

# Mortalité des syndromes coronariens avec sus-décalage du segment st : intérêt du st2

## In-hospital mortality in st elevation myocardial infarction: interest of st2 dosage

Khadija Mzoughi, Ihnen Zairi, Soumaya fredj, Intinen Ben Mrad, Sonia Chouaieb, Mouna Kilani, Sondos kraiem

Service de Cardiologie hôpital Habib thameur.

### Résumé

**Introduction :** Le Suppression of Tumorigenicity 2 soluble (ST2) est un biomarqueur de fibrose myocardique. Son intérêt pronostique dans le syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST (SCA ST+) n'a pas été à ce jour validé. L'objectif de notre travail était d'évaluer la valeur pronostique du ST2 dans la mortalité intra-hospitalière après un SCA ST+.

**Méthodes :** Il s'agissait d'une étude longitudinale prospective incluant 40 patients admis à la phase aigüe d'un SCA ST+, non compliqué au service de cardiologie de l'hôpital Habib Thameur entre avril et octobre 2016. Le critère de jugement principal était la survenue de décès d'origine cardiovasculaire au cours de l'hospitalisation.

**Résultats :** L'âge moyen de nos patients était de  $60 \pm 12$  ans avec un sexe ratio de 5,6. Le dosage du ST2 était positif dans 95% des cas avec une valeur moyenne de  $164,46 \pm 87$  ng/ml. La valeur seuil du ST 2 de 243,8 ng/ml avait la meilleure association sensibilité-spécificité (AUC = 0,719 ; IC 0,5-0,940 ;  $p=0,156$ ) avec une sensibilité de 75% et une spécificité de 63,9%. A ce seuil, la valeur prédictive négative du ST 2 était de 95,83% et la valeur prédictive positive de 17,65%. La survie dans le groupe ST2 positif était de 56,3% versus 95,7% dans le groupe ST2 négatif ( $p=0,373$ ). En analyse uni et multivariée, le ST2 n'était pas un facteur indépendant associé à la mortalité.

**Conclusion :** La mesure du ST2 dans le post SCA ST+, ne semble pas constituer un bon indicateur de mortalité intra-hospitalière.

### Summary

**Introduction:** Soluble Suppression of Tumorigenicity 2 (ST2) is a biomarker of myocardial fibrosis. Its role in the prognosis after an ST elevation myocardial infarction (STEMI) has not been validated to date.

The aim of our work was to evaluate the prognostic value of ST2 for in-hospital mortality after STEMI.

**Methods:** We conducted a longitudinal prospective study including 40 patients admitted for a non-complicated STEMI at Habib Thameur hospital between April and October 2016.

The primary endpoint was the occurrence of cardiovascular deaths during hospitalization.

**Results:** Patients' mean age was  $60 \pm 12$  years with a sex ratio of 5.6. Cardiovascular risk factors were dominated by smoking (77%) and diabetes (52%). The in-hospital mortality was 10%. The ST2 assay was positive in 95% of cases with an average value of  $164.46 \pm 87$  ng/ml and extremes ranging from 21.5 to 250 ng/ml. The threshold value of ST 2 of 243.8 ng/ml had the best sensitivity-specificity association (AUC = 0.719, 0.5-0.940 CI,  $p = 0.156$ ) with a sensitivity of 75% and a specificity of 63.9%. At this threshold, the negative predictive value of ST 2 was 95.83% and the positive predictive value was 17.65%. Survival in the ST2 positive group was 56.3% versus 95.7% in the ST2 negative group ( $p = 0.373$ ). In univariate and multivariate analysis, ST2 was not an independent factor associated with the occurrence of death.

**Conclusion:** The measurement of ST2 in after a STEMI does not seem to be a good indicator of in-hospital mortality.

### Mots-clés

Infarctus du myocarde, Biomarqueurs, Mortalité

### Keywords

Myocardial infarction, Biomarkers, Mortality

### Correspondance

Dr Khadija Mzoughi,  
khadijamzoughi@yahoo.com

## INTRODUCTION

Le syndrome coronarien aigu avec sus-décalage persistant du segment ST (SCA ST+) reflète le caractère transmural de la nécrose myocardique due à un thrombus occlusif d'une artère coronaire. Les stratégies de reperfusion incluant la fibrinolyse et l'angioplastie associées au traitement pharmacologique ont permis de réduire considérablement le risque de survenue d'événements cardiaques et la mortalité [1].

