

Mémoire ischémique myocardique : pourquoi et comment la rechercher ?

Apport de la médecine nucléaire

Nidaa Mikail^{1,2}, Chahinez Ketfi^{1,3}, François Rouzet^{1,2,3}

¹ Assistance publique des hôpitaux de Paris, Hôpital Bichat, Service de médecine nucléaire, 46, rue Henri Huchard, 75018 Paris, France

<francois.rouzet@aphp.fr>

² Inserm 1148 (LVTs), 46, rue Henri Huchard, 75877 Paris Cedex 18, France

³ Université Paris Diderot, 16, rue Henri Huchard, 75018 Paris, France

Résumé. Les syndromes coronaires aigus constituent l'une des principales causes d'urgences médicales. L'incertitude diagnostique en cas de syndrome coronaire aigu non ST+ est responsable d'une augmentation de la morbi-mortalité et de surcoûts substantiels. En conséquence, des outils diagnostiques précoces et spécifiques apparaissent nécessaires pour explorer des épisodes ischémiques brefs, même après résolution de ceux-ci, dans ce qui est appelé l'exploration de la « mémoire ischémique ». Plusieurs approches fonctionnelles non invasives ont été développées, en particulier en imagerie nucléaire. Nous présentons dans cette revue les principaux axes d'exploration de la mémoire ischémique myocardique par imagerie fonctionnelle, ainsi que les perspectives potentielles à venir.

Mots clés : mémoire ischémique, scintigraphie, médecine nucléaire, syndrome coronaire aigu

Abstract

Myocardial ischemic memory: why and how to investigate it?

Insights from nuclear medicine

Acute coronary syndromes are one of the main causes of emergency admission. Diagnostic uncertainty in unstable coronary artery disease is responsible for increased mortality as well as substantial costs. Subsequently, earlier and more specific diagnostic tools appear necessary to investigate transient and remote myocardial ischemic events, in what is known as ischemic memory exploration. Several functional noninvasive strategies have been developed, in particular in nuclear imaging. We present herein the main lines of exploration of ischemic memory using functional nuclear imaging, as well as the expected upcoming perspectives.

Key words: ischemic memory, bone scan, nuclear medicine, acute coronary syndrome

La mémoire ischémique : le diagnostic rétrospectif du syndrome coronarien aigu

Le syndrome coronarien aigu

La prise en charge des douleurs thoraciques dans les services d'urgences et de soins intensifs repose sur un

triptyque associant les signes cliniques, les modifications électrocardiographiques et le dosage de la troponine [1]. Cette première analyse permet de distinguer trois situations : les douleurs d'origine non cardiaque, les douleurs d'origine cardiaque non ischémique et les syndromes coronariens aigus (SCA). En cas de SCA, deux configurations existent : les SCA avec stigmates électrocardiographiques et/ou biologiques d'ischémie, pour lesquels la prise en charge est bien codifiée [1] ; et les SCA sans traduction

Tirés à part :

F. Rouzet

électrocardiographique ni biologique, où la conduite à tenir est moins bien définie. En cas de SCA avéré, cette incertitude diagnostique peut être responsable d'un retard de prise en charge ; *a contrario*, elle peut mener à des explorations invasives et coûteuses inutiles chez les patients pour lesquels l'origine coronarienne est écartée [2]. Les principales situations dans lesquelles un authentique SCA peut ne pas être détecté sont :

- si la souffrance myocardique est minime, non détectable par les techniques usuelles, ce qui est devenu rare avec le dosage de la troponine ultrasensible ;
- ou s'il est pris en charge tardivement, c'est-à-dire après la résolution complète de l'épisode ischémique.

En conséquence, il existe un intérêt croissant pour de nouvelles pistes permettant de diagnostiquer la survenue d'un SCA, même peu étendu, y compris après résolution de celui-ci.

La mémoire ischémique

L'ischémie myocardique consiste en une cascade d'événements, initiée par la réduction du flux sanguin coronaire, qui provoque des modifications biochimiques et métaboliques, et menant *in fine* à la mort des cardiomyocytes [3]. Chacune de ces étapes a une traduction métabolique, qui peut persister plusieurs heures après la fin de l'épisode ischémique ; un phénomène connu sous le nom de mémoire ischémique [4]. La mise en évidence d'une telle empreinte ischémique chez un patient ayant présenté une douleur thoracique pourrait ainsi permettre d'obtenir la preuve, *a posteriori*, de la survenue d'un SCA résolutif.

De nombreuses cibles ont été explorées au niveau pré-clinique par imagerie non invasive, en particulier en échographie [5, 6]. La médecine nucléaire, qui permet l'analyse de processus biologiques, s'est particulièrement intéressée à trois aspects de la mémoire ischémique.

