

# Valeur pronostique du ST2 dans l'infarctus du myocarde

## Prognostic value of ST2 in myocardial infarction

Khadija Mzoughi<sup>1</sup>, Sonia Chouaieb<sup>2</sup>, Ihsen Zairi<sup>1</sup>, Soumaya Fredj<sup>1</sup>, Mouna Ben Kilani<sup>1</sup>, Soumaya Berrini<sup>2</sup>, Mohamed Zili<sup>2</sup>, Sondos Kraiem<sup>1</sup>

1-Service de cardiologie- Hôpital Habib Thameur/Université Tunis el Manar/ Faculté de Médecine de Tunis

2- Service des laboratoires- Hôpital Habib Thameur/ Faculté de pharmacie de Monastir

### RÉSUMÉ

**Introduction :** Le Suppression of Tumorigenicity 2 soluble (ST2) est un biomarqueur de fibrose myocardique de plus en plus reconnu comme facteur prédictif de morbi-mortalité dans l'insuffisance cardiaque. Son rôle dans le pronostic après un infarctus du myocarde n'a pas été à ce jour validé.

**Objectif :** Evaluer la valeur pronostique du ST2 dans la morbi-mortalité intra-hospitalière après un infarctus du myocarde.

**Méthodes :** Etude longitudinale prospective incluant 74 patients admis pour un infarctus du myocarde, non compliqué, à la phase aiguë au service de cardiologie de l'hôpital Habib Thameur entre avril et octobre 2016. Le dosage du ST2 a été réalisé dans les 72 heures suivant l'admission. Le critère de jugement principal était la survenue d'un événement cardio-vasculaire majeur pendant l'hospitalisation.

**Résultats :** L'âge moyen de nos patients était de 61,28 ± 13 ans avec un sexe ratio de 1,8. Le motif d'admission était un syndrome coronarien aigu avec sus-décalage persistant du segment ST dans 54% des cas et un syndrome coronarien aigu sans sus-décalage persistant du segment ST à troponine positive dans 46% des cas. Le dosage du ST2 était positif dans 78% des cas avec une valeur moyenne de 122,43 ± 95,72 ng/ml. Une dysfonction ventriculaire gauche a été observée dans 47% des cas. L'atteinte coronarienne était tritronculaire dans 15% des cas, bitronculaire dans 24% et monotonculaire dans 34% des cas. Vingt-six pour cent ont présenté au moins un événement cardio-vasculaire majeur. La mortalité intra-hospitalière était de 10%. En analyse multivariée, le ST2 était un facteur indépendant associé à la survenue d'événements cardio-vasculaires majeurs (RR= 2 ; p=0,04). La valeur seuil du ST2 de 35 ng/ml avait une sensibilité de 95%, une spécificité de 30% (AUC =0,672 ; IC 0,546-0,798 ; p=0,024), une valeur prédictive négative de 100% et positive de 33%. Une corrélation significative a été constatée entre ST2 et troponine, glycémie à l'admission, CRP et fraction d'éjection ventriculaire gauche (respectivement : r=0,398, p<0,0001 ; r=0,281, p=0,015 ; r=0,245, p=0,039 ; r=-0,401 ; p<0,0001).

**Conclusion :** La mesure du ST2 dans le post infarctus du myocarde, constitue un nouvel indicateur pronostique de morbi-mortalité intra-hospitalière.

### Mots-clés

ST2, infarctus du myocarde, mortalité intra-hospitalière, morbidité intra-hospitalière

### SUMMARY

**Introduction:** Soluble Suppression of Tumorigenicity 2 (ST2) is a biomarker of myocardial fibrosis increasingly recognized as a predictor of morbidity and mortality in heart failure. Its role in the prognosis after a myocardial infarction has not been validated to date.

**Aim:** To evaluate the prognostic value of ST2 for in-hospital morbidity and mortality after myocardial infarction.

**Methods:** We conducted a longitudinal prospective study including 74 patients admitted for an acute uncomplicated cardiac myocardial infarction at Habib Thameur hospital between April and October 2016. ST2 blood samples were drawn until 72 hours post admission. The primary endpoint was the occurrence of a major cardiovascular event during hospitalization.

**Results:** Patients' mean age was 61.28 ± 13 years-old with a sex ratio of 1.8. The reason for admission was acute coronary syndrome with persistent ST segment elevation in 54% of cases and non-ST segment elevation acute myocardial infarction in 46% of cases. The ST2 assay was positive in 78% of cases with a mean value of 122.43 ± 95.72 ng/ml. Left ventricular dysfunction was observed in 47% of cases. Fifteen per cent of the patients had a 3 vessel-disease, 24% a 2 vessel-disease and 34% a 1 vessel-disease. Twenty-six percent had at least one major cardiovascular event. In-hospital mortality was 10%. In multivariate analysis, ST2 was an independent factor associated with the occurrence of major cardiovascular events (RR = 2, p = 0.04). The cutoff value of ST2 of 35 ng/ml had a sensitivity of 95%, a specificity of 30% (AUC = 0.672, CI 0.546-0.798, p = 0.024), a negative predictive value of 100% and a positive value of 33%. A significant correlation was found between ST2 and troponin, blood glucose on admission, CRP and left ventricular ejection fraction (respectively: r = 0.398, p < 0.0001, r = 0.281, p = 0.015, r = 0.245, p = 0.039, r = -0.401, p < 0.0001).

**Conclusion:** The measurement of ST2 after a myocardial infarction constitutes a new prognostic indicator of in-hospital morbidity and mortality.