Cependant, chez les patients à haut risque, l'évolution à court terme reste incertaine avec un risque fatal important et des complications redoutables pouvant survenir de façon inopinée [2].

De nombreux paramètres cliniques, biologiques et paracliniques ont été identifiés comme facteurs de risque indépendants de morbi-mortalité tels que : l'âge, la classe KILLIP à l'admission, le délai de reperfusion, l'état hémodynamique, le diabète, l'insuffisance rénale et l'élévation des biomarqueurs de la nécrose myocardique [3].

Plus récemment, de nombreux marqueurs biologiques de remodelage myocardique, d'inflammation et de stress oxydatif (Chromogranine, Galectine-3 ...) ont été développés et sont en cours d'évaluation [4,5].

Le ST2 (Suppression of Tumorigenicity) est une protéine qui appartient à la famille des récepteurs de l'interleukine et fait partie de cette nouvelle génération de biomarqueurs cardiovasculaires [6]. Le ST2 dans sa forme soluble agit comme un leurre pour l'interleukine-33 et empêche celle-ci d'exercer son effet cardioprotecteur en entravant la fibrose myocardique ainsi que le remodelage ventriculaire [7].

Il a été validé comme marqueur pronostique dans l'insuffisance cardiaque [8,9]. Son rôle dans la cardiomyopathie ischémique est toujours en cours d'étude [7].

Le but de notre étude était d'évaluer la valeur pronostique du dosage du ST2 dans la mortalité intra-hospitalière des SCA ST +.

## MÉTHODE

Il s'agit d'une étude longitudinale, prospective à visée pronostique ayant inclus 40 patients admis au service de cardiologie de l'hôpital Habib Thameur du 12 Avril au 20

Octobre 2016 pour un SCA ST +.

L'objectif de notre travail était d'évaluer la valeur pronostique du dosage du ST2 sur la mortalité intra-hospitalière des SCA ST+.

Ont été inclus :

- les patients âgés de plus de 18 ans,
- admis à la phase aigüe d'un SCA ST + non compliqué [10], ayant donné leur consentement oral pour la participation à l'étude, et qui ont eu un dosage du ST2 dans les 72 heures suivant l'admission.

N'ont pas été inclus dans l'étude :

- les patients admis pour un SCA sans sus-décalage du segment ST,
- les patients admis pour un SCA ST + semi-récemment,
- les patients admis pour un SCA ST + compliqué,
- et les patients ayant refusé de participer à l'étude.

Ont été exclus de l'étude :

- les patients dont le suivi intra-hospitalier n'a pas pu être réalisé (sortis contre avis médical),
- et les patients décédés avant la réalisation du prélèvement.

Le critère de jugement principal était le décès d'origine cardiovasculaire. Tous les décès ont été considérés comme cardiaques, sauf si une cause non cardiaque sans équivoque a pu être établie.

### Le dosage du ST2

Le test ASPECT-PLUS ST2 qui est un immunodosage rapide (20min) à flux latéral a été utilisé pour la détermination quantitative de ST2 dans le plasma prélevé sur EDTA. Le prélèvement a été réalisé dans un délai maximal de 72 h suivant l'admission.

Le test Presage® ST2 (format ELISA) est le dosage de référence du test ASPECT- PLUS ST2. Pour vérifier la concordance entre le test ASPECT-PLUS ST2 et le test Presage ST2, une analyse du plasma EDTA de 60 donneurs a été réalisée. Une analyse de comparaison des méthodes par régression de Passing et Bablok a démontré que les deux techniques de dosage étaient comparables. 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 [11].

Chez les patients pour lesquels un SCA ou une insuffisance cardiaque (IC) ont été diagnostiqués et présentant des concentrations de ST2 > 35 ng/ml, le risque d'événements indésirables tels que l'hospitalisation ou le décès dans l'année qui suit 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 [7,8,12].

Les données recueillies ont été saisies et analysées au moyen du logiciel SPSS 20.0.

Nous avons calculé les fréquences simples et les fréquences relatives pour les variables qualitatives.

