



Contexte

Devant l'arrêt du réacteur nucléaire national de recherche universel (NRU) des laboratoires de Chalk River d'Énergie atomique du Canada limitée (EACL) en mai 2009 et la pénurie continue subséquente de technétium 99 (^{99m}Tc), isotope utilisé dans près de 80 % des interventions de médecine nucléaire¹, la communauté médicale s'est vue forcée de rechercher des solutions d'imagerie diagnostique et thérapeutique de rechange. L'arrêt temporaire, en août 2009, d'un réacteur producteur d'isotopes aux Pays-Bas a compliqué davantage l'approvisionnement en isotopes déjà en péril.

Un sondage pancanadien récent indique que la pénurie a eu des répercussions considérables sur les patients et les milieux médicaux : une diminution de 22 % des examens diagnostiques cardiaques, pulmonaires et osseux en octobre 2009 alors que le réacteur NRU était hors service, par rapport à octobre 2008 alors que le réacteur était opérationnel. En outre, les établissements de santé ont dû établir l'ordre de priorité des cas selon d'autres critères, revoir le calendrier des examens d'imagerie et en annuler un certain nombre, et recourir à d'autres modalités diagnostiques dans certains cas².

En juillet 2010, la Commission canadienne de sûreté nucléaire (CCSN), organisme de réglementation de l'énergie nucléaire au Canada, a autorisé les laboratoires de Chalk River à remettre en service le réacteur NRU après plus d'un an d'interruption de ses opérations³. À la fin de mois d'août, le réacteur de Chalk River reprenait la production d'isotopes⁴.

Même s'il est prévu que la pénurie d'isotopes se résorbe un jour, le réacteur NRU sera vraisemblablement déclassé en 2016, d'où la nécessité de cerner des solutions de rechange à moyen et long termes en matière de production d'isotopes. Les préoccupations au sujet de l'approvisionnement durable en isotopes

médicaux se sont amplifiées lorsqu'EACL a annulé le projet des deux réacteurs MAPLE (Multipurpose Applied Physics Lattice Experiment) au début de 2008. Le projet achevé, les réacteurs auraient été les premiers réacteurs voués exclusivement à la production d'isotopes médicaux dans le monde; les prévisions voulaient qu'ils soient capables de satisfaire toute la demande mondiale de molybdène 99 (^{99}Mo)⁵. Le ^{99m}Tc provient de la désintégration du ^{99}Mo . Monsieur Robert Atcher, président du groupe de travail sur l'offre d'isotopes sur le marché intérieur de la Société de médecine nucléaire américaine, estime que les problèmes qu'affronte actuellement la communauté de l'imagerie moléculaire aux États-Unis sont dus en partie à l'annulation du projet MAPLE⁶.

Objectifs

La présente analyse vient actualiser l'analyse prospective *Solutions de rechange dans la production de molybdène 99 en imagerie médicale* publiée par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) en août 2009. Elle a pour but de cerner des technologies nouvelles ou émergentes susceptibles de résoudre le problème de l'offre de ^{99}Mo ou de rendre caduque la nécessité de recourir à un réacteur nucléaire pour produire le ^{99}Mo dans les cinq à quinze prochaines années.

Comme l'analyse se fonde sur une recherche documentaire restreinte, à savoir la recension d'articles de langue anglaise publiés dans la période allant de 2005 à juillet 2010, elle ne saurait prétendre à l'exhaustivité.

Certaines des technologies dont il est question ici ne sont ni nouvelles, ni émergentes; le regain d'intérêt qu'elles suscitent tient à la pénurie d'isotopes, à des percées récentes qui en font des options de viabilité accrue ou à l'expansion récente de leurs applications cliniques.

Constatations

Les solutions au problème de l'interruption de l'approvisionnement en isotopes médicaux se rangent dans trois catégories générales :

- la construction ou la modification de réacteurs nucléaires et d'accélérateurs qui produiront des isotopes médicaux;
- l'adoption de techniques d'imagerie médicale nouvelles ou émergentes qui nécessitent peu ou pas de ^{99m}Tc produit par réacteur nucléaire;
- la mise au point d'isotopes indépendants de l'infrastructure nucléaire existante.

Le tableau 1 présente ces technologies et leur état d'avancement

Bien que les technologies examinées ici puissent s'avérer des options applicables, il est difficile de préciser aujourd'hui celles qui seront adoptées à l'avenir. Nombre des méthodes de production proposées font toujours l'objet de l'évaluation de leur faisabilité technique, et certains facteurs déterminants peuvent influencer sur leur viabilité commerciale. Ainsi, rien ne garantit qu'un produit qui en est au stade de la mise à l'épreuve fasse son entrée sur le marché. En outre, rien ne dit non plus qu'une technologie qui parvient au stade de la commercialisation verra son utilisation se répandre dans les milieux cliniques, particulièrement si elle est coûteuse, que ses frais d'utilisation ne sont pas remboursables et qu'elle est destinée à remplacer une modalité établie qui a déjà bénéficié d'un investissement de taille sur les plans de l'équipement, de l'infrastructure et de la technique. Enfin, des percées technologiques imprévues peuvent venir la déclasser.

Construction de réacteurs nucléaires et d'accélérateurs ou modification d'installations existantes

Canada

Le Canada étudie d'autres modes de production des isotopes. En 2009, le gouvernement du pays a formé un groupe d'experts indépendant chargé d'examiner la question de la production des isotopes médicaux, plus précisément

d'évaluer des modes de production ou d'approvisionnement fiables. Le groupe d'experts a publié son rapport en novembre 2009⁷. Au chapitre des recommandations du groupe, mentionnons la construction d'un réacteur de recherche polyvalent, la mise sur pied de programmes de production de ^{99m}Tc par cyclotron, la poursuite de la recherche sur la production de ^{99}Mo par la technique de transmutation à l'aide de l'accélérateur linéaire et le choix d'une installation vouée exclusivement à la production d'isotopes⁷.

Le gouvernement du Canada a concrétisé sa volonté de cerner un mode d'approvisionnement fiable en isotopes médicaux par un investissement, annoncé en juin 2010, de 48 millions de dollars étalé sur deux ans dans la recherche, le développement et les applications des isotopes médicaux. Les fonds appuieront la conception d'options d'approvisionnement ne relevant pas du gouvernement fédéral qui, à terme, remplaceront le réacteur de Chalk River lorsqu'il sera déclassé en 2016. Le gouvernement ne donnera pas suite à la principale recommandation du groupe d'experts, celle de construire un nouveau réacteur, mais il a promis d'investir dans d'autres techniques de production d'isotopes⁸.

Ces solutions de rechange à la production par réacteur nucléaire sont la production de ^{99m}Tc par cyclotron et la production de ^{99m}Tc par la transmutation du molybdène 100 (^{100}Mo), isotope radioactif (radio-isotope) naturel, à l'aide de l'accélérateur linéaire. Le principal avantage de l'option de la production par cyclotron réside dans le fait que le Canada est déjà doté de l'infrastructure élémentaire : le système de santé public compte en effet 10 cyclotrons en exploitation, et deux autres sont prévus⁹. En outre, le cyclotron est un accélérateur de particules plus petit et moins coûteux que le réacteur nucléaire. Dans un rapport, l'Association industrielle européenne de médecine nucléaire et de services de santé moléculaire estime que la demande de ^{99}Mo demeurera critique, à tout le moins dans la prochaine décennie, du fait que la vaste majorité des interventions de médecine nucléaire auront recours encore au ^{99m}Tc .

Tableau 1 : Technologies d'imagerie médicale et état d'avancement

Option	Description	État (expérimental [†] , émergent [†] , sur le marché)
Réacteur nucléaire ou accélérateur	Rénover les installations existantes	Sur le marché
	Conversion de l'UHE à l'UFE	Sur le marché
	Photofission par accélérateur	Expérimental
	À cœur aqueux homogène	Expérimental
	À faisceaux de neutrons	Expérimental
	Réacteur à neutrons	Expérimental
Imagerie moléculaire	TEP-TDM, TEPU-TDM, logiciel de récupération de la perte de résolution, IRM cardiaque	Sur le marché
	TEP-IRM, MEP, TEPU-D, TEP HD, TEP-TDV, TEP-TDM mammaire, IRM en hyperpolarisation, CEST, imagerie photoacoustique, optique	En émergence
	TDM + IRM + échographie tridimensionnelle, thérapie cellulaire guidée par imagerie, TEPU-IRM, TDM mammaire, VECT, TDMDS	Expérimental
Indicateurs radioactifs	Marqueurs en TEPU : ¹²³ I-MIBG, ¹²³ I-BMIPP	En émergence
	Marqueurs en TEP : BMS747158, ⁸² Rubidium, ¹¹ C-AFM, ¹⁸ F-FLT, ¹⁸ F-FET, LM1195, ¹⁸ F-FBnTP, ¹⁸ F-fallypride, ¹⁸ F-MAU, FET, ¹⁸ F-MISO	En émergence
	Marqueurs en TEP : ⁶⁸ Gallium qui remplace le ^{99m} Tc dans la visualisation de l'embolie pulmonaire, de la maladie pulmonaire obstructive chronique, du cancer du poumon et dans l'imagerie cardiaque, LMI1195, florbetaben, ¹⁸ F-Av-45, ⁸⁹ Zirconium, ¹⁸ F-anti-FACBC, FES, ¹⁸ F-FEAU, ¹⁸ F-FHBG	Expérimental
	Marqueurs en TEPU : RAFT-RGD, composés à l'iode radioactif	Expérimental
	Marqueur en TEPU : ²⁰¹ thallium qui remplace la tétréfosphine marquée au technétium-99m (Myoview) et le sestamibi marqué au technétium-99m dans l'imagerie de la perfusion myocardique	Sur le marché
	Marqueurs en TEP : fluor 18 qui remplace le méthylène bisphosphonate marqué au technétium-99m dans l'imagerie osseuse, ¹⁸ F-DOPA, ¹⁸ F-choline, F 18	Sur le marché

¹¹C-AFM = [11C]2-[2-(diméthylaminométhyl) phénylthio]-5-fluorométhylphénylamine; ¹⁸F-anti-FACBC = acide carboxylique anti-1-amino-3-[18F]fluorocyclobutane-1; CEST = saturation croisée par échange chimique; ¹⁸F-Av-45 = ligand de l'amyloïde florpipramine marqué au fluor 18; ¹⁸F-DOPA = L-dihydroxyphénylalanine marqué au fluor 18; ¹⁸F-FEAU = F-fluoro-5-éthyl-1-beta-D-arabinofuranosyluracil marqué au fluor 18; ¹⁸F-FBnTP = fluorobenzyl-triphénylphosphonium marqué au fluor 18; ¹⁸F-FES = 16 alpha-fluoroestradiol marqué au fluor 18; ¹⁸F-FET = fluoroéthyl-L-tyrosine marqué au fluor 18; ¹⁸F-FHBG = 9-(4-[18F]fluoro-3-hydroxyméthylbutyl) guanine; ¹⁸F-FLT = fluoro-L-thymidine marqué au fluor 18; ¹⁸F-FMAU = 1-(2'-deoxy-2'-fluoro-beta-D-arabinofuranosyl)thymine; ¹⁸F-MISO = fluoromisonidazole marqué au fluor 18; IRM = imagerie par résonance magnétique; ¹²³I-BMIPP = acide p-iodophényl-3-(R,S)-méthylpentadécanoïque marqué à l'iode 123; ¹²³I-MIBG = méta-iodobenzylguanidine marqué à l'iode 123; MEP = mammographie par émission de positons; RAFT-RGD = modèle fonctionnalisé adressable de façon stéréosélective (reconnaissance du motif arginine-glycine-acide aspartique); TEP = tomographie par émission de positons; TEP HD = tomographie par émission de positons à haute définition; TEP-IRM = tomographie par émission de positons allée à l'imagerie par résonance magnétique; TEP-TDM = tomographie par émission de positons allée à la tomodensitométrie; TDM = tomodensitométrie; TDMDS = tomodensitométrie à deux sources; TDM + IRM + échographie tridimensionnelle = tomodensitométrie couplée à l'imagerie par résonance magnétique et à l'échographie tridimensionnelle; TDM mammaire = tomodensitométrie mammaire exclusive; TEP-TDM mammaire = association de la tomographie par émission de positons et de la tomodensitométrie aux fins d'examen mammaire exclusivement; TEPU = tomographie d'émission à photon unique; TEPU-D = tomographie d'émission dynamique à photon unique; TEPU-TDM = tomographie d'émission à photon unique associée à la tomodensitométrie; TEP-TDV = tomographie par émission de positons à temps de vol; UFE = uranium faiblement enrichi; UHE = uranium hautement enrichi; VECT = versatile emission computed tomography.

[†]La technologie expérimentale va de la technologie en conception, prévue ou en début de mise au point à la technologie qui fait l'objet d'une analyse comparative ou d'une mise à l'essai en laboratoire.

[†]La technologie émergente est une technologie étudiée dans le cadre d'essais cliniques de phase II ou III ou une technologie en voie de commercialisation, que le système de santé n'a pas encore adoptée. L'horizon temporel avant l'arrivée sur le marché varie de zéro à cinq ans.

Par conséquent, les instances jugent important d'investir dans la production d'isotopes par la technologie de l'accélérateur¹⁰.

En juin 2010, le gouvernement a diffusé une demande de propositions quant à des options destinées à consolider la chaîne d'approvisionnement en isotopes médicaux du Canada. La date limite de présentation des propositions était le 26 juillet 2010.

Le financement de ces options sera axé sur des activités centrées sur les aspects hautement prioritaires de la commercialisation, notamment la conception et l'optimisation des cibles et du convertisseur, la capacité de refroidissement, le traitement des cibles et le rendement possible, la conception et l'optimisation du générateur, le coût, l'offre et le recyclage du ¹⁰⁰Mo, l'optimisation du procédé, y compris du rendement, et la conformité aux exigences réglementaires¹¹.

L'industrie et les instituts de recherche ont déjà entrepris de rechercher des modes d'imagerie moléculaire de rechange, et de nombreux projets sont en cours. En juin 2010, TRIUMF, laboratoire canadien de physique nucléaire et de physique des particules, a divulgué les plans de construction du laboratoire ARIEL (Advanced Rare Isotope Laboratory) à Vancouver. Ce nouvel accélérateur linéaire d'électrons de pointe devrait produire des isotopes à l'échelle commerciale dès 2014. L'entreprise est le projet commun d'un consortium universitaire canadien et du gouvernement de la Colombie-Britannique, qui bénéficie de l'appui du gouvernement du Canada¹².

