



**HAL**  
open science

## Intérêt du ST2 soluble dans l'évaluation du rétrécissement aortique dégénératif du sujet âgé

Xavier Grosdemouge

► **To cite this version:**

Xavier Grosdemouge. Intérêt du ST2 soluble dans l'évaluation du rétrécissement aortique dégénératif du sujet âgé. Cardiologie et système cardiovasculaire. 2016. dumas-01439585

**HAL Id: dumas-01439585**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01439585>**

Submitted on 18 Jan 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE PICARDIE JULES VERNE  
FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

ANNEE 2016

N°2016-129

**INTÉRÊT DU ST2 SOLUBLE DANS L'ÉVALUATION DU  
RÉTRÉCISSEMENT AORTIQUE DÉGÉNÉRATIF DU SUJET AGÉ**

THESE D'ETAT POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE  
DES CARDIOLOGIE  
PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

Le 30 Septembre 2016

Par Xavier GROSDÉMOUGE

Né le 25 Avril 1983 à Bois Guillaume

Président du Jury : Monsieur le Professeur Christophe TRIBOUILLOY

Juges :

Monsieur Le Professeur PELTIER

Monsieur le Professeur Julien MAIZEL

Madame le Docteur Catherine SZYMANSKI

Monsieur le Docteur Jean-Ernst POULARD

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Marcel PELTIER



Remerciements :

1) Monsieur le Professeur Christophe TRIBOUILLOY

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Cardiologie)

Chef du service de Cardiologie

Chef du Pôle "Cœur - Thorax - Vaisseaux"

Cher Maître, merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse.

Un grand merci pour votre enseignement durant ces années d'internat et vos précieux conseils ainsi que de votre disponibilité.

2) Monsieur le Professeur Marcel PELTIER

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Cardiologie)

(Thérapeutique)

Cher Maître, vous me faites l'honneur de m'avoir encadré comme directeur de thèse et je vous en remercie. Merci de m'avoir encouragé et largement soutenu dans tout ce que j'ai entrepris jusqu'à présent au cours de mon internat. Veuillez trouver en ces quelques lignes l'expression de mon plus profond respect et de ma gratitude.

3) Monsieur le Professeur Julien MAIZEL

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Réanimation, Médecine d'Urgence)

Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse et je vous en remercie. Veuillez trouver en ces quelques lignes l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

4) Madame le Docteur Catherine SZYMANSKI

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

(Cardiologie)

(Thérapeutique)

Chère Catherine, tu me fais l'honneur de participer à mon jury de thèse et je t'en remercie. Merci pour ta gentillesse et merci pour ton enseignement dispensé aux internes durant ces années.

5) Monsieur le Docteur Jean Ernst POULARD

Chef de service de cardiologie du CH d'Abbeville

Cher Docteur Poulard, vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse et je vous en remercie.

Merci pour votre disponibilité et vos enseignements durant mes deux stages à Abbeville et pour les années à venir...

Je suis très honoré de pouvoir faire partie de votre équipe médicale pour ces futures années. Veuillez trouver en ces quelques lignes l'expression de ma gratitude et de mes sincères remerciements.

A ma femme Emma et mon fils Guillaume qui font mon bonheur chaque jour.

A mes parents et à ma sœur pour leur présence et leur soutien indéfectible durant ce long parcours et pour m'avoir permis de me construire durant toutes ces années et de pouvoir me réaliser.

A Irène, merci pour ta gentillesse, ta générosité ; tu es un pilier pour ta nouvelle famille.

A ma belle famille qui m'a accueilli chaleureusement comme l'un des siens.

A Arnaud et Sébastien, mes amis d'enfance ; Thomas et Guillaume mes amis de Lycée.

A mes amis de médecine du club des cinq : Philippe ; Hong Hanh, Chau et Olivia.

A mes amies de médecine de Paris 5 : Audrey, Cécile, Sophie, Stéphanie, Christine.

A toute l'équipe médicale d'Abbeville : Vincent Mouquet, Michèle Peltier, Mirella Radu : merci pour votre gentillesse, vos enseignements. Je suis très honoré de pouvoir faire partie de votre équipe pour ma future vie professionnelle.

A Serge Quenum dont l'empathie et l'humanité sont un modèle pour moi.

A Diana et Mesut : merci pour votre soutien et votre aide pour la rédaction de cette thèse.

A toute l'équipe de l'unité INSERM 1088 : Saïd Kamel, Romuald Mentaverri et surtout Olivier Varennes sans qui cette thèse n'aurait pu être possible.

A mes Co-internes :

A Dorothée, ma binôme et co-interne en USIC avec qui j'ai partagé tant de souvenirs et de rires merci pour ta gentillesse et ta bonne humeur.

A Christophe et Manou pour leur droiture, leur bienveillance et leur franchise.

A Nader, Jamal et Shirley, Layal, Alexandre et Vincent V. merci pour vos conseils et ce que vous m'avez appris.

A Khalil, Cédric, Tchoup, Vincent M, Fabian et Ariane : merci pour votre sympathie et votre gentillesse.

A Charles et Justine, deux cardiologues au cœur pur : ne changez pas d'un iota.

A Audrey et Fanny deux super externes devenues deux super internes.

A Yohan, Khaligator, Floriane, Gagan, Valentin, Pierre, Fatima, Souad et Marion.

A toute l'équipe paramédicale d'Abbeville, une équipe en or.

A toute l'équipe médicale et paramédicale du CHU d'Amiens sud, vous m'avez tant appris.

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

BNP : Brain Natriuretic Peptide

CCVG : Chambre de Chasse du Ventricule Gauche

Cl créat : Clairance de la créatinémie

DTDVG : Diamètre Télédiastolique Ventriculaire Gauche

DTSVG : Diamètre Télésystolique Ventriculaire Gauche

E/A : Rapport des Vmax de l'onde E sur onde A du flux mitral en Doppler pulsée

E/Ea : Rapport Vmax onde E en doppler pulsé sur Vmax onde E à l'anneau

ECG : Electrocardiogramme

ETT : Echocardiographie Transthoracique

FEVG : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche

GM VG-A : Gradient Moyen Ventricule Gauche-Aorte

HTA : Hypertension artérielle

IMC : Indice de Masse Corporelle

MVG<sub>i</sub> : Masse Ventriculaire Gauche indexée

PAD : Pression Artérielle Diastolique

PAP : Pression Artérielle Pulsée

PAP<sub>s</sub> : Pression Artérielle Pulmonaire Systolique

PAS : Pression Artérielle Systolique

RA : Rétrécissement Aortique

SA : Surface Aortique

SA<sub>i</sub> : Surface Aortique indexée

SOG : Surface Oreillette Gauche

ST2s : Suppression of Tumorigenicity 2 soluble

TDE: Temps de décélération de l'onde E mitrale

VES<sub>i</sub> : Volume d'Ejection Systolique indexé

Vmax Ao : Vitesse maximale Aortique

VOP : Vitesse de l'Onde de Pouls

## SOMMAIRE

<b>I. INTRODUCTION</b>	<b>8</b>
<b>II. METHODES</b>	<b>11</b>
A) Critères d'inclusion et d'exclusion.....	11
B) Recueil des données cliniques .....	12
C) Dosages de BNP et ST2s.....	12
D) Enregistrement des mesures échographiques .....	13
E) Analyse statistique.....	15
<b>III. RESULTATS</b>	<b>16</b>
A) Caractéristiques échographiques, mesures de la VOP, du BNP et du ST2s selon la sévérité du RA .....	17
B) Relations entre le ST2s, le BNP, la VOP, et la sévérité hémodynamique du RA.....	19
C) Relations entre le ST2s, et le BNP et la VOP .....	24
<b>IV. DISCUSSION</b>	<b>27</b>
1) Relation entre ST2s et présence et sévérité hémodynamique du RA dégénératif.....	27
2) Relation entre le ST2s et le BNP dans le RA dégénératif .....	30
3) Relation entre la ST2s et la VOP dans le RA dégénératif.....	31
4) Limites.....	33
<b>V. CONCLUSION</b>	<b>34</b>
<b>VI. BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>35</b>

