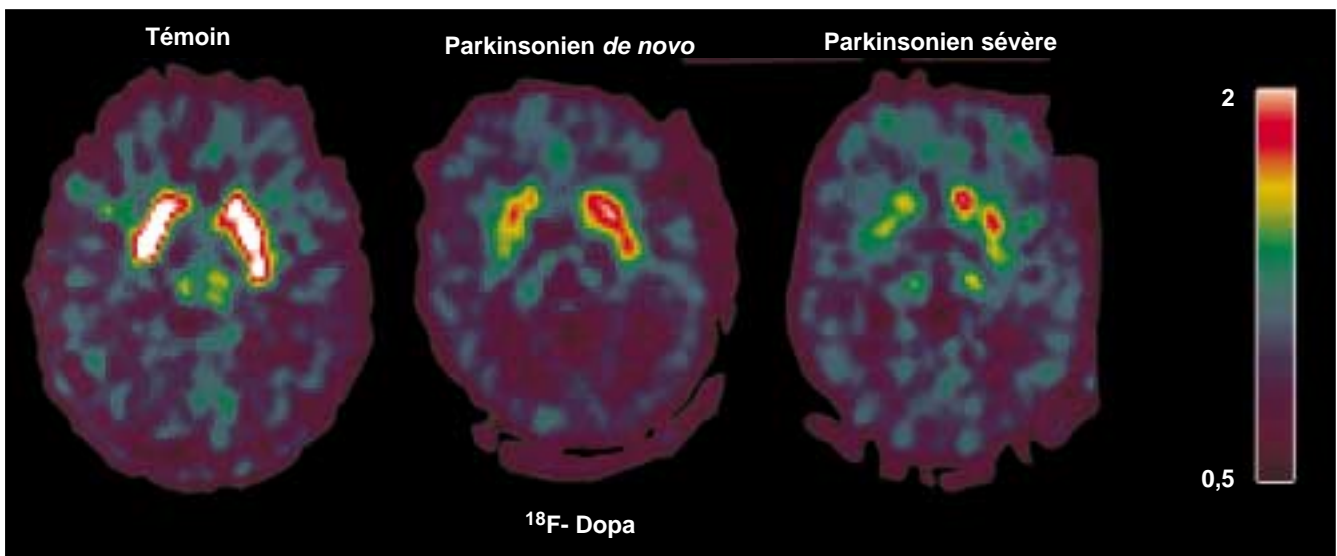


Figure 1. **Captage striatal de la ^{18}F -Dopa chez un sujet normal, un parkinsonien débutant et un parkinsonien sévère.** Le captage du traceur est montré sur une coupe axiale (transverse) au niveau du striatum. La gauche des images correspond à la droite du cerveau. On constate chez le parkinsonien débutant (stade I de Hoehn et Yahr, jamais traité) une diminution de la fixation du traceur prédominant dans les régions postérieures du striatum (putamen postérieur) et asymétrique (plus marquée à droite). Cette asymétrie correspond à l'asymétrie des signes de la maladie. Chez un patient sévère, au stade IV de Hoehn et Yahr, la diminution de captage du traceur est plus marquée et s'étend plus vers l'avant du striatum (putamen antérieur, noyau caudé). Elle reste asymétrique avec un captage effondré à droite.