En mai 2010, l'Université de Sherbrooke au Québec et le Département d'oncologie de l'Université de l'Alberta à Edmonton ont annoncé qu'ils étudiaient la production décentralisée du ^{99m}Tc par des cyclotrons¹³. Les cyclotrons dont il est question sont fabriqués par une entreprise canadienne, Advanced Cyclotron Systems¹⁴. Les chercheurs de ces universités ont comparé les images scintigraphiques et le schéma de diffusion du ^{99m}Tc produit par cyclotron et du même isotope provenant d'un générateur, outre les isotopes destinés à l'imagerie moléculaire de la glande thyroïde, des os et du cœur de rats bien portants. Leur étude constate que le ^{99m}Tc

produit par cyclotron a les mêmes caractéristiques radioactives, chimiques et biologiques que le ^{99m}Tc provenant des générateurs¹⁵.

En mars 2010, le gouvernement a accordé 222 millions de dollars à TRIUMF à titre de budget de fonctionnement étalé sur cinq ans. Ces fonds seront consacrés aux activités stratégiques de TRIUMF, notamment à la recherche sur la supraconduction radioélectrique en prévision de la prochaine génération d'accélérateurs¹⁶. De plus, le Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie et les Instituts de recherche en santé du Canada lui ont octroyé 1,3 million de dollars en octobre 2009 afin qu'il étudie la technologie du cyclotron dans la production de ^{99m}Tc et d'autres isotopes¹⁷.

L'an dernier, TRIUMF et MDS Nordion, entreprise de production des radio-isotopes médicaux au Canada, ont annoncé leur alliance dans l'étude de faisabilité de la production de ⁹⁹Mo par la photofission à l'aide de l'accélérateur linéaire. Les deux organismes ont déjà uni leurs efforts dans la production d'autres isotopes médicaux par la technologie du cyclotron¹⁸.

En juin 2009, MDS Nordion s'est joint à l'Institut Karpov de chimie physique en Russie pour étudier la faisabilité d'un projet dans le cadre duquel l'Institut serait un de ses fournisseurs de ⁹⁹Mo produit par réacteur¹⁹.

Toujours en juin 2009, Le gouvernement du Canada a financé à hauteur de 22 millions de dollars la mise à niveau de l'infrastructure du réacteur nucléaire de l'Université McMaster, seul autre réacteur canadien capable de produire des isotopes médicaux. Les fonds qui seront affectés à la mise à niveau de l'infrastructure physique permettront d'approfondir la recherche sur les isotopes, d'augmenter la capacité de production et d'offrir de la formation aux travailleurs de l'industrie nucléaire et aux professionnels de la santé²⁰.

États-Unis

À l'impulsion du Congrès américain et d'un groupe consultatif fédéral, les États Unis ont entrepris de s'attaquer à la pénurie d'isotopes médicaux. Comme le Canada est leur principal

fournisseur de $^{99}\text{Mo}^{21}$, les États-Unis ont connu les mêmes problèmes d'approvisionnement que le Canada. Le pays ne peut s'approvisionner dans son propre marché étant donné que le programme des isotopes du ministère de l'Énergie ne dispose pas d'installations aptes à produire des isotopes à longue période²².

L'absence d'installation de production d'isotopes médicaux aux États-Unis tiendrait, du moins en partie, à la concertation mondiale quant à la nécessité de restreindre la prolifération de l'armement nucléaire et de décourager le terrorisme.

En 2009, le comité américain sur la production d'isotopes médicaux sans uranium hautement enrichi a étudié, à la demande du Congrès, la faisabilité d'éliminer l'uranium hautement enrichi (UHE) du combustible nucléaire, des cibles et des installations de production d'isotopes médicaux. Dans le rapport de son étude, le comité note que, même si le pays ne produit pas suffisamment d'isotopes médicaux de cibles d'uranium faiblement enrichi pour satisfaire sa demande, il serait possible sur le plan technique d'augmenter la production à l'avenir²³.

Toujours en 2009, la Chambre des représentants américaine a présenté le projet de loi *American Medical Isotopes Production Act* dans le but de promouvoir la production de ^{99}Mo à partir d'uranium faiblement enrichi (UFE) pour approvisionner le pays. Le Sénat américain étudie le projet de loi. Si elle était adoptée, la loi ferait en sorte de réduire la dépendance américaine à l'égard des fournisseurs d'isotopes médicaux étrangers. La loi prévoit également l'octroi de 163 millions de dollars américains échelonnés sur cinq ans au ministère de l'Énergie du pays pour financer des options de production de $^{99}\text{Mo}^{24}$. Les fonds viendraient soutenir des projets de recherche et des projets du secteur privé.

La plupart des réacteurs qui produisent du ^{99}Mo le font à partir d'UHE, lequel peut être utilisé également dans la fabrication d'armes nucléaires. En vertu de la nouvelle loi, les États-Unis produiraient des isotopes à partir d'UFE plutôt que d'importer des isotopes de pays dont le réacteur nucléaire produit du ^{99}Mo à partir d'UHE. Le pays aurait 11 ans à compter de l'adoption de la loi pour mettre au point des

modes de production d'isotopes médicaux à l'aide d'UFE avant que les importations cessent.

Le Canada appuie l'idée de faire passer le combustible nucléaire de l'UHE à l'UFE. Le réacteur NRU de Chalk River a emboîté le pas de l'UFE en 1991-1992²¹. Cependant, il produit toujours des isotopes par le bombardement de cibles d'UHE (provenant des États-Unis)⁷. Même si le gouvernement du Canada est favorable à la réduction de la prolifération de l'armement nucléaire, il est peu probable que l'installation de Chalk River se convertisse à l'UFE dans la production d'isotopes étant donné qu'il approche de la fin de sa vie utile et parce que les problèmes techniques relatifs au rendement de la production à l'aide de cibles d'UFE ne sont toujours pas résolus⁷.

En juin 2010, Advanced Medical Isotope Corporation (AMIC), entreprise américaine qui a vu le jour en 2006 afin de satisfaire la demande en isotopes médicaux des États-Unis, a conclu un accord d'exclusivité de licence d'une technologie brevetée reposant sur l'accélérateur sous-critique²⁵. La technologie générerait des neutrons thermiques à l'aide d'un accélérateur d'électrons afin de produire du ^{99}Mo de cibles d'uranium; son infrastructure serait la même que celle d'un cyclotron commercial. De telles installations à des emplacements stratégiques en Amérique du Nord et sur d'autres continents pourraient à terme satisfaire 50 % de la demande intérieure prévue de ^{99}Mo (et d'autres isotopes provenant de la fission). AMIC prétend être en mesure d'amorcer la production de ^{99}Mo dans deux à quatre ans²⁶.

En juin 2010, MiPod Nuclear Inc., entreprise de production d'isotopes médicaux, a commercialisé une technologie de production de ^{99}Mo . Cette technologie fait appel à l'uranium appauvri comme matière de la cible, laquelle est irradiée par un générateur de neutrons dans un cœur de conception exclusive où la séparation s'effectue par une technique électrolytique. MiPod prévoit offrir du ^{99}Mo à l'échelle commerciale dans 18 mois. Grâce à cette technologie, il serait possible de produire du ^{99}Mo dans des établissements régionaux²⁷.

En janvier 2010, l'organisme américain National Nuclear Security Administration (NNSA) a accordé neuf millions de dollars à Babcock & Wilcox, fournisseur de technologies énergétiques, en vue de la mise au point d'une technologie faisant appel au réacteur à cœur aqueux homogène utilisant de l'UFE²⁸. Babcock & Wilcox ont conclu une entente avec Covidien en 2009 dans le but d'étudier cette technologie. Cette installation de production, qui serait opérationnelle en 2012, pourrait combler à terme 50 % de la demande américaine²⁹.

Toujours en janvier 2010, l'organisme NNSA a également octroyé 4,5 millions de dollars à GE Hitachi Nuclear Energy pour concevoir un mode de production de ⁹⁹Mo provenant de cibles de molybdène irradiées dans un réacteur nucléaire commercial selon une nouvelle technique ne faisant pas appel à l'UHE. Les fonds seront consacrés à la recherche et au développement pour que la technologie soit prête à la commercialisation. Ils seront également affectés à la détermination de l'infrastructure et de la logistique nécessaires à l'exploitation commerciale³⁰.

Bien que rien ne le confirme, les États-Unis espèrent toujours mettre à niveau le réacteur de recherche de l'Université du Missouri (réacteur MURR)³¹. Le réacteur passerait ainsi de l'UHE à l'UFE et il pourrait combler près de 50 % de la demande intérieure de ^{99m}Tc. La conversion et l'obtention du permis d'exploitation nécessiteraient un investissement d'environ 40 millions de dollars américains³².

Scène internationale

En février 2010, Covidien a conclu une entente de collaboration avec l'Institut d'énergie atomique de Pologne en vertu de laquelle le réacteur de recherche Maria près de Varsovie irradierait des cibles pour produire du ⁹⁹Mo. Covidien estime que le réacteur polonais pourrait offrir du ^{99m}Tc à l'échelle commerciale à la fin de 2010³³. Santé Canada et la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis ont approuvé la production de ⁹⁹Mo par irradiation de cibles d'UHE dans le réacteur de recherche polonais³⁴.

Ion Beam Applications, fabricant de cyclotrons belge, étudie un mode de production de ⁹⁹Mo reposant sur la protofission (bombardement par des protons) d'une source de neutrons. Le système proposé, Accelerator Driven Optimized Nuclear Irradiation System (ADONIS), produira du ⁹⁹Mo à l'aide de la technologie du cyclotron. Le système ADONIS consiste en l'accélération d'une source de neutrons sous-critique par le cyclotron afin de générer un flux de neutrons thermiques équivalent à celui produit dans un réacteur. Le système ADONIS pourrait satisfaire à terme 50 % de la demande mondiale de ⁹⁹Mo³⁵.

Les Pays-Bas ont annoncé en octobre 2009 leur intention de construire un nouveau réacteur nucléaire qui produira des isotopes médicaux. Ce réacteur Pallas remplacera le réacteur à flux élevé vieillissant à Petten qui produit des isotopes médicaux en ce moment³⁶.

L'installation belge polyvalente MYRRHA, accélérateur sous-critique, pourrait également produire de grandes quantités de ⁹⁹Mo³⁷. Selon toute probabilité, l'installation sera opérationnelle lorsque le réacteur de recherche actuel, BR2, sera déclassé en 2022³⁸.

Le réacteur de recherche polyvalent Jules-Horowitz en France, qui devrait être opérationnel en 2015, peut produire du ⁹⁹Mo. Il remplacera le réacteur français vieillissant OSIRIS³⁹.

Le réacteur OPAL d'Australie a commencé à approvisionner le marché mondial en ⁹⁹Mo produit par irradiation de cibles d'UFE en août 2009. Santé Canada et la FDA ont accéléré le processus d'approbation du réacteur en tant que fournisseur autorisé de ⁹⁹Mo dérivé de l'UFE⁴⁰.

Le réacteur FRM II, source neutronique, de l'Université technique de Munich en Allemagne est en collecte de fonds afin de mettre à niveau son installation dans le but de produire du ⁹⁹Mo. Grâce à cette mise à niveau, le réacteur FRM II pourrait produire suffisamment de ⁹⁹Mo pour combler pratiquement tous les besoins européens⁴¹.

Techniques d'imagerie moléculaire nouvelles ou émergentes

Techniques hybrides de TEPU et de TEP et autres modalités d'imagerie moléculaire

La tomographie d'émission à photon unique (TEPU) et la tomographie par émission de positons (TEP) sont les techniques d'imagerie moléculaire les plus répandues en médecine nucléaire⁵. Grâce à leur très grande sensibilité dans la détection de l'activité métabolique et le repérage de protéines particulières, ces techniques se démarquent de l'imagerie par résonance magnétique (IRM), de la spectroscopie par résonance magnétique, de la bioluminescence optique, de la fluorescence optique et de l'échographie sélective⁴². Le groupe indépendant d'experts canadiens sur la production des isotopes médicaux formé par le gouvernement du Canada a formulé des recommandations précises sur les nouveaux matériels et logiciels de TEPU en plus de recommander d'investir davantage dans l'acquisition d'appareils de TEP⁷.

Des progrès technologiques récents ont abouti à des techniques hybrides alliant la TEP ou la TEPU et la TDM. Ces modalités mixtes accélèrent l'acquisition des images dont la résolution et la sensibilité sont accrues. Le Canada compte pas moins de 35 appareils de TEPU-TDM⁴³ et 29 appareils de TEP-TDM⁹ à l'heure actuelle.

La TEP-TDM est rapidement devenue la technologie d'imagerie de prédilection, au point d'ailleurs que les grands fabricants n'offrent plus d'appareils de TEP comme tel à des fins commerciales⁴⁴. À l'opposé des États-Unis et d'autres pays, le Canada n'a pas manifesté d'enthousiasme clinique débordant à l'égard de la TEP. Cette adoption timide tient aux coûts d'exploitation et des immobilisations élevés des appareils et au sentiment général voulant qu'il soit nécessaire d'évaluer en profondeur la pertinence de la technologie dans des applications cliniques particulières⁴⁵. Par contre, la technique hybride TEP-TDM gagne beaucoup plus d'adeptes que la TEP. Les autorités sanitaires canadiennes ont bien volontiers convenu de couvrir les frais d'examen

de TEP durant la pénurie d'isotopes. Ainsi, l'Ontario ne prévoyait que trois mécanismes d'accès à la TEP jusqu'en juillet 2009 : l'essai clinique sur l'un ou l'autre des cancers étudiés par le Groupe d'oncologie clinique de l'Ontario, le programme Registre TEP ou le programme d'accès spécial. Désormais, la TEP est un service de santé assuré par le régime public ontarien dans les cas de cancer ou de maladie cardiaque pour lesquels la TEP a fait ses preuves en matière d'efficacité clinique. Au Canada, 28 établissements dans sept provinces exécutent des examens de TEP-TDM couverts par le régime d'assurance maladie public⁹.

L'oncologie est le champ d'action premier de la TEP et de la TEP-TDM⁴⁵, l'imagerie du corps entier permettant de repérer le siège des cancers primitifs et les métastases. Jusqu'à tout récemment, la TEPU-TDM demeurait sans rivale dans la détection des cancers de la thyroïde, de la parathyroïde et de la prostate, et des cancers neuroendocrines, que les traceurs de TEP ne pouvaient déceler⁴⁶. Cependant, les obstacles tombent peu à peu et les indications diagnostiques de la TEP se multiplient grâce aux percées technologiques.

La cardiologie représente le champ d'application le plus courant de la TEPU et de la TEPU-TDM. Cette technique hybride est également utile en orthopédie, en oncologie et en infectiologie⁴⁶. Son marché potentiel futur recouvre la dosimétrie dans la planification de la radiothérapie, la chimiothérapie en perfusion hépatique suivant l'injection d'un émetteur bêta aux fins d'analyse quantitative dans le but d'obtenir un indice semblable à la valeur de fixation normalisée dans la TEP et la biopsie dirigée⁴⁷.

Comme la technologie de la TEP progresse sans cesse, notamment en ce qui a trait au détecteur et aux algorithmes de reconstruction, les applications diagnostiques se font de plus en plus nombreuses.