## I. INTRODUCTION

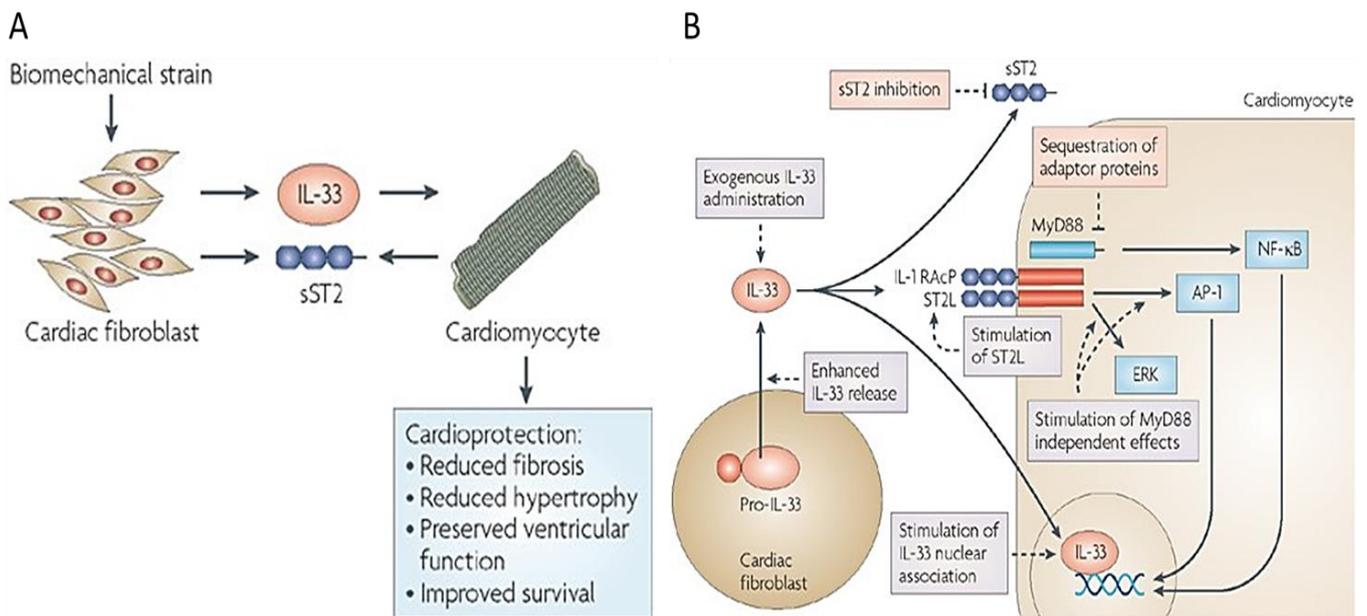
Dans les pays européens et d'Amérique du Nord, les maladies cardio-vasculaires constituent les principales causes de décès après le cancer. Parmi elles, le rétrécissement aortique (RA) est la troisième pathologie cardio-vasculaire par ordre de fréquence derrière la maladie coronarienne et l'hypertension artérielle. Le RA dégénératif est la forme acquise de la maladie. Il constitue l'étiologie la plus fréquente des RA devant la bicuspidie aortique et le RA rhumatismal. A son stade le plus sévère, il intéresse 1.3% des sujets d'âge compris entre 65 et 75 ans, 2.5% des sujets après 75 ans, et 9.8% après 80 ans. A ce stade et en présence de symptômes, le risque de mortalité est élevé, estimé 50% à 2 ans si le remplacement valvulaire aortique n'est pas effectué.

Le mécanisme du RA dégénératif a été longtemps considéré comme inéluctable chez les patients âgés. A cette théorie dite passive, en vigueur jusque dans les années 1990, s'oppose une théorie dite active du RA dégénératif. En effet, plusieurs données publiées dans les années 1990-2000 suggèrent que le processus de calcification de la valve aortique ferait appel au processus inflammatoire athéromateux avec le LDL-cholestérol identifié comme un puissant facteur prédictif de progression de la calcification valvulaire aortique. Cependant, l'inefficacité des statines visant à ralentir la progression de la maladie valvulaire, démontrée par les essais thérapeutiques, suggère qu'il existe d'autres mécanismes que celui de l'athérosclérose impliquée dans l'initiation ou la progression de la valvulopathie. La pathogénie du RA dégénératif demeure complexe et non totalement élucidée. De multiples facteurs, cliniques, génétiques, métaboliques, mécaniques sont impliqués dans le processus de dégénérescence et de calcification valvulaire aortique [1]. Peu de marqueurs prédictifs de la présence ou de la sévérité de la maladie valvulaire tirés de ces facteurs sont utilisés en pratique pour le diagnostic ou le pronostic de la maladie. Le BNP (*Brain Natriuretic Peptide*) a été évalué dans le RA. Les travaux montrent que le BNP augmente avec la sévérité hémodynamique du rétrécissement mais aussi avec le statut fonctionnel NYHA [2-3]. L'élévation des pressions pariétales télésystoliques du ventricule gauche est l'élément principal dans la sécrétion du BNP dont un taux augmenté semble être un marqueur précoce de l'hypertrophie ventriculaire dans la maladie [2-4]. Une augmentation du BNP est aussi prédictive de l'apparition de symptômes, de la fraction d'éjection post-opératoire (après remplacement valvulaire aortique, et de la survie globale [4-5]. Ce biomarqueur

neurohormonal pourrait aider à vérifier le caractère asymptomatique ou non des patients, en particulier ceux chez qui l'interrogatoire est difficile. Cependant, il existe un chevauchement des taux de BNP des patients, entre ceux qui sont réellement asymptomatiques et ceux qui sont symptomatiques ou sujets à le devenir. Il existe en outre, une variabilité non négligeable des dosages relevée dans les études. Les calcifications valvulaires identifiées à l'échographie cardiaque constituent non seulement un marqueur de la sévérité du RA mais aussi un important facteur pronostique. Le caractère subjectif de l'évaluation échographique a conduit à proposer la mesure précise et objective des calcifications par scanner. La disponibilité de cet examen reste néanmoins une limite, et la valeur seuil pour prédire un RA serré reste encore à préciser. D'autres marqueurs ciblant l'état hémodynamique artériel associé au RA ont été proposés comme indice de sévérité du RA. De récents travaux ont montré que la rigidité artérielle des gros vaisseaux, composante essentielle de la charge hémodynamique qui règne dans l'aorte proximale, est liée à la sévérité de la calcification valvulaire [7]. Une augmentation de la vitesse de l'onde de pouls (VOP), indice de rigidité artérielle de référence, pourrait être liée à la sévérité hémodynamique du RA.

De nouveaux biomarqueurs sont en cours d'évaluation dans les maladies cardiovasculaires (Chromogranine, Galectine-3, Ostéprotégérine, GDF-15...). Le ST2 (*Suppression of Tumorigenicity 2*) est une protéine qui appartient à la famille des récepteurs de l'Interleukin-1 (IL-1) (**Figure 1**). Il fait partie de cette nouvelle génération des biomarqueurs cardiovasculaires. Il se présente sous la forme d'un récepteur membranaire (ST2L, *Suppression of Tumorigenicity 2 Ligand*) ainsi que sous une variante soluble (ST2s, *Suppression of Tumorigenicity 2 soluble*). Le ST2 est directement impliqué dans le mécanisme des signaux cardiaques et joue un rôle important dans les processus immunologiques et inflammatoires. En réponse à un stress mécanique exercé sur le myocarde, l'IL-33 est produite dans les fibroblastes cardiaques et les cardiomyocytes et se lie au ST2L, ce qui engendre une cascade de signaux protecteurs entravant la fibrose myocardique ainsi que le remodelage ventriculaire gauche, et en conséquence permet d'éviter la survenue de l'insuffisance cardiaque. En cas de stress myocytaire, le ST2 sous ses deux formes ST2L et ST2s, sont aussi synthétisés par les fibroblastes et cardiomyocytes. 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 cardio-protecteur du couple IL-33/ST2L. Les études cliniques montrent que le ST2s pourrait être considéré comme marqueur pronostique en post-infarctus [8-9-10] ou au décours d'une insuffisance cardiaque congestive, indépendamment du BNP [10-11-12]. Très peu de données

se sont intéressées au rôle du ST2 dans le RA. Pourtant, le mode d'action du couple IL-33/ST2L sur le myocarde du RA suggère un lien potentiel.



**Figure 1 :** Interaction de l'IL33 avec le cardiomyocyte. A : Effet tissulaire de l'IL33. B : Voies de signalisation dans le cardiomyocyte.

Rahul Kakkar & Richard T. Lee *The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker*, *Nature Reviews Drug Discovery* 2008, 7, 827-840

L'objectif de notre étude vise à vérifier si le ST2s est un marqueur de la sévérité hémodynamique du RA dégénératif et d'évaluer sa relation avec d'autres facteurs tels que le BNP et la VOP.

## II. METHODES

### A) Critères d'inclusion et d'exclusion

Cent soixante-dix-huit patients admis au Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens entre Février 2015 et Juillet 2016 ont été inclus de manière prospective. Cent trente-neuf d'entre eux ont été référés pour le bilan d'un souffle systolique aortique, en consultation, en hospitalisation, ou directement au laboratoire d'échocardiographie et 39 autres patients ont constitué le groupe témoin. Ces derniers ont été matchés aux 34 patients du groupe sclérose valvulaire aortique, selon l'âge, le sexe, et la présence d'une hypertension artérielle. Les critères d'inclusion sont sur les faisabilités des enregistrements effectifs de la VOP par le sphygmocor, et des mesures échocardiographiques par voie transthoracique réalisés en rythme sinusal. Les paramètres écho-Doppler doivent vérifier systématiquement la présence d'une fonction systolique ventriculaire gauche conservée définie par une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) supérieure à 50 %, avant l'enregistrement des autres mesures.

De plus, tous les patients devaient être âgés de 60 ans et plus pour être inclus dans l'étude.

Tous les patients ont été informés et ont signé un consentement éclairé, avec la validation du protocole par le Comité de Protection des Personnes du Centre Hospitalo-Universitaire d'Amiens.

Les critères d'exclusion suivants sont retenus :

- Patients instables au plan hémodynamique : PAS <100 mmHg, pouls périphériques rapides et filants, marbrures, obnubilation, oligurie, sueurs, coma ;
- Antécédent récent d'infarctus du myocarde datant de moins de 3 mois ;
- Antécédent récent d'angor instable datant de moins de 3 mois ;
- Antécédent d'insuffisance cardiaque décompensée de moins 3 mois ;
- Antécédent de valvulopathie significative autre qu'un rétrécissement aortique ;
- Antécédent de bicuspidie aortique ;
- Antécédent de maladie rhumatismale ;
- Patients en arythmie complète par fibrillation auriculaire ;
- Antécédent de pontage aortique ou aorto-iliaque ou aorto-fémoral ;
- Patients porteurs de stent aortique ou iliaque ;

- Antécédent d'anévrisme de l'aorte de diamètre supérieur à 3.5 cm ;
- Antécédents de pathologies inflammatoires: sepsis, cancer, fibrose pulmonaire, asthme, polyarthrite rhumatoïde, maladie auto-immune, cirrhose.