### Key-words

ST2, myocardial infarction, in-hospital mortality, in-hospital morbidity

---

## INTRODUCTION

---

La cardiopathie ischémique est une maladie grave et fréquente. Elle était responsable avec les accidents vasculaires cérébraux de quinze millions de décès en 2015 selon les données de l'organisation mondiale de la santé (1).

Ainsi, la prise en charge thérapeutique des syndromes coronariens aigus (SCA) reste un sujet de constante mise à jour et de perpétuelles améliorations afin d'en améliorer le pronostic (2-4). Les nombreux progrès ont permis une réduction importante de la mortalité hospitalière (5). Cependant, l'évolution de l'infarctus du myocarde (IDM) à court terme reste incertaine avec un risque fatal important et des complications redoutables pouvant survenir de façon inopinée (6).

La stratification du risque de la morbi-mortalité hospitalière de l'IDM constitue un des piliers de la prise en charge permettant d'adopter la meilleure attitude thérapeutique adaptée à chaque patient (7). Cette stratification pronostique se base sur des scores de risque validés, l'état hémodynamique à l'admission, la présence parmi les facteurs de risque cardio-vasculaire du diabète, de l'insuffisance rénale et de l'âge avancé, les marqueurs biologiques tels que la troponine, la glycémie à l'admission, la fonction rénale, le BNP ou NT-proBNP, l'étendue des lésions coronaires, et de l'atteinte de la fonction ventriculaire gauche (8, 9).

Malgré l'existence de ces nombreux facteurs validés, associés à la morbi-mortalité des IDM, le pronostic reste imprévisible. De ce fait, certains auteurs ont mis l'accent sur la nécessité de développer des molécules dosables capables de prédire de façon fiable et indépendante le pronostic à court et à long terme des SCA (10-12). Ainsi, de nombreux marqueurs biologiques (Chromogranine, Galectine-3, Ostéprotégérine, GDF-15 ...) sont en cours d'évaluation dans les maladies cardiovasculaires (13-16). Le Suppression of Tumorigenicity 2 soluble (ST2) fait partie de cette nouvelle génération de biomarqueurs cardiovasculaires (17). Le ST2 est un ligand de l'interleukine 33 et est un marqueur de fibrose myocardique (18). Il a d'abord été validé comme facteur prédictif de sévérité et de mortalité dans l'insuffisance cardiaque (19). S'il a été récemment introduit comme marqueur pronostique dans l'insuffisance cardiaque dans les recommandations américaines de 2017, son rôle dans la cardiopathie ischémique n'a pas été à ce jour validé (20).

En Tunisie, les maladies coronaires constituent également

la première cause de mortalité (21, 22). Le registre tunisien sur l'IDM, FAST-MI Tunisie, notait une mortalité hospitalière de 7 % avec comme seul facteur prédictif indépendant de mortalité un Killip > 1 à l'admission (22). Très peu de données tunisiennes existent sur la place des marqueurs biologiques dans l'évaluation du pronostic de l'IDM.

L'objectif de notre travail était d'évaluer la valeur pronostique du ST2 dans la morbi-mortalité intra-hospitalière de l'IDM.

---

## MÉTHODES

---

Il s'agit d'une étude longitudinale prospective à visée pronostique réalisée au sein du service de cardiologie de l'hôpital Habib Thameur du 12 avril au 20 octobre 2016.

L'objectif de notre travail était d'évaluer la valeur pronostique du dosage du ST2 sur la morbi-mortalité intra-hospitalière de l'infarctus du myocarde.

Les critères d'inclusion étaient l'âge supérieur à 18 ans, l'admission pour un IDM à la phase aigüe non compliqué défini selon les recommandations de la société européenne de cardiologie comme tout SCA s'accompagnant d'une augmentation des troponines (T ou I) et/ou de la fraction myocardique de la créatine-kinase au-dessus de la limite de normalité (23), le consentement oral du patient pour la participation à l'étude, le prélèvement du ST2 réalisé dans les 72 heures après l'admission.

N'ont pas été inclus dans l'étude les patients admis pour un SCA à troponine négative, les patients admis pour un IDM semi-récent, les patients admis pour un IDM compliqué et le refus de participer à l'étude.

Nous avons exclu les patients dont le suivi intra-hospitalier n'a pas pu être réalisé (sortie contre avis médical) et les patients décédés avant la réalisation du prélèvement du ST2. Les critères de jugements étaient la survenue d'événements cardio-vasculaires majeurs (ECVM) lors de l'hospitalisation : décès d'origine cardiovasculaire, IDM non fatal, état de choc cardiogénique, insuffisance cardiaque aigüe, troubles du rythme et de la conduction cardiaque, accident vasculaire ischémique et hémorragie majeure. L'évaluation du risque de mortalité hospitalière a été réalisée à l'aide d'un calculateur pour le score de GRACE et celle du risque hémorragique à l'aide du score de CRUSADE (9).

Le dosage de ST2 a été réalisé sur plasma prélevé sur anticoagulant EDTA par immunodosage sur le système Aspect Reader™ (Critical Diagnostics).

La technique utilisée (test Aspect-Plus ST2®) est standardisée et adaptée à la routine avec un résultat rapide (20 minutes) et une faible prise d'essai (35µl).