Imagerie de la mémoire ischémique (tableau 1)

Exploration du métabolisme

En situation physiologique et au repos, le métabolisme cardiomyocytaire repose essentiellement sur les apports en acides gras libres (AGL, à hauteur de 50-75 %), les glucides ayant un rôle moindre [4]. Toutefois, en cas d'ischémie myocardique, un remodelage métabolique s'opère au décours duquel le métabolisme myocardique devient essentiellement glucidique [7]. La balance

métabolique AGL-glucides est assurée par l'*adenosine monophosphate-activated protein kinase* (AMPK). Cette enzyme agit comme un senseur énergétique, qui activera préférentiellement l'un ou l'autre des métabolismes, en fonction du ratio intracellulaire AMP/ATP¹ : lorsque le ratio AMP/ATP est bas (ce qui est le cas en aérobie), le métabolisme repose préférentiellement sur les AGL ; lorsque le ratio AMP/ATP augmente (ce qui survient en cas d'anaérobie), l'AMPK pallie le déficit énergétique en activant à la fois l'expression membranaire des transporteurs du glucose (GLUT4) et le métabolisme glucidique. Cette bascule métabolique est initiée dès 5 minutes d'ischémie et persiste durant la reperfusion [8]. Cette particularité physiopathologique est exploitée en imagerie nucléaire, qui dispose de radiotraceurs du métabolisme des AGL et du métabolisme glucidique.

Imagerie de la voie des AGL : le BMIPP

L'acide β -methyl-p-iodophenyl-penta-decanoïque (BMIPP) est un analogue des AGL, capté par les cardiomyocytes comme substrat lipidique mais non métabolisé, ce qui permet son accumulation intracellulaire. Le marquage du BMIPP par un radioélément (l'iode 123, ¹²³I) aboutit à la formation d'un radiotraceur dont le rayonnement pourra être détecté par scintigraphie. La captation cardiomyocytaire du BMIPP est donc un reflet du métabolisme cardiaque des AGL [9]. En cas d'ischémie myocardique, la réduction du métabolisme lipidique est associée à une diminution de la captation du BMIPP [10]. Au décours d'un SCA, l'hypofixation du BMIPP persiste au repos malgré la normalisation de la perfusion [11]. La mise en évidence, chez un patient suspect de SCA, d'une hypofixation myocardique du BMIPP au repos constitue donc une empreinte métabolique détectable en scintigraphie de l'épisode ischémique passé, permettant ainsi d'obtenir une preuve *a posteriori*. Chez des patients présentant une ischémie à l'effort réversible au repos (documentée par scintigraphie de perfusion au thallium), une hypofixation du BMIPP dans le territoire ischémique a été documentée jusqu'à 30 heures après l'effort, avec une concordance de 96 % entre les résultats du thallium à l'effort et du BMIPP au repos [12]. Dans une étude multicentrique ayant porté sur près de 450 patients suspects de SCA, il a été montré qu'une scintigraphie au BMIPP réalisée dans les 30 heures suivant la symptomatologie, couplée aux données cliniques, électrocardiographiques (ECG) et biologiques initiales, permet de documenter une ischémie myocardique avec une sensibilité de 81 % et de l'éliminer avec une valeur

¹ AMP/ATP : adénosine monophosphate/adénosine triphosphate.

Tableau 1. Performances diagnostiques des principaux radiotraceurs utilisés en médecine nucléaire pour l'exploration de la mémoire ischémique.

Radiotraceur	Cible	Référence	Contexte	Délai entre l'épisode d'ischémie et l'exploration scintigraphique	Se	Sp
BMIPP	Métabolisme des acides gras libres	Kawai <i>et al.</i> [11]	87 patients avec SCA et coronarographie documentant une sténose coronarienne ou un spasme coronarien	24 h après l'épisode de SCA	74 %	92 %
		Dilsizian <i>et al.</i> [12]	32 patients avec ischémie myocardique induite par épreuve d'effort	Dans les 30 h après l'épreuve d'effort (médiane de 24,9 ± 2,6 h)	96 %	NC
		Kontos <i>et al.</i> [13]	448 patients avec SCA adressés dans des services d'urgences	Dans les 30 h après le SCA (médiane de 11,9 ± 9,8 h après la fin des symptômes)	81 %	62 %
¹⁸ FDG	Métabolisme glucidique	He <i>et al.</i> [16]	22 patients avec ischémie myocardique induite par épreuve d'effort	Administration du ¹⁸ FDG au pic de l'effort	91 %	NC
		Arun <i>et al.</i> [17]	27 patients avec ischémie myocardique induite par épreuve d'effort	Administration du ¹⁸ FDG au pic de l'effort	96 %	72 %
		Dou <i>et al.</i> [18]	24 patients avec ischémie myocardique induite par épreuve d'effort	Administration du ¹⁸ FDG au repos 24 h après l'épreuve d'effort	13 %	NC
		Abbott <i>et al.</i> [19]	21 patients présentant un angor instable	Administration du ¹⁸ FDG 21 h ± 9 h après le dernier épisode d'angor	86 %	92 %
MIBG	Innervation sympathique	Matsunari <i>et al.</i> [24]	12 patients avec SCA ≥ 30 min	Administration de la MIBG après une moyenne de 11 jours (6-19 j) après le SCA	100 %	NC
^{99m} Tc-fucoïdane	Sélectines (activation endothéliale)	Rouzet <i>et al.</i> [30]	Modèle pré-clinique : 9 rats chez lesquels une ischémie myocardique de 20 min a été induite expérimentalement	2 h après la fin de l'ischémie	100 %	100 %

Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; NC : non communiqué ; SCA : syndrome coronarien aigu.

prédictive négative (VPN) de 83 % [13]. Toutefois, la spécificité et la valeur prédictive positive (VPP) restent faibles (respectivement 62 % et 58 %). De plus, la faible disponibilité de l'iode-123 limite son usage dans un contexte d'urgence. En conséquence, d'autres pistes méritent d'être développées.

Exploration de la glycolyse : le FDG marqué au fluor 18

Le ¹⁸F-fluoro-désoxy-glucose (¹⁸FDG) est un analogue du glucose marqué au fluor 18 (¹⁸F), capté par les cellules

par l'intermédiaire des transporteurs membranaires GLUT. Après avoir pénétré dans les cardiomyocytes, il est phosphorylé par l'hexokinase, mais à la différence du glucose il n'est pas reconnu par la phosphoglucose isomérase ; par conséquent, il s'accumule dans la cellule et sa concentration reflète alors l'intensité du métabolisme glucidique [14]. Le ¹⁸FDG peut alors être détecté par tomographie par émission de positons (TEP). En cas d'ischémie myocardique, la bascule du métabolisme myocardique au profit de la glycolyse s'accompagne d'une hyperfixation du ¹⁸FDG dans les territoires ischémiques [15] (figure 1). Une étude a comparé