## **B) Recueil des données cliniques**

Un recueil systématique des données cliniques suivantes a été effectué :

- L'âge et le sexe ;
- Une hypertension artérielle définie en présence d'un traitement antihypertenseur ou en présence d'une pression artérielle  $\geq 140/90$  mmHg contrôlée à 2 reprises ;
- Les mesures de pression artérielle systolique (PAS), de pression artérielle diastolique (PAD) ;
- Un diabète défini en présence d'un traitement antidiabétique ou en présence d'une glycémie à jeun  $>1,26$  g/l ;
- Une hypercholestérolémie définie en présence d'un traitement hypolipémiant ou en présence d'un dosage sanguin de LDL – cholestérol à jeun  $>1,9$  g/l ;
- Un tabagisme défini en présence d'une intoxication active ou datant de moins de 3 ans ;
- La mesure de l'index de masse corporelle définie par le rapport du poids du patient divisé par la taille et exprimée en  $\text{kg}/\text{m}^2$  ;
- Un antécédent personnel de maladie coronaire (angine de poitrine ou infarctus du myocarde ou sténose  $>70$  % intéressant au moins une artère coronaire à la coronarographie).

## **C) Dosages de BNP et ST2s**

- ST2s : le dosage s'effectue par méthode Elisa via un kit Elisa Presage Assay de référence BC-1065E sur 3 plaques de 96 puits (Critical Diagnostics, San Diego, California). Une gamme étalon de 8 solutions standards, de concentrations décroissantes, est utilisée. Il est exprimé en ng/ml. Tous les prélèvements ont été centrifugés avant congélation des tubes à  $-80^{\circ}\text{C}$  permettant un dosage coup par coup sur plasma. Le coefficient total de variation du dosage est de 4%.

- BNP : Le dosage s'effectue sur les appareils Triage®Meter (Biosite Diagnostics) par méthode immunofluorescente (Système d'analyse Triage®BNP Tests, Référence 98000 XR). La précision de la technique Biosite déterminée par le fournisseur par analyse de contrôles rapporte un coefficient de variation (CV) allant de 9.9%, pour une concentration en BNP égale à 71.3 pg/ml, à un CV à 12.2% pour une concentration de BNP égale à 4 087.9 pg/ml.

## **D) Enregistrement des mesures échographiques et de la VOP**

### *1) Mesure des indices échocardiographiques*

Toutes les mesures échocardiographiques ont été effectuées avec les systèmes d'ultrasons IE 33 (Philips, Ultrasond Machin, Andover, USA) et Vivid E9 (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norvège) équipés de sondes à bande multifréquentielle.

- Evaluation des paramètres écho-Doppler en regard de la valve aortique

L'étude hémodynamique de la valve aortique est classiquement basée sur les techniques Doppler pulsé et continu avec les mesures de la vitesse maximale aortique ( $V_{max} Ao$ ) en m/s, du gradient moyen ventricule gauche-aorte (GM VG-A) en mmHg et le calcul de la surface aortique fonctionnelle indexée selon la surface corporelle indexée ( $SA_i$ ) en  $cm^2/m^2$ , établi par équation de continuité aidée de la mesure bidimensionnelle du diamètre de la chambre de chasse ventriculaire gauche. Les patients du groupe témoin ont été appariés à un groupe de sclérose valvulaire aortique défini par une  $V_{max} Ao < 2$  m/s avec épaissement valvulaire défini en bidimensionnelle par une hyperéchogénicité intéressant au moins un feuillet valvulaire sans restriction de la cinétique des sigmoïdes. La sévérité hémodynamique du RA a été classée en 4 groupes :

- Groupe 1 : Groupe témoin sans RA caractérisé par 3 sigmoïdes aortiques fines de cinétique normale sans sclérose ou sténose valvulaire.
- Groupe 2 : RA lâche défini une  $SA_i > 0.85$   $cm^2/m^2$  et une  $V_{max} Ao < 2$  m/s avec épaissement valvulaire défini en ETT bidimensionnelle par une hyperéchogénicité intéressant au moins une sigmoïde aortique sans restriction de la cinétique des 3 sigmoïdes.
- Groupe 3 : RA modéré à moyennement serré défini par une  $SA_i$  comprise entre 0.6 et 0.85  $cm^2/m^2$ .
- Groupe 4 : RA serré défini par une  $SA_i \leq 0.60$   $cm^2/m^2$ .

- Evaluation de la fonction systolique ventriculaire gauche

L'étude de la fonction systolique ventriculaire est effectuée par la mesure de la fraction ventriculaire gauche selon la méthode Simpson biplan.

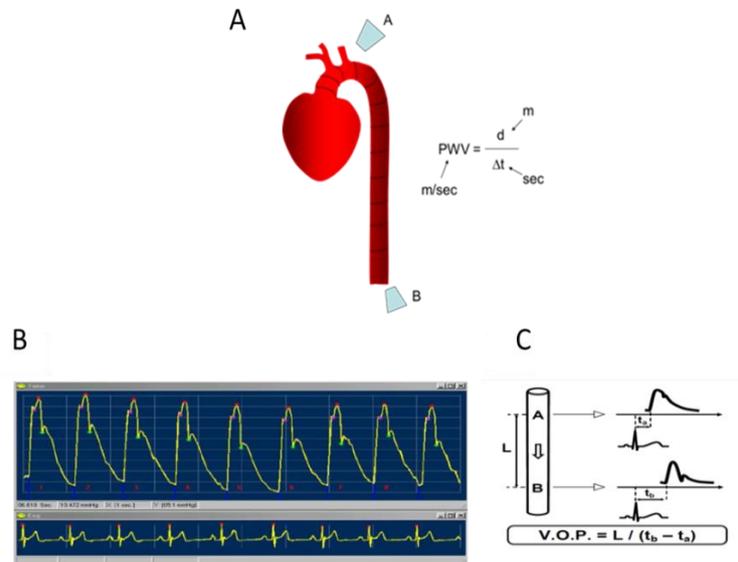
- Evaluation de la fonction diastolique ventriculaire gauche

L'étude de la fonction diastolique ventriculaire repose sur les mesures de la masse ventriculaire gauche indexée (MVG<sub>i</sub>), le rapport de l'onde E sur l'onde A mitrale (E/A), le temps de décélération de l'onde E mitral (TDE), le rapport E mitral sur Ea à l'anneau latéral mitral (E/Ea), la surface de l'oreillette gauche par planimétrie en incidence 4 cavités (SOG) et la pression pulmonaire artérielle systolique pulmonaire (PAPs).

## 2) *Mesure non invasive de la VOP*

La mesure non invasive de la VOP fait appel à la tonométrie d'aplanation développée par le système du Sphygmocor® (AtCor Medical, Sidney, Australie). Sont enregistrées successivement : l'onde de pression en proximal (carotide commune) puis l'onde de pression en distal (fémorale commune au niveau inguinal). Les deux ondes sont synchronisées au tracé ECG. Le rapport du pied de l'onde de pouls avec l'onde R permet ensuite le calcul du temps nécessaire à l'onde de pouls pour parcourir la distance entre les deux sites.

Cette distance carotido-fémorale est mesurée par voie corporelle externe à l'aide d'un mètre ruban. La VOP est déterminée automatiquement et résulte de la moyenne d'au moins 3 mesures consécutives durant 10 s d'acquisition de cycles cardiaques, et exprimée en m/s. Toutes les mesures ont été effectuées par un opérateur n'ayant pas connaissance des données cliniques et échocardiographiques (*Figure 2*).



**Figure 2 : Mesure de la VOP (m/s)**

**A :** Enregistrement de la VOP selon sur le site carotidien (A), puis fémoral (B) après palpation des pouls, puis mesure de la distance entre les 2 sites par un mètre ruban. **B :** Mesure de la VOP : couplage de l'onde de pouls en haut avec l'ECG en bas (le pied de l'onde de pouls au bas de l'onde est visualisé par un trait bleu clair; l'onde R sur l'ECG en bas par un point rouge sur son sommet). **C :** Obtention de la VOP par calcul du temps mis par l'onde de pouls pour parcourir la distance L entre les sites de mesure A et B (calcul effectué à partir du pied de l'onde de pouls).

### **E) Analyse statistique**

Les valeurs sont exprimées en moyenne  $\pm$  déviation standard (DS) si la distribution est jugée normale par le test de normalité (PP). La comparaison des moyennes est effectuée par un test *t* de Student. Les variables catégorielles sont exprimées en % de la valeur totale et sont comparées par un test de Chi-2. La recherche d'une corrélation est effectuée par régression linéaire simple. La comparaison des moyennes des variables continues (exprimées en moyenne  $\pm$  DS) entre les différents groupes est effectuée par un test ANOVA. Trois modèles d'analyse multivariée de type régression logistique pour identifier la présence d'un RA serré sont réalisés : un modèle 1 où toutes les variables avec un  $p < 0.05$  par analyse univariée sont incorporées dans l'analyse, un modèle 2 où toutes les variables avec un  $p < 0.20$  par analyse univariée sont incorporées dans l'analyse, et un modèle 3 où toutes les variables quelle que soit leur valeur du  $p$  par analyse univariée sont rentrées dans l'analyse. Trois autres modèles d'analyse multivariée de régression linéaire pas à pas sont réalisés pour identifier les marqueurs indépendants liés à la sévérité du RA. Les modalités d'inclusion des variables sont identiques à celles des analyses de régression logistique. Les valeurs de  $p$  inférieures à 0.05 sont considérées comme significatives. L'analyse statistique est effectuée par le logiciel SPSS 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

### III. RESULTATS

L'effectif global de la population est constitué de 178 patients (96 hommes, 54 %), d'âge moyen de  $74.5 \pm 6.8$  ans. Il est composé de 4 groupes : un 1<sup>er</sup> groupe de 39 patients témoins, un 2<sup>nd</sup> groupe de 34 patients avec sclérose valvulaire aortique, un 3<sup>ème</sup> groupe de 39 patients avec RA modéré à moyennement serré et un 4<sup>ème</sup> groupe de 66 patients avec RA serré défini par une  $SAi \leq 0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ . Les caractéristiques cliniques et biologiques des patients du groupe témoin (Groupe 1) appariés selon l'âge, le sexe et l'hypertension artérielle comme antécédent personnel, avec les patients atteints d'une sclérose valvulaire aortique (Groupe 2) sont représentées dans le *Tableau 1*.