Pour les variables quantitatives, nous avons calculé les moyennes et les écarts-types et déterminé les valeurs extrêmes.

Pour les comparaisons de variables qualitatives entre deux ou plusieurs groupes, nous avons utilisé le test du Chi 2 de Pearson ou le test de Fisher exact, en cas d'effectifs inférieurs à 5. 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.

Pour dégager les facteurs pronostiques indépendants de survenue des décès, nous avons effectué une analyse multivariée. Celle-ci a été réalisée en régression de cox par la méthode pas à pas descendante. A la première étape, on a introduit tous les facteurs dont les p étaient < à 0,2 en univariée.

Les taux cumulés de mortalité a été représenté selon le modèle Kaplan Meier.

La valeur diagnostique d'un test par référence à un diagnostic a été étudiée en calculant la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et négative.

Pour la détermination du seuil auquel il faut « couper » la variable quantitative, nous avons établi des courbes ROC (Receiver Operating Characteristics). Après avoir vérifié que l'aire sous la courbe est significativement > 0,500, nous avons choisi comme seuil la valeur de la variable qui correspond au meilleur couple « sensibilité-spécificité ».

Dans tous les tests statistiques, le seuil de significativité

a été fixé à 0,05.

## RÉSULTATS

L'âge moyen de nos patients était de 60±12 ans avec des extrêmes allant de 35 à 85 ans.

Le sexe ratio était de 5,6 (85% de sexe masculin, 15% de sexe féminin).

Les facteurs de risque cardiovasculaire étaient répartis comme suit : tabagisme (77%), le diabète (52%), hypertensions artérielle (42%), dyslipidémie (30%), surpoids (30%) et insuffisance rénale (30%).

Les antécédents cardio-vasculaires étaient dominés par les SCA retrouvés dans 17% puis : angioplastie percutanée (ATC) (12%), accident vasculaire cérébral (5%) et pontage aorto-coronaire (2%).

Les territoires du SCA ST + étaient par ordre de fréquence : antérieur dans 52% des cas, inférieur 41% et latéral 7%.

Le score de Grace moyen était de 151,52 ± 35,76 avec des extrêmes allant de 80 à 233 avec 65% des patients à faible risque, 22% à risque intermédiaire et 13% à haut risque.

Le score de CRUSADE moyen était de 26,65 ± 13,85 avec des extrêmes allant de 8 à 79 avec 65% des patients à faible risque, 22% à risque intermédiaire et 13% à haut risque.

L'ensemble des paramètres biologiques étudiés est résumé dans le tableau I.

La fraction d'éjection ventriculaire gauche moyenne était de 47,35 ± 12,05% avec des extrêmes allant de 30 à 80%. Une dysfonction ventriculaire gauche a été observée dans 60% des cas (soit 24 patients).

Cinq patients (12%) avaient une cinétique segmentaire homogène.

Par ailleurs, une akinésie avait été retrouvée dans 25% des cas (10 patients) et une hypokinésie dans 82% (33 patients).

La thrombolyse par Streptokinase a été effectuée chez 25 patients avec succès de lyse dans 100% des cas. Trois patients ont une angioplastie primaire (7%).

La coronarographie a été réalisée chez 37 patients (93%). L'atteinte coronarienne était :

- Tritronculaire chez six (16%),
- bitronculaire chez neuf (25%),
- et monotronculaire chez 17 (47%).

Dans notre étude 24 patients (60%) ont eu une ATC : trois cas d'ATC primaire et 21 cas d'ATC programmée.

Un pontage aorto-coronaire a été réalisé chez trois patients (7%). Enfin, 13 patients (32%) ont été mis sous traitement médical.

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

	Moyenne et écart-type
<b>Marqueurs cardiaques</b>	
• Troponines (ng/ml)	90,37±107,66
<b>Bilan rénal</b>	
• Créatinine ( $\mu$ mol/l)	94,89±60,98
• Cl créatinine (ml/min)	88,05±30,96
<b>Bilan lipidique</b>	
• Cholestérol total (mmol/l)	4,75±1,12
• HDLc (mmol/l)	1,1±1,07
• LDLc (mmol/l)	1,69±0,96
<b>Triglycéride (mmol/l)</b>	1,79±0,84
<b>Glycémie</b>	
• A jeun (mmol/l)	9,63±4,26
• A l'admission (mmol/l)	7,29±3,16
<b>HbA1c (%)</b>	7,76±2,96
<b>NFS</b>	
• Hb (g/dl)	14,28±1,94
• GB (Eléments/mm <sup>3</sup> )	16072±36197,92
• PLQ (Eléments/mm <sup>3</sup> )	240725±80209,33
<b>CRP (mg/l)</b>	45,05±58,1