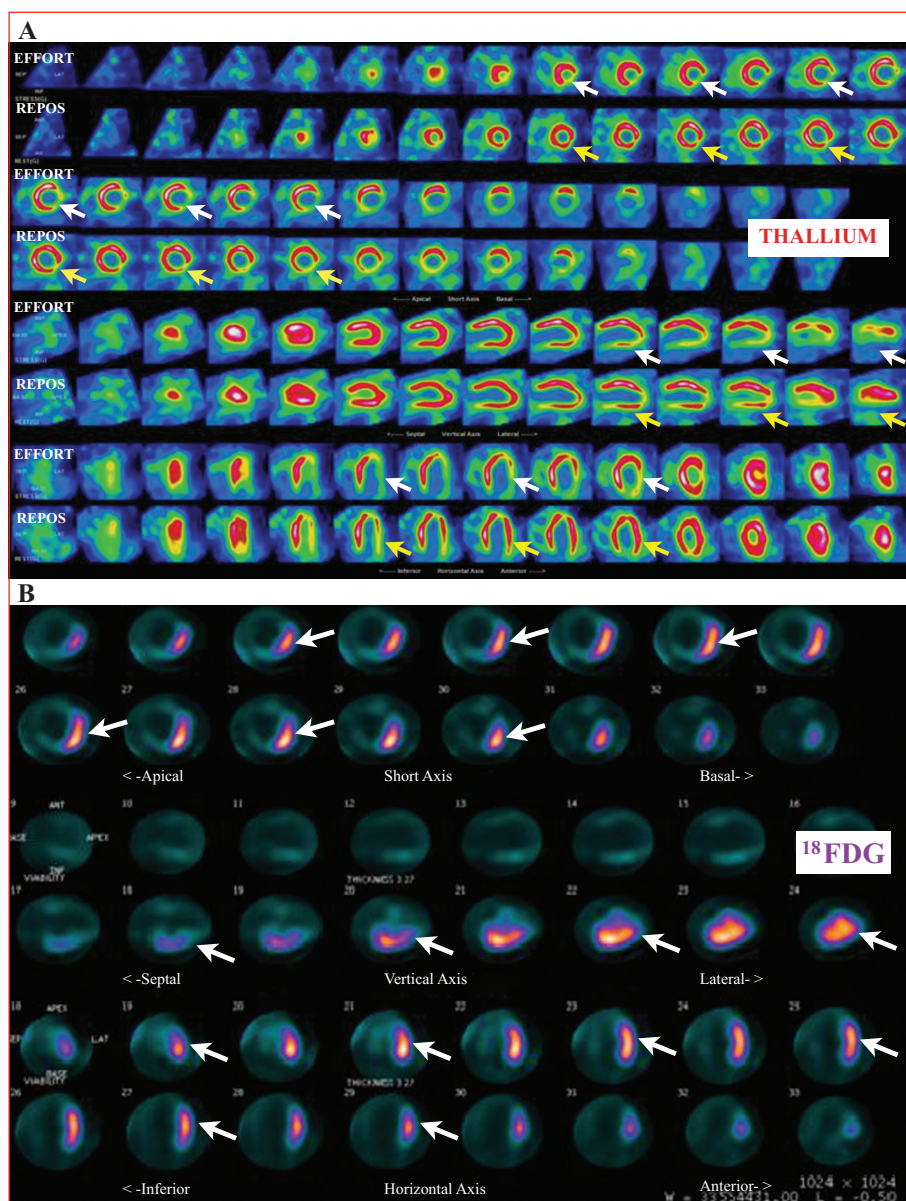


Figure 1. Imagerie du métabolisme glucidique : scintigraphie myocardique au ^{18}F -FDG. Patient de 56 ans à haut risque cardiovasculaire, adressé pour l'exploration d'un tableau d'angor d'effort. (A) La scintigraphie de perfusion au thallium montre, à l'effort, une hypofixation inféro-latérale étendue débordant à la paroi inférieure (flèches blanches), partiellement réversibles au repos (flèches jaunes), témoignant d'une ischémie inféro-latérale débordant en inférieure (3 segments/17). (B) La tomographie par émission de positons (TEP) au ^{18}F -FDG réalisée 24 heures après la fin de l'effort montre un hypermétabolisme glucidique marqué (flèches blanches) en regard du territoire inféro-latéral, témoignant de la persistance, à distance de la fin de l'épreuve d'effort, d'un métabolisme aérobie dans la paroi inféro-latérale ischémique.

les performances diagnostiques de la TEP au FDG et de la scintigraphie au thallium chez 26 patients pour lesquels une ischémie myocardique était suspectée, considérant une sténose $\geq 50\%$ sur la coronarographie comme *gold standard*. Le FDG était injecté au pic de l'effort simultanément au traceur de perfusion myocardique. La TEP au ^{18}F -FDG a montré une sensibilité de 91 % vs. 82 % pour la scintigraphie de perfusion [16]. Dans un modèle similaire, Arun *et al.*

ont retrouvé une sensibilité comparable (96 %), pour une spécificité de 72 % [17]. L'hyperfixation du ^{18}F -FDG dans le territoire ischémique peut persister jusqu'à 24 heures après la normalisation de la perfusion en cas d'ischémie induite par épreuve d'effort, mais au prix d'une faible sensibilité (13 %) [18]. En cas d'angor instable, une hyperfixation du ^{18}F -FDG dans le territoire ischémique a été documentée jusqu'à 30 heures après la résolution des symptômes [19].

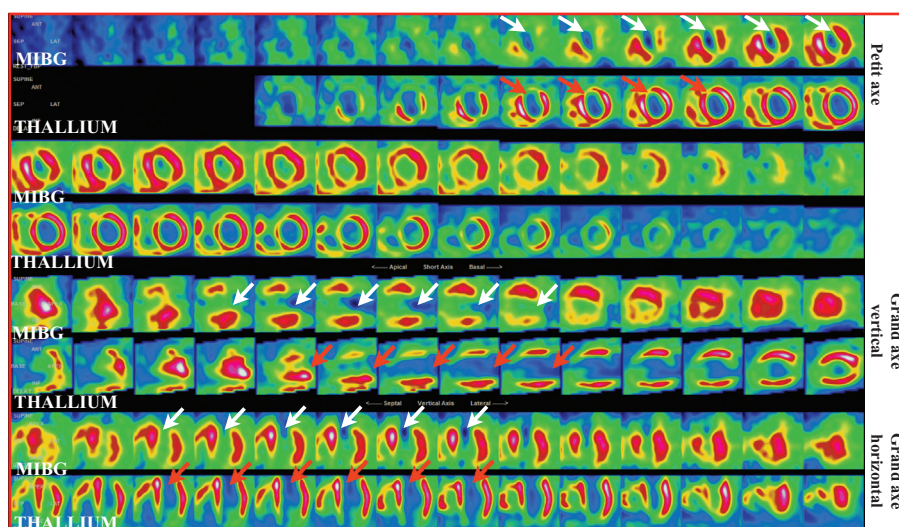


Figure 2. Imagerie de l'innervation sympathique : scintigraphie myocardique au ^{123}I -MIBG. Patient de 74 ans adressé pour l'exploration d'un syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST 12 jours auparavant. La scintigraphie de perfusion au thallium montre, à l'effort, une hypofixation apicale débordant à la couronne apicale (flèches rouges ; 5 segments/17), réversible au repos (images de repos non représentées), témoignant d'une ischémie à ce niveau. La scintigraphie de l'innervation myocardique au ^{123}I -MIBG réalisée au repos, 48 heures plus tard, montre une hypofixation du ^{123}I -MIBG dans le même territoire (flèches blanches).