Variables	Groupe 1 (n = 39)	Groupe 2 (n = 34)	P
Age (ans)	72.10 ± 6.03	73.94 ± 6.90	0.23
Sexe masculin, n (%)	20 (51.3%)	18 (52.94%)	0.89
Hypertension artérielle, n (%)	27 (69.2%)	26 (76.5%)	0.73
PAS (mmHg)	133.74 ± 16.7	137.1 ± 13	0.34
PAD (mmHg)	73.41 ± 10.43	72.56 ± 10	0.72
Diabète, n (%)	4 (10.3%)	9 (26.5%)	0.07
Tabagisme, n (%)	5 (12.8%)	8 (23.5%)	0.23
Dyslipidémie, n (%)	19 (48.72%)	22 (64.7%)	0.17
Coronaropathie, n (%)	8 (20.51%)	11 (32.4%)	0.25
IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	27.9 ± 4.6	27.5 ± 3.6	0.73
Cl créat (ml/mn)	86.9 ± 22.5	79.97 ± 29.6	0.26

*Tableau 1: Caractéristiques cliniques et biologiques des patients des groupes témoin (groupe 1) et porteurs de sclérose aortique (groupe 2) appariés selon l'âge, et le sexe, et la présence d'une hypertension artérielle.*

### **A) Caractéristiques échographiques et mesures de la VOP, du BNP et du ST2s selon la sévérité du RA**

Le *Tableau 2* montre la comparaison des données échocardiographiques, de la VOP, du BNP et du ST2s entre les différents groupes de sévérité croissante du RA. Logiquement, les vitesses maximales aortiques ( $V_{max\ Ao}$ ), les gradients moyens aortiques (GM VG-A), augmentent graduellement et significativement avec la sévérité du RA. De même, les surfaces aortiques indexées ( $SA_i$ ) diminuent graduellement et significativement. Il n'est pas mis en évidence de différence significative entre le VESi et la sévérité du RA.

En ce qui concerne les paramètres biologiques, on ne met pas en évidence de différence significative entre les valeurs de ST2s en analyse ANOVA inter-groupes ( $p = 0.16$ ). Cependant, il existe des différences significatives entre le groupe 1 (témoin) sans valvulopathie aortique et les groupes avec sténose hémodynamiques (groupe 3 et 4) ( $p < 0.05$ ).

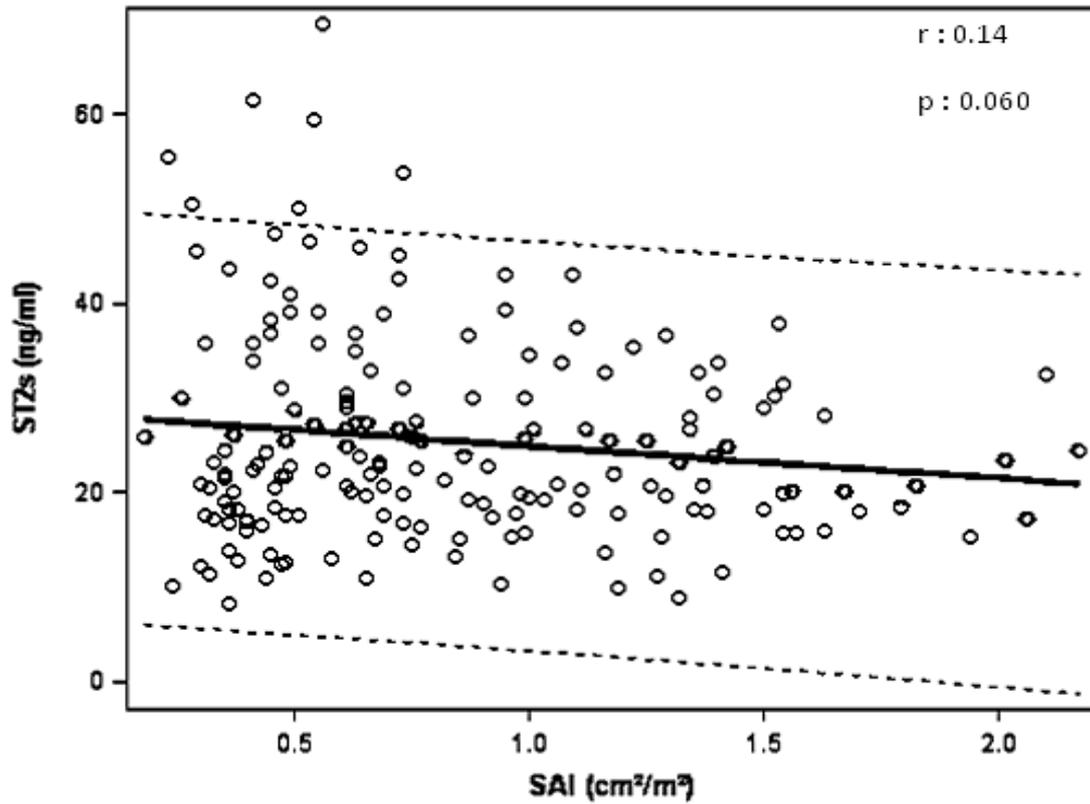
Concernant le BNP, on observe une relation significative entre l'augmentation du taux de BNP et la sévérité du RA ( $p < 0.001$ ), avec des différences statistiquement significatives entre le groupe 1 de sujets témoins versus les groupes 3 et 4 ( $p < 0.05$ ) d'une part et entre le groupe 2 (avec sclérose valvulaire aortique) versus le groupe 4 ( $p < 0.05$ ) d'autre part. Les valeurs de VOP augmentent graduellement entre les différents groupes ( $p < 0.001$ ). Cependant, il n'y a pas de différence significative entre les VOP moyennes des groupes 2 et 3.

Variables	Groupe 1 Témoïn (n =39)	Groupe 2 Sclérose aortique (n =34)	Groupe 3 RA modéré à moyennement serré (n = 39)	Groupe 4 RA serré (n =66)	p
FE (%)	62.8 ± 5.0	62.6 ± 5.4	64.5 ± 4.0	63.3 ± 6.7	0.43
Vmax aortique (m/s)	1.42 ± 0.25†‡§	1.89 ± 0.39*‡§	2.99 ± 0.40*†§	4.68 ± 0.57*†‡	<0.001
GM VG-A (mmHg)	4.58 ± 1.76†‡§	8.70 ± 4.48*‡§	21.6 ± 6.76*†§	56.3 ± 14.8*†‡	<0.001
VESi (ml/m <sup>2</sup> )	45.11 ± 9.20	44.20 ± 6.10	46.87 ± 6.97	46.99 ± 9.22	0.35
SAi (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	1.46 ± 0.31†‡§	1.10 ± 0.20*‡§	0.69 ± 0.07*†§	0.41 ± 0.09 *†‡	<0.001
ST2s (ng/ml)	22.20 ± 6.83‡§	25.20 ± 9.23	26.13 ± 9.67*	27.15 ± 14.0*	0.16
BNP (pg/ml)	68.9 ± 67.9‡§	98.9 ± 122‡§	183.2 ± 214*†	306.5 ± 453*†	<0.001
VOP (m/s)	10.98 ± 1.5†‡§	12.98 ± 1.9*§	13.46 ± 2.2*§	14.69 ± 2.8*†‡	<0.001

**Tableau 2 :** Caractéristiques écho cardiographiques et mesure de la VOP dans les différents groupes de patients inclus. \* : Différence significative avec le groupe 1, † : Différence significative avec le groupe 2, ‡ : Différence significative avec le groupe 3, § : Différence significative avec le groupe 4.

**B) Relations entre le ST2s, le BNP, la VOP et la sévérité hémodynamique du RA**

Il existe une corrélation inverse entre le ST2s et la SAi, proche de la significativité ( $r = 0.14$  ;  $p = 0.06$ ) (*Figure 3*).



*Figure 3 : Corrélation entre le ST2s (ng/ml) et la SAi (cm²/m²)*

Les analyses bivariées entre la surface aortique indexée SAi et les dosages respectifs du BNP (*Figure 4*) et de la VOP (*Figure 5*) montrent des corrélations inverses statistiquement significatives.