Le test Aspect-Plus ST2 est un immunodosage monoclonal qualitatif en sandwich à flux latéral. Le plasma EDTA anticoagulé est pipeté dans des puits d'échantillon où il passe à travers une bandelette recouverte d'anticorps anti ST2. Le tampon de dosage est ajouté au deuxième puits. La cassette est ensuite insérée dans l'ASPECT Reader pour incubation. Pour déterminer une valeur quantitative de ST2, le test Aspect-Plus ST2 applique une analyse standard par régression linéaire à partir d'une courbe d'étalonnage linéaire. Le signal fluorescent mesuré sur la ligne de test est évalué par rapport à la courbe d'étalonnage pour calculer une concentration en ST2.

Le dosage se fait exclusivement sur plasma EDTA anticoagulé. Le plasma doit être préparé le plus tôt possible après le prélèvement de l'échantillon.

Les plasmas peuvent être conservés 48 heures à 18-25°C avant l'analyse. Si l'analyse ne peut être faite dans les 48 heures, l'échantillon doit être congelé à -20°C pendant 18 mois au maximum (24).

La sensibilité analytique de la technique est fixée à 12,5 ng/ml. La limite supérieure de linéarité est de 250 ng/ml.

Le test Presage ST2 (format ELISA) est le dosage de référence du test Aspect-Plus ST2. Pour vérifier la concordance entre ces deux techniques une analyse du plasma ETDA de 60 donneurs a été réalisée. Cette analyse a présenté une valeur R2 de 0.92. Une analyse de comparaison des méthodes par régression de Passing et Pablock a démontré que les deux techniques de dosage étaient comparables. Le test des sommes cumulées de la linéarité n'indique aucun écart significatif par rapport à la linéarité.

Chez les individus qui se sont auto-déclarés en bonne santé, à savoir les patients sains, les valeurs interquartiles de ST2 sont comprises entre 15 et 25 ng/ml.

La concentration de 35 ng/ml correspond à 90 à 95 % de la population normale (25).

Chez les patients pour lesquels un SCA ou une insuffisance cardiaque ont été diagnostiqués et présentant des concentrations en ST2 > 35 ng/ml, le risque d'événements indésirables tels que l'hospitalisation ou le décès dans l'année qui suit (1 an) est supérieur à celui des patients présentant des concentrations en ST2 inférieures à cette valeur. Plus les concentrations en ST2 augmentent, plus le risque de mortalité est élevé (26-28).

Les données ont été saisies et analysées au moyen du logiciel SPSS 22.0.

Concernant les comparaisons des variables quantitatives, nous avons employé le test t de Student et l'analyse de la variance (ANOVA) pour la comparaison des moyennes en cas de distribution normale et les tests de Mann Whitney et de Kruskal Wallis en cas de distribution non gaussienne. Enfin, pour dégager les facteurs pronostiques indépendants de survenue d'événements cardio-vasculaires majeurs (ECVM), nous avons effectué une analyse multivariée. Les taux cumulés de mortalité et des ECVM ont été représentés selon le modèle Kaplan Meier.

Pour la détermination du seuil auquel il faut « couper » la variable quantitative, nous avons établi des courbes ROC (Receiver Operating Characteristics).

---

## RÉSULTATS

---

Soixante-quatorze patients ont été inclus dans notre étude du 12 avril au 20 octobre 2016.

L'âge moyen de nos patients était de 61,28 ±13 ans avec des extrêmes allant de 30 à 94 ans. Trente-six pour cent (n=27) de nos patients avaient un âge ≥65 ans. Le sexe ratio était de 1,8 (64% sexe masculin, 34% sexe féminin). Les facteurs de risque cardio-vasculaire étaient dominés par le diabète (57%), l'hypertension artérielle (50%) et le tabagisme (47%).

Quarante patients (54%) étaient admis pour un SCA avec sus-décalage persistant du segment ST et 34 (46%) pour un SCA sans sus-décalage persistant du segment ST à troponine positive. Le score de GRACE moyen était de 143,52 ± 39,76 avec des extrêmes allant de 37 à 233. Vingt-sept pour cent des patients étaient à haut risque ischémique. Le score de CRUSADE moyen était de 29,73 ± 25,96 avec des extrêmes allant de 1 à 79. Vingt-trois pour cent des patients étaient à haut risque hémorragique. Le dosage du ST2 était positif chez 58 patients (78%). La valeur moyenne du ST2 dans notre série était de 122,43 ± 95,72 ng/ml avec des extrêmes allant de 12,5 à 250 ng/ml. L'ensemble des paramètres biologiques étudiés sont résumés dans le tableau I.

La fraction d'éjection ventriculaire gauche moyenne était de 51,70 ±12,07% avec des extrêmes allant de 30 à 80%. Une dysfonction ventriculaire gauche a été observée dans 47% des cas. Vingt-trois patients (31%) avaient une cinétique segmentaire homogène, 11 une akinésie (15%) et 50 une hypokinésie (68%).