La TEP-TDM haute définition (TEP-TDM HD) est une nouvelle technique de TEP qui optimise trois aspects de cette modalité d'imagerie : l'uniformité, la résolution et le contraste des images. La technologie permet de visualiser le fonctionnement physiologique du corps (imagerie fonctionnelle) tout en corrigeant automatiquement les distorsions d'image qui se

produisent durant l'examen. L'examen dure environ 10 minutes, soit moins de la moitié de la durée de l'examen habituel de TEP-TDM. Parce que la technique offre des images d'une netteté, d'une résolution et d'une uniformité accrues, le médecin sera en mesure de détecter de très petites lésions⁴⁸.

La TEP à temps de vol (TEP-TDV) représente également une percée technologique dans le domaine de la TEP qui a permis d'élargir le champ des applications cliniques et précliniques. Conçue au début des années 1980, la technique suscite un regain d'intérêt en raison des progrès récents en matière de photomultiplicateur, de l'électronique et du scintillateur⁴⁹. Alors que la TEP en est incapable, la TEP-TDV mesure la durée précise du trajet des rayons X aux détecteurs. Disposant de cette information supplémentaire, l'algorithme de reconstruction aboutit à une image comportant moins de bruits et d'itérations, donc une image de meilleure qualité ce qui favorise la détection des lésions, particulièrement chez le patient corpulent⁵⁰.

La TEP-IRM est une technique d'imagerie hybride inédite qui a vu le jour sous l'impulsion clinique des techniques de TEP-TDM et de TEPU-TDM. Elle allie le contraste dans les tissus mous, la spécificité élevée et la précision anatomique de l'IRM à la sensibilité de la TEP dans l'évaluation de l'état physiologique et métabolique⁴⁵. D'aucuns estiment que cette avancée technologique remplacera à terme la technique TEP-TDM comme plateforme d'imagerie moléculaire multimodale de choix dans les indications neurologiques et du système nerveux central.

En pratique clinique, la TEP-IRM a pour objectif d'améliorer les soins de santé en favorisant la connaissance des causes, des répercussions et de l'évolution des maladies, notamment le cancer⁵¹, la maladie d'Alzheimer, la schizophrénie et les troubles métaboliques comme l'ostéoporose et l'athérosclérose⁵². La technique pourrait également faciliter le diagnostic et la surveillance de l'effet du traitement, particulièrement dans le cancer et la maladie osseuse. De plus, la TEP-IRM pourrait être utile dans la vérification de l'efficacité de médicaments en permettant d'en visualiser le cheminement dans l'organisme.

Même si la technologie nécessaire à l'alliance de la TEP et de l'IRM est déjà présente sur le marché, elle continuera de se perfectionner dans la prochaine décennie avant d'influer sur le cours de la pratique clinique⁵¹. Grâce aux percées de la gamma-caméra à semi-conducteurs, la technologie TEPU-IRM pointe à l'horizon également, quoiqu'elle en soit encore au stade préliminaire de son développement clinique⁵¹.

Au même titre que les progrès de la technologie TEP élargissent l'horizon diagnostique clinique dans ce domaine, le perfectionnement de la technologie de la TEPU se traduit par des applications en nombre croissant. La technique s'améliore sur les plans de la correction de l'atténuation, du raccourcissement de la période d'acquisition, de la caméra et du traitement des images, ce qui au bout du compte réduit le rayonnement, rehausse l'efficacité en laboratoire et accroît la capacité d'imagerie de la TEPU.

Le perfectionnement du détecteur solide a entraîné dans son sillage la mise au point d'une nouvelle génération de gamma-caméras. La technique du détecteur solide ou de l'imageur à semi-conducteurs est conçue pour améliorer la résolution spatiale et la résolution énergétique, la sensibilité du dénombrement et le contraste par rapport au détecteur classique. Grâce à ces percées qui rehaussent l'efficacité de la TEPU, il est possible d'abrèger la période d'acquisition des images (examen écourté) ou de réduire la dose de ^{99m}Tc. Une étude publiée en 2009 compare la TEPU reposant sur la nouvelle technologie des détecteurs solides et la TEPU habituelle dans un groupe de 168 patients subissant un examen de perfusion myocardique. Sur le plan du rendement diagnostique, les deux techniques sont comparables à l'échelle du patient, mais l'imageur à semi-conducteurs produit des images de meilleure qualité et la durée d'acquisition des images est moindre que la technique classique de la TEPU⁵³.

La TEPU dynamique (TEPU-D) est une technique d'imagerie à semi-conducteurs inédite de résolution énergétique et de sensibilité accrues dont le champ d'action est la cardiologie⁵⁴. Récemment, la TEPU-D s'est vue propulser au devant de la scène pour deux motifs. Elle est devenue très attrayante durant la crise des isotopes du fait qu'elle utilise une dose

d'isotopes moins élevée que d'autres techniques d'imagerie, net avantage quand l'approvisionnement en ^{99m}Tc se fait rare. En second lieu, les effets sur la santé à long terme de la radioexposition soulèvent de plus en plus de préoccupations. Une étude récente examinant plus de 900 000 personnes âgées de 18 à 64 ans constate que la radioexposition au moment de l'imagerie myocardique par la TEPU ou la TEP est plus grande que dans tout autre examen d'imagerie cardiaque⁵⁵. Deux essais cliniques ayant pour objectif de démontrer que la TEPU-D utilise une dose de ^{99m}Tc beaucoup moindre que l'imagerie cardiaque classique ont commencé en juin 2010. Ces essais se déroulent à l'Université Columbia à New York pour l'un et au Centre d'imagerie cardiovasculaire de Kansas City pour l'autre⁵⁶.

Le logiciel de reconstruction de l'image représente une autre innovation qui permet d'utiliser avec parcimonie le ^{99m}Tc . Dans la TEPU, le logiciel de reconstruction transforme l'algorithme d'acquisition en image tridimensionnelle tout en récupérant la perte de résolution et en réduisant les bruits d'image⁵⁷. Le passage à répétition de l'application de récupération de la perte de résolution permet de réduire la dose d'isotopes de moitié ou d'abrèger la période d'acquisition tout en maintenant la même qualité d'image que la méthode de reconstruction habituelle dont la récupération de la perte de résolution ne dépend pas de la profondeur⁵⁸.

La mammographie par émission de positons (MEP) est l'examen de TEP de haute résolution d'un organe en particulier, que ni la densité mammaire, ni l'état hormonal de la femme - deux aspects qui limitent l'efficacité de la mammographie classique et de l'IRM dans la détection du cancer - n'altèrent⁵⁹. Cette technologie fait appel à deux détecteurs planars incorporés au système de mammographie classique, de sorte qu'il enregistre simultanément l'image mammographique et l'image créée par l'émission de fluodésoxyglucose (^{18}F -FDG)⁵⁹. La possibilité d'appliquer cette technique aux lésions de biopsie a été étudiée, et il semble que cela est faisable⁶⁰. La technologie en est encore à ses premiers balbutiements, mais des rapports préliminaires en vantent les promesses dans la détection du carcinome intracanalair non infiltrant. Aucune méthode d'imagerie ne

permet de visualiser avec précision ce carcinome à moins qu'il ne soit associé à des zones de calcification polymorphes repérées à la mammographie. En outre, perfectionner la technique en la combinant par exemple à l'acquisition d'images par tomographie (à l'aide de détecteurs rotatifs) améliorera vraisemblablement sa capacité de détection comparativement à la technologie des détecteurs statiques. Bien qu'il soit nécessaire de perfectionner la technologie, elle recèle néanmoins un énorme potentiel dans le dépistage précoce du cancer du sein⁶¹.

D'autres modalités d'imagerie mammaire sont à l'étude. La TEP-TDM mammaire, par exemple, prévoit l'acquisition d'images tridimensionnelles du sein non comprimé grâce à la rotation d'au moins deux têtes planaires autour du sein ou la couverture entière du sein par les détecteurs. Les images, produites par résolution spatiale isotrope, révèlent le siège, la taille et l'étendue du cancer du sein diagnostiqué à la biopsie⁶².

Autre modalité d'imagerie mammaire à l'étude, la TDM mammaire produit des images du sein non comprimé par la technique à faisceau conique. Les images de coupe transversale sont obtenues alors que le tomodensitomètre et les détecteurs tournent autour du sein. Les images sont transformées en une seule image tridimensionnelle. Si la TDM mammaire continue de se perfectionner, elle pourrait bien occuper une place dans le dépistage du cancer du sein en tant que solution de rechange à la mammographie⁶³.

Nouvelle modalité d'imagerie diagnostique à l'étude, la Versatile Emission Computed Tomography (VECT) associe la TEP et la TEPU dans le même appareil. Ainsi, le patient subit en simultané un examen de TEP et un examen de TEPU afin de visualiser des aspects fonctionnels de l'ordre du demi millimètre. La technique est actuellement mise à l'épreuve chez de petits animaux afin d'examiner le comportement de nouveaux isotopes et radiopharmaceutiques dans l'imagerie oncologique, cardiaque et cérébrale⁶⁴. La technologie fait appel exclusivement aux isotopes utilisés dans la TEPU, comme le ^{99m}Tc , mais elle en utilise moins que d'autres appareils pour obtenir les mêmes résultats.

Imagerie par résonance magnétique

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est une modalité d'imagerie moléculaire qui offre des images contrastées des tissus mous à une résolution au-delà du millimètre. Toutefois, sa sensibilité dans la détection des sondes est infiniment moindre (facteur de 10^6) que celle de la TEP⁶⁵. Néanmoins, des avancées technologiques dans ce domaine, particulièrement en ce qui a trait à la sensibilité, sont en voie d'ouvrir les portes de l'imagerie fonctionnelle à l'IRM.

Ainsi, l'hyperpolarisation est une technique émergente conçue pour améliorer la sensibilité de l'IRM. Grâce à l'hyperpolarisation, les moments magnétiques des noyaux atomiques sont alignés, ce qui rehausse la sensibilité des images⁶⁶. Dans l'IRM classique, seule une infime proportion des noyaux d'hydrogène produisent un signal détectable. Par l'hyperpolarisation, l'IRM peut effectuer le repérage métabolique et la détection de biomarqueurs en temps réel, ce qui pourrait à terme abréger le temps d'examen, le ramener de près d'une heure à quelques secondes⁶⁷.

La polarisation nucléaire dynamique, la polarisation induite par le parahydrogène (PHIP-PASADENA pour parahydrogen-induced polarization-parahydrogen and synthesis allow dramatically enhanced nuclear alignment), l'utilisation de xénon ou d'hélium hyperpolarisé, Brute Force et l'eau à 1H hyperpolarisée sont les cinq mécanismes d'hyperpolarisation⁶⁸. Cette technique couplée à l'IRM se révèle prometteuse dans l'imagerie pulmonaire anatomique, fonctionnelle et métabolique⁶⁹. Elle semble également avoir les atouts pour devenir un outil précieux dans la détection précoce du cancer⁷⁰ et des troubles neurologiques⁶⁸.

Fait récent, un nouveau mécanisme fondé sur la saturation croisée par échange chimique (CEST pour chemical exchange saturation transfer) modifie le contraste de résonance magnétique. Les agents de CEST forment une classe émergente de produits de contraste

radiotransparents dont les propriétés distinctives favorisent l'activation du contraste. Ces composés renferment des groupes de protons échangeables que l'on sature par irradiation d'ondes radiofréquence. Le contraste provient de l'échange d'amides ou de protons à radical hydroxyle endogènes ou de sites échangeables sur les agents de CEST exogènes⁷¹. Ce mécanisme se veut une solution de rechange à la formation de contraste par relaxation. D'aucuns estiment que cette classe d'agents de contraste dans l'IRM suscitera un intérêt grandissant parce qu'ils offrent de nouvelles possibilités d'imagerie métabolique à l'aide de biomolécules endogènes et de produits exogènes⁷². Pour s'attaquer à ses problèmes de concentration et de sensibilité, le mécanisme CEST a engendré une technique perfectionnée, la saturation croisée par échange chimique paramagnétique (PARACEST pour paramagnetic chemical exchange saturation transfer) qui permet l'évaluation du cheminement in vivo de métabolites précis comme le glucose dans tous les organes de manière non effractive. Il est également possible de mesurer le pH, la température, le lactate et d'autres métabolites par cette technique⁷³. Des données précliniques démontrent le potentiel prometteur de l'IRM moléculaire, notamment de la technique CEST, dans l'amélioration de la qualité du diagnostic du cancer, de la maladie cardiovasculaire et de la maladie neurologique⁷⁴.

Technologie en émergence, l'IRM cardiaque est déjà en usage au Canada⁷⁵. Il s'agit d'une technique de quantification précise et reproductible de la fonction cardiaque globale et de la fonction ventriculaire régionale, de la circulation sanguine, de la perfusion au repos et à l'effort et des lésions myocardiques⁷⁶. Une étude menée auprès de 72 personnes atteintes d'insuffisance rénale terminale compare l'IRM cardiaque et la TEPU dans la détection des lésions myocardiques non dépistées. Elle conclut que l'IRM cardiaque en augmentation de contraste tardive a une plus grande sensibilité que la TEPU dans la détection de ces lésions.

Imagerie photoacoustique

L'imagerie photoacoustique, appelée également imagerie optoacoustique ou imagerie thermoacoustique, est une modalité d'imagerie hybride qui se joindra à brève échéance aux autres techniques d'imagerie biomédicale selon toute évidence⁷⁸.

L'image photoacoustique est formée en irradiant le tissu à l'aide d'un faisceau laser par impulsion d'une nanoseconde, qui provoque l'expansion thermoélastique transitoire du tissu. Le phénomène produit une onde ultrasonore à large bande que capte un récepteur. L'onde est convertie en une image tridimensionnelle de haute résolution de la structure du tissu. Étant donné que l'onde renferme de l'information sur l'absorption dans le tissu en question, cette technique non effractive génère des images définies par les contrastes d'absorption⁷⁹.

L'imagerie photoacoustique est déjà présente dans la recherche sur de petits animaux; elle offre de l'information particulière sur la pathogénie, le comportement des médicaments et l'effet thérapeutique⁸⁰. Une étude récente chez l'animal examine la dynamique cardiovasculaire de la souris à l'aide d'un système photoacoustique. L'imagerie cardiovasculaire de la souris doit faire appel à une technique de prise de vue rapide compte tenu de la fréquence cardiaque élevée de la souris. À l'heure actuelle, les techniques d'imagerie d'usage courant chez le petit animal, dont la micro-TEP et la micro-TDM, n'ont pas un rythme de prise de vue complète suffisamment rapide pour visualiser la fonction cardiaque de la souris⁸¹.