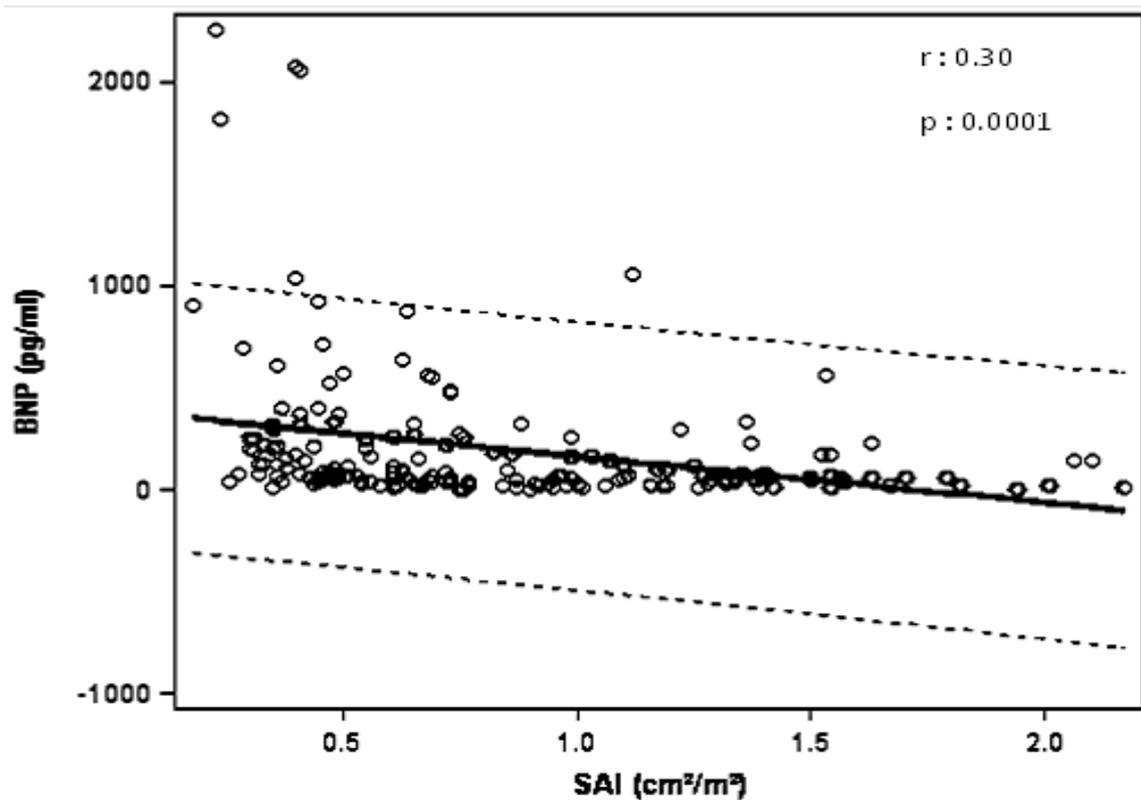


Figure 4 : Corrélation entre la SAI (cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>) et le taux de BNP (pg/ml).

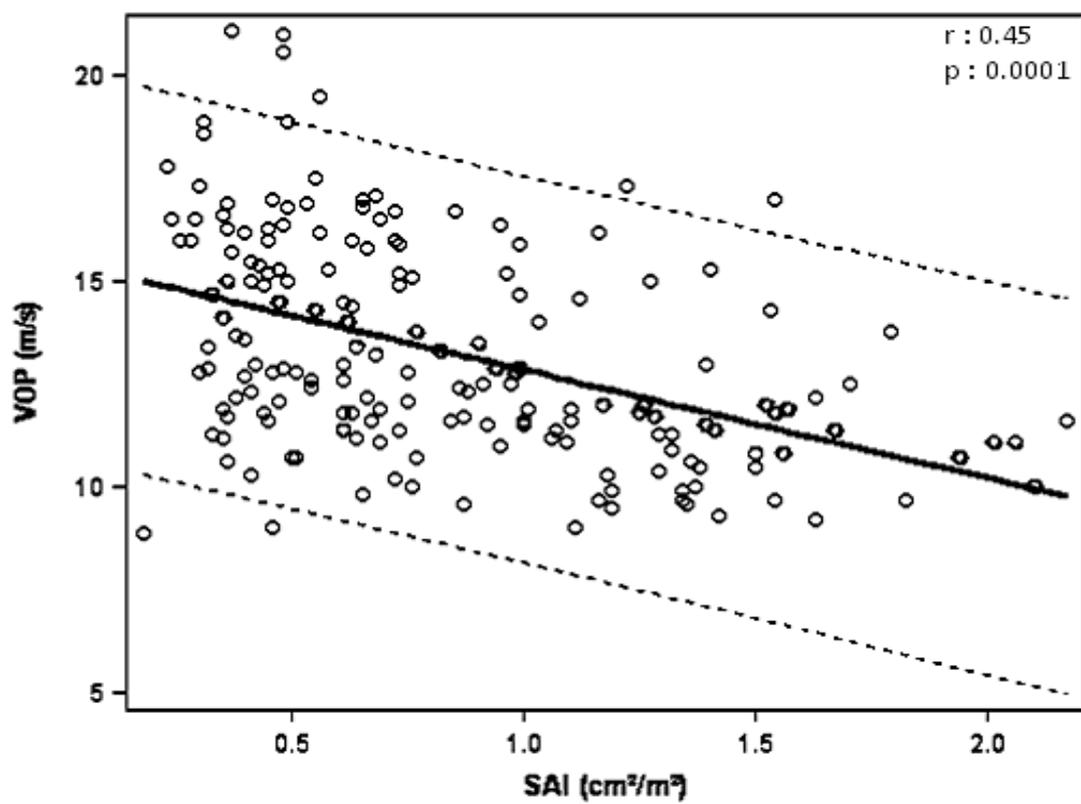


Figure 5 : Corrélation entre la SAI (cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>) et la VOP (m/s).

Une première analyse univariée est réalisée afin d'identifier les paramètres prédictifs de la sévérité du RA défini par une  $SAi \leq 0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ . Le **Tableau 3** montre qu'un âge élevé ( $p = 0.007$ ), une augmentation du BNP ( $p = 0.002$ ) et une VOP élevée ( $p < 0.001$ ) sont les seuls facteurs prédictifs d'un RA serré. En revanche, un ST2s augmenté n'est pas identifié comme prédicteur d'un RA serré.

Variables	RA non serré $SAi > 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (n = 112)	RA serré $SAi \leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (n = 66)	p
Age (ans)	73.4 ± 6.7	76.3 ± 6.7	<b>0.007</b>
Sexe masculin, n (%)	59 (52.7%)	37 (56%)	0.66
Hypertension, n (%)	87 (77.7%)	53 (80.3%)	0.68
Diabète, n (%)	24 (21.4%)	22 (33.3%)	0.08
Tabac, n (%)	17 (15.2%)	8 (12.1%)	0.57
Hypercholestérolémie, n (%)	72 (64.3%)	46 (69.7%)	0.46
Coronaropathie, n (%)	30 (26.8%)	25 (37.9 %)	0.12
Cl créat (ml/mn)	81.8 ± 26.0	74.0 ± 26.8	0.06
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28.1 ± 4.6	27.6 ± 4.7	0.54
PAS (mmHg)	137.2 ± 15.70	139.4 ± 18.6	0.41
PAD (mmHg)	73.2 ± 10.5	71.0 ± 9.8	0.17
ST2s (ng/ml)	24.48 ± 8.73	27.15 ± 14	0.12
VOP (m/s)	12.45 ± 2.17	14.7 ± 2.81	<b>&lt;0.001</b>
BNP (pg/ml)	118.3 ± 156	306.5 ± 453	<b>0.002</b>

**Tableau 3** : Analyse univariée des caractéristiques cliniques, de la VOP, du BNP, du dosage de ST2s, prédictifs de la présence d'un RA serré défini par une  $SAi \leq 0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$

La répartition du nombre et la nature des traitements antihypertenseurs selon la sévérité du RA sont étudiées dans le **Tableau 4**. Il n'est pas mis en évidence de différence significative entre les 2 groupes (RA non serré versus RA serré défini par une  $SAi \leq 0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ).

Traitements anti hypertenseurs	RA non serré SA i >0,6cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> (n = 112)	RA serré SA i ≤0,6cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> (n = 66)	p
Nombre moyen d'anti hypertenseur par patient	1.97±1.30	1.92±1.10	0.80
Nombre de patients ayant ≥2 antihypertenseurs	112 (65.2%)	45(68.2%)	0.70
Béta-bloquants	46 (41%)	33 (50%)	0.25
Inhibiteur calcique	49 (43.8%)	20 (30.3%)	0.08
IEC/ARAII	63 (56.3%)	32 (48.5%)	0.32
Antihypertenseurs centraux	12 (10.7%)	6 (9.1%)	0.73
Diurétiques	51 (45.5%)	36 (54.6%)	0.25

*Tableau 4 : Analyse univariée des traitements antihypertenseurs*

D'autres analyses multivariées logistiques ou linaires sont réalisées afin d'identifier les facteurs prédictifs indépendants d'un RA serré. Le **Tableau 5** montre l'analyse logistique visant à identifier les paramètres prédictifs indépendants de la sévérité du RA défini par une SAi ≤ 0.6 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>.

Variables	Modèle 1		Modèle 2		Modèle 3	
	Odds ratio (IC 95 %)	p	Odds ratio (IC 95 %)	p	Odds ratio (IC 95 %)	p
Age (ans)	0.99 [0.94 -1.05]	0.80	0.99 [0.93.-1.06]	0.80	0.98 [0.91-1.05]	0.55
Sexe masculin	-	-	-	-	1.42 [0.54-3.73]	0.48
Hypertension	-	-	-	-	0.95 [0.35-2.60]	0.92
Coronaropathie	-	-	1.30 [0.59-2.85]	0.52	1.25 [0.55-2.82]	0.59
Diabète	-	-	1.40 [0.61-3.22]	0.43	1.38 [0.58-3.25]	0.47
Hypercholestérolémie	-	-	-	-	1.29 [0.55-3.02]	0.56
Tabac	-	-	-	-	0.56 [0.18-1.73]	0.31
PAS (mmHg)	-	-	-	-	0.98 [0.95-1.01]	0.21
PAD (mmHg)	-	-	0.97 [0.93-1.003]	0.08	0.98 [0.93.-1.02]	0.28
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	-	-	-	-	0.99 [0.89-1.12]	0.97
Cl créat (ml/mn)	-	-	0.99 [0.99-1.01]	0.66	1.00 [0.99-1.02]	0.77
ST2s (ng/ml)	-	-	1.002 [0.97-1.04]	0.90	1.00 [0.97-1.03]	0.98
BNP (pg/ml)	1.003 [1.001-1.004]	<b>0.008</b>	1.002 [1.00-1.004]	<b>0.016</b>	1.00 [1.00-1.004]	<b>0.02</b>
VOP (m/s)	1.38 [1.19-1.60]	<b>&lt;0.001</b>	1.40 [1.19-1.64]	<b>&lt;0.001</b>	1.50 [1.24-1.82]	<b>&lt;0.001</b>

*Tableau 5. Analyses multivariées logistiques des facteurs prédictifs indépendants de la présence d'un RA serré défini par une SA i ≤ 0.6cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> incluant la VOP*

Quels que soient les modèles multivariés (1, 2 ou 3), après ajustement aux facteurs significativement liés ou non à la présence d'un RA serré, un ST2s élevé n'est pas identifié comme un facteur prédictif indépendant d'un RA serré défini par une  $SA_i \leq 0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ . En revanche, les seuls facteurs prédictifs indépendants pour les 3 modèles sont, respectivement, un BNP augmenté et une VOP élevée (*Tableau 5*).