**Tableau 1** : Les caractéristiques biologiques de la population étudiée

	Moyenne et écart type	
Troponines (ng/ml)	53,89 ± 88,53	
Bilan Rénal	Créatinine (µmol/l)	96,14 ± 65,88
	Clérence créatinine (ml/min)	85,84 ± 30,26
Bilan lipidique	Cholestérol Total (mmol/l)	4,69 ± 1,19
	Triglicérides (mmol/l)	1,08 ± 1,02
	HDL-Cholestérol (mmol/l)	1,09 ± 0,98
	LDL-Cholestérol (mmol/l)	1,5 ± 0,82
Glycémie	A l'admission (mmol/l)	9,96 ± 4,61
	A jeun (mmol/l)	7,48 ± 3
HbA1c (%)		7,86 ± 2,86
NFS	Hémoglobine (g/100ml)	13,78 ± 2,15
	Leucocytes (é/lts/mm <sup>3</sup> )	13647,3 ± 26697,9
Plaquettes (é/lts/mm <sup>3</sup> )		242567,6 ± 72415,67
CRP (mg/l)		37,66 ± 48,93

La thrombolyse par Streptokinase a été effectuée chez 25 patients (34%) avec un succès de lyse dans tous les cas. Trois patients ont eu une angioplastie primaire (4%). La coronarographie a été réalisée chez 65 patients (88%). L'atteinte coronarienne était : tritronculaire dans 15% des cas, bitronculaire dans 24% des cas, et monotronculaire dans 34% des cas. Trente-cinq patients (47%) ont eu une angioplastie : primaire dans trois cas (4%) et programmé chez 32. Un pontage aorto-coronaire a été réalisé chez sept patients (10% des cas) et 32 patients (43%) ont été mis sous traitement médical.

Dix-neuf patients (26%) ont présenté au moins un ECVM. Le taux de survenue d'ECVM était de 40%. La mortalité intra-hospitalière dans notre série était de 10% (7 cas).

Par ailleurs, les complications notées étaient : état de choc cardiogénique dans deux cas (3%),

-insuffisance cardiaque aiguë dans neuf cas (12%), troubles du rythme dans quatre cas (6%),

-troubles de la conduction dans trois cas (4%), accident vasculaire ischémique dans deux cas (2%), hémorragie majeure dans trois cas (4%).

En analyse univariée, les facteurs significativement associées aux événements cardio-vasculaires majeurs étaient : l'insuffisance rénale (p=0,035), le score de CRUSADE (p=0,029), le ST2 (p=0,049), et la dysfonction ventriculaire gauche (p=0,002). L'ensemble des variables analysées sont résumées dans le tableau II.

**Tableau 2**: Analyse univariée des facteurs associés à un ECVM

	Pas d'ECVM (n=55)	ECVM (n=19)	P
Sexe masculin	82%	74%	0,513
Age moyen (années)	60±12	65±15	0,134
Age ≥ 65 ans	33%	47%	0,280
Diabète	51%	53%	1
Tabac	49%	42%	0,790
Dyslipidémie	44%	37%	0,788
Surpoids	11%	26%	0,136
Hypertension artérielle	46%	63%	0,287
Insuffisance rénale	4%	21%	<b>0,035</b>
SCA avec sus-décalage du segment ST	49%	68%	0,186
SCA sans sus-décalage du segment ST à troponine positive	51%	32%	0,186
GRACE Score moyen	141±39	151±39	0,358
Haut risque GRACE score	60%	53%	0,600
CRUSADE Score moyen	24±13	33±17	<b>0,029</b>
Haut risque CRUSADE score	7%	26%	<b>0,043</b>
ST 2 moyen	120±94	169±90	<b>0,049</b>
ST 2 positif	73%	95%	0,055
Taux moyen de troponines	45±22	80±26	0,134
Clérence moyenne de la créatinine	89±24	74±20	0,055
Glycémie moyenne à l'admission	10±5	9±4	0,483
Glycémie moyenne à jeun	7±2	7±3	0,970
Taux moyen HbA1c	8±2	7±2	0,124
Hémoglobine moyenne	13,8±2	13,7±1,8	0,913
Taux moyen des leucocytes	14485±3090	11221±3200	0,649
Taux moyen de CRP	32±16	53±20	0,107
Dysfonction ventriculaire gauche	31%	74%	<b>0,002</b>
Anomalies de la cinétique segmentaire	33%	26%	0,776
Statut tritronculaire	13%	21%	0,342
Angioplastie primaire	2%	11%	0,160
Thrombolyse	31%	42%	0,408
Angioplastie	53%	37%	0,292
Pontage aorto-coronaire	9%	11%	1

En analyse multivariée, les facteurs indépendants associés à la survenue d'événements cardio-vasculaires majeurs étaient la positivité du ST2 (RR=2, IC à 95% 1,54-3,18 ; p=0,004) et la dysfonction ventriculaire gauche (RR=4, IC à 95% 1,3-5,67 ; p=0,019).

Les caractéristiques cliniques à l'admission de la population en fonction de la positivité du ST2 sont résumées dans le tableau III.

**Tableau 3** : Caractéristiques cliniques à l'admission en fonction de la positivité du ST2

	ST2 positif (n=58)	ST2 négatif (n=16)	P
Sexe masculin	85%	63%	0,077
Age moyen (années)	63±13	58±12	0,063
Diabète	45%	31%	0,4
Tabac	49%	44%	0,785
Dyslipidémie	38%	56%	0,254
Surpoids	9%	38%	<b>0,01</b>
Hypertension artérielle	50%	50%	1
Insuffisance rénale	17%	13%	1
SCA avec sus-décalage du segment ST	66%	13%	<b>0,0001</b>
SCA sans sus-décalage du segment ST à troponine positive	35%	88%	<b>0,0001</b>
GRACE Score moyen	149±40	127±16	0,044
Haut risque GRACE score	67%	38%	0,112
CRUSADE Score moyen	27±15	26±12	0,872
Haut risque CRUSADE score	14%	6%	0,349
Taux moyen de troponines	65±24	10±6	<b>0,024</b>
Clearance moyenne de la créatinine	83±30	93±28	0,229
Glycémie moyenne à l'admission	10±4	8±3	0,169
Glycémie moyenne à jeun	7±3	7±2	0,169
Taux moyen Hba1c	8±3	8±2	0,648
Hémoglobine moyenne	13,8±2	14,2±1,8	0,619
Taux moyen des leucocytes	14595±3120	10210±1295	0,564
Taux moyen de CRP	38±15	34±16	0,747
Dysfonction ventriculaire gauche	53%	25%	0,213
Anomalies de la cinétique segmentaire	78%	38%	<b>0,005</b>
Statut tritonculaire	16%	19%	0,515
Angioplastie primaire	3%	6%	0,524
Thrombolyse	43%	0%	<b>0,001</b>
Angioplastie	47%	38%	0,580
Pontage aorto-coronaire	7%	19%	0,168
Événements cardio-vasculaires majeurs	33%	0%	<b>0,001</b>