Selon toute probabilité, l'imagerie photoacoustique jouera un rôle important dans l'avenir de la mammographie en tant que solution de rechange aux options de référence actuelles dans le dépistage de masse^{82,83}. L'on prévoit également que l'imagerie photoacoustique pourra être utile dans la détection du mélanome, le dépistage de cancers digestifs et d'autres cancers, l'imagerie de la circulation sanguine, la détermination de la vitesse du métabolisme de l'oxygène et la cartographie des ganglions sentinelles⁸³.

Imagerie optique

L'imagerie optique est une technique d'imagerie moléculaire reposant sur la visualisation par un appareil d'imagerie de molécules émettant de la lumière, conçues pour se lier à des cellules ou des molécules précises, injectées au préalable dans l'organisme. L'appareil détecte la lumière émise selon le mécanisme de la fluorescence ou de la bioluminescence⁶⁵. Pour le moment, la technique est en usage principalement dans le domaine de la recherche chez le petit animal. Il y a cependant plusieurs applications potentielles de l'imagerie optique, particulièrement de l'imagerie par fluorescence, dans la pratique clinique⁸⁴.

L'imagerie par fluorescence fait appel à des points quantiques, à des colorants ou à des protéines. Quel que soit le composé, il doit être excité par une source de lumière externe d'une longueur d'ondes appropriée pour déclencher l'émission de photons que l'appareil détectera pour obtenir des images⁸⁵. La technique permet de visualiser de nombreuses activités métaboliques, mais la présence obligatoire de la source de lumière externe limite la profondeur du signal détectable. L'imagerie optique a pour principal avantage l'absence de rayonnement, ce qui en théorie rend possible l'imagerie en continu ou à répétition.

L'imagerie par fluorescence à l'aide de points quantiques est une modalité d'imagerie optique prometteuse. Le point quantique est une nanoparticule dotée d'attributs optiques et électroniques particuliers. C'est une sonde optique brillante, photostable et inoffensive. Le point quantique se caractérise par une large bande d'absorption et une étroite bande d'émission et, de ce fait, il se prête à plusieurs applications de multiplexage⁸⁶. La technique des points quantiques pourrait être utile dans la détection précoce de tumeurs primitives telles les tumeurs ovariennes, mammaires, prostatiques et pancréatiques et dans la détermination de l'extension lymphatique régionale du cancer et la détection des métastases éloignées⁸⁷.

L'imagerie par luminescence Cerenkov représente une autre modalité d'imagerie optique inédite. La technique ne nécessite pas

de source de lumière externe, car la lumière est produite par la radioactivité. Grâce à la technique, des nucléides, impossibles à visualiser auparavant, s'illuminent. Dans le cadre d'une étude chez de petits animaux, des chercheurs ont évalué plusieurs marqueurs en vue de leur utilisation dans cette forme d'imagerie. Ils ont examiné des souris porteuses de tumeurs par l'imagerie par luminescence et par la TEP. L'imagerie par luminescence permet de visualiser le cheminement *in vivo* du radiomarqueur, et les images peuvent être produites par une gamme de radionucléides émetteurs de positons par les appareils d'imagerie optique usuels. La baisse d'intensité lumineuse au fil du temps est directement proportionnelle à la désintégration radioactive du marqueur injecté. Les chercheurs estiment que l'adoption de la technique s'accompagnerait de la mise au point rapide et rentable de marqueurs utiles dans le diagnostic et le traitement de cancers et d'autres maladies⁸⁸.

Autres technologies d'imagerie hybrides

La tomographie à deux sources (TDMDS) est une technique à détecteurs multiples nouvelle, non effractive, conçue pour offrir de l'information diagnostique comparable à celle de la TEPU dans la perfusion myocardique. Elle est en mesure d'évaluer la perfusion myocardique et l'anatomie coronaire en même temps. Une étude de phase I et II en cours compare la TDMDS et la TEPU⁸⁹. Une étude de petite envergure publiée en 2009, comptant 35 participants, compare la TDMDS, la TEPU et l'angiographie classique dans l'imagerie des vaisseaux coronaires aux fins de diagnostic de la coronaropathie. Les chercheurs constatent que la TDMDS et la TEPU offrent de l'information mutuellement complémentaire sur la maladie coronarienne. L'angiographie classique se démarque par sa capacité d'exposer la coronaropathie pertinente sous l'angle fonctionnel, mais elle est impuissante à prévoir l'ischémie. La TDMDS produit des images de haute qualité sans qu'il soit nécessaire de contrôler les battements du cœur et elle se caractérise par une grande précision dans la détection de la sténose obstructive⁹⁰. L'Institut européen de recherche en imagerie biomédicale (EIBIR), fondé en 2006, dirige le projet ENCITE - European Network for Cell

Imaging and Tracking Expertise - centré sur le guidage par l'image *in vivo* de la thérapie cellulaire et sur le développement et la mise à l'essai de nouvelles méthodes et de nouveaux marqueurs en IRM. À l'heure actuelle, aucune modalité d'imagerie comme telle n'est applicable en thérapie cellulaire. L'on prévoit que ces technologies seront ultimement utilisées dans le traitement du cancer, de la maladie cardiovasculaire et du diabète⁹¹. L'Institut participe également au projet HAMA qui a pour objectif le diagnostic du cancer du sein de haute précision par le recours aux connaissances biologiques, aux modalités d'imagerie de pointe et à la modélisation.

Mise au point d'autres isotopes

Le développement d'isotopes faciles à se procurer et abordables suscite un intérêt soutenu. Pour produire des images des processus pathologiques et thérapeutiques, tant la TEP que la TEPU font appel à des traceurs qui émettent une petite quantité de rayonnement dans le corps. Certains estiment que l'avenir de l'imagerie médicale passe par le développement de nouveaux traceurs⁹².

Des solutions de rechange au ^{99m}Tc, le plus important traceur en TEPU, sont pressantes en raison non seulement des sempiternelles interruptions de son approvisionnement, mais également du déclassement prévu du réacteur NRU de Chalk River en 2016 et de la volonté mondiale de produire des isotopes selon d'autres modes que le réacteur nucléaire⁹³.

Des solutions de rechange au fluodésoxyglucose (¹⁸F-FDG), traceur le plus répandu en TEP, sont également en demande parce que cet analogue utilisé dans l'imagerie du métabolisme du glucose est coûteux, ne convient pas dans tous les cas, est difficile à traiter et qu'il ne permet pas de mesurer ou d'évaluer nombre de cibles moléculaires. En outre, même s'il est très spécifique et sensible dans la détection de nombreux cancers, il n'est pas le premier choix dans l'imagerie de certaines maladies. Par conséquent, les activités de recherche-développement se concentrent sur de nouveaux traceurs marqués au fluor 18.

Indicateurs radioactifs destinés à la TEPU

Des essais cliniques sur deux nouveaux traceurs marqués à l'iode 123 viennent de se terminer. L'un, le méta-iodobenzylguanidine (^{123}I -MIBG), est destiné à l'imagerie du système nerveux sympathique du cœur, alors que l'autre, l'acide p-iodophényl-3-(R,S)-méthylpentadécanoïque (^{123}I -BMIPP), sera utilisé dans l'imagerie du métabolisme des acides gras et en tant qu'outil d'évaluation de la douleur thoracique aux urgences. Le premier permet d'évaluer les nerfs du cœur à l'échelle cellulaire, ce qui est impossible par les examens habituels comme l'échocardiographie⁹⁴. Le dernier, commercialisé sous la dénomination Zemira, est le seul traceur capable de détecter l'ischémie cardiaque sur la foi des symptômes⁹⁵.

Le RAFT-RGD ou modèle fonctionnalisé adressable de façon stéréosélective (reconnaissance du motif arginine-glycine-acide aspartique) est un autre nouveau traceur qui pourrait être utile dans le ciblage et l'imagerie⁹⁶. Une étude chez l'animal a évalué dernièrement le potentiel du RAFT-RGD marqué au $^{99\text{m}}\text{Tc}$ dans l'imagerie moléculaire *in vivo* non effractive par TEPU de l'angiogenèse tumorale⁹⁷.

Un autre traceur destiné à l'imagerie des récepteurs de la noradrénaline et des récepteurs périphériques des benzodiazépines est également en développement. Des chercheurs de l'Université de Glasgow en Écosse mettent au point des composés marqués à l'iode radioactif qui permettront de visualiser par TEPU les récepteurs neurologiques qui jouent un rôle dans une gamme de troubles neurologiques tels la dépression, la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer, l'anxiété et l'accident vasculaire cérébral. Un tel projet, s'il est couronné de succès, pourrait déboucher sur l'arrivée de radiopharmaceutiques dotés d'une grande affinité pour les récepteurs périphériques des benzodiazépines⁹⁸.

L'iode 123 est un indicateur radioactif dont la place dans la TEPU est bien établie. Il a été utilisé d'abord dans l'imagerie cérébrale⁹⁹, l'imagerie rénale¹⁰⁰ et l'imagerie thyroïdienne¹⁰¹. Puis, son utilité diagnostique a

été évaluée dans l'imagerie myocardique¹⁰², l'imagerie de la circulation sanguine cérébrale¹⁰³ et l'imagerie neurologique dans des troubles comme la maladie de Parkinson et la démence¹⁰⁴. Comme le déséquilibre sérotoninergique est le point commun de divers troubles mentaux, l'indicateur radioactif est également étudié dans l'imagerie de la transmission sérotoninergique dans des maladies mentales^{105,106}.

L'indium 111 est un radionucléide métallique qui marque un anticorps par la chélation. L'indicateur radioactif, dont la place dans la TEPU est bien établie, est utilisé pour détecter les lésions myocardiques, locales ou diffuses¹⁰⁷, et des tumeurs¹⁰⁸. Depuis peu, il est utilisé dans l'imagerie de l'infection et de l'inflammation¹⁰⁹.

Indicateurs radioactifs destinés à la TEP

La diffusion clinique de nouveaux indicateurs radioactifs dans la TEP est problématique à certains égards. Les problèmes tiennent à la nécessité d'un cyclotron sur les lieux parce que les isotopes ont une vie très brève, à l'autorisation d'utiliser des indicateurs pas homologués encore et aux coûts élevés du traitement et de la distribution¹¹⁰. Les indicateurs radioactifs émergents, dont il est question ci-après, sont répartis en quatre catégories: l'imagerie cardiaque, l'imagerie neurologique, l'imagerie oncologique (fonctionnelle et métabolique) et l'imagerie de l'infection.

Imagerie cardiaque

Le gallium 68, produit en générateur, pourrait occuper une place dans la prise en charge de nombreuses affections, dont le mélanome⁸⁶, et dans l'évaluation d'états infectieux ou inflammatoires comme l'ostéomyélite¹¹¹. Les Instituts de recherche en santé du Canada et le Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie ont octroyé 874 000 \$ à des chercheurs du Département des sciences pharmaceutiques de l'Université de la Colombie-Britannique afin qu'ils mettent au point de nouveaux isotopes. Le professeur Urs Hafeli, principal chercheur, mène deux projets sur le gallium 68. L'un consiste à remplacer l'albumine marquée au $^{99\text{m}}\text{Tc}$ par une microsphère marquée au gallium 68 qui sera utilisée dans la détection de l'embolie

pulmonaire, de la maladie pulmonaire obstructive chronique et du cancer du poumon. L'autre projet a pour objectif de remplacer les globules rouges marqués au ^{99m}Tc par un polymère biocompatible marqué au gallium 68 qui sera utilisé pour visualiser l'accumulation de sang dans le cœur dans l'évaluation de la fonction cardiaque. L'arrivée de cet indicateur radioactif permettra d'éliminer la nécessité de manipuler du sang ou des composants sanguins ainsi que le risque d'interactions indésirables entre les isotopes et les médicaments chimiothérapeutiques. Les essais cliniques préliminaires devraient se terminer en 2012¹¹². Le rubidium 82 est un indicateur radioactif analogue du potassium qui peut être utilisé dans l'imagerie de perfusion myocardique. Il est à l'étude à l'Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa où il est produit dans un petit générateur. Il s'avère utile dans la distinction entre le muscle myocardique normal et le muscle anormal en cas d'infarctus du myocarde présumé¹¹³. Des percées récentes dans les domaines de la TEP et de la TEP-TDM ont accru la sensibilité du radio-isotope dans l'imagerie cardiaque par rapport à la TEPU¹¹⁴. En 2009, Santé Canada a consenti à rembourser les frais d'examen dans un petit nombre de cas à la demande du médecin traitant et les frais des examens effectués dans le cadre d'un essai clinique¹¹⁵. Le rubidium 82 est également à l'étude chez l'animal dans la mesure de la circulation sanguine corticale rénale¹¹⁶.

Le LMI1195 est un nouvel agent d'imagerie par TEP marqué au ^{18}F benzylguanidine. Il est utilisé dans le dépistage et l'évaluation des personnes à risque d'insuffisance cardiaque ou de mort subite. Il se rend au cœur par le transporteur de la noradrénaline¹¹⁷. Les données préliminaires issues d'une étude de phase I illustrent que le LMI1195 peut produire des images de haute qualité, bien définies, du système nerveux autonome du cœur¹¹⁸.

Le ^{18}F -fluorobenzyltriphenylphosphonium ou ^{18}F -FBnTP est un nouvel indicateur radioactif destiné à la TEP de perfusion myocardique qui est à l'étude chez l'animal présentement. Il diffuse rapidement dans le myocarde et le contraste des images est supérieur à celui de l'images produites à l'aide du ^{99m}Tc . Il a une affinité pour les mitochondries et il semble prometteur dans l'imagerie de perfusion myocardique¹¹⁹.

Imagerie neurologique

Le ^{11}C -AFM ou [11C]2-[2-(diméthylaminométhyl)phénylthio]-5-fluorométhylphénylamine est un indicateur radioactif émergent, qui se lie aux transporteurs de la sérotonine, destiné à l'imagerie par TEP. Le transporteur de la sérotonine représente la destination des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, médicaments d'usage répandu dans le traitement de la dépression. Le ^{11}C -AFM a pour objectif de mesurer avec exactitude l'effet des antidépresseurs sur les transporteurs de la sérotonine. En 2008, la première étude chez l'humain ayant pour but d'évaluer les qualités du ^{11}C -AFM dans l'imagerie a examiné son comportement chez cinq personnes en santé. Les chercheurs concluent que le ^{11}C -AFM fait ressortir les signaux de liaison avec une spécificité accrue et qu'il est un traceur d'efficacité supérieure au ^{11}C -DASB, ligand de référence dans le repérage des transporteurs de la sérotonine¹²⁰.

Radiotracer expérimental, le florbetaben permet de visualiser la protéine bêta amyloïde qui peut s'accumuler au cerveau. Ces plaques de protéines bêta-amyloïde seraient le signe précurseur de la maladie d'Alzheimer. La surveillance du cheminement et de la diffusion des protéines bêta-amyloïde grâce à l'imagerie permettrait d'obtenir de l'information importante sur l'évolution de la maladie et sur ses répercussions cellulaires et moléculaires¹²¹. Les résultats d'une étude multicentrique de phase II révèlent que les images produites à la TEP à l'aide du florbetaben ont une spécificité supérieure à 90 %. Les 81 personnes supposément atteintes de la maladie d'Alzheimer et les 69 personnes bien portantes, âgées de 55 ans ou plus, ont subi l'examen d'imagerie pour évaluer l'utilité du florbetaben dans le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. L'examen a été effectué à des fins de visualisation et de quantification des plaques par la normalisation par rapport à une région cérébrale exempte de ces protéines et l'analyse des données segmentées. Les deux méthodes se sont révélées d'une grande exactitude dans le diagnostic de la maladie¹²².