Trois autres analyses multivariées (1, 2, et 3) en régression linéaire pas à pas visant à identifier les facteurs indépendants de la sévérité du RA définie par une réduction de la surface aortique indexée montrent des résultats superposables aux analyses logistiques. Seuls un BNP augmenté et une VOP élevée sont identifiés comme des facteurs prédictifs indépendants d'un RA serré. Le ST2s augmenté n'est pas identifié comme un marqueur indépendant de la sévérité du RA (*Tableau 6*).

Variables	Modèle 1		Modèle 2		Modèle 3	
	Coefficient $\beta$	p	Coefficient $\beta$	p	Coefficient $\beta$	p
Age	+ 0.05	0.52	+ 0.06	0.41	+ 0.08	0.29
Sexe masculin	-	-	-	-	- 0.05	0.44
Hypertension	-	-	-	-	+ 0.019	0.80
Coronaropathie	-	-	- 0.06	0.35	- 0.04	0.54
Diabète	-	-	- 0.04	0.57	- 0.03	0.67
Hypercholestérolémie	-	-	-	-	- 0.13	0.07
Tabac	-	-	-	-	+ 0.10	0.18
PAS (mmHg)	-	-	-	-	+ 0.11	0.23
PAD (mmHg)	-	-	+ 0.05	0.48	+ 0.03	0.72
IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	-	-	-	-	- 0.007	0.28
CI créat (ml/min)	-	-	+ 0.08	0.29	+ 0.07	0.35
ST2s (ng/ml)	-	-	- 0.03	0.61	- 0.024	0.73
BNP (pg/ml)	-0.23	<b>0.001</b>	- 0.21	<b>0.004</b>	- 0.21	<b>0.004</b>
VOP (m/s)	-0.42	<b>&lt;0.001</b>	- 0.40	<b>&lt;0.001</b>	- 0.46	<b>&lt;0.001</b>

*Tableau 6. Analyses multivariées de régression linéaire pas à pas des facteurs prédictifs indépendants de la sévérité du rétrécissement aortique.*

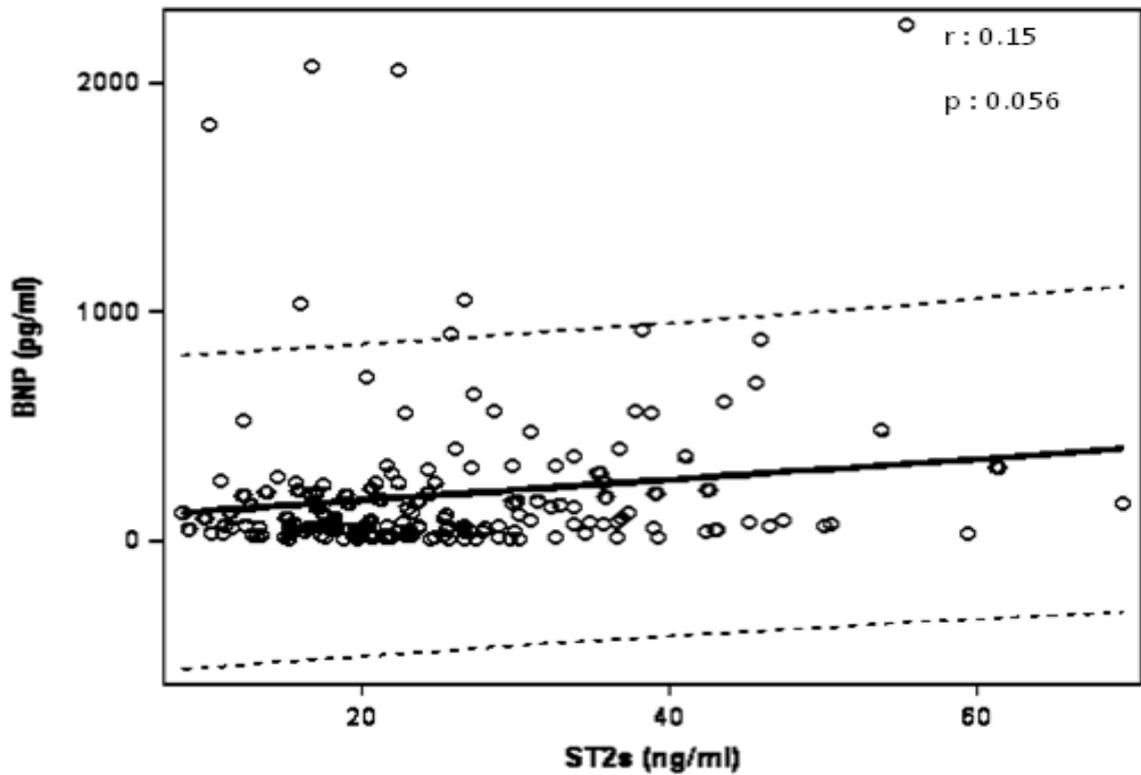
Une analyse bi variée par corrélation entre le ST2s, le BNP et la VOP, et les paramètres échographiques de fonction diastolique est effectuée. Il n'est pas mis en évidence de corrélation statistiquement significative entre le ST2s et l'ensemble des paramètres échographiques. Cependant, le rapport E/A est corrélé positivement avec le ST2s avec une tendance à la significativité ( $p = 0.07$ ) (*Tableau 7*).

Variables	ST2s		BNP		VOP	
	r	p	r	p	r	p
<b>DTDVG</b>	0.04	0.57	0.10	0.18	0.07	<b>0.36</b>
<b>DTSVG</b>	0.03	0.66	0.15	0.06	0.11	<b>0.16</b>
<b>MVGi</b>	0.07	0.33	<b>0.26</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.17</b>	0.02
<b>E/A</b>	0.33	0.07	<b>0.23</b>	<b>0.004</b>	0.03	<b>0.66</b>
<b>TDE</b>	0.09	0.24	0.13	0.09	0.07	<b>0.39</b>
<b>E/Ea</b>	0.12	0.13	<b>0.24</b>	<b>0.002</b>	<b>0.32</b>	<0.001
<b>SOG</b>	0.12	0.13	<b>0.25</b>	<b>0.001</b>	<b>0.23</b>	0.003
<b>PAPs</b>	0.10	0.18	<b>0.26</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.00	<b>0.97</b>

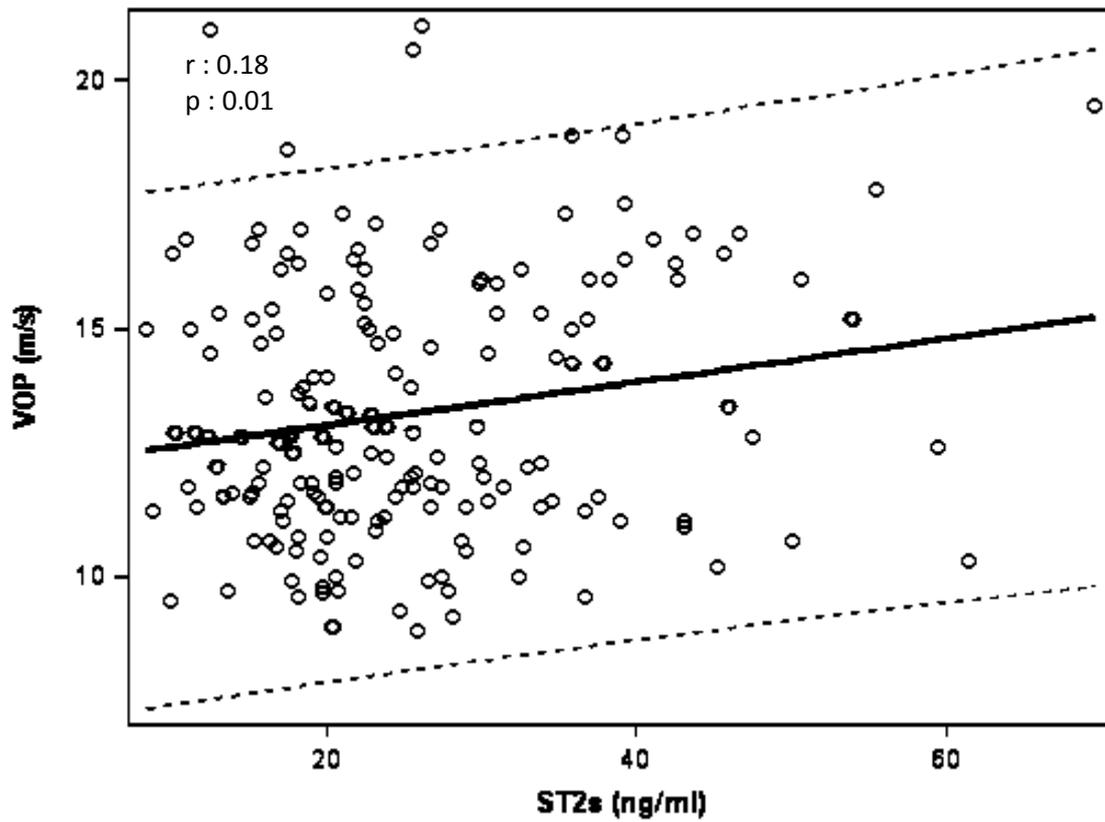
*Tableau 7: Analyse bi variée entre le ST2s, le BNP et la VOP, et les paramètres de fonction diastolique*