La survie dans le groupe ST2 positif était de 70% versus 100% dans le groupe ST2 négatif (p=0,250).

Dans notre étude, la valeur seuil du ST2 de 35 ng/ml avait la meilleure association sensibilité-spécificité comme indiqué la courbe ROC (AUC =0,672 ; IC 0,546-0,798 ; p=0,024) avec une sensibilité de 95% et une spécificité de 30%.

La valeur prédictive négative du ST2 était de 100% et la valeur prédictive positive de 33%.

## DISCUSSION

Nos résultats ont montré que le ST2 était un facteur indépendant associé à la survenue d'ECVM (RR= 2 ; p=0,04) avec une sensibilité de 95% et une valeur prédictive négative de 100% dans la détection de la survenue d'ECVM. C'est donc un marqueur novateur et pro-metteur dans l'évaluation du pronostic intra-hospitalier des IDM.

Notre étude est la première en Tunisie qui s'est intéressée à la valeur pronostique du ST2 dans l'IDM.

Le ST2 est une protéine découverte en 1989 comme récepteur orphelin appartenant à la famille de l'Interleukine-1 (IL-1). Son rôle de ligand endogène à l'IL 33 n'a été confirmé qu'en 2005 (27). Le ST2 se présente sous 2 formes :

- le ST2L (Suppression of Tumorigenicity 2 Ligand) qui est un récepteur membranaire exprimé à la surface des cellules cardiaques,
- et le ST2s (Suppression of Tumorigenicity 2 soluble) qui en constitue la forme soluble re-larguée dans le plasma (29).

Le ST2 intervient dans le mécanisme des signaux cardiaques lors des processus immunologiques et inflammatoires. Son mécanisme sur le muscle cardiaque n'est pas encore clairement élucidé (30).

Le ST2L, qui sert de ligand à l'IL-33, exerce une action antihypertrophique en bloquant l'angiotensine II et la phényléphrine. Le couple IL-33/ST2L une fois constitué, engendre une cascade de signaux protecteurs susceptibles d'inhiber la fibrose myocardique ainsi que le remodelage ventriculaire gauche, avec en conséquences des effets cardio-protecteurs :

anti-hypertrophiques, anti-fibrosants et anti-apoptotiques (31).

Marqueur de fibrose myocardique, le ST2 n'a pas montré d'intérêt dans le diagnostic de l'IDM. En effet, Aldous et al. ont conclu dans leur étude que le dosage du ST2 était

moins performant que celui des troponines dans cette indication avec une sensibilité de 31,2% et une spécificité de 80,5% versus 94,5% et 95,7% pour les troponines (32). Seules 11 études se sont intéressées à la valeur pronostique du ST2 dans l'IDM (11, 18, 27, 33-41).

Les critères d'inclusion, de jugement principal, la durée de suivi, la méthode de dosage et la valeur cut-off utilisée du ST2 différaient entre ces études comme résumé dans le tableau IV.

L'âge moyen de nos patients était de 61,28 ±13 ans. Nos résultats rejoignent ceux de plusieurs études (11, 39-41). La prédominance masculine nette a été objectivée dans toutes les séries (11, 18, 32, 33-41).

Les facteurs de risque cardio-vasculaire étaient dominés par le diabète (57%) suivi de l'hypertension artérielle (50%) dans notre étude. Dans les autres séries, l'hypertension artérielle représentait le facteur de risque cardio-vasculaire le plus fréquent touchant 40,9% à 77,3% des patients (11, 18, 27, 33-41).

En analyse univariée, les facteurs significativement associés à l'élévation du ST2 dans notre étude étaient : le surpoids, le SCA ST +, le SCA ST - à troponine positive,

un taux moyen plus élevé des troponines, les anomalies de la cinétique segmentaire, la thrombolyse et la survenue d'ECVM.

Dans toutes les séries, le taux moyen plus élevé de la troponine et la survenue d'ECVM étaient significativement associés à l'élévation du ST2 (11, 18, 27, 33-41).

En revanche, le surpoids, les anomalies de la cinétique segmentaires et la thrombolyse n'étaient pas significativement associés à un ST2 élevé dans l'ensemble des études alors que le diabète et l'insuffisance rénale étaient constamment retrouvés dans les autres séries (11, 18, 32, 33-41). Ceci peut être dû au faible effectif de notre population d'une part et au taux de diabète plus élevé dans notre population d'autre part.

Enfin, dans les deux séries de Dhillon, le score de GRACE moyen était significativement associé à l'élévation du ST2 (35, 41).

Le taux de survenue d'ECVM était de 40%. Ce taux variait de 7 à 36% dans les autres séries (11, 18, 27, 33-41). Cette grande variabilité est expliquée par les différences existant dans les critères de jugement.