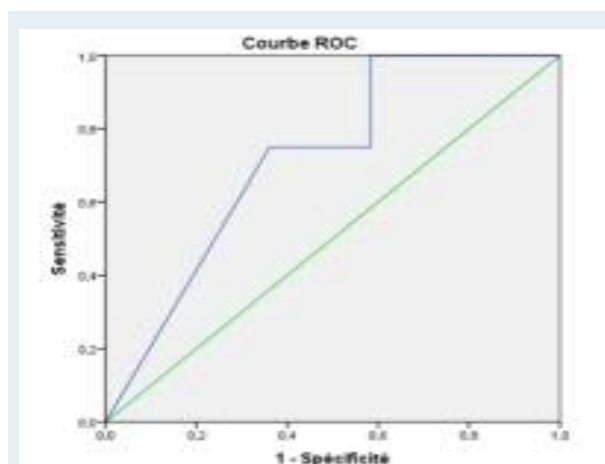
### Le critère de jugement principal

Quatre décès intra-hospitaliers ont été notés dans notre étude soit un taux de mortalité de 10%.

### Valeur pronostique du ST2

Le dosage du ST2 était positif dans 95% des cas avec une valeur moyenne à 164,46±87 ng/ml et des extrêmes allant de 21,5 à 250 ng/ml.

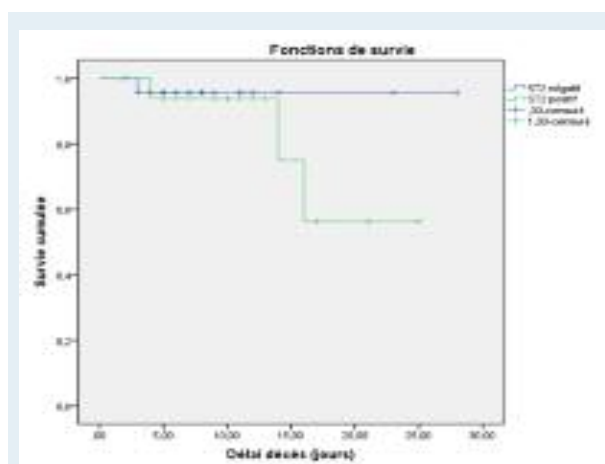
Dans notre étude, la valeur seuil du ST2 de 243,8 ng/ml avait la meilleure association sensibilité-spécificité comme indiqué dans la courbe ROC (AUC =0,719 ; IC 0,5-0,940; p=0,156) (figure 1) avec une sensibilité de 75% et une spécificité de 63,9% dans la prédiction de la mortalité hospitalière. A ce seuil, la valeur prédictive négative du ST 2 était de 95,83% et la valeur prédictive positive de 17,65%.



**Figure 1** : Variation de la sensibilité et de la spécificité du ST2 dans la mortalité intra-hospitalière du SCA ST+

### Survie et ST2

La survie dans le groupe ST2 positif était de 56,3% versus 95,7% dans le groupe ST2 négatif (p=0,373) comme indiqué dans la figure 2.



**Figure 2** : Courbe de survie en intra-hospitalier dans le groupe ST positif et négatif

### Facteurs associés aux décès

L'analyse des facteurs associés aux décès cardiovasculaires a été réalisée en analyse uni puis multivariée.