Toutefois, la réalisation pratique d'une TEP au ^{18}F FDG à visée cardiaque impose une préparation particulière du patient, qui en limite la faisabilité dans le contexte de l'urgence : le patient doit respecter un jeûne de 12 heures avant l'injection du radiotraceur et consommer un repas dépourvu d'hydrates de carbone, afin de diminuer la fixation physiologique en glucides du myocarde [19].

Exploration de l'innervation sympathique

Les fibres nerveuses sympathiques parcourent l'épicaire parallèlement aux artères coronaires, avant de pénétrer dans le myocarde. La ^{123}I -méta-iodo-benzyl-guanidine (^{123}I -MIBG) est un analogue de la noradrénaline, dont elle partage les mécanismes de recapture pré-synaptique et de stockage dans les vésicules intraneuronales. Après captation par les terminaisons sympathiques, la MIBG n'est pas métabolisée et sa distribution reflète l'innervation sympathique, notamment au niveau cardiaque [20]. Des études précliniques sur des modèles canins ont démontré qu'une occlusion transitoire d'une artère coronaire entraînait une réduction de la rétention de MIBG, et ce en l'absence de nécrose myocardique, suggérant une sensibilité importante des fibres sympathiques à l'ischémie [21]. Ces données ont été confirmées chez l'homme, des études montrant que des lésions nerveuses sympathiques myocardiques apparaissaient en cas d'ischémie myocardique, même sans nécrose [22]. En cas de SCA, l'étendue et la topographie de l'hypofixation myocardique de MIBG

reflètent la zone à risque ischémique telle que déterminée par scintigraphie de perfusion per-critique (figure 2), et elle est plus étendue que la zone de nécrose myocardique résiduelle post-revascularisation [23]. La dénervation sympathique persiste même lorsque la scintigraphie au ^{123}I -MIBG est réalisée tardivement (explorations réalisées en moyenne 11 jours après le SCA dans l'étude de Matsunari [23]), illustrant l'intérêt de ce radiotraceur pour l'imagerie de la mémoire ischémique. Toutefois, les patients dans cette étude avaient présenté des douleurs prolongées ≥ 30 minutes, accompagnées d'anomalies ECG et d'une élévation de la créatinine kinase, et il n'existe pas de données sur les performances diagnostiques de la scintigraphie au ^{123}I -MIBG dans les ischémies moins sévères, ne s'accompagnant pas de modifications électriques ni biologiques.

Exploration de l'activation endothéliale

Physiopathologie de l'activation endothéliale

Tout phénomène d'agression tissulaire, qu'il soit inflammatoire, infectieux ou ischémique, s'accompagne de la libération de médiateurs pro-inflammatoires (*tumor necrosis factor-alpha*, interleukine-1, histamine, etc.) qui initient une cascade d'événements connue sous le nom d'activation endothéliale. Celle-ci comprend notamment l'expression à la surface des cellules endothéliales de molécules d'adhésion, les sélectines, impliquées dans la régulation du trafic leucocytaire. Il existe trois sortes de sélectines,

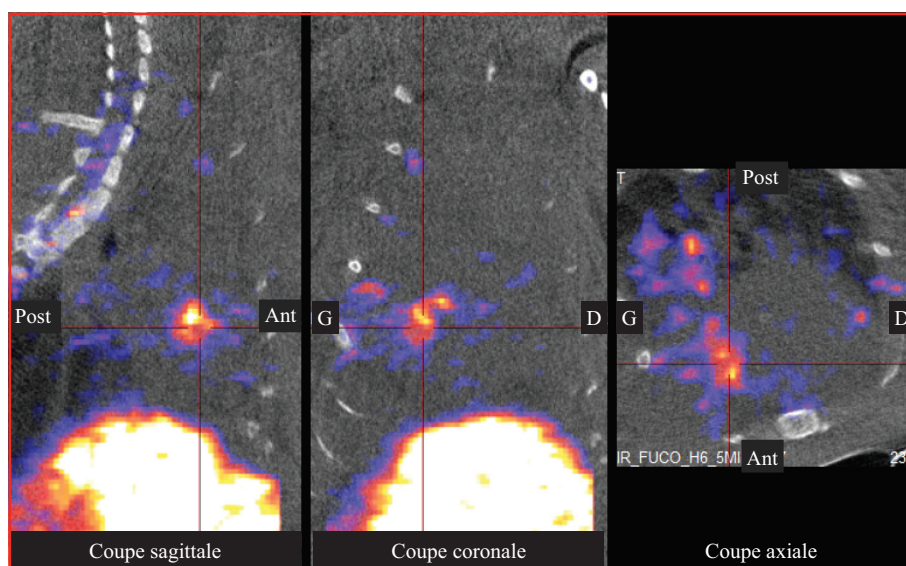


Figure 3. Imagerie de l'expression des sélectines : scintigraphie myocardique au ^{99m}Tc -fucoïdane. Rat chez lequel une ischémie myocardique a été induite expérimentalement par ligature de l'artère interventriculaire antérieure, durant 5 minutes. Six heures après la fin de l'ischémie, du ^{99m}Tc -fucoïdane a été injecté en intraveineux. La scintigraphie montre une plage d'hyperfixation en regard de la paroi myocardique antérieure du ventricule gauche (triangulations), à distance de l'épisode d'ischémie.