lisme observé entre l'amélioration clinique et les résultats TEP a été mis en évidence de façon plus formelle par l'analyse des résultats obtenus chez les cinq premiers patients greffés à l'hôpital Henri-Mondor de Créteil (France), chez lesquels les performances motrices étaient significativement corrélées aux valeurs de captage de la ^{18}F -Dopa dans le putamen greffé [18]. De surcroît, ces corrélations suggèrent qu'une amélioration clinique optimale pourrait être obtenue si la greffe permettait de ramener les valeurs de captage de la ^{18}F -Dopa dans le putamen à environ 60 % des valeurs normales [18]. Cet objectif de 60 % des valeurs normales de captage de ^{18}F -Dopa est la valeur moyenne que l'on constate dans le putamen controlatéral au côté atteint lors de l'apparition des premiers symptômes de la maladie de Parkinson [13, 14]. Ainsi, une greffe, lorsqu'elle se révèle efficace, peut ainsi ramener des malades parkinsoniens qui sont à un stade très évolué de leur maladie à l'état clinique qui était le leur au début de celle-ci, soit 10 à 15 ans plus tôt. La relation entre l'augmentation du captage de la ^{18}F -Dopa dans le putamen et la présence de cellules greffées viables et fonctionnelles a été démontrée par l'analyse *post-mortem* du cerveau de deux patients américains décédés, à la suite d'affections inter-

currentes, alors que la greffe avait nettement amélioré leur état clinique. Chez ces patients, l'augmentation du captage de ^{18}F -Dopa dans le putamen greffé était corrélée à la présence d'un grand nombre de cellules dopaminergiques, présentant un phénotype adulte normal, parfaitement intégrées et formant des synapses avec les neurones striataux [24]. Le développement des techniques d'imagerie devrait permettre de mieux analyser les relations existant entre la topographie de cette réinnervation dopaminergique du striatum et l'évolution clinique des malades. Cela pourrait être fait, par exemple, en fusionnant les images fonctionnelles (TEP) et anatomiques (IRM) obtenues chez le même patient (*figure 3*). En effet, cette fusion permet de déterminer avec une plus grande précision, et en trois dimensions, les relations anatomiques existant entre la restauration de la fonction dopaminergique striatale et les implants cellulaires. Il reste à déterminer la longévité des cellules transplantées et à apprécier le risque de rejet de celles-ci lors de l'arrêt de l'immunosuppression. Les résultats en TEP, un an après la greffe, montrent que l'augmentation du captage de la ^{18}F -Dopa se maintient (voire augmente) malgré l'interruption de l'immunosuppression [18, 20]. Le recul atteint

aujourd'hui près de dix ans chez certains sujets.

Limites des études TEP

Les mesures effectuées dans certaines petites structures comme la *substantia nigra* ou la tête du noyau caudé, souffrent d'une variabilité importante directement liée aux limites physiques des tomographes. On notera aussi que les examens sont relativement longs (environ 105 minutes) et doivent être réalisés en l'absence de traitement dopaminergique chez ces malades (*off*) souvent sévèrement handicapés par cette situation (blocage, dystonies douloureuses). Enfin, dans ces protocoles longitudinaux, le nombre d'examens possibles est limité par les normes de dosimétrie radioactive acceptable (l'équivalent de 1,5 examen par an). Néanmoins, les progrès de l'acquisition des images en 3 dimensions, qui augmentent la sensibilité des tomographes, permet à l'heure actuelle de réduire d'environ 50 % la dose injectée à chaque examen [25].

Développements et perspectives

Au vu des résultats mentionnés ci-dessus, la place de l'imagerie dans l'évaluation des greffes neuronales