En analyse univariée, les facteurs significativement associés aux décès étaient (tableau II) :

**Tableau 2 : Analyse univariée des facteurs associés aux décès**

	Pas de décès (n=36)	Décès (n=4)	P
Sexe masculin	31 86%	3 75%	0,493
Age moyen (années)	58±10	73±14	0,021
Diabète	19 53%	2 50%	1
Tabac	23 64%	1 25%	0,167
Dyslipidémie	9 25%	3 75%	0,073
Surpoids	1 3%	3 75%	0,002
HTA	14 39%	3 75%	0,197
Insuffisance rénale	1 3%	2 50%	0,022
ATCD de SCA	6 17%	1 25%	0,552
ATCD d'ATC	6 17%	0%	0,507
ATCD de PAC	1 3%	0%	0,9
SCA ST + en antérieur	20 56%	2 50%	0,617
GRACE Score moyen	148±33	178±41	0,109
Haut risque GRACE score	22 61%	3 75%	0,619
CRUSADE Score moyen	24±11	45±23	0,003
Haut risque CRUSADE score	2 6%	1 25%	0,115
ST 2 moyen	157±88	223±54	0,142
ST 2 positif	13 36%	3 75%	0,167
Taux moyen de la CRP	45±22	80±26	0,134
Clearance moyenne de la créatinine	92±24	49±25	0,007
Glycémie moyenne à l'admission	9,6±5	9,5±5	0,961
Glycémie moyenne à jeun	7±2	9±3	0,252
Taux moyen Hba1c	7,9±3	6,1±3	0,431
Hémoglobine moyenne	14±2	13±1,8	0,420
Taux moyen des leucocytes	16603±3090	11221±3200	0,784
Taux moyen des troponines	81±12	160±18	0,022
Dysfonction ventriculaire gauche	20 56%	4 100%	0,116
Anomalies de la cinétique segmentaire	31 86%	4 100%	0,573
Statut tritronculaire	5 14%	1 25%	0,876
Angioplastie primaire	2 1%	6 25%	0,277
Thrombolyse	23 64%	2 50%	0,484
Angioplastie	19 53%	2 50%	0,658
Pontage aorto-coronaire	3 8%	0%	0,723
Durée moyenne d'hospitalisation (jours)	9,7±6	9,2±6	0,873

En analyse multivariée, aucun facteur indépendant associé à la survenue de décès n'a été identifié.

## DISCUSSION

Le ST2 est un marqueur de fibrose myocardique en cours de validation dans les maladies cardiovasculaires.

L'objectif de notre travail était d'évaluer la valeur pronostique du ST 2 dans la mortalité intra-hospitalière des SCA ST +.

Nos résultats ont montré qu'une valeur de ST2 de 243,8 ng/ml avait la meilleure association sensibilité-spécificité (AUC =0,719 ; IC 0,5-0,940 ; p=0,156) avec une sensibilité de 75% et une spécificité de 63,9% dans la prédiction de la mortalité hospitalière.

A ce seuil, la valeur prédictive négative du ST 2 était de 95,83% et la valeur prédictive positive de 17,65%. La survie dans le groupe ST2 positif était de 56,3% versus 95,7% dans le groupe ST2 négatif (p=0,373).

Les points forts de l'étude sont son caractère prospectif et elle est l'une des premières en Tunisie qui s'est intéressée à la valeur pronostique du ST2 dans le SCA ST+. Les limites de l'étude sont :

son faible effectif en raison du coût élevé du réactif utilisé pour le dosage du ST2. Cette étude ne possède pas la puissance nécessaire pour être discriminative.

65% des patients inclus avaient un risque faible évalué par le score de GRACE pouvant expliquer la faible sensibilité de ce test pour prédire la survenue de mortalité,

et la réalisation du prélèvement du ST2 variait de quelques heures à 72 heures après l'admission ce qui pouvait créer un biais.

### Définition du ST2 :

Le ST2 (Suppression of Tumorigenicity 2) est une protéine qui appartient à la famille des récepteurs de l'Interleukine-1 (IL-1). Il fait partie de la nouvelle génération des biomarqueurs cardiaques. Le ST2 a deux isoformes : le ST2 soluble (ST2s, Suppression of Tumorigenicity 2 soluble) et une forme transmembranaire (ST2L, Suppression of Tumorigenicity 2 ligand) [13]. Son rôle a été étudié dans les maladies inflammatoires ainsi que les pathologies auto-immunes et tumorales [14-16].

Cependant, après l'identification de l'IL-33 en tant que ligand fonctionnel pour le ST2 en 2005, et la conceptualisation du rôle de ST2/IL-33 comme voie de signalisation dans le remodelage cardiaque, le sST2 a émergé comme un nouveau biomarqueur cardiovasculaire dont le mécanisme d'action est encore non totalement clarifié [14].