qui partagent un motif commun *lectine-like terminal* et des domaines variables : P-sélectine, E-sélectine et L-sélectine [24]. Les sélectines sont exprimées par l'endothélium activé (P- et E-sélectines) et par les plaquettes activées (P-sélectine). La L-sélectine est exprimée constitutivement par les leucocytes dont elle permet la liaison à l'endothélium, avant d'être clivée et libérée dans la circulation. Le contre-récepteur de la P-sélectine est la *P-selectin glycoprotein 1* (PSGL-1), exprimé de manière constitutionnelle à la surface des leucocytes, et qui se lie avec une moindre affinité à la E-sélectine [25]. La liaison des sélectines au PSGL-1 permet l'adhésion des leucocytes à l'endothélium et le phénomène de « *rolling* », première étape de la transmigration leucocytaire depuis le compartiment vasculaire vers les tissus. Le motif responsable de la reconnaissance entre PSGL-1 et les sélectines est le *sialyl Lewis x* (sLe^x), un tétrasaccharide qui se lie avec une haute affinité à la P- et la E-sélectine. L'ischémie aiguë provoque l'exocytose des corps de Weibel-Palade par les cellules endothéliales, entraînant une expression rapide et intense de P-sélectine [26], initiée dès les premières minutes d'ischémie et persistant à la surface des cellules endothéliales plusieurs heures après le début de la reperfusion [27]. Elle est suivie par la synthèse et l'expression de la E-sélectine retardée car transcription-dépendante. Ces caractéristiques font de la P-sélectine une cible prometteuse pour l'imagerie de la mémoire ischémique. De plus, l'administration d'un antagoniste de la P-sélectine chez des

patients présentant un SCA sans sus-décalage du ST permet une diminution significative de la valeur du pic de troponine [28]. La P-sélectine pourrait donc constituer une cible thérapeutique.

Imagerie de l'activation endothéliale

Trois principales classes de molécules ciblant les sélectines ont été développées, utilisables en imagerie morphologique (échographie, imagerie par résonance magnétique [IRM]) ou en imagerie nucléaire : des anticorps anti-sélectine, des analogues du tétrasaccharide sLe^x, et des peptides ligands de la P-sélectine [29]. Des anticorps anti-P- et anti-E-sélectines sont disponibles dans la majorité des modalités d'imagerie ; toutefois, leur usage chez l'homme est limité du fait de leur coût important, de leur demi-vie longue et de leur immunogénicité potentielle. En conséquence, des vecteurs de plus petite taille et de demi-vie plus courte ont été développés, dont des analogues synthétiques de sLe^x, qui présentent une forte affinité pour les sélectines. Cependant, les analogues de sLe^x sont coûteux, ce qui en limite l'usage. Nous avons développé une nouvelle approche basée sur l'usage du fucoïdane, un polysaccharide dérivé d'algues, analogue naturel de PSGL-1, de faible coût, facilement disponible et non toxique [30], et qui présente une affinité nanomolaire pour la P-sélectine [31]. Nous avons montré qu'après ischémie myocardique transitoire induite expérimentalement chez le rat, le fucoïdane radiomarké au

technetium-99m (^{99m}Tc -fucoïdane) se fixe sélectivement dans les zones d'activation endothéliale et il est détectable par scintigraphie conventionnelle [32] (figure 3). L'intensité du signal quantifiée *in vivo* par scintigraphie est corrélée à l'étendue de la zone à risque. De plus, le fucoïdane a été conjugué avec succès à des nanoparticules d'oxyde de fer, rendant possible son utilisation avec d'autres modalités d'imagerie [33].

Le profil exact d'expression des sélectines (P- et E-) et les conditions qui déterminent cette expression au décours d'un épisode d'ischémie ne sont pas connus avec précision. Nous avons donc exploré, sur un modèle murin d'ischémie myocardique, le délai minimal d'ischémie nécessaire pour induire une activation endothéliale, ainsi que la durée durant laquelle l'expression des sélectines persiste après le début de la reperfusion. Nous avons ainsi montré que la P-sélectine était exprimée à la surface endothéliale pour des durées d'ischémie courte (5 minutes), et qu'elle persistait jusqu'à 24 heures après le début de la reperfusion. Cette expression peut être documentée efficacement par scintigraphie au ^{99m}Tc -fucoïdane [données non publiées]. Des travaux réalisés au sein de notre équipe ont en outre permis le développement d'une forme purifiée de fucoïdane prête à l'emploi, dont la biodistribution est améliorée avec une meilleure élimination rénale, en vue d'un usage clinique [34].