Dans notre étude, la survie dans le groupe ST2 positif était

**Tableau 4 :** Méthodologies dans les différentes études portant sur le dosage du ST2 dans l'IDM

	Année	Nombre inclus	Critère d'inclusion	Critère de jugement	Durée de suivi	Méthode de dosage ST2	Valeur ST2	Nombre de prélèvement	Délai du prélèvement
Shimpo (1)	2004	810	SCA ST+	Mortalité de toute cause	30 jours	MBL	0,235 ng/ml	1	Inclusion
Sabatine (2)	2008	1239	SCA ST-	Mortalité de toute cause, Insuffisance cardiaque	30 jours	MBL	0,080 ng/ml	2	Inclusion J4
Weir (3)	2010	100	IDM	Amélioration FEVG	24 semaines	R & D		3	Inclusion Semaines 12, 24
Eggers (4)	2010	403	SCA ST-	Mortalité de toute cause	1 an	Presage	quartiles	4	Inclusion, H 24, 48,72
Dhillon (5)	2011	577	SCA ST-	Mortalité de toute cause, Insuffisance cardiaque, réinfarctus	1,5 an	Fabriquée par les chercheurs	quartiles	2	J 3, J 5
Kohli (6)	2012	4426	SCA ST-	Mortalité de toute cause, Insuffisance cardiaque	1 an	Presage	35 ng/ml	1	Inclusion
Dhillon (7)	2013	667	SCA ST +	Mortalité de toute cause, Insuffisance cardiaque	1 an	Fabriquée par les chercheurs	0,862 ng/ml	2	J 3, J 5
Demyanets (8)	2014	373	SCA ST- SCA ST +	Mortalité de toute cause	3,5 ans	R & D	0,538 ng/ml	1	Admission
Barbarash (9)	2016	88	SCA ST +	ECVM	Intra-hospitalier	ELISA	≥ 35 ng/mL	2	Jour 1 Jour 12
Jenkins (10)	2012-2017	1401	IDM	Décès, Insuffisance cardiaque	5 ans	Presage ST2	Tertiles	1	Jour 1
Notre série	2017	74	IDM	ECVM	Intra-hospitalier	Aspect-Plus ST2	35 ng/ml	1	1-72 heures

inférieure à celle du groupe ST2 négatif, sans toutefois que cette différence soit significative (70% versus 100% ;  $p=0,250$ ). Dans l'étude de Demyanets, la survie dans les groupes à ST2 positif était de 75% versus 90% chez les patients dont le ST2 était négatif ( $p<0,05$ ) (36). Cette différence peut être expliquée par l'effectif plus faible de notre série et la durée de suivi plus longue dans l'étude de Demyanets (36).

En analyse multivariée, le risque relatif de survenue d'ECVM était multiplié par 2 en cas de positivité du ST2 dans notre série. Nos résultats concordent avec ceux des études précédentes où le risque relatif varie de 1,2 à 3,6 (11, 18, 27, 33-41). Ainsi, dans la série de Barbarash en Russie, le risque de survenue de complications pendant l'hospitalisation à type de décès, troubles du rythme, ré-infarctissement, angor résiduel était 1,7 fois plus important chez les patients dont le ST2 était supérieur à la normale (39).

Kohli et al. ont conclu à un risque trois fois plus élevé chez les patients ayant un ST2 > 35 ng/mL de survenue à 30 jours d'insuffisance cardiaque, de mort subite et de décès quel que soit la cause (27). Dans une série autrichienne publiée en 2014, les patients avec ST2 élevé ont présenté un risque 2,1 plus élevé de mortalité comparés à ceux dont le ST2 était normal (36).

Ces différences sont expliquées par les critères de jugement différents comme indiqué dans le tableau IV. D'autre part, Sabatine et al. ont objectivé que les taux de ST2 prélevé précocement était plus associé aux ECVM que les taux prélevés au quatrième jour (11). En effet, le ST2 est fortement et précocement surexprimé une heure après la déformation par les cardiomyocytes soumis à un stress biomécanique (11, 29, 30, 42, 43). Les délais de prélèvement du ST2 variables d'une étude à l'autre peuvent être une cause de la variabilité dans la valeur du risque relatif.

Dans notre étude, la dysfonction ventriculaire gauche était également un facteur pronostique indépendant de survenue d'ECVM. Il en est de même dans plusieurs séries où, d'autres fac-teurs pronostiques indépendants ont été mis en évidence par l'analyse multivariée comme indiqué dans le tableau V.

**Tableau 5 :** Facteurs pronostiques indépendants d'ECVM en analyse multivariée en fonction des études

Etudes	Facteurs pronostiques indépendants d'ECVM en analyse multivariée
<b>Sabatine (11)</b>	ST2 Classe Killip >2 Le délai de réalisation de la thrombolyse Le territoire de l'IDM
<b>Shimpo (33)</b>	ST2 La classe Killip > 2
<b>Eggers (34)</b>	ST2 Le diabète
<b>Dhillon (35)</b>	ST2 Le diabète La troponine I
<b>Demyanets (36)</b>	ST2 L'âge Le sexe L'HTA Le tabagisme La créatinine
<b>Dhillon (41)</b>	ST2 Le score de GRACE Le NT-proBNP
<b>Notre étude</b>	ST2 Dysfonction ventriculaire gauche

La grande variabilité dans les facteurs pronostiques indépendants d'ECVM souligne à nouveau les différences dans la méthodologie de l'ensemble de ces études.