### **C/ Relations entre le ST2s, le BNP et la VOP**

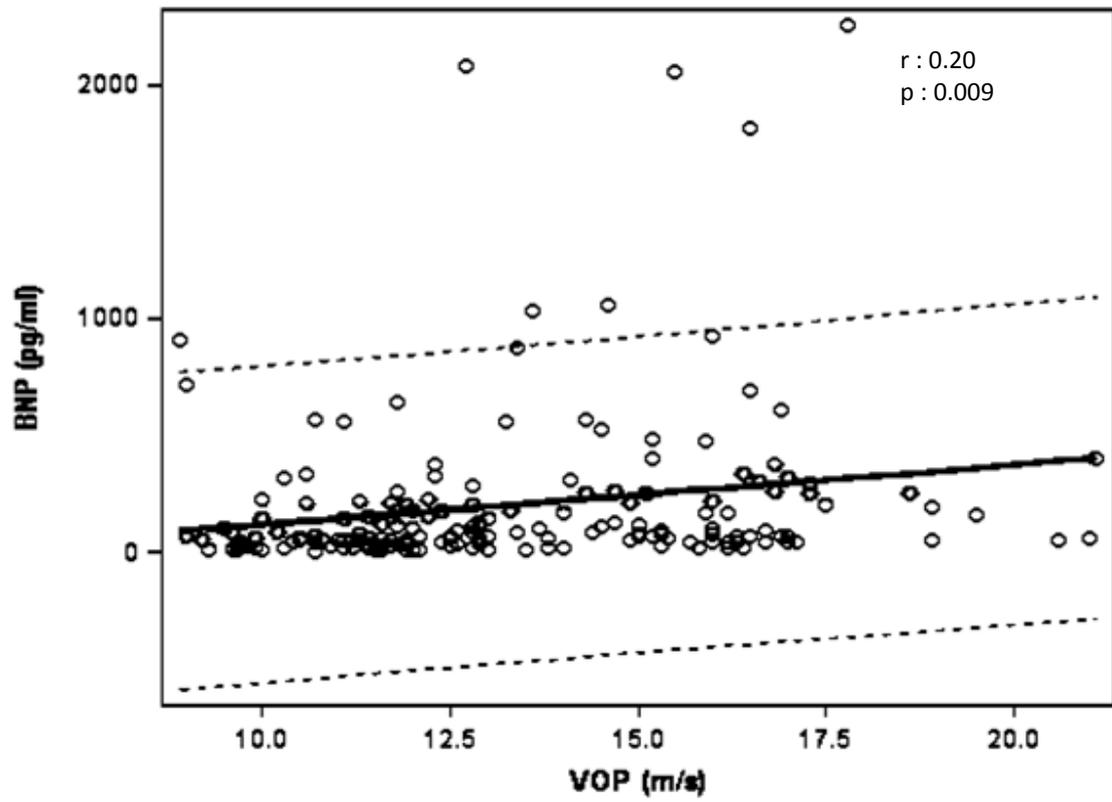
Il existe une corrélation proche de la significativité entre le ST2s et le BNP ( $r = 0.15$  ;  $p = 0.056$ ) (*Figure 6*). En revanche, on observe une corrélation significative et positive entre le ST2s et la VOP ( $r = 0.18$  ;  $p = 0.01$ ) (*Figure 7*) ainsi qu'une corrélation positive statistiquement significative entre le BNP et la VOP ( $r = 0.20$  ;  $p = 0.009$ ) (*Figure 8*).



*Figure 6 : Corrélation entre le ST2s (ng/ml) et le BNP (pg/ml)*



*Figure 7 : Corrélation entre le ST2s (pg/ml) et la VOP (m/s)*



*Figure 8 : Corrélation entre la VOP (m/s) et le BNP (pg/ml)*

#### IV. DISCUSSION

Dans notre étude prospective, nous montrons que 1/ le ST2s est corrélée positivement à la sévérité hémodynamique du RA dégénératif avec une tendance à la significativité statistique, 2/ cependant, un taux augmenté de ST2s n'apparaît pas être un facteur prédictif d'un RA serré défini par une  $SA_i \leq 0.06 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ , et 3/ il existe une relation significative entre un taux de ST2s augmenté et, respectivement, les taux élevés de BNP et de VOP qui sont les 2 seuls facteurs prédictifs indépendants de RA serré.

##### 1) Relation entre ST2s et sévérité hémodynamique du RA dégénératif

Très peu de données sont disponibles sur le rôle du ST2 et le RA. En revanche, de nombreux travaux ont montré son rôle dans la cardiopathie ischémique ou dans l'insuffisance cardiaque quelle qu'en soit l'étiologie [10-11-12-13]. Son mécanisme sur le muscle cardiaque n'est pas encore totalement élucidé même s'il est directement lié à l'action de l'IL-33. En cas d'étirement mécanique du myocarde par surcharge en volume ou en pression, les cardiomyocytes et les fibroblastes myocardiques sécrètent de l'IL-33 mais aussi du ST2 dans sa forme soluble ST2s (relargué dans le plasma) ou dans sa forme transmembranaire ST2L (exprimé à la surface de ces cellules cardiaques). Le ST2L qui sert de ligand à l'IL-33 exerce une action antihypertrophique en bloquant l'angiotensine II et la phényléphrine. En effet, l'angiotensine II et la phényléphrine favorisent l'hypertrophie ventriculaire via la voie NF- $\kappa$ B. Le couple IL-33/ST2L une fois constitué inhibe cette voie de signalisation avec en conséquence, des effets cardioprotecteurs, antihypertrophiques, antifibrosants et antiapoptotiques. Le ST2s, synthétisé en excès en cas de stress myocytaire, agit comme un récepteur « leurre » pour la cytokine IL-33, bloquant ainsi la formation du couple IL-33/ST2L. Des analyses histologiques, effectuées chez la souris soumise à une surcharge en pression, montrent des réductions des taux de fibrose et du degré d'hypertrophie myocardiques après administration de ST2s [14]. De nombreux essais cliniques, parus ces 10 dernières années, ont montré qu'une concentration élevée de ST2s est fortement prédictive de mortalité, quelle que soit la cause et la valeur de la fraction d'éjection ventriculaire gauche chez les patients insuffisants cardiaques [15]. Les dernières recommandations américaines de 2013 (ACCF/AHA Heart Failure) mentionnent que la mesure de ST2s est un biomarqueur

fiable pour le pronostic et la stratification du risque de mortalité chez les patients insuffisants cardiaques, indépendamment des facteurs de risque cardiovasculaire, de la classe fonctionnelle NYHA, de la fraction d'éjection et de l'état de la fonction rénale [15]. Lindman et Coll., sur la base d'un registre de 345 patients suivis après un remplacement valvulaire en raison d'un RA serré, ont montré que les taux de 3 marqueurs biologiques, le ST2s, le GDF 15 (Growth Differentiation Factor) et la Galectine 3 étaient élevés en préopératoire et identifiés comme des biomarqueurs prédictifs de mortalité à moyen terme [16]. La prise en compte de l'ensemble de ces marqueurs augmente la prédiction de survenue de décès, améliorant ainsi la stratification du risque de mortalité dans cette population de RA serré. Dans cette étude, les auteurs ont émis l'hypothèse que ces 3 biomarqueurs seraient de bons indices pronostiques dans le RA car reconnus comme des marqueurs de la fibrose myocardique [16]. En effet, Milano et Coll. ont bien montré la valeur pronostique défavorable de la fibrose myocardique chez les patients atteints de RA serré, valeur en termes de statut fonctionnel ou de mortalité à long terme après chirurgie valvulaire [17]. Ces auteurs concluent à la nécessité de disposer de nouvelles stratégies pour détecter précocement la fibrose myocardique. Notre étude s'inscrit dans cette nouvelle voie de recherche clinique.

La détection de la fibrose myocardique du RA par un simple prélèvement sanguin pourrait être utile pour détecter la présence et la sévérité du RA. A notre connaissance, notre étude est la première à évaluer l'intérêt du ST2 sérique dans l'évaluation de la sévérité hémodynamique du RA établie en 4 stades croissants. Nous n'avons pas établi une forte corrélation entre le dosage de ST2s et les paramètres classiques de sévérité du RA mesurés en échographie (SAi ( $p=0.06$ ), Vmax Ao ( $p=0.059$ ), et GM VG-A ( $p=0.071$ )). Cependant, il existe une relation qui tend vers la significativité statistique pour chacun de ces paramètres. Les analyses intergroupes montrent que les patients ayant une sténose hémodynamique (groupes 3 et 4) avec une surface aortique inférieure à  $0.85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  ont un taux moyen de ST2s significativement plus élevé que celui du groupe témoin. Si la présence d'un ST2s élevé est liée à la présence d'un RA hémodynamique, les différentes analyses multivariées montrent cependant qu'un taux élevé de ST2s n'est pas identifié comme facteur prédictif indépendant d'un RA serré. Dans une étude clinique réalisée chez 86 patients (d'âge moyen 74 ans) atteints de RA moyennement serré à serré, Lancellotti et Coll. ont montré qu'un taux de ST2s élevé est corrélé significativement à la sévérité hémodynamique du RA, au degré d'hypertrophie myocardique, à la surface de l'oreillette gauche, au rapport E/Ea et à la fraction d'éjection [13]. Malgré un plus faible effectif que celui de notre étude, les auteurs observent une

corrélation positive et significative avec la surface valvulaire ( $r=0.36$  ;  $p<0,01$ ). Cette corrélation significative observée dans cette étude, peut s'expliquer par le profil de leurs patients inclus, en grande majorité constitués de RA serré avec une surface aortique moyennée égale à  $0.89 \pm 0.25$  cm<sup>2</sup>. Peu de leurs patients avaient un RA moyennement serré. La sévérité hémodynamique du RA conditionne l'altération de la structure myocardique et la fonction ventriculaire gauche. Un remodelage ventriculaire peut survenir précocement, dès l'installation d'une obstruction hémodynamique d'un RA devenu modéré ou moyennement serré. La population de notre étude est très hétérogène en termes d'obstruction hémodynamique avec des sujets normaux et des scléroses valvulaires aortiques, qui par définition n'ont pas de sténose valvulaire hémodynamique. Par ailleurs, les patients au stade le plus « avancé » de la maladie (ayant des symptômes d'insuffisance cardiaque et/ou une dysfonction systolique ventriculaire gauche) ont été exclus de notre étude. Il est possible que la relation ST2s et sévérité du RA ait été sous-estimée. Cela peut aussi expliquer que nous avons des corrélations positives mais non significatives entre les mesures de E/A ( $p=0.07$ ), E/Ea ( $p=0.13$ ), la SOG ( $p=0.13$ ), la PAPs ( $p=0.18$ ) et le dosage de ST2s.