Perspectives

L'imagerie de la mémoire ischémique du myocarde présente un intérêt clinique potentiel majeur. En particulier, l'imagerie de l'expression des sélectines est une voie prometteuse, tant en imagerie morphologique (échographie, IRM) que fonctionnelle scintigraphique. Nous avons montré que les sélectines constituaient une cible de choix, dont l'expression endothéliale à la suite d'un épisode ischémique pouvait être détectée par scintigraphie au ^{99m}Tc -fucoïdane. Une étude de première injection à l'homme destinée à évaluer sa tolérance a été effectuée (NCT03422055). En outre, l'expression ubiquitaire de sélectines permet d'envisager d'autres cibles diagnostiques, en particulier cérébrales. Dans un modèle murin d'encéphalomyélite auto-immune exploré par IRM, des nanoparticules d'oxyde de fer revêtues d'un analogue du sLe^x ont permis la détection de lésions cérébrales avant la survenue de lésions anatomiques [35]. Ceci ouvre le champ des pathologies explorables par imagerie des sélectines et permet ainsi d'envisager d'autres indications à l'imagerie de la mémoire ischémique, en particulier dans le cadre des accidents ischémiques transitoires. ■

Liens d'intérêts : François Rouzet est co-auteur du brevet : Michel JB, Letourneur D, Chaubet F, Bachelet L, Rouzet F, Meulemans A. Fucoïdan as a ligand for P-selectin imaging. WO/2010/116209. Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

1. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, *et al.* 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2018. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394 [Epub ahead of print].
2. CADTH. High-sensitivity cardiac troponin for the rapid diagnosis of acute coronary syndrome in the emergency department: a clinical and cost-effectiveness evaluation. In: *CADTH optimal use reports*. Ottawa (ON): Canadian agency for drugs and technologies in health, 2013.
3. Gaemperli O, Lüscher TF, Bax JJ. View point: what should the future design of clinical imaging studies be? *Eur Heart J* 2013; 34: 2432-5.
4. Porter TR. Cardiovascular imaging of remote myocardial ischemia: detecting a molecular trace of evidence left behind. *Circulation* 2007; 115(3): 292-3.
5. Davidson BP, Kaufmann BA, Belcik JT, Xie A, Qi Y, Lindner JR. Detection of antecedent myocardial ischemia with multiselectin molecular imaging. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(17): 1690-7.
6. Kaufmann BA, Lewis C, Xie A, Mirza-Mohd A, Lindner JR. Detection of recent myocardial ischaemia by molecular imaging of P-selectin with targeted contrast echocardiography. *Eur Heart J* 2007; 28(16): 2011-7.
7. Jaswal JS, Keung W, Wang W, Ussher JR, Lopaschuk GD. Targeting fatty acid and carbohydrate oxidation—a novel therapeutic intervention in the ischemic and failing heart. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1813(7): 1333-50.
8. Ma Y, Li J. Metabolic shifts during aging and pathology. *Compr Physiol* 2015; 5(2): 667-86.
9. Schwaiger M, Schelbert HR, Keen R, *et al.* Retention and clearance of C-11 palmitic acid in ischemic and reperfused canine myocardium. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6(2): 311-20.
10. Hosokawa R, Nohara R, Fujibayashi Y, *et al.* Myocardial kinetics of iodine-123-BMIPP in canine myocardium after regional ischemia and reperfusion: implications for clinical SPECT. *J Nucl Med* 1997; 38(12): 1857-63.
11. Kawai Y, Tsukamoto E, Nozaki Y, Morita K, Sakurai M, Tamaki N. Significance of reduced uptake of iodinated fatty acid analogue for the evaluation of patients with acute chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38(7): 1888-94.
12. Dilsizian V, Bateman TM, Bergmann SR, *et al.* Metabolic imaging with beta-methyl-p-[(123)I]-iodophenyl-pentadecanoic acid identifies ischemic memory after demand ischemia. *Circulation* 2005; 112(14): 2169-74.
13. Kontos MC, Dilsizian V, Weiland F, *et al.* Iodofilic acid I 123 (BMIPP) fatty acid imaging improves initial diagnosis in emergency department patients with suspected acute coronary syndromes: a multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(4): 290-9.
14. Nguyễn VT, Mossberg KA, Tewson TJ, *et al.* Temporal analysis of myocardial glucose metabolism by 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Am J Physiol* 1990; 259(4 Pt 2): H1022-31.
15. Araujo LI, Camici P, Spinks TJ, Jones T, Maseri A. Abnormalities in myocardial metabolism in patients with unstable angina as assessed by positron emission tomography. *Cardiovasc Drugs Ther* 1988; 2(1): 41-6.
16. He ZX, Shi RF, Wu YJ, *et al.* Direct imaging of exercise-induced myocardial ischemia with fluorine-18-labeled deoxyglucose and Tc-99m-sestamibi in coronary artery disease. *Circulation* 2003; 108(10): 1208-13.