Le florpipramine marqué au fluor 18 est un autre indicateur radioactif prometteur comme outil diagnostique de la maladie d'Alzheimer, lui aussi capable de détecter les plaques amyloïdes dans le cerveau¹²³.

Le fallypride marqué au fluor 18 est un antagoniste sélectif des récepteurs D2 et D3 de la dopamine. Il est à l'étude dans l'imagerie de la schizophrénie comme outil de détermination de la quantité et de la distribution des récepteurs D2 et D3 de la dopamine¹²⁴.

Le fluor 18-L-dihydroxypénylalanine ou ¹⁸F-FDOPA est un indicateur radioactif destiné à la neuroimagerie par TEP dont le principal usage consiste à faciliter le diagnostic différentiel des troubles moteurs, à évaluer l'efficacité de nouveaux traitements, à cerner les effets bénéfiques et les complications d'interventions chirurgicales et à évaluer l'efficacité de stratégies de neuroprotection¹²⁵. Il a été évalué dans le dépistage précoce de la maladie de Parkinson¹²⁶ et il est à l'étude dans la détection de tumeurs cérébrales¹²⁵.

Imagerie métabolique et fonctionnelle des tumeurs

Le fluoro-L-thymidine marqué au fluor 18 (¹⁸F-FLT) est un nouveau radiotraceur destiné à la TEP qui a une prédilection pour les cellules où la thymidine kinase 1 est particulièrement active, indication de la prolifération cellulaire. Étant donné que les cellules cancéreuses absorbent le ¹⁸F-FLT, celui-ci permet de déterminer si la chimiothérapie est efficace et ce, au tout début du traitement. Plusieurs études de petite envergure ont examiné le comportement de l'indicateur radioactif dans l'évaluation de l'extension tumorale dans le carcinome malpighien¹²⁷, dans le cancer du poumon¹²⁸, dans le cancer colorectal¹²⁹ et dans le cancer du cerveau¹³⁰.

La thymine 1-(2'-désoxy-2'-fluoro-bêta-D-arabinofuranosyl) ou ¹⁸F-FMAU est un analogue de la thymidine qui est incorporé à l'ADN par suite de sa phosphorylation sous l'action de la thymidine kinase. Il a été étudié chez l'humain pour la première fois en 2005. L'étude avait pour objectifs de déterminer sa biodistribution et de savoir s'il se prêtait à l'imagerie de la synthèse de l'ADN tumorale par la TEP. L'étude constate que le radiotraceur permet de visualiser avec netteté les tumeurs au cerveau, à la prostate, au thorax et dans les os. Mais la visualisation dans le haut de l'abdomen demeure restreinte par sa diffusion physiologique dans le foie et les reins¹³¹.

Le zirconium 89 (⁸⁹Zr) est un nucléide utilisé dans la TEP qui, par ses propriétés, permet de visualiser les anticorps monoclonaux intacts par immunotomoscintigraphie. Il est l'émetteur de positons idéal dans le radiomarquage des anticorps monoclonaux. Une étude de faisabilité évalue ses attributs comme outil diagnostique en administrant des anticorps monoclonaux chimériques U36 marqués au zirconium 89 à 20 personnes atteintes d'un cancer de la tête ou du cou à risque de métastases dans les ganglions lymphatiques cervicaux. Elle révèle que cet examen est tout aussi efficace que la TDM couplée à l'IRM dans la détection des métastases d'une tumeur de la tête ou du cou¹³².

Le fluoroéthyl-L-tyrosine marqué au fluor 18 (¹⁸F-FET) est un autre radiotraceur destiné à la TEP qui s'est révélé efficace dans la détection des tumeurs cérébrales¹³³.

La choline marquée au fluor 18 est un analogue de la choline à la structure identique. Une étude nouvelle comptant 96 participants indique que la technologie hybride de la TEP-TDM à l'aide de la ¹⁸F-choline est très avantageuse dans la détection de la récurrence, locale ou éloignée, après une prostatectomie radicale en cas de taux croissant d'antigènes prostatiques spécifiques¹³⁴. D'aucuns jugent également que le recours à cet indicateur radioactif améliore l'exactitude diagnostique des tumeurs endocrines¹³⁵. Plusieurs entreprises européennes estiment qu'il a un potentiel commercial¹¹⁰.

L'acide carboxylique anti-1-amino-3-[¹⁸F]fluorocyclobutane-1-(anti-¹⁸F-FACBC) est un autre indicateur radioactif conçu pour la TEP afin d'améliorer le diagnostic de la récurrence du cancer de la prostate et de déterminer le meilleur plan de traitement possible. Il est formé d'un radioisotope fluoré couplé à un analogue synthétique d'un acide aminé. Une étude comptant 83 hommes chez qui l'on soupçonne une récurrence du cancer de la prostate se penche sur les résultats de l'examen de TEP-TDM à l'aide de l'anti-¹⁸F-FACBC. Le radiotraceur a détecté la récurrence à un taux d'exactitude de 74%¹³⁶. Dans la détection des métastases, son taux d'exactitude est de 96%¹³⁶. Il a même décelé de petite tumeurs avec envahissement

lymphatique que d'autres indicateurs radioactifs n'ont pu détecter¹³⁶.

Le 16 alpha fluoroestradiol marqué au fluor 18 (¹⁸F-FES) est un indicateur radioactif à l'étude dans la TEP; il est formé d'un analogue de l'œstradiol, composé oestrogénique. L'on cherche à savoir s'il est utile dans la prévision de la réponse au traitement hormonal dans les cas de cancer du sein récurrent ou métastatique¹³⁷ et dans le diagnostic du cancer de l'endomètre. Il a été conçu pour faciliter la prévision de l'issue du traitement et éclairer la décision d'interrompre le traitement inefficace.

Le composé fluoré marqué au fluor 18 est un radiotraceur utilisé dans la visualisation des métastases osseuses par TEP. Le composé diffuse dans l'os normal, mais il est beaucoup plus visible dans l'os envahi de métastases. Dans la TEP de sensibilité et de résolution élevées, la sensibilité et la spécificité du composé fluoré marqué au fluor 18 dans la détection des métastases osseuses seraient supérieures à celles du bisphosphonate de méthylène marqué au ^{99m}Tc¹³⁹. Le radiotraceur a également été utilisé dans l'évaluation des traumatismes osseux de l'enfant maltraité¹⁴⁰. En 2009, Santé Canada a autorisé le remboursement des frais d'examen dans le cadre d'essais cliniques¹¹⁵.

L'Imagerie à l'aide de ce radiotraceur représenterait une méthode d'évaluation précise de l'infection musculosquelettique chronique¹⁴⁹.

Radiotraceur expérimental, le ¹⁸F-EF5 est destiné à la visualisation de l'hypoxie par TEP. Il semble prometteur dans la détection de l'hypoxie dans le cancer de la tête ou du cou¹⁴¹, et l'on étudie ses attributs comme outil diagnostique du cancer du col de l'utérus circonscrit avancé ou récurrent¹⁴².

Le fluoromisonidazole marqué au fluor 18 (¹⁸F-MISO) est un autre marqueur de l'hypoxie. Son utilité en tant qu'épreuve non effractive de détection de l'hypoxie tumorale a été validé. L'hypoxie suscite un intérêt particulier car elle exercerait un rôle dans la progression tumorale et la résistance au traitement¹⁴³. Bien des études examinent l'efficacité du ¹⁸F-MISO dans l'évaluation de l'hypoxie tissulaire en présence de tumeurs¹⁴⁴⁻¹⁴⁶.

Imagerie de l'infection

Le fluoro-5-éthyl-1-bêta-D-arabinofuranosyluracil et le 9-(4-[¹⁸F]fluoro-3-hydroxyméthylbutyl) guanine marqués au fluor 18 (respectivement ¹⁸F-FAEU et ¹⁸F-FHBG) sont de nouveaux radiotraceurs en TEP qui sont étudiés dans la détection de l'expression du gène codant la thymidine kinase par le virus herpès simplex. Les premières études indiquent que le taux élevé de diffusion et la haute sélectivité de ¹⁸F-FAEU¹⁴⁷ et de ¹⁸F-FHBG¹⁴⁸ en font des candidats potentiels dans cette indication

Le ¹⁸F-FMAU est un radiotraceur d'usage établi dans la surveillance de la prolifération cellulaire et la détection de l'expression du gène rapporteur de la thymidine kinase par le virus herpès simplex de type 1¹⁴⁷.

Conclusion

Un certain nombre de technologies faisant appel à l'accélérateur et au réacteur nucléaire pourraient s'avérer des solutions au problème de la production erratique de molybdène 99. Des technologies et isotopes nouveaux ou émergents, qui ne nécessitent pas le recours à un réacteur nucléaire, pourraient également constituer des solutions de rechange dans la production des isotopes médicaux. À ce chapitre, la TEP-TDM se révèle déjà une option efficace qui n'a pas encore rempli toutes ses promesses. Par ailleurs, même si une technologie est viable sur le plan commercial, rien ne dit qu'elle sera à terme utilisée couramment dans la pratique clinique. Les facteurs déterminants du coût, de la facilité d'utilisation, des installations de production et du transport des isotopes, de la formation des utilisateurs et de l'attitude des médecins à l'égard de l'innovation viennent influencer sur la diffusion des nouvelles technologies. La situation se complique davantage lorsque la technologie est destinée à remplacer une modalité établie soutenue déjà par un investissement considérable en immobilisations, en infrastructure et en technologie.

Références

1. Mo-99 and Tc-99m: Radioisotopes Critical to Nuclear Medicine [Internet]. North Billerica (MA): Lantheus Medical Imaging; 2009. [cité le 13 juillet 2010]. Accessible à : <http://www.radiopharm.com/SupplyUpdate/pdf/LANTH-FactSheet-071609a.pdf>
2. ICIS: Institut canadien d'information sur la santé [Internet]. Ottawa: L'Institut; 2010. Une enquête montre les effets de la perturbation de l'approvisionnement en isotopes sur les sites de médecine nucléaire au Canada [communiqué de presse]; 16 juin 2010 [cité le 13 juillet 2010]. Accessible à : http://www.cihi.ca/cihi-ext-portal/internet/fr/document/types-of-care/specialized-services/medical-imaging/release_16jun2010
3. Commission canadienne de sûreté nucléaire [Internet]. Ottawa: Commission canadienne de sûreté nucléaire; 2010. La CCSN autorise EACL à redémarrer le réacteur national de recherche universel des Laboratoires de Chalk River [communiqué de presse]; le 7 juillet 2010 [cité le 13 août 2010]. Accessible à : http://www.nuclearsafety.gc.ca/fr/mediacentre/releases/news_release.cfm?news_release_id=371
4. EACL [Internet]. Sheridan Park (ON): EACL; c2006-2010. Bulletin de renseignements de Chalk River : Le réacteur NRU reprend son fonctionnement normal. AECL provides update on NRU activities; 1^{er} septembre 2010 [cité le 20 septembre 2010]. Accessible à : http://www.aecl.ca/NewsRoom/Community_Bulletins/100901.htm
5. Making medical isotopes: Report of the Task Force on Alternatives for Medical-Isotope Production [Internet]. Vancouver (BC): TRIUMF; 2008. [cité le 16 juillet 2010]. Accessible à : <http://admin.triumf.ca/facility/5yp/comm/Report-vPREPUB.pdf>
6. Tierney M. SNM past president calls for more aggressive solutions to moly shortage. Cardiovascular Business [Internet]. 2010 Jun 9 [cité le 13 juillet 2010]. Accessible à : http://www.cardiovascularbusiness.com/index.php?option=com_articles&view=article&id=22627&division=cvb
7. Government of Canada Response to the Report of the Expert Review Panel on Medical Isotope Production [Internet]. Ottawa: Gouvernement du Canada; 2010 Mar 31. 13 p. [cité le 13 juillet 2010]. Accessible à : <http://nrcan.gc.ca/eneene/sources/uranuc/pdf/isotopes-gc-re-eng.pdf>
8. Ressources naturelles Canada [Internet]. Ottawa: Ressources naturelles Canada; 2010. Government Responds to Expert Review Panel on Medical Isotope Production, Invests in New Technology Solutions [communiqué de presse]; 31 mars 2010 [cité le 13 juillet 2010]. Accessible à : <http://www.nrcan.gc.ca/media/newcom/2010/201013-eng.php>
9. Morrison A. Positron emission tomography scanning in Canada [Internet]. Ottawa: Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 22 octobre 2009. [cité le 14 juillet 2010]. (Analyse prospective numéro 1). Accessible à : http://www.cadth.ca/media/pdf/hta_pet-scanning-canada_es-issue-1_e.pdf
10. Report on molybdenum 99 production for nuclear medicine 2010-2020 [Internet]. Brussels: European Industrial Association for Nuclear Medicine and Molecular Healthcare, Association of Imaging Producers and Equipment Suppliers; 2008 Nov. [cité le 14 juillet 2010]. Accessible à : http://www.vrom.nl/Docs/milieu/200902_AIP-ESMolySupplyReport.pdf
11. Ressources naturelles Canada [Internet]. Ottawa: Ressources naturelles Canada. Demande de propositions de projets ; pour le Programme de contribution financière à la production d'isotopes ne nécessitant pas de réacteur [cité le 14 juillet 2010]. Accessible à : <http://nrcan.gc.ca/eneene/sources/uranuc/isotopes-nisp-fra.php>
12. Munro M. New technology could provide alternative source for isotopes. Natl Post [Internet]. 2010 Jun 22 [cité le 14 juillet 2010]. Accessible à : <http://www.nationalpost.com/news/technology/could+provide+alternative+source+isotopes/3183436/story.html>
13. Schaffer P, Zeisler S, McQuarrie S, Kovacs M, Ruth T, Benard F. Cyclotron-based production of technetium radioisotopes [abstract]. J Nucl Med [Internet]. 2010 [cité le 15 juillet 2010];51(Suppl 2):1468. Accessible à : http://jnumedmtg.snmjournals.org/cgi/content/meeting_abstract/51/2_MeetingAbstracts/1468
14. Advanced Cyclotron Systems (ACSI). Advancedcyclotron.com [Internet]. Richmond (BC): Advanced Cyclotron Systems Inc. 2010 [cité le 15 juillet 2010]. Accessible à : <http://www.advancedcyclotron.com/>
15. Healthimaging.com [Internet]. Providence (RI): TriMed Media Group Inc.; 2010.