L'activation de la voie de signalisation médiée par le système IL-33/ST2 au niveau myocardique pourrait activer un programme cardioprotecteur dans un myocarde

soumis à un stress biomécanique [17]. En effet, 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 [17]. L'adjonction de sST2 lèverait cette inhibition et le ST2s relargué en excès dans le sérum, agit comme un leurre pour l'IL-33, l'empêchant de se fixer sur le ST2L, et inhibant ainsi le processus cardioprotecteur du couple IL-33/ST2: antihypertrophique, antifibrosant et antiapoptotique [17-19].

Ainsi, le rôle de ST2 comme biomarqueur de l'inflammation, de la fibrose, du stress myocardiques et du remodelage ventriculaire a commencé à s'individualiser [20]. Il est actuellement reconnu comme marqueur de surcharge mécanique du cœur et de multiples études cliniques ont démontré sa valeur

pronostique dans l'insuffisance cardiaque congestive indépendamment du BNP [21]. Le ST2 a été validé pour le suivie de l'insuffisance cardiaque dans les recommandations de l'American College of Cardiology et de l'American Heart Association publiées en 2013 [22].

#### ST2 et SCA ST+ :

Aldous et al. ont conclu dans leur étude publiée en 2012 que le dosage du ST2 avait moins d'utilité dans le diagnostic du SCA par rapport aux autres marqueurs de l'ischémie myocardique avec une sensibilité de 31,2% et une spécificité de 80,5% versus 94,5% et 95,7% pour les troponines [21].

Notre recherche bibliographique, avait retenu sept études qui se sont intéressées à la valeur pronostique du ST2 dans les SCA ST+ [20,23-28].

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.

Le tableau IV récapitule l'ensemble de ces données.

**Tableau1** : Paramètres mesurés à l'échocardiographie

Auteur/ Année Shimpo	Nombre de patients	Critère d'inclusion	Critère de jugement	Durée de suivi	Méthode de dosage de ST2	Seuil de ST2 quartile	Nombre de prélèvement	Délai de prélèvement
<b>2004 [23]</b>	810	SCA ST +	Mortalité de toute cause	30 jours	ELISA		1	Inclusion
<b>Weir 2010 [20]</b>	100 (90 SCA ST+)	IDM avec dysfonction systolique du VG	Modification de la FEVG	24 semaines	Système R&D	-	3	Inclusion (H0 à H46 après IDM) 12 et 24 semaines
<b>Dhillon 2013 [24]</b>	677		Mortalité de toute cause, insuffisance cardiaque, récurrence d'IDM	1 an	ELISA	862 pg/ml	1	Entre J3 et J5 après l'admission
<b>Demyanets 2014 [25]</b>	373	SCA ST + angor stable		43 mois	Presage® ST2	35	1	Avant la coronarographie
<b>Barbarash 2016 [26]</b>	88	SCA ST -	Mortalité de toute cause, récurrence d'IDM, Réhospitalisation pour cause cardiaque	Durant le séjour	ASPECT- PLUS ST2 rapid test	ng/mL	2	1er et 12ème jours après IDM
<b>Jenkins 2017 [27]</b>	1401	SCA ST + (98 patients)		5 ans	ASPECT- PLUS ST2	Tertiles	1	1er jour
<b>Hartopo 2018 [28]</b>	95	SCA ST -		Durant le séjour en	ST2	35	1	À l'admission et avant toute procédure
<b>Notre série 2017</b>	40	SCA ST+ (294 patients)	Décès, insuffisance cardiaque	USIC	rapid test	ng/mL	1	
		SCA ST +	ECVM	Durant le séjour				Entre H0 et H72
		SCA ST +	Décès					

### Caractéristiques globales de la population

Dans notre série, l'âge moyen de nos patients était de  $60 \pm 12$  ans. Notre étude s'aligne donc avec les résultats du registre tunisien sur le SCA ST+, FAST-MI Tunisie, dont la population étudiée avait un âge moyen 60,3 ans et une prédominance masculine à 79,8% [29].