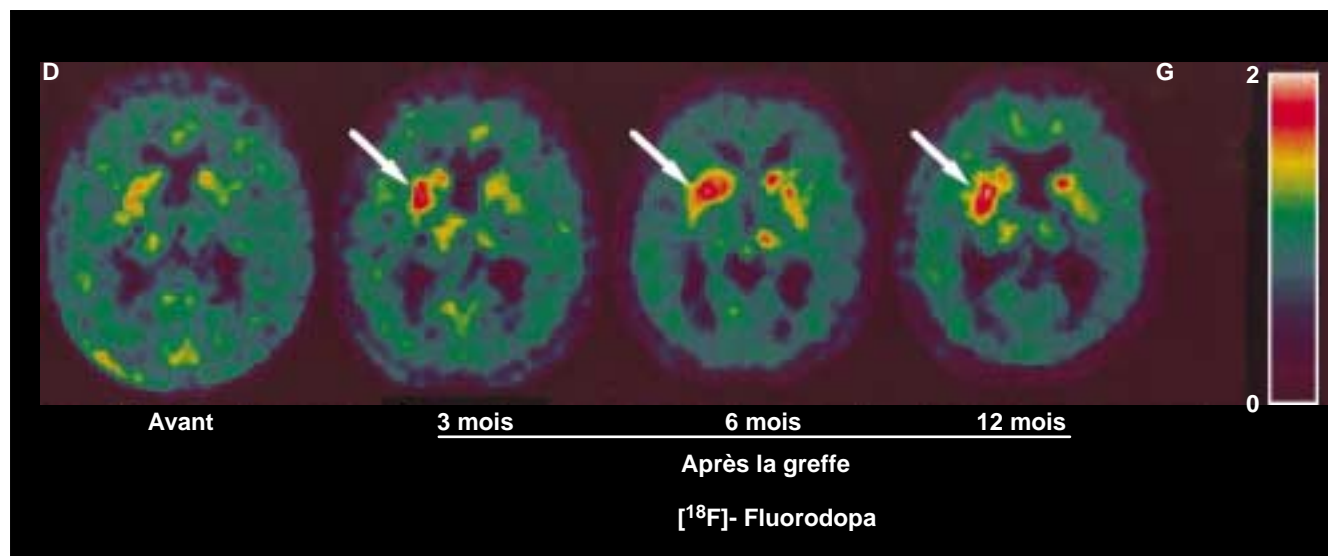


Figure 2. **Captage striatal de la ^{18}F -Dopa au cours du temps chez un malade parkinsonien greffé.** Ce patient a été greffé dans le putamen droit (à gauche sur les images). On constate – 3, 6 et 12 mois après la greffe – une augmentation du captage du traceur dans cette région (flèche) qui correspond à la survie et à la synthèse de dopamine par les neurones fœtaux implantés. D: droite; G: gauche.