- Conference news. SNM: Cyclotron production of Tc-99m could alleviate isotope shortage; 2010 Jun 10 [cité le 15 juillet 2010]. Accessible à : http://www.healthimaging.com/index.php?option=com_articles&view=article&id=22664
16. TRIUMF.ca [Internet]. Vancouver: TRIUMF. Message from the Director: Five-Year Plan; Summer 2010 Nov [cité le 14 juillet 2010]. Accessible à : <http://www.triumf.ca/about-triumf/message-director/five-year-plan>
 17. Interactions.org [Internet]. InterAction; 2010. Canada to transform technology for medical-isotope production; 2010 Mar 31 [cité le 15 juillet 2010]. Accessible à : <http://www.interactions.org/cms/?pid=1029322>
 18. TRIUMF.ca [Internet]. Vancouver: TRIUMF; 2010. Mo-99 collaboration: MDS Nordion & TRIUMF; 2009 Apr 28 [cité le 15 juillet 2010]. Accessible à : <http://www.triumf.ca/research-highlights/experimental-result/mo-99-collaboration-mds-nordion-triumf>
 19. Medicalphysicsweb.org [Internet]. Bristol, United Kingdom: IOP Publishing Ltd. MDS Nordion, Karpov Institute collaborate on Mo-99 supply; 2009 Jun 17 [cité le 15 juillet 2010]. Accessible à : <http://medicalphysicsweb.org/cws/article/newsfeed/39506>
 20. Canada.com [Internet]. Winnipeg: Canwest Publishing Inc.; 2010. Hamilton nuclear reactor could produce all isotopes Canada needs: manager; 2009 Jun 17 [cité le 15 juillet 2010]. Accessible à : <http://www.canada.com/Hamilton+nuclear+reactor+could+produce+isotopes+Canada+need+s+Manager/1701901/story.html>
 21. Monterey Institute of International Studies, Center for Nonproliferation Studies. Civilian HEU reduction & elimination [Internet]. Washington: Nuclear Threat Initiative (NTI); [date inconnue] -. Canada; 2009 May Accessible à : <http://www.nti.org/db/heu/canada.html>
 22. Chemistry World [Internet]. London: Royal Society of Chemistry; 2010. Medical isotope shortage concerns in US; 2009 Nov 25 [cité le 15 juillet 2010]. Accessible à : <http://www.rsc.org/chemistryworld/News/2009/November/25110902.asp>
 23. Committee on Medical Isotope Production Without Highly Enriched Uranium, National Research Council. Executive summary: Medical isotope production without highly enriched uranium [Internet]. [Washington, D.C]: National Academy of Sciences; 2009. [cité le 15 juillet 2010]. Accessible à : [http://www.acnmonline.org/docs/12569_EXS1\].pdf](http://www.acnmonline.org/docs/12569_EXS1].pdf)
 24. Groupe d'experts sur la production d'isotopes médicaux. Rapport du Groupe d'experts sur la production d'isotopes médicaux [Internet]. Ressources naturelles Canada; 3 novembre 2009. 120 p. [cité le 13 août 2010]. Accessible à : <http://nrcan.gc.ca/eneene/sources/uranuc/pdf/panrep-rapexp-fra.pdf>
 25. GlobeNewswire.com [Internet]. Los Angeles: GlobeNewswire Inc.; 2010. AMIC signs exclusive global license for "sub-critical system" to produce Mo-99; 2010 Jun 3 [cité le 15 juillet 2010]. Accessible à : <http://www.globenewswire.com/newsroom/news.html?d=193403>
 26. Isotopeworld.com [Internet]. Kennewick (WA): Advanced Medical Isotope Corporation. AMIC to initiate physical testing of a proprietary method to produce Mo-99; 2009 Jun 12 [cité le 15 juillet 2010]. Accessible à : <http://www.isotopeworld.com/newsmedia/amicinthenews/503/>
 27. Bioportfolio.com [Internet]. Dorchester, United Kingdom: BioPortfolio Limited; 2010. MiPod Nuclear Inc. announces it will commercialize a radical new approach to medical isotope production; 2010 Jun 29 [cité le 15 juillet 2010]. Accessible à : <http://www.bioportfolio.com/news/%5BPRW%5D-MiPod-Nuclear-Inc.-Announces-it-Will.html>
 28. Freiherr G. Nuc med isotope supply: perfect storm sends Covidien to cover [Internet]. London (UK): UBM Media, DiagnosticImaging.com; 2010 Jan 27. [cité le 15 juillet 2010]. Accessible à : <http://www.diagnosticimaging.com/nuclear/content/article/113619/1515968>
 29. Preliminary draft report of the SNM Isotope Availability Task Group [Internet]. Reston (VA): Society for Nuclear Medicine; 2008. [cité le 16 juillet 2010]. Accessible à : http://interactive.snm.org/docs/DRAFT_report_7.15.08.pdf
 30. Steenhuisen J. U.S. picks GE to develop medical isotopes [Internet]. New York: Thomson Reuters; 2010 Jan 25. [cité le 15 juillet 2010]. Accessible à : <http://www.reuters.com/article/idUSTRE60049T20100125>
 31. Cadet J. SNM: Investigational biomarker helps predict breast cancer survival. Molecular Imaging [Internet]. 2009 Sep 18 [cité le 13 août 2010]. Accessible à :

- http://www.molecularimaging.net/index.php?option=com_articles&view=article&id=18783:surviving-the-moly-shortage-investing-in-alternatives
32. Fisher DR. Medical isotope production and use [slides on the Internet]. Richland (WA): Pacific Northwest National Laboratory; 2009 Mar 20. [cité le 15 juillet 2010]. Accessible à : <http://www.isotopeworld.com/filestore/MedicalIsotopeProductionandUse.pdf>
 33. SNM - Advancing molecular imaging and therapy [Internet]. Reston (VA): Society of Nuclear Medicine (SNM); c2010. International community works together on worldwide isotope shortage; 2010 Feb 17 [cité le 15 juillet 2010]. Accessible à : <http://interactive.snm.org/index.cfm?PageID=9474>
 34. The medical news [Internet]. [location unknown]: News-Medical.net; [date unknown]. Covidien to use FDA, Health Canada approved Mo 99 from Maria for manufacturing Tc 99m generators; 2010 Mar 12 [cité le 15 juillet 2010]. Accessible à : <http://www.news-medical.net/news/20100312/Covidien-to-use-FDA-Health-Canada-approved-Mo-99-from-Maria-for-manufacturing-Tc-99m-generators.aspx>
 35. Cohilis P, Jongen Y, Lannoye G, Abderrahim HA, D'hondt P, Van Den Durpel L. Recent advances in the design of a cyclotron-driven, intense, subcritical neutron source [Internet]. Abstract presented at: 5th European Particle Accelerator Conference; 1996 Jun 10-14 ; Barcelona, Spain. [cité le 15 juillet 2010]. Accessible à : <http://accelconf.web.cern.ch/accelconf/e96/PAPERS/ORALS/THO07A.PDF>
 36. PALLAS [Internet]. Petten (NLD): Nuclear Research and consultancy Group (NRG). 2010 [cité le 2010 Jul 15]. Accessible à : <http://www.pallasreactor.eu/home/>
 37. MYRRHA: Multi-purpose hybrid research reactor for high-tech applications [Internet]. Brussels: SCK-CEN, the Belgian Nuclear Research Centre. Applications catalogue of MYRRHA; 2010 [cité le 15 juillet 2010]. Accessible à : <http://myrrha.sckcen.be/en/MYRRHA/Applications>
 38. Commissariat à l'Énergie Atomique, Nuclear Research and consultant Group, Studiecentrum voor Kernenergie, Centre d'Etude de l'Energie Nucléaire, Technische Universität München. Scenario for sustainable molybdenum-99 production in Europe. Position paper by CEA, NRG, SCK-CEN & TUM [Internet]. [place unknown: publisher unknown]; 2010 Apr 13. Accessible à : <http://www.nea.fr/med-radio/docs/Multisources%20Mo-99%20production%20scenario%20for%20Europe%20%20Position%20paper-CEA-NRG-TUM-SCK%20CEN.pdf>
 39. Deconinck F. Global medical isotopes crisis highlights alarming lack of production facilities. ENS News [Internet]. 2009 Feb [cité le 15 juillet 2010];23. Accessible à : <http://www.euronuclear.org/e-news/e-news-23/medical-isotopes.htm>
 40. FDA approves medical isotope from Australian reactor. FDAnews Device Dly Bull [Internet]. 2009 Jul 9 [cité le 15 juillet 2010];6(132). Accessible à : <http://www.fdanews.com/newsletter/article?articleId=118629&issuelId=12812>
 41. Gould P. German reactor seeks funds to make Mo-99. Medicalphysicsweb.org [Internet]. 2009 Aug 13 [cité le 15 juillet 2010]. Accessible à : <http://medicalphysicsweb.org/cws/article/research/40089>
 42. Budinger T. Functional biomedical imaging. Bridge [Internet]. 2000 [cité le 16 juillet 2010];30(1). Accessible à : <http://www.nae.edu/nae/bridgecom.nsf/BridgePrintView/NAEW-4NHMPN?OpenDocument>
 43. Institut canadien d'information sur la santé. Table A.7 - Distribution of imaging technologies for hospitals and free-standing imaging facilities, by survey year, by province/territory, Canada [Internet]. Ottawa: L'Institut; 13 janvier 2005. [cité le 14 juillet 2010]. Accessible à : http://secure.cihi.ca/cihiweb/en/media_13jan2005_tab7_e.html
 44. Hicks R, Lau E, Binns D. Hybrid imaging is the future of molecular imaging. Biomed Imag Intervent J [Internet]. 2007 [cité le 16 juillet 2010];3(3):49. Accessible à : <http://www.bijj.org/2007/3/e49/e49.pdf>
 45. L'imagerie médicale au Canada [Internet]. Toronto: Institut canadien d'information sur la santé; 2008. [cité le 16 juillet 2010]. Accessible à : http://secure.cihi.ca/cihiweb/products/MIT_2007_f.pdf
 46. Schultz B. SPECT/CT locates new applications. Imaging Tech News [Inter0net]. 2006 [cité le 16 juillet 2010]. Accessible à : <http://www.itnonline.net/node/28241/>
 47. Bybel B, Brunken RC, DiFilippo FP, Neumann DR, Wu G, Cerqueira MD. SPECT/CT imaging:

- clinical utility of an emerging technology. *Radiographics*. 2008 Jul;28(4):1097-113.
48. News-medical.net [Internet]. Sydney: AZoM.com Pty Limited; 2010. Siemens' state-of-the-art high-definition PET/CT scanner installed at Long Beach PET Imaging Center; 2009 Aug 20 [cité le juillet 2010]. Accessible à : <http://www.news-medical.net/news/20090820/Siemens-state-of-the-art-high-definition-PETCT-scanner-installed-at-Long-Beach-PET-Imaging-Center.aspx>
 49. Karp JS, Surti S, Daube-Witherspoon ME, Muehlehner G. Benefit of time-of-flight in PET: experimental and clinical results. *J Nucl Med* [Internet]. 2008 Mar [cité le 14 juillet 2010];49(3):462-70. Accessible à : <http://jnm.snmjournals.org/cgi/reprint/49/3/462>
 50. Kadrmas DJ, Casey ME, Conti M, Jakoby BW, Lois C, Townsend DW. Impact of time-of-flight on PET tumor detection. *J Nucl Med* [Internet]. 2009 Aug [cité le 14 juillet 2010];50(8):1315-23. Accessible à : <http://jnm.snmjournals.org/cgi/reprint/50/8/1315>
 51. Blamire AM. The technology of MRI--the next 10 years? *Br J Radiol*. 2008 Aug;81(968):601-17.
 52. Zaidi H. *Medical imaging: current status and future perspectives*. Geneva: UNESCO; 2007.
 53. Esteves FP, Raggi P, Folks RD, Keidar Z, Wells Askew J, Rispler S, et al. Novel solid-state-detector dedicated cardiac camera for fast myocardial perfusion imaging: multicenter comparison with standard dual detector cameras. *J Nucl Cardiol* [Internet]. 2009 [cité le 14 juillet 2010];16(6):927-34. Accessible à : http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2776146/pdf/12350_2009_Article_9137.pdf
 54. Harvey D. D-SPECT - looking for cardiac nuclear medicine's next generation. *Radiogr Today*. 2006;7(15):22.
 55. Puthenedam M. Healthimaging.com [Internet]. Providence (RI): TriMed Media Group Inc.; 2010. JACC feature: MPI studies responsible for 74% of cumulative rad dose; 2010 Jul 12 [cité le 14 juillet 2010]. Accessible à : http://www.healthimaging.com/index.php?option=com_articles&view=article&id=23107&division=hiit
 56. MedicalNewsToday.com [Internet]. Bexhill-on-Sea, United Kingdom: MediLexicon International Limited; 2010. Spectrum dynamics begins ultra low dose radiation studies; 2010 Jun 10 [cité le 14 juillet 2010]. Accessible à : <http://www.medicalnewstoday.com/articles/191415.php>
 57. American Society of Radiologic Technologists. ASRT.org [Internet]. The Society; 2010. SPECT software improves image quality; 2008 Oct 16 [cité le 14 juillet 2010]. Accessible à : <https://www.asrt.org/Content/News/IndustryNewsBriefs/CT/spectsoftw081016.aspx>
 58. European-Hospital.com [Internet]. Essen, Germany: European Hospital Verlags GmbH; 2009. Role of new software and technology; 2009 Oct 27 [cité le 14 juillet 2010]. Accessible à : http://www.european-hospital.com/en/article/6547-Role_of_New_Software_and_Technology.html
 59. New mammography technology effective in detecting breast cancer. *Sci Daily* [Internet]. 2008 Dec 14 [cité le 16 juillet 2010]. Accessible à : <http://www.sciencedaily.com/releases/2008/12/081202080813.htm>
 60. Raylman RR, Majewski S, Smith MF, Proffitt J, Hammond W, Srinivasan A, et al. The positron emission mammography/tomography breast imaging and biopsy system (PEM/PET): design, construction and phantom-based measurements. *Phys Med Biol* [Internet]. 2008 Feb 7 [cité le 13 août 2010];53(3):637-53. Accessible à : http://iopscience.iop.org/0031-9155/53/3/009/pdf/pmb8_3_009.pdf
 61. Tafra L. Positron emission tomography (PET) and mammography (PEM) for breast cancer: importance to surgeons. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2007 [cité le 16 juillet 2010];14:3-13. Accessible à : <http://www.springerlink.com/content/u4527476612304k3/fulltext.html>
 62. Bowen SL, Wu Y, Chaudhari AJ, Fu L, Packard NJ, Burkett GW, et al. Initial characterization of a dedicated breast PET/CT scanner during human imaging. *J Nucl Med* [Internet]. 2009 [cité le 14 juillet 2010];50(9):1401-8. Accessible à : <http://jnm.snmjournals.org/cgi/reprint/50/9/1401>
 63. Lindfors KK, Boone JM, Nelson TR, Yang K, Kwan AL, Miller DF. Dedicated breast CT: initial clinical experience. *Radiology* [Internet]. 2008 Mar [cité le 14 juillet 2010];246(3):725-33. Accessible à : <http://radiology.rsna.org/content/246/3/725.full.pdf+html>
 64. Healthimaginghub.com [Internet]. Aubrey (TX): OTech Media; 2010. A new combined PET/SPECT system aids in cancer research; 2010 Jun 2 [cité le 14 juillet 2010]. Accessible à :