Les facteurs de risque cardiovasculaire étaient dominés par le tabagisme (77%) suivi du diabète (52%). Ces deux facteurs de risque sortaient également en tête de liste dans le registre tunisien avec des pourcentages respectifs de 64,9% et 36,9% [29]. En revanche, dans les autres séries, parmi quatre études sur 7 les deux facteurs de risque les plus fréquemment retrouvés étaient l'HTA touchant jusqu'à 77,3% des patients [26] et le tabagisme actif [20,23,24,28].

Les antécédents cardiovasculaires étaient dominés par les SCA retrouvés dans 17% des cas. Nos résultats se superposent pratiquement avec les données de la littérature. En effet, dans la majorité des études retenues les antécédents cardiovasculaires les plus fréquents étaient : le SCA et l'angine de poitrine [20,23,26].

Concernant le taux de mortalité, nous avons noté quatre décès intra-hospitaliers soit un taux de mortalité de 10%, tandis que ce dernier variait de 3,4% à 8,6% dans les autres séries [23,24].

### Valeur pronostique du ST2 dans le SCA ST+

Les premières études qui se sont intéressées à l'intérêt du ST2 dans le SCA ST+ remontent aux années 2000. Veinberg et al. étaient les premiers à démontrer une augmentation des taux de ST2 chez les patients après un SCA ST+. Ils ont également prouvé une corrélation positive avec le pic de créatinine kinase ( $r=0,41$  ;  $p<0,001$ ) et négative avec la fraction d'éjection ventriculaire gauche ( $p=0,02$ ) [18].

En 2004, Shimpo et al. ont utilisé la méthode ELISA pour doser le ST2 à l'admission chez 810 patients admis pour un SCA ST+ et qu'ils ont suivi sur une période de 30 jours [23]. Les valeurs de base de ST2 étaient significativement plus élevées chez les patients décédés (0,379 vs 0,233 ng /mL ;  $p=0,0001$ ) ainsi que chez les patients qui ont développés une insuffisance cardiaque congestive (0,287 vs 0,233 ng/mL ;  $p=0,009$ ).

Les taux de ST2 à 12 heures étaient également associés de manière indépendante au décès à 30 jours ( $p=0,001$ ).

Cette équipe n'a pas établi de valeur cut off. Cependant, ils ont signalé une mortalité plus élevée (6,4%) chez les patients du 4<sup>ème</sup> quartile qui avaient des valeurs de ST2 entre 0,347-6,88 ng/ml.

Dhillon et al. ont inclus leur cohorte 677 patients admis pour SCA ST+. Les prélèvements de ST2 et d'IL 33 ont été réalisés entre les 3<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> jours qui ont suivis l'admission [24].

La population étudiée avait des caractéristiques similaires avec notre population d'étude :

- un âge moyen de  $64 \pm 12,2$  ans avec une prédominance masculine,

- un score de GRACE moyen de  $114 \pm 29$ ,

- une FEVG moyenne de  $39 \pm 10,6\%$  et un taux de mortalité était de 8,6%.

Les auteurs ont conclu qu'un taux élevé de ST2 était un marqueur de mortalité au-delà de 30 jours et ceci avec une valeur seuil de 862pg/ml qui avait une sensibilité de 86% avec un faible taux de faux positifs à 32%.

Dans notre série une valeur cut-off de 243,8 ng/ml avait la meilleure association sensibilité-spécificité avec une aire sous la courbe ROC à 0,719 et un intervalle de confiance entre 0,5-0,940 avec une sensibilité de 75% et une spécificité de 63,9%. A ce seuil, la valeur prédictive négative du ST2 était de 95,83% et la valeur prédictive positive de 17,65%. Le ST2 n'était pas un facteur prédictif indépendant de mortalité. Ces différences dans les résultats peuvent être expliquées par la faible taille de l'échantillon étudié, les techniques de dosage du ST2 et les délais de mesure différents.

Dans un travail publié en 2014, l'équipe de Demyanets avait étudié une population polymorphe de 373 patients admis pour différents stades de la pathologie coronaire dont 98 patients avaient un SCA ST+ et chez qui ils ont trouvés des valeurs plus élevées de ST2 [25]. Ils ont également conclu que ce biomarqueur était associé à la mortalité à un mois et à 43 mois avec une baisse importante de la survie dans le groupe ST2 élevé (de 90% dans le groupe faible ST2 versus 50% dans le groupe ST2 élevé avec une  $p<0,001$ ). Dans notre étude, la survie était plus basse dans le groupe ST2 positif (56,3% versus 95,7% dans le groupe ST2 négatif). Cette différence n'était toutefois pas significative en raison du faible effectif inclus.