17. Arun S, Mittal BR, Bhattacharya A, Rohit MK. Comparison of Tc-99m tetrofosmin myocardial perfusion scintigraphy and exercise F18-FDG imaging in detection of myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2015 ; 22(1) : 98-110.
18. Dou KF, Yang MF, Yang YJ, Jain D, He ZX. Myocardial 18F-FDG uptake after exercise-induced myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *J Nucl Med* 2008 ; 49(12) : 1986-91.
19. Abbott BG, Liu YH, Arrighi JA. [18F]Fluorodeoxyglucose as a memory marker of transient myocardial ischaemia. *Nucl Med Commun* 2007 ; 28(2) : 89-94.
20. Harisankar CN, Mittal BR, Agrawal KL, Abrar ML, Bhattacharya A. Utility of high fat and low carbohydrate diet in suppressing myocardial FDG uptake. *J Nucl Cardiol* 2011 ; 18(5) : 926-36.
21. Dae MW, O'Connell JW, Botvinick EH, *et al.* Scintigraphic assessment of regional cardiac adrenergic innervation. *Circulation* 1989 ; 79(3) : 634-44.
22. Dae MW, O'Connell JW, Botvinick EH, Chin MC. Acute and chronic effects of transient myocardial ischemia on sympathetic nerve activity, density, and norepinephrine content. *Cardiovasc Res* 1995 ; 30(2) : 270-80.
23. Nakajima K, Shuke N, Nitta Y, *et al.* Comparison of 99Tcm-pyrophosphate, 201Tl perfusion, 123I-labelled methyl-branched fatty acid and sympathetic imaging in acute coronary syndrome. *Nucl Med Commun* 1995 ; 16(6) : 494-503.
24. Matsunari I, Schricke U, Bengel FM, *et al.* Extent of cardiac sympathetic neuronal damage is determined by the area of ischemia in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2000 ; 101(22) : 2579-85.
25. Bevilacqua MP, Nelson RM. Selectins. *J Clin Invest* 1993 ; 91(2) : 379-87.
26. McEver RP. Selectins: lectins that initiate cell adhesion under flow. *Curr Opin Cell Biol* 2002 ; 14(5) : 581-6.
27. Kansas GS. Selectins and their ligands: current concepts and controversies. *Blood* 1996 ; 88(9) : 3259-87.
28. Collard CD, Gelman S. Pathophysiology, clinical manifestations, and prevention of ischemia-reperfusion injury. *Anesthesiology* 2001 ; 94(6) : 1133-8.
29. Tardif JC, Tanguay JF, Wright SR, *et al.* Effects of the P-selectin antagonist inclacumab on myocardial damage after percutaneous coronary intervention for non-ST-segment elevation myocardial infarction: results of the SELECT-ACS trial. *J Am Coll Cardiol* 2013 ; 61(20) : 2048-55.
30. Rouzet F, Michel JB, Chaubet F, Azzouna RB, Letourneur D, Le Guludec D. Molecular imaging of selectins in endothelial activation. *Curr Cardiovasc Imaging Rep* 2012 ; 5 : 199-202.
31. Blann AD, Nadar SK, Lip GY. The adhesion molecule P-selectin and cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2003 ; 24(24) : 2166-79.
32. Bachelet L, Bertholon I, Lavigne D, *et al.* Affinity of low molecular weight fucoidan for P-selectin triggers its binding to activated human platelets. *Biochim Biophys Acta* 2009 ; 1790(2) : 141-6.
33. Rouzet F, Bachelet-Violette L, Alsac JM, *et al.* Radiolabeled fucoidan as a p-selectin targeting agent for in vivo imaging of platelet-rich thrombus and endothelial activation. *J Nucl Med* 2011 ; 52(9) : 1433-40.
34. Saboural P, Chaubet F, Rouzet F, *et al.* Purification of a low molecular weight fucoidan for SPECT molecular imaging of myocardial infarction. *Mar Drugs* 2014 ; 12(9) : 4851-67.
35. van Kasteren SI, Campbell SJ, Serres S, Anthony DC, Sibson NR, Davis BG. Glyconanoparticles allow pre-symptomatic in vivo imaging of brain disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009 ; 106(1) : 18-23.