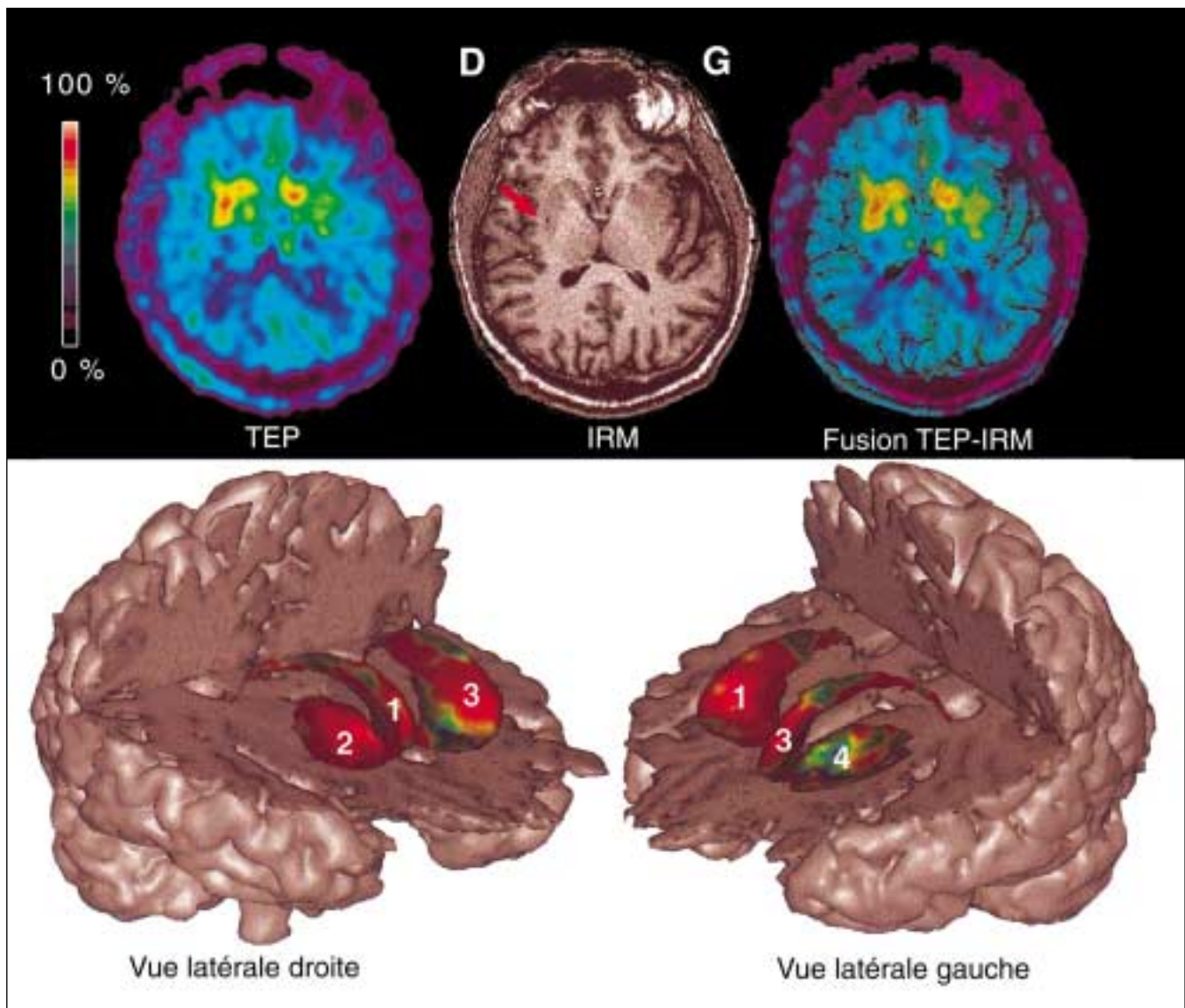


Figure 3. **Fusion IRM-TEP chez un malade parkinsonien greffé.** Ce patient a été greffé dans le putamen droit (à gauche sur les images). On voit sur la coupe IRM le puits de descente de l'aiguille pour l'implantation des cellules dans le putamen. À côté, l'image TEP au même niveau montre le captage du traceur plus marqué du côté greffé. En dessous, l'image de fusion TEP-IRM en 3 dimensions obtenue grâce à un logiciel développé dans notre institut (J.-F. Mangin et F. Poupon, CEA Orsay). Seul le captage striatal du traceur est représenté dans chacun des hémisphères: l'hémisphère droit est à gauche avec le noyau caudé (1) et le putamen (2), qui est le siège de la greffe; l'hémisphère gauche est à droite avec le noyau caudé (3) et le putamen (4). On constate que le captage du traceur dans le noyau caudé (3) est relativement préservé par rapport à celui du putamen (4) à gauche. Cet aspect est habituel dans la maladie de Parkinson. À l'inverse, du côté greffé, le captage du traceur dans le putamen (2) est augmenté, atteignant les valeurs de celle du noyau caudé (1). D: droite; G: gauche.

dans la maladie de Parkinson n'est plus à démontrer. Ces travaux ont suscité d'autres études utilisant l'imagerie fonctionnelle comme outil d'évaluation thérapeutique de la maladie de Parkinson, à la suite de pallidotomies [26-28] ou lors de stimulations électriques profondes du noyau sous-thalamique ou du pallidum interne [29]. De même,

d'autres maladies bénéficient désormais de l'expérience acquise chez les patients parkinsoniens. Ainsi, notre équipe utilise la mesure du métabolisme en TEP pour déterminer les conséquences de greffes de neurones striataux (réalisées à l'hôpital Henri-Mondor de Créteil chez des patients atteints de maladie de Huntington) sur le fonctionnement de circuits

striato-corticaux [30]. Parallèlement, la mesure du métabolisme striatal en TEP est aussi utilisée dans cette maladie pour estimer l'efficacité neuroprotectrice de facteurs trophiques. Enfin, l'emploi de traceurs adaptés pourrait permettre d'appliquer ces techniques aux nouvelles thérapeutiques de la maladie d'Alzheimer ou de la sclérose latérale amyotrophique.