De même, Jenkins et al. en étudiant une plus large population de 1401 patients admis pour un SCA ST+

avaient retrouvé une élévation du taux de ST2 chez plus de 50% des patients inclus [27]. Ils ont également trouvé que des valeurs élevées de ST2 étaient associées à un risque accru de décès et d'insuffisance cardiaque indépendamment des autres indicateurs pronostiques. En se basant sur ces résultats, les auteurs ont conclu que le ST2 était un marqueur à envisager pour la stratification du risque après un SCA ST+.

Dans une étude récente, Hartopo et al. ont utilisé le même test que celui de notre travail : ASPECT-PLUS ST2 dans une étude incluant 95 patients admis pour un SCA ST+. Deux dosages de ST2 ont été réalisés : à l'admission et avant toute procédure. Les auteurs ont mis en

évidence le ST2 comme facteur prédictif indépendant d'ECVM à la phase aiguë d'un SCA ST+ [28]. Le faible effectif de notre étude et la différence des critères de jugement expliquent la différence dans nos résultats.

## CONCLUSION

Dans notre étude, la mesure du ST2 dans les suites d'un SCA ST+, ne semblait pas constituer un bon indicateur de mortalité intra-hospitalière. Des études à plus large échelle sont nécessaires pour valider la valeur pronostique de ce biomarqueur

## REFERENCES

- Jernberg T, Johanson P, Held C, Svennblad B, Lindbäck J, Wallentin L, et al. Association between adoption of evidence-based treatment and survival for patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2011;305(16):1677-84.
- Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2012;33(20):2569-619.
- O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians and Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;82(1):E1-27.
- Goetze JP, Alehagen U, Flyvbjerg A, Rehfeld JF. Chromogranin A as a biomarker in cardiovascular disease. *Biomark Med*. 2014;8(1):133-40.
- Higuera J, Ventura JL, Blanco L, Cristóbal C, Tarín N, Huelmos A, et al. Impact of plasma pro-B-type natriuretic peptide amino-terminal and galectin-3 levels on the predictive capacity of the LIPID Clinical Risk Scale in stable coronary disease. *Clin Investig Arterioscler*. 2015;27(2):57-63.
- Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M, et al. A novel cardiac bio-marker : ST2 : a review. *Molecules*. 2013;18(12):15314-28.
- 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.
- 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.
- Aimo A, Vergaro G, Passino C, Ripoli A, Ky B, Miller WL, Bays A, et al. Prognostic Value of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 in Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis. *JACC Heart Fail*. 2017;5(4):280-6.
- 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.
- 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.
- Ky B, French B, Closkey 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.
- Trajkovic V, Sweet MJ, Xu D. T1/ST2--an IL-1 receptor-like modulator of immune responses. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2004;15(2-3):87-95.
- 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.
15. Oshikawa K, Kuroiwa K, Tago K, Iwahana H, Yanagisawa K, Ohno S, et al. Elevated soluble ST2 protein levels in sera of patients with asthma with an acute exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(2):277-81.
  16. Larsen KM, Minaya MK, Vaish V, Peña MO. The Role of IL-33/ST2 Pathway in Tumorigenesis. *Int J Mol Sci*. 2018;19(9):2676.
  17. 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.
  18. Weinberg EO, Shimpo M, De Keulenaer GW, MacGillivray C, Tominaga S, Solomon SD, et al. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation*. 2002;106(23):2961-6.
  19. Kakkar R, Lee RT. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. *Nat Rev Drug Discov*. 2008;7(10):827-40.
  20. 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.
  21. 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.
  22. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACC/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):1810-52.
  23. 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.
  24. 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 Cardiol*. 2013;167(5):2182-8.
  25. 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.
  26. 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. *Ann Lab Med*. 2016;36(4):313-9.
  27. 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.e9-1112.e15.
  28. Hartopo AB, Sukmasari I, Puspitawati I. The Utility of Point of Care Test for Soluble ST2 in Predicting Adverse Cardiac Events during Acute Care of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Cardiol Res Pract*. 2018;2018:3048941.
  29. 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.