- <http://www.healthimaginghub.com/component/content/article/2211-Digital%20Radiography/1291-a-new-combined-petspect-system-aids-in-cancer-research.html>
65. Pichler BJ, Wehrl HF, Judenhofer MS. Latest advances in molecular imaging instrumentation. *J Nucl Med* [Internet]. 2008 Jun [cité le 15 juillet 2010];49 Suppl 2:5S-23S. Accessible à : http://jnm.snmjournals.org/cgi/reprint/49/Suppl_2/5S
 66. Frangioni JV. New technologies for human cancer imaging. *J Clin Oncol* [Internet]. 2008 [cité le 14 juillet 2010];26(24):4012-21. Accessible à : <http://ukpmc.ac.uk/articles/PMC2654310/pdf/7380.pdf>
 67. Harnessing the power of magnetic resonance to interrogate tumors [Internet]. San Francisco: University of California, San Francisco; 2006. [cité le 14 juillet 2010]. (UCSF Comprehensive Cancer Center Report, Volume 8.3). Accessible à : <http://www.ucsfhealth.org/common/pubs/ccreport/ccr8.3.pdf>
 68. Ross BD, Battacharya P, Wagner S, Tran T, Sailasuta N. Hyperpolarized MR imaging: neurologic applications of hyperpolarized metabolism. *Am J Neuroradiol* [Internet]. 2010 [cited 2010 Jul 14];31(1):24-33. Accessible à : <http://www.ajnr.org/cgi/content/full/31/1/24>
 69. Emami K, Stephen M, Kadlecsek S, Cadman RV, Ishii M, Rizi RR. Quantitative assessment of lung using hyperpolarized magnetic resonance imaging. *Proc Am Thorac Soc* [Internet]. 2009 [cité le 14 juillet 2010];6(5):431-8. Accessible à : <http://pats.atsjournals.org/cgi/reprint/6/5/431>
 70. News-medical.net [Internet]. Sydney: AZoM.com Pty Limited; 2010. MRI technology breaks new ground in molecular imaging; 2006 Nov 6 [cité le 13 août 2010]. Accessible à : <http://www.news-medical.net/news/2006/11/06/20889.aspx>
 71. Sherry AD, Woods M. Chemical exchange saturation transfer contrast agents for magnetic resonance imaging. *Annu Rev Biomed Eng.* 2008;10:391-411.
 72. Sosnovik DE, Weissleder R. Emerging concepts in molecular MRI. *Curr Opin Biotechnol* [Internet]. 2007 Feb [cité le 15 juillet 2010];18(1):4-10. Accessible à : <http://www.aseanbiotechnology.info/Abstract/21022694.pdf>
 73. Brice J. Targeted contrast media play to strengths of MRI: novel imaging agents boost modality's resolution and expand its clinical utility. *Mol Imaging Outlook* [Internet]. 2004 Nov [cité le 15 juillet 2010]. Accessible à : <http://www.diagnosticimaging.com/dimag/legacy/molecularimagingoutlook/2004nov/>
 74. Hengerer A, Grimm J. Molecular magnetic resonance imaging. *Mol Imaging* [Internet]. 2005 Sep [cité le 15 juillet 2010];Special edition:31-8. Accessible à : http://www.medical.siemens.com/siemens/en_US/rg_marcom_FBAs/files/brochures/magazin_special2005/Sonderheft_komplett.pdf
 75. Cyperling M. Researchers use cardiac MRI to detect healthy heart tissue after heart attack [Internet]. In: Faculty of Medicine. Calgary: University of Calgary; 2008 Apr 14 [cité le 15 juillet 2010]. Accessible à : <http://medicine.ucalgary.ca/about/friedrich>.
 76. Attili AK, Schuster A, Nagel E, Reiber JH, van der Geest RJ. Quantification in cardiac MRI: advances in image acquisition and processing. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2010 Feb;26(Suppl 1):27-40.
 77. Andrade JM, Gowdak LH, Giorgi MC, de Paula FJ, Kalil-Filho R, de Lima JJ, et al. Cardiac MRI for detection of unrecognized myocardial infarction in patients with end-stage renal disease: comparison with ECG and scintigraphy. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2009 Jul [cited 2010 Jul 15];193(1):W25-W32. Accessible à : <http://www.ajronline.org/cgi/content/abstract/193/1/W25>
 78. Hu S, Wang LV. Neurovascular photoacoustic tomography. *Front Neuroenergetics* [Internet]. 2010 [cité le 13 août 2008];2:10. Accessible à : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2899522>
 79. Light and sound: the way forward for better medical imaging. *Med News Today* [Internet]. 2007 [cité le 16 juillet 2010]. Accessible à : <http://www.medicalnewstoday.com/articles/91713.php>
 80. Luker G, Luker K. Optical imaging: current applications and future directions. *J Nucl Med.* 2008;49(1):1-4.
 81. Zemp R, Song L, Bitton R, Shung K, Wang L. Realtime photoacoustic microscopy of murine cardiovascular dynamics. *Opt Express.* 2008;16(22):18551-6.
 82. van der Burg S. Imaging the future of photoacoustic mammography. *Sci Eng Ethics* [Internet]. 2008 [cité le 16 juillet 2010].

- Accessible à :
<http://www.ethicsandtechnology.eu/images/uploads/imaging.pdf>
83. Wang L. Prospects of photoacoustic tomography. *Med Phys* [Internet]. 2008 [cité 2010 Jul 16];35(12):5758-67. Accessible à :
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2647010>
 84. Luker GD, Luker KE. Optical imaging: current applications and future directions. *J Nucl Med* [Internet]. 2008 Jan [cité le 15 juillet 2010];49(1):1-4. Accessible à :
<http://jnm.snmjournals.org/cgi/content/full/49/1/1>
 85. Peterson TE, Manning HC. Molecular imaging: 18F-FDG PET and a whole lot more. *J Nucl Med Technol*. 2009 Sep;37(3):151-61.
 86. van der MR, Gallagher WM, Oliveira S, O'Connor AE, Schifflers RM, Byrne AT. Recent advances in molecular imaging biomarkers in cancer: application of bench to bedside technologies. *Drug Discov Today*. 2010 Feb;15(3-4):102-14.
 87. Peng CW, Li Y. Application of quantum dots-based biotechnology in cancer diagnosis: current status and future perspectives. *J Nanomater* [Internet]. 2010 [cité le 15 juillet 2010];[11 p.]. Accessible à :
<http://www.hindawi.com/journals/jnm/2010/676839.html> Article ID 676839.
 88. SNM - Advancing molecular imaging and therapy [Internet]. Reston (VA): Society of Nuclear Medicine (SNM); c2010. Optical imaging could create pathway for radiotracers, JNM study finds; 2010 Jun 29 [cité le 15 juillet 2010]. Accessible à :
<http://www.snm.org/index.cfm?PageID=9823>
 89. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000 Feb 29 -. Identifier NCT00892307, Adenosine dual source computed tomography (CT) versus adenosine single photon emission computed tomography (SPECT); 2009 May 1 [cité le 15 juillet 2010]. Accessible à :
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00892307>
 90. Wang YN, Kong LY, Zhang ZH, Chen LB, Song L, Zhang SY, et al. [Diagnostic value of dual-source CT coronary angiography on the detection of coronary artery disease with myocardial perfusion defect]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2009 Apr;31(2):160-5.
 91. EIBIR annual scientific report 2008 [Internet]. Vienna (Austria): European Institute for Biomedical Imaging Research; 2009. [cité le 16 juillet 2010]. Accessible à :
http://www.eibir.org/html/img/pool/eibir_annual_report_08_web.pdf
 92. Medical tracers: shining a light from inside. *The Beat* [Internet]. 2007 [cité le 16 juillet 2010];6. Accessible à :
<http://www.nordion.com/documents/TheBeat-v3i4-Eng.pdf>
 93. Cyclotrons could alleviate medical isotope shortage. *e! Science News* [Internet]. 2010 Jun 7 [cité le 15 juillet 2010]. Accessible à :
<http://esciencenews.com/articles/2010/06/07/cyclotrons.could.alleviate.medical.isotope.shortage>
 94. Rogoski RR. New radiotracers hold promise for better nuclear imaging. *Diagnostic & Invasive Cardiology* [Internet]. 2009 [cité le 15 juillet 2010];May/June. Accessible à :
<http://www.dicardiology.net/node/32588/>
 95. SPECT imaging agent with 'ischemic memory' shows positive Phase 2 data. *Healthimaging.com* [Internet]. 2009 [cité le 16 juillet 2010]. Accessible à :
http://www.healthimaging.com/index.php?option=com_articles&view=portal&id=publication:61:article:17153:spect-imaging-agent-with-ischemic-memory-shows-positive-phase-2-data
 96. Garanger E, Boturyn D, Jin Z, Dumy P, Favrot M, Coll J. New Multifunctional Molecular Conjugate Vector for Targeting, Imaging, and Therapy of Tumors. *Mol Ther* [Internet]. 2005 [cité le 16 juillet 2010];12:1168-75. Accessible à :
<http://www.nature.com/mt/journal/v12/n6/full/mt20051402a.html>
 97. In vivo SPECT imaging and quantitation of tumor angiogenesis in mice with the v3-specific tracer 99mTc-RAFT-RGD [Internet]. Paris: Biospace Lab; 2008. [cité le 16 juillet 2010]. Accessible à :
<http://www.biospacelab.com/data/1/pdf/176680797346dea1d4b40c1.pdf>
 98. Sutherland Research Group. New tracer agents for the SPECT imaging of the noradrenaline and peripheral benzodiazepine receptors [Internet]. Glasgow: University of Glasgow; 2009. [cité le 16 juillet 2010]. Accessible à :
<http://www.chem.gla.ac.uk/staff/andrews/>
 99. bi-Dargham A, Gandelman MS, DeErasquin GA, Zea-Ponce Y, Zoghbi SS, Baldwin RM, et al. SPECT imaging of dopamine transporters in human brain with iodine-123-fluoroalkyl analogs of beta-CIT. *J Nucl Med* [Internet]. 1996 Jul [cité le 15 juillet 2010];37(7):1129-33. Accessible à :

- <http://jnm.snmjournals.org/cgi/reprint/37/7/1129>
100. Kubo A, Hashimoto J, Fujii H, Tokumaru M, Sanmiya T, Yamashita H, et al. [Renography and renal imaging with 123I-orthoiodohippurate; comparison with 131I-orthoiodohippurate]. *Rinsho Hoshasen*. 1989 Nov;34(12):1437-41.
101. Park HM. 123I: almost a designer radioiodine for thyroid scanning. *J Nucl Med* [Internet]. 2002 Jan [cité le 15 juillet 2010];43(1):77-8. Accessible à : <http://jnm.snmjournals.org/cgi/content/full/43/1/77>
102. Pessoa PM, Xavier SS, Lima SL, Mansur J, de Almeida AS, Carvalho PA, et al. Assessment of takotsubo (ampulla) cardiomyopathy using iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy. *Acta Radiol*. 2006 Dec;47(10):1029-35.
103. Furuhashi T, Moroi M. Importance of renal function on prognostic value of cardiac iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy. *Ann Nucl Med*. 2007 Jan;21(1):57-63.
104. European Public Assessment Report (EPAR): DATSCAN: EPAR summary for the public [Internet]. London: European Medicines Agency; 2007 Jul 27. [cité le 15 juillet 2010]. Accessible à : http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000266/human_med_000739.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WCOB01ac058001d124&jsenabled=true# EMEA/H/C/266.
105. Koch W, Schaaff N, Popperl G, Mulert C, Juckel G, Reicherzer M, et al. [I-123] ADAM and SPECT in patients with borderline personality disorder and healthy control subjects. *J Psychiatry Neurosci* [Internet]. 2007 Jul [cité le 15 juillet 2010];32(4):234-40. Accessible à : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1911193>
106. Koskela AK, Keski-Rahkonen A, Sihvola E, Kauppinen T, Kaprio J, Ahonen A, et al. Serotonin transporter binding of [123I]ADAM in bulimic women, their healthy twin sisters, and healthy women: a SPET study. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2007 [cité le 15 juillet 2010];7:19. Accessible à : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1891098>
107. Skouri HN, Dec W, Friedrich MG, Cooper LT. Noninvasive imaging in myocarditis. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2006 Nov 21 [cité le 15 juillet 2010];48(10):2085-93. Accessible à :
- <http://content.onlinejacc.org/cgi/reprint/48/10/2085.pdf> Epub 2006 Oct 31.
108. Radioactive Isotopes Used in Medical Diagnosis and Therapy [Internet]. Whitehouse Station (NJ): Merck Sharp & Dohme; 2006. [cité le 15 juillet 2010]. Accessible à : <http://www.medicinescomplete.com/mc/merck/current/RadioactiveIsotopesUsedinMedicalDiagnosis.pdf>
109. Lamberti S. SPECT/CT's Role in Post-Transplant Infection Imaging. *Molecular Imaging* [Internet]. 2008 May 31 [cité le 15 juillet 2010; mis à jour le 13 mai 2009]. Accessible à : http://www.molecularimaging.net/index.php?option=com_articles&view=portal&id=publication:94:article:16546:spectcts-role-in-post-transplant-infection-imaging
110. Fanti S, Nanni C, Lopci E, Castellucci P, Rubello D, Farsad M, et al. Imaging with 11Carbon labelled PET tracers. *Nucl Med Commun*. 2010 Jul;31(7):613-6.
111. Pagou M, Zerizer I, Al-Nahas A. Can gallium-68 compounds partly replace (18)F-FDG in PET molecular imaging? *Hellenic J Nucl Med*. 2009 May;12(2):102-5.
112. UBC Public Affairs [Internet]. Vancouver: University of British Columbia; 2010. UBC researcher to develop medical isotope alternatives [communiqué de presse]; 2009 Nov 26 [cité le 13 août 2010]. Accessible à : <http://www.publicaffairs.ubc.ca/2009/11/26/ubc-researcher-to-develop-medical-isotope-alternatives/>
113. Salle des médias de l'Université d'Ottawa [Internet]. Ottawa: Université d'Ottawa; 2010. L'Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa pourra mettre au point, produire et étendre l'utilisation de nouveaux isotopes médicaux; 9 novembre 2009 [cité le 15 juillet 2010]. Accessible à : http://www.medias.uottawa.ca/salledesmedias/nouvelles-details_1775.html
114. Hao G, Singh AN, Liu W, Sun X. PET with Non-Standard Nuclides. *Curr Top Med Chem*. 2010 Apr 13.
115. Santé Canada [Internet]. Ottawa: Santé Canada; 2010. Isotopes médicaux - Foire aux questions; 2009 Aug 31 [cité le 15 juillet 2010]. Accessible à : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/activit/fs-fi/isotopes-med-faq-fra.php>