Conclusions

L'imagerie fonctionnelle cérébrale est devenue un outil performant pour évaluer l'efficacité de nouvelles thérapeutiques des maladies neuro-dégénératives. Si l'imagerie ne remplace pas l'évaluation clinique, les résultats obtenus dans les greffes chez des malades parkinsoniens montrent qu'elle permet de quantifier *in vivo* des paramètres biochimiques facilitant l'interprétation des résultats cliniques de ces thérapeutiques. Ainsi, l'imagerie fonctionnelle TEP, longtemps réservée à la recherche fondamentale, devient un instrument de la recherche clinique moderne ■

RÉFÉRENCES

1. The Parkinson Study Group. Effect of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1993; 328: 176-83.
2. Olanow CW, Kordower JH, Freeman TB. Fetal nigral transplantation as a therapy for Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 1996; 19: 102-9.
3. Björklund A. Neural transplantation-an experimental tool with clinical possibilities. *Trends Neurosci* 1991; 14: 319-22.
4. Lindvall O, Rehnström S, Brundin P, et al. Human fetal dopamine neurons grafted into the striatum in two patients with severe Parkinson's disease. A detailed account of methodology and 6-month follow-up. *Arch Neurol* 1989; 46: 615-31.
5. Langston JW, Widner H, Goetz C, et al. Core assessment program for intracerebral transplantations (CAPIT). *Movement Disord* 1992; 7: 2-13.
6. Garnett ES, Firnau G, Nahmias C. Dopamine visualized in the basal ganglia of living man. *Nature* 1983; 305: 137-8.
7. Leenders KL, Salmon EP, Tyrrell P, et al. The nigrostriatal dopaminergic system assessed *in vivo* by positron emission tomography in healthy volunteer subjects and patients with Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1990; 47: 1290-8.
8. Barrio JR, Huang SC, Melega WP, et al. 6-^[18F]Fluoro-L-DOPA probes dopamine turnover rates in central dopaminergic structures. *J Neurosci Res* 1990; 27: 487-93.
9. Doudet DJ, McLellan CA, Carson R, et al. Distribution and kinetics of 3-O-methyl-6-^[18F]fluoro-L-DOPA in the rhesus monkey brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991; 11: 726-34.
10. Patlak CS, Blasberg RG. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. Generalizations. *J Cereb Blood Flow Metab* 1985; 5: 584-90.
11. Garnett ES, Firnau G, Nahmias C. Central dopaminergic pathway in hemiparkinsonism examined by positron emission tomography. *Can J Neurol Sci* 1984; 11: 174-9.
12. Kish SJ, Shannak K, Hornykiewicz O. Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1988; 318: 876-80.
13. Morrish PK, Sawle GV, Brooks DJ. Clinical and ^[18F]dopa PET findings in early Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 597-600.
14. Remy P, Samson Y. Place de la tomographie par émission de positons dans l'évaluation des nouveaux traitements de la maladie de Parkinson. *Rev Neurol (Paris)* 1997; 153: 283-5.
15. Pate BD, Kawamata T, Yamada T, et al. Correlation of striatal fluorodopa uptake in the MPTP monkey with dopaminergic indices. *Ann Neurol* 1993; 34: 331-8.
16. Brooks DJ, Salmon EP, Mathias CJ, et al. The relationship between locomotor disability, autonomic dysfunction, and the integrity of the striatal dopaminergic system in patients with multiple system atrophy, pure autonomic failure, and Parkinson's disease, studied with PET. *Brain* 1990; 113: 1539-52.
17. Lindvall O, Widner H, Rehnström S, et al. Transplantation of fetal dopamine neurons in Parkinson's disease: one-year clinical and neurophysiological observations in two patients with putaminal implants. *Ann Neurol* 1992; 31: 155-65.
18. Remy P, Samson Y, Hantraye P, et al. Clinical correlates of ^[18F]Fluorodopa uptake in five grafted parkinsonian patients. *Ann Neurol* 1995; 38: 580-8.