Notre étude a montré que le ST2 a une excellente sensibilité de 95% dans la détection des ECVM en intra-hospitalier en post-infarctus. La spécificité pour la même utilité était par contre limitée à 30%. Barbarash et al. ont trouvé une sensibilité moindre et une meilleure spécificité respectivement de 76,9% et 69,4% pour une valeur de ST2 identique à celle de notre étude ( $\geq 35$ ng/ml) (39). Cette différence peut être expliquée par les critères d'exclusion comprenant l'anémie, l'insuffisance rénale et hépatique, le cancer, les maladies inflammatoires et infectieuses aiguës et la prise de corticostéroïdes au long cours dans la série de Barbarash (39). En effet, ces facteurs font appel à un processus inflammatoire ou infectieux susceptible d'engendrer une sécrétion de ST2. Le nombre important de faux positifs dans notre série pourrait être expliqué par la présence d'insuffisance

rénale, d'anémie ou d'infections intercurrentes chez nos patients (44).

Les limites principales de notre travail étaient :

- l'effectif réduit de la population étudiée en raison du coût élevé du réactif utilisé pour le dosage du ST2,
- le pourcentage important (62%) de patients ayant un risque faible évalué par le score de GRACE,
- et la réalisation du prélèvement du ST2 dans des délais variant de quelques heures à 72 heures après l'admission.

---

### CONCLUSION

---

Nos résultats rejoignent les autres séries de la littérature : le ST2 est un marqueur biologique associé aux événements cardiovasculaires majeurs dans l'infarctus du myocarde que ce soit à court ou à long terme.

Ainsi, ce dosage permettrait d'identifier les patients dont le pronostic est favorable et d'écourter la durée et le coût de leurs hospitalisations. D'autre part, les patients ayant un taux de ST2 élevé et donc un risque plus élevé pourraient bénéficier d'un suivi plus rapproché.

Toutefois, les différentes études réalisées sur le rôle du ST2 dans l'IDM diffèrent du point de vue de la méthodologie (critères d'inclusions, critère de jugement principal, date du prélèvement du ST2 et durée de suivi) soulignant la nécessité de la réalisation d'une étude multi-centrique avec des critères d'inclusion et de jugements standardisés afin d'introduire le ST2 dans les recommandations.

Par ailleurs, des études complémentaires sont nécessaires pour étayer le mécanisme d'action du ST2 qui reste à ce jour mal élucidé.

### RÉFÉRENCES

1. Organisation Mondiale de la Santé. Les 10 principales causes de mortalité dans le monde. Genève: OMS ; 2017.
2. Oueslati C, Delaunay R, Zabalawi A, Payot L, Moquet B. Évolution des délais et de la prise en charge interventionnelle de l'infarctus du myocarde avec sus décalage du ST à la phase aiguë entre 2007 et 2014. *Ann Cardiol Angeiol*. 2016;65(5):376-7.
3. Azzaz S, Charbonnel C, Ajlani B, Cherif G, Convers R, Blicq E, et al. Évolution de la prise en charge interventionnelle et des délais de reperfusion à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST. *Ann Cardiol Angeiol*. 2015;64(5):325-33.
4. European Society of Cardiology. The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Oxford: ESC; 2017.
5. De Vreede JJ, Gorgels AP, Verstraaten GM, Vermeer F, Dassen WR, Wellens HJ. Did prognosis after acute myocardial infarction change during the past 30 years? A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18(3):698-706.
6. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med*. 2003;163(19):2345-53.
7. DeBusk RF, Kraemer HC, Nash E, Walter E, Berger, III, Henry L. Stepwise risk stratification soon after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1983;52(10):1161-6.
8. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2569-619.
9. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267-315.
10. Chan D, Ng LL. Biomarkers in acute myocardial infarction. *BMC Med*. 2010;(8):34.
11. Sabatine MS, Morrow DA, Higgins LJ, MacGillivray C, Guo W, Bode C, et al. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2008;117(15):1936-44.
12. Elosua R. Cardiovascular Risk Functions: Usefulness and Limitations. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(02):77-9.
13. Ceconi C, Ferrari R, Bachetti T, Opasich C, Volterrani M, Colombo B, et al. Chromogranin A in heart failure; a novel neurohumoral factor and a predictor for mortality. *Eur Heart J*. 2002;23(12):967-74.
14. Desbène C, Gaillard O. Caractéristiques immunoanalytiques de la galectine-3. *Ann Biol Clin*. 2014;72(4):491-9.
15. Kempf T, Wollert KC. Growth differentiation factor-15: a new biomarker in cardiovascular disease. *Herz*. 2009;34(8):594-9.
16. Sultan A, Cristol JP, Pochic J, Boegner C, Thuan Dit Dieudonné JF, Mariano-Goulard D, et al. O53 Ostéoprotégérine et Risque d'Évènements Cardiovasculaires dans une Population de Diabétiques à Haut Risque : Étude Prospective à Trois Ans. *Diabetes & Metabolism*. 2008;34 Suppl 3:H26.
17. Ciccone MM, Cortese F, Gesualdo M, Riccardi R, Di Nunzio D, Moncelli M, et al. A novel cardiac bio-marker: ST2: a review. *Molecules*. 2013;18(12):15314-28.
18. Weir RAP, Miller AM, Murphy GEJ, Clements S, Steedman T, Connell JMC, et al. Serum Soluble ST2: A Potential Novel Mediator in Left Ventricular and Infarct Remodeling After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(3):243-50.
19. Rehman SU, Mueller T, Januzzi JL, Jr. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(18):1458-65.

20. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136(6):e137-e61.
21. Saidi O, Ben Mansour N, O'Flaherty M, Capewell S, Critchley JA, Romdhane HB. Analyzing Recent Coronary Heart Disease Mortality Trends in Tunisia between 1997 and 2009. *PLoS ONE*. 2013;8(5):e63202.
22. Addad F, Gouider J, Boughzela E, Kamoun S, Boujenah R, Haouala H, et al. Prise en charge de l'infarctus du myocarde en Tunisie : résultats préliminaires du registre FAST-MI Tunisie de la Société tunisienne de cardiologie et de chirurgie cardiovasculaire. *Ann Cardiol Angeiol*. 2015;64(6):439-45.
23. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2551-67.
24. Dieplinger B, Egger M, Poelz W, Haltmayer M, Mueller T. Long-term stability of soluble ST2 in frozen plasma samples. *Clin Biochem*. 2010;43(13-14):1169-70.
25. Lu J, Snider JV, Grenache DG. Establishment of reference intervals for soluble ST2 from a United States population. *Clin Chim Acta*. 2010;411(21-22):1825-6.
26. Felker GM, Fiuzat M, Thompson V, Shaw LK, Neely ML, Adams KF, et al. Soluble ST2 in Ambulatory Patients with Heart Failure: Association with Functional Capacity and Long-Term Outcomes. *Circ Heart Fail*. 2013;6(6):1172-9.
27. Kohli P, Bonaca MP, Kakkar R, Kudinova AY, Scirica BM, Sabatine MS, et al. Role of ST2 in non-ST-elevation acute coronary syndrome in the MERLIN-TIMI 36 trial. *Clin Chem*. 2012;58(1):257-66.
28. Ky B, French B, McCloskey K, Rame JE, McIntosh E, Shahi P, et al. High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure. *Circ Heart Fail*. 2011;4(2):180-7.
29. Pascual-Figal DA, Januzzi JL. The biology of ST2: the International ST2 Consensus Panel. *Am J Cardiol*. 2015;115(7 Suppl):3b-7b.
30. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK, et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity*. 2005;23(5):479-90.
31. Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, Schreiter ER, McKenzie AN, Lee RT. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest*. 2007;117(6):1538-49.
32. Aldous SJ, Richards AM, Troughton R, Than M. ST2 has diagnostic and prognostic utility for all-cause mortality and heart failure in patients presenting to the emergency department with chest pain. *J Card Fail*. 2012;18(4):304-10.
33. Shimpo M, Morrow DA, Weinberg EO, Sabatine MS, Murphy SA, Antman EM, et al. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2 predict mortality and clinical outcome in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2004;109(18):2186-90.
34. Eggers KM, Armstrong PW, Califf RM, Simoons ML, Venge P, Wallentin L, et al. ST2 and mortality in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2010;159(5):788-94.
35. Dhillon OS, Narayan HK, Quinn PA, Squire IB, Davies JE, Ng LL. Interleukin 33 and ST2 in non-ST-elevation myocardial infarction: comparison with Global Registry of Acute Coronary Events Risk Scoring and NT-proBNP. *Am Heart J*. 2011;161(6):1163-70.
36. Demyanets S, Speidl WS, Tentzeris I, Jarai R, Katsaros KM, Farhan S, et al. Soluble ST2 and interleukin-33 levels in coronary artery disease: relation to disease activity and adverse outcome. *PLoS One*. 2014;9(4):e95055.
37. Dieplinger B, Egger M, Haltmayer M, Kleber ME, Scharnagl H, Silbernagel G, et al. Increased soluble ST2 predicts long-term mortality in patients with stable coronary artery disease: results from the Ludwigshafen risk and cardiovascular health study. *Clin Chem*. 2014;60(3):530-40.
38. Richards AM, Di Somma S, Mueller T. ST2 in stable and unstable ischemic heart diseases. *Am J Cardiol*. 2015;115(7 Suppl):48b-58b.
39. Barbarash O, Gruzdeva O, Uchasova E, Dyleva Y, Belik E, Akbasheva O, et al. Prognostic Value of Soluble ST2 During Hospitalization for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *An Lab Med*. 2016;36(4):313-9.
40. Jenkins WS, Roger VL, Jaffe AS, Weston SA, AbouEzzeddine OF, Jiang R, et al. Prognostic Value of Soluble ST2 After Myocardial Infarction: A Community Perspective. *Am J Med*. 2017;130(9):1112.e9-e15.
41. Dhillon OS, Narayan HK, Khan SQ, Kelly D, Quinn PA, Squire IB, et al. Pre-discharge risk stratification in unselected STEMI: Is there a role for ST2 or its natural ligand IL-33 when compared with contemporary risk markers? *Int J of Cardiol*. 2013;167(5):2182-8.
42. Seki K, Sanada S, Kudinova AY, Steinhilber ML, Handa V, Gannon J, et al. Interleukin-33 prevents apoptosis and improves survival after experimental myocardial infarction through ST2 signaling. *Circ Heart Fail*. 2009;2(6):684-91.
43. Trajkovic V, Sweet MJ, Xu D. T1/ST2--an IL-1 receptor-like modulator of immune responses. *Cytokine & growth factor reviews*. 2004;15(2-3):87-95.
44. Beltrán CJ, Núñez LE, Díaz Jiménez D, Farfan N, Candia E, Heine C, et al. Characterization of the novel ST2/IL-33 system in patients with inflammatory bowel disease. *Inflam Bowel Dis*. 2010;16(7):1097-107.