116. Brunken R, DiFilippo F, Kaczur T, Saeedd D, Fumoto H, Horai T, et al. Rubidium-82 PET for quantitation of renal blood flow? Relation of tracer uptake to cortical perfusion [résumé]. J NUCL MED MEETING ABSTRACTS [Internet]. 2009 May 1;50(Suppl 2):552. Accessible à : http://jnumedmtg.snmjournals.org/cgi/content/meeting_abstract/50/2_MeetingAbstracts/552
117. Yu M, Guaraldi JB, Lamoy M, Silva P, Kagan M, Onthank D, et al. LMI1195: A new 18F benzylguanidine analog for PET cardiac sympathetic neuronal imaging [poster]. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2010 [cited 2010 Jul 15];55(10A):A88.E832. Accessible à : http://content.onlinejacc.org/cgi/reprint/55/10_MeetingAbstracts/A88.E832.pdf (présenté à l'ACC 2010; du 14 au 16 mars 2010; Atlanta).
118. Lantheus Medical Imaging [Internet]. North Billerica (MA): Lantheus Medical Imaging. Lantheus Medical Imaging, Inc. presents Phase 1 data highlighting safety, dosimetry and tolerability of novel PET heart failure imaging agent at SNM Annual Meeting [communiqué de presse]; [cité le 13 juillet 2010]. Accessible à : <http://www.radiopharm.com/News-Press-2010-0608.html>
119. Bengel FM, Higuchi T, Javadi MS, Lautamaki R. Cardiac positron emission tomography. J Am Coll Cardiol. 2009 Jun 30;54(1):1-15.
120. Nabulsi N, Williams W, Planeta-Wilson B, Labaree D, Ropchan J, Neumeister A, et al. The serotonin transporter tracer [C-11]AFM provides high specific binding signals in humans [abstract]. J NUCL MED MEETING ABSTRACTS [Internet]. 2008 May 1 [cité le 15 juillet 2010];49(Suppl 1):80P. Accessible à : http://jnumedmtg.snmjournals.org/cgi/content/meeting_abstract/49/MeetingAbstracts_1/80P
121. European Hospital [Internet]. Düesseldorf (Germany): European Hospital; c1997-2009. Alzheimer disease: positive Phase II data with florbetaben; 2009 Jul 13 [cité le 13 juillet 2010]. Accessible à : http://www.european-hospital.com/en/article/6187-Alzheimer_disease_positive_Phase_II_data_wit_h_florbetaben.html
122. SNM - Advancing molecular imaging and therapy [Internet]. Reston (VA): Society of Nuclear Medicine (SNM); c2010. New molecular imaging agent may help visualize early stages of Alzheimer's Disease [press release]; 2010 May 26 [cité le 15 juillet 2010]. Accessible à : <http://www.snm.org/index.cfm?PageID=9754>
123. Choi SR, Skovronsky D, Hefti F, Carpenter A, Golding G, Zhuang ZP, et al. F-18 AV-45 (florpiramine F-18): A PET imaging agent for mapping beta-amyloid plaques in the brain [résumé]. J NUCL MED MEETING ABSTRACTS [Internet]. 2009 May 1 [cité le 15 juillet 2010];50(Suppl 2):1190. Accessible à : http://jnumedmtg.snmjournals.org/cgi/content/meeting_abstract/50/2_MeetingAbstracts/1190?maxtoshow=&hits=20&RESULTFORMAT=&searchid=1&FIRSTINDEX=0&displaysectionid=Basic+Science+Posters&volume=50&issue=Supplement+2&resourcetype=HWCIT
124. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000 Feb 29 -. Identifier NCT00942981, Functional relevance of dopamine receptors in healthy controls and patients with schizophrenia: characterization through [11C]NNC-112 and [18F]Fallypride positron emission tomography; 2009 Jul 18 [cité le 15 juillet 2010; mis à jour le 7 juillet 2010]. Accessible à : <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00942981>
125. Puthenedam M. Movement disorders: FDOPA PET guiding therapy selection, moving in to monitor drug therapy. Molecular Imaging [Internet]. 2010 Mar 2. Accessible à : http://www.molecularimaging.net/index.php?option=com_articles&view=article&id=20977:movement-disorders-fdopa-pet-guiding-therapy-selection-moving-in-to-monitor-drug-therapy
126. Eshuis SA, Jager PL, Maguire RP, Jonkman S, Dierckx RA, Leenders KL. Direct comparison of FP-CIT SPECT and F-DOPA PET in patients with Parkinson's disease and healthy controls. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2009 Mar;36(3):454-62.
127. Yue J, Chen L, Cabrera AR, Sun X, Zhao S, Zheng F, et al. Measuring Tumor Cell Proliferation with 18F-FLT PET During Radiotherapy of Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Pilot Clinical Study. J Nucl Med. 2010 Apr 1;51(4):528-34.
128. Buck AK, Halter G, Schirrmeister H, Kotzerke J, Wurziger I, Glatting G, et al. Imaging Proliferation in Lung Tumors with PET: 18F-FLT Versus 18F-FDG. J Nucl Med [Internet]. 2003 Sep 1 [cité le 15 juillet 2010];44(9):1426-31. Accessible à : <http://jnm.snmjournals.org/cgi/content/full/44/9/1426>
129. Yamamoto Y, Kameyama R, Izuishi K, Takebayashi R, Hagiike M, Asakura M, et al. Detection of colorectal cancer using 18F-FLT PET: comparison with 18F-FDG PET. Nucl Med Commun. 2009;30(11).

130. Jacobs AH, Thomas A, Kracht LW, Li H, Dittmar C, Garlip G, et al. 18F-Fluoro-L-Thymidine and 11C-Methylmethionine as Markers of Increased Transport and Proliferation in Brain Tumors. *J Nucl Med* [Internet]. 2005 Dec 1 [cité le 15 juillet 2010];46(12):1948-58. Accessible à : <http://jnm.snmjournals.org/cgi/reprint/46/12/1948>
131. Sun H, Sloan A, Mangner TJ, Vaishampayan U, Muzik O, Collins JM, et al. Imaging DNA synthesis with [18F]FMAU and positron emission tomography in patients with cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005 Jan;32(1):15-22. 132. Börjesson PKE, Jauw YWS, Boellaard R, de Bree R, Comans EFI, Roos JC, et al. Performance of Immuno-Positron Emission Tomography with Zirconium-89-Labeled Chimeric Monoclonal Antibody U36 in the Detection of Lymph Node Metastases in Head and Neck Cancer Patients. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2006 Apr 1 [cité le 15 juillet 2010];12(7):2133-40. Accessible à : <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/12/7/2133.long>
133. Stockhammer F, Misch M, Horn P, Koch A, Fonyuy N, Plotkin M. Association of F18-fluoro-ethyl-tyrosin uptake and 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence in gliomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 2009 Nov;151(11):1377-83.
134. Powers J. 18F-Choline PET-CT improves early detection of local, distant recurrences after radical prostatectomy: presented at EAU. *Doctor's Guide* [Internet]. 2010 Apr 22 [cité le 15 juillet 2010]. Accessible à : <http://www.docguide.com/news/content.nsf/news/852576140048867C8525770D00577813>
135. Hany TF. Impact on disease staging by new imaging modalities [résumé]. *Radiother Oncol* [Internet]. 2010 [cité le 16 juillet 2010];94(Suppl 1):S7-S8. Accessible à : http://www.estro-events.org/Documents/MIRO_abstract_book_WEB.pdf (Présenté au MIRO: Molecular Imaging in Radiation Oncology, Bruxelles, du 18 au 20 mars 2010).
136. Forrest W. Novel agents and new tools chart molecular imaging's future. *AuntMinnie.com Molecular Imaging* [Internet]. 2010 Jun 8 [cité le 15 juillet 2010]. Accessible à : <http://www.auntminnie.com/index.asp?Sec=up&Sub=mol&Pag=dis&ItemId=90900> Free registration required.
137. Fratt L. SNM: Investigational biomarker helps predict breast cancer survival. *Molecular Imaging* [Internet]. 2010 Jun 7 [cité le 16 juillet 2010]. Accessible à : http://www.molecularimaging.net/index.php?option=com_articles&view=article&id=22572:snm-investigational-biomarker-helps-predict-breast-cancer-survival
138. Tsujikawa T, Yoshida Y, Kudo T, Kiyono Y, Kurokawa T, Kobayashi M, et al. Functional Images Reflect Aggressiveness of Endometrial Carcinoma: Estrogen Receptor Expression Combined with 18F-FDG PET. *J Nucl Med* [Internet]. 2009 Oct 1 [cité le 15 juillet 2010];50(10):1598-604. Accessible à : <http://jnm.snmjournals.org/cgi/content/full/50/10/1598>
139. Britton KE. Nuclear medicine imaging in bone metastases. *Cancer Imaging* [Internet]. 2002 [cité le 15 juillet 2010];2:84-6. Accessible à : <http://www.cancerimaging.org/article/filedownload/228/download>
140. Drubach LA, Sapp MV, Laffin S, Kleinman PK. Fluorine-18 NaF PET imaging of child abuse. *Pediatr Radiol*. 2008 Jul;38(7):776-9.
141. Komar G, Seppanen M, Eskola O, Lindholm P, Gronroos TJ, Forsback S, et al. 18F-EF5: a new PET tracer for imaging hypoxia in head and neck cancer. *J Nucl Med*. 2008 Dec [cité le 15 juillet 2010];49(12):1944-51. Accessible à : <http://jnm.snmjournals.org/cgi/content/full/49/12/1944>
142. National Cancer Institute [Internet]. Bethesda (MD): NCI; [2010]. Phase I pilot study of fluorine F 18 EF5 PET/CT imaging in patients with locally advanced or recurrent/metastatic carcinoma of the cervix; 2009 Sep 15 [cité le 15 juillet 2010]. Accessible à : <http://www.cancer.gov/search/ViewClinicalTrials.aspx?cdrid=654177&version=HealthProfessional&protocolsearchid=7893326>
143. Foo SS, Khaw P, Mitchell PL, Knight S, Murone C, Pathmaraj K, et al. 18F-fluoromisonidazole positron emission tomography (18F-FMISO PET) in the evaluation of tumour hypoxia in non-small cell lung cancer (NSCLC) [Internet]. Abstract presented at: 39th annual meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO); 2003 May 31 - Jun 3; Chicago. [cité le 15 juillet 2010]. Accessible à : http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?vmview=abst_detail_view&confID=23&abstractID=102375
144. West CML, Charnley N. The potential of PET to increase understanding of the biological basis of tumour and normal tissue response to radiotherapy. *Br J Radiol* [Internet]. 2005 Nov 1 [cité le 15 juillet 2010];Suppl 28:50-4. Accessible à :

- http://bjr.birjournals.org/cgi/content/full/Supplement_28/1/50
145. Wang K, Yorke E, Nehmeh SA, Humm JL, Ling CC. Modeling acute and chronic hypoxia using serial images of 18F-FMISO PET. *Med Phys*. 2009 Oct;36(10):4400-8.
146. Serganova I, Humm J, Ling C, Blasberg R. Tumor hypoxia imaging. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2006 Sep 15 [cité le 15 juillet 2010];12(18):5260-4. Accessible à : <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/12/18/5260.full>
147. Buursma AR, Rutgers V, Hospers GAP, Mulder NH, Vaalburg W, de Vries EFJ. 18F-FEAU as a radiotracer for herpes simplex virus thymidine kinase gene expression: in-vitro comparison with other PET tracers. *Nucl Med Commun*. 2006;27(1):25-30.
148. Yaghoubi SS, Couto MA, Chen CC, Polavaram L, Cui G, Sen L, et al. Preclinical safety evaluation of 18F-FHBG: a PET reporter probe for imaging herpes simplex virus type 1 thymidine kinase (HSV1-tk) or mutant HSV1-sr39tk's expression. *J Nucl Med* [Internet]. 2006 Apr [cité le 15 juillet 2010];47(4):706-15. Accessible à : <http://jnm.snmjournals.org/cgi/content/full/47/4/706>
149. De Winter F, van de Wiele C, Vogelaers D, de Smet K, Verdonk R, Dierckx RA. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose-position emission tomography: a highly accurate imaging modality for the diagnosis of chronic musculoskeletal infections. *J Bone Joint Surg Am*. 2001 May;83-A(5):651-60.

Citer comme suit : Morrison, A. *Solutions de rechange dans la production de molybdène 99 destiné à l'imagerie médicale, édition 2010* [Analyse prospective, numéro 10]. Ottawa: Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 2010.

L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) assume l'entière responsabilité de la forme finale et du contenu de cette analyse prospective. Les énoncés et les conclusions dans ce document sont ceux de l'ACMTS.

La production de ce rapport a été rendu possible grâce à l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon. L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme finale et du contenu de ce rapport. Les opinions exprimées ici ne représentent pas forcément le point de vue de Santé Canada ou des gouvernements provinciaux ou territoriaux.

Avis de non responsabilité : Le Service d'analyse prospective offre de l'information aux planificateurs et aux prestataires de services de santé au Canada. Les produits d'information du Service d'analyse prospective sont issus d'une recherche documentaire restreinte, ce ne sont pas des études méthodiques exhaustives. L'objectif consiste à produire des synthèses d'information sur des sujets précis dans les délais impartis. L'information offerte par le Service d'analyse prospective fait office de complément d'information à d'autres renseignements et considérations sur le sujet. Elle ne vient pas remplacer l'avis ou l'opinion en bonne et due forme d'un médecin et elle ne constitue pas une recommandation favorable ou défavorable sur une technologie de la santé en particulier. Le lecteur est prié de ne pas assimiler l'absence de données probantes rigoureuses à l'absence d'efficacité clinique de la technologie en question, particulièrement s'il s'agit d'une technologie nouvelle ou émergente au sujet de laquelle l'information est encore rare, mais qui pourrait se révéler néanmoins efficace. Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du rapport, elle décline toute responsabilité à cet égard, comme elle ne saurait être tenue responsable des pertes ou des dommages découlant de l'usage de l'information contenue dans le présent rapport. **Droit d'auteur :** L'information présentée ici est protégée par un droit d'auteur. Elle peut être reproduite à des fins non commerciales pourvu que l'ACMTS soit dûment mentionnée. **Liens :** Le présent rapport peut renfermer des liens à de l'information dans le site Web de tiers sur Internet.

Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS)
600-865 avenue Carling, Ottawa (Ontario) K1S 5S8