19. Freeman TB, Olanow CW, Hauser RA, et al. Bilateral fetal nigral transplantation into the postcommissural putamen in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1995; 38: 379-88.
20. Wenning GK, Odin P, Morrish P, et al. Short- and long-term survival and function of unilateral intrastriatal dopaminergic grafts in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1997; 42: 95-107.
21. Lindvall O, Sawle GV, Widner H, et al. Evidence for long-term survival and function of dopaminergic grafts in progressive Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1994; 35: 172-80.
22. Sawle GV, Myers R. The role of positron emission tomography in the assessment of human neurotransplantation. *Trends Neurosci* 1993; 16: 172-6.
23. Defer G, Gény C, Ricolfi F, et al. Long-term outcome of unilaterally transplanted parkinsonian patients. I. Clinical approach. *Brain* 1996; 119: 41-50.
24. Kordower JH, Freeman TB, Snow BJ, et al. Neuropathological evidence of graft survival and striatal reinnervation after the transplantation of fetal mesencephalic tissue in a patient with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1995; 332: 1118-24.
25. Trébossen R, Bendriem B, Ribeiro MJ, Fontaine A, Frouin V, Remy P. Validation of the 3D acquisition mode for the quantitation of ^[18F]FluoroDOPA uptake in the human striata with the ETM scatter correction. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998; 18: 951-9.
26. Grafton ST, Waters C, Sutton J, Lew MF, Couldwell W. Pallidotomy increases activity of motor association cortex in Parkinson's disease: a positron emission tomographic study. *Ann Neurol* 1995; 37: 776-83.
27. Eidelberg D, Moeller JR, Ishikawa T, et al. Regional metabolic correlates of surgical outcome following unilateral pallidotomy for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1996; 39: 450-9.
28. Samuel M, Ceballos-Baumann AO, Tursjanski N, et al. Pallidotomy in Parkinson's disease increases supplementary motor area activation during performance of volitional movements. An H₂¹⁵O PET study. *Brain* 1997; 120: 1301-13.
29. Limousin P, Greene J, Pollak P, Rothwell JC, Benabid AL, Frackowiak RSJ. Changes in cerebral activity pattern due to subthalamic nucleus or internal pallidum stimulation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1997; 42: 283-91.
30. Peschanski M, Cesaro P, Hantraye P. Rationale for intrastriatal grafting of striatal neuroblasts in patients with Huntington's disease. *Neuroscience* 1995; 68: 273-85.

Summary

Positron emission tomography, a new clinical research tool: the example of neuronal grafts in Parkinson's disease

Functional neuroimaging and more particularly positron emission tomography (PET) has long been restricted to fundamental neuroscientific research, with little applications in clinical research mainly because of its high cost. However, in parkinsonian patients treated using fetal neuronal grafts, PET has demonstrated the survival and function of dopaminergic cells implanted into the striatum. By measuring the dopaminergic function using L-Dopa labeled with radioactive fluorine 18, PET has shown an increased uptake of the tracer after transplantation, which parallels the clinical improvement of patients. Since only PET is able to monitor *in vivo* the degeneration of dopaminergic cells of parkinsonian patients, it has become a tool in evaluating neuroprotective agents. PET is also used for the evaluation of new treatments in other neurodegenerative diseases such as, for example, Huntington's disease.

TIRÉS À PART

P. Remy.