En effet, la présence d'une dysfonction diastolique est classiquement observée chez les patients au stade de RA serré décompensé. Bartunek et Coll. ont montré que la dysfonction diastolique engendrée dans le RA serré est le facteur hémodynamique prédominant pour stimuler la sécrétion de ST2s dans le RA serré [18]. Cependant, dans le groupe de sclérose valvulaire de notre étude, on observe un taux de ST2s plus élevé, sans que la différence soit significative avec le taux du groupe témoin (25.2 vs 22.22 pg/ml ;  $p=0.12$ ). Cette augmentation pourrait être attribuée à une sécrétion en excès de ST2s dès le stade de sclérose valvulaire en l'absence de sténose hémodynamique. Cette hypothèse sera discutée dans la section 3 ci-dessous. Si la relation entre le ST2s et la sévérité de RA est probable, notre étude montre cependant que le ST2s augmenté n'est pas prédictif de RA serré. Seuls, le BNP et la VOP augmentés sont identifiés comme des facteurs indépendants d'un RA serré après ajustement aux nombreux facteurs cliniques mais aussi au ST2s. Malgré une colinéarité observée entre le ST2s et respectivement le BNP et la VOP, les analyses multivariées montrent un plus grand intérêt du BNP ou de la VOP dans l'évaluation de la sévérité du RA.

## 2) Relation entre le ST2s et le BNP dans le RA dégénératif

Le BNP (Brain Natriuretic Peptide) et le NT-proBNP sont des peptides essentiellement synthétisés par les cardiomyocytes ventriculaires et auriculaires. Il semble que le principal stimulus de la synthèse de BNP soit l'étirement de la paroi myocardique dans les situations de stress hémodynamique par surcharge de pression ou de volume. Son utilité pour le diagnostic d'insuffisance cardiaque est bien admise et réside surtout dans sa forte valeur prédictive négative. Il s'agit aussi d'un marqueur pronostique de l'insuffisance cardiaque. Son dosage est fiable, reproductible, rapide et peu coûteux. Il est essentiellement requis dans l'insuffisance cardiaque sinon dans l'infarctus du myocarde ou l'embolie pulmonaire où il est augmenté [15]. Le dosage de BNP est aussi élevé dans le RA. L'explication physiopathologique repose principalement sur l'élévation des pressions pariétales télésystoliques du ventricule gauche. L'augmentation du NT-proBNP est ainsi corrélée à la réduction de surface aortique indexée, même en présence d'un RA modéré. Il est un marqueur précoce de l'hypertrophie myocardique dans le RA. Cependant, son rôle précis dans le remodelage ventriculaire, induit par la maladie, n'est pas bien défini. Notre étude confirme l'ensemble de ces données de la littérature avec une augmentation du BNP corrélée à la réduction de la surface aortique indexée ( $p=0.0001$ ) ou aux stades de sévérité hémodynamique du RA ( $p=0.008$ ).

Par ailleurs, les différentes analyses multivariées montrent qu'un BNP augmenté est aussi un marqueur prédictif d'un RA serré indépendamment des facteurs cliniques, de la VOP ou du ST2s. Le rôle diagnostique du BNP dans le RA repose sur la relation étroite entre le stress hémodynamique et le retentissement sur les paramètres de fonction diastolique. Cette relation est bien démontrée dans notre étude et est aussi observée dans l'étude de Lancellotti et Coll. [13]. De même, il est montré une corrélation positive entre BNP et ST2s dans ces 2 études. Cette corrélation réside sur l'étirement myocytaire correspondant au stimulus commun pour la sécrétion de ces 2 biomarqueurs. Cependant, la synthèse de BNP est spécifique des cardiomyocytes sollicités par le stress hémodynamique alors que le ST2s est synthétisé non seulement par les cardiomyocytes et fibroblastes cardiaques mais aussi par les cellules endothéliales des vaisseaux (artères et veines) [19]. La production de ST2s par l'endothélium vasculaire est constatée en présence de maladies inflammatoires systémiques. La meilleure spécificité du BNP en tant que marqueur myocardique du RA pourrait rendre compte du

caractère indépendant de ce biomarqueur au ST2s pour prédire la sévérité de la maladie valvulaire.

### **3) Relation entre la ST2s et la VOP dans le RA dégénératif**

Le rôle de la rigidité artérielle dans le processus dégénératif du RA est une hypothèse évoquée mais non formellement reconnue alors que le processus actif athéroscléreux lié à l'inflammation locale tissulaire semble être le mécanisme le plus discuté [20 ; 21]. En effet, des travaux, en particulier expérimentaux, ont relevé des différences avec la maladie athéromateuse, à savoir l'absence de cellules musculaires lisses et la densité très importante de plages de calcification, caractéristiques de la description histologique du RA dégénératif. De plus, la prévalence du RA n'est pas comparable à celle de la maladie coronaire [22]. Ainsi, d'autres mécanismes à l'origine du développement du RA sont évoqués : le polymorphisme des apolipoprotéines A1, B ou E à l'origine d'une infiltration lipidique du tissu sigmoïdien aortique, le polymorphisme du récepteur de la vitamine D à l'origine de la calcification des feuillets, un processus infectieux, et un dernier mécanisme lié à l'interaction entre l'aorte et la valve aortique [21]. Les résultats de notre étude plaident pour cette dernière hypothèse physiopathogénique, à savoir l'implication de la rigidité de l'aorte et de ses gros vaisseaux proximaux, dans le développement du RA dégénératif. Dans une autre étude clinique expérimentale, Laskey et Coll. ont examiné le comportement de l'hémodynamique artérielle systémique chez des patients atteints de RA serré au repos et soumis à un effort [23]. De nombreux paramètres hémodynamiques recueillis chez 18 patients valvulaires par cathétérisme cardiaque ont été comparés à ces mêmes mesures enregistrées chez des sujets témoins. Était mesurée, en particulier, la compliance artérielle totale selon 2 méthodes distinctes (compliance artérielle totale paramètre prenant en compte la résistance vasculaire systémique et la compliance artérielle des gros vaisseaux). Au repos comme à l'effort (et à niveau de pression artérielle comparable dans les 2 groupes), les auteurs ont observé une compliance artérielle totale plus basse dans le groupe de RA serré. Selon les auteurs, ces résultats témoignent d'un système artériel plus « rigide », au repos comme à l'effort chez les patients avec RA serré, comparativement à des sujets indemnes de toute pathologie cardiovasculaire. Nos résultats corroborent ces données dans une population de RA du sujet âgés, recouvrant les stades de sévérité de la maladie, avec la mesure de la rigidité artérielle par une mesure totalement non invasive, disponible au lit du patient, pouvant être réalisée en ambulatoire si nécessaire. Une VOP augmentée prédit non seulement la présence d'un RA

mais aussi sa sévérité hémodynamique indépendamment des facteurs cliniques, du BNP ou du ST2s.

Nous avons observé une corrélation positive entre les taux de BNP et VOP, déjà décrite chez les sujets diabétiques, coronariens, ou insuffisants cardiaques, et chez qui la relation entre la rigidité artérielle et la dysfonction diastolique est établie [24]. En revanche, à notre connaissance, notre étude est la première à montrer une corrélation significative entre le BNP et la VOP dans le RA recouvrant les stades de sévérité hémodynamique ( $p=0.009$ ). Dans une étude incluant 56 patients au stade de RA serré en attente d'un remplacement valvulaire, Khider et Coll. n'ont pas observé de relation significative entre BNP et VOP, en soulignant que leur faible effectif pouvait expliquer leur résultat [25]. En revanche, dans une autre étude menée chez 48 patients atteints de RA serré, les auteurs ont constaté un impact de la rigidité de l'aorte ascendante calculée par  $\beta$ , un indice de rigidité aortique ( $\beta = \ln(PAS/PAD)/[(AoS - AoD)/AoD]$ , où  $AoS$  et  $AoD$  sont les mesure respectives des diamètres aortiques en systole et diastole réalisés en TM effectuées à 1 cm au-dessus de la jonction sino-tubulaire) sur la fonction ventriculaire gauche avec une corrélation positive de cet indice écho-clinique avec le BNP, le rapport E/Ea, et le strain global longitudinal [26]. Le mécanisme évoqué repose sur une double charge hémodynamique artérielle et valvulaire imposée par la rigidité des vaisseaux proximaux d'une part, et la sténose valvulaire d'autre part. Cet excès de post-charge artériel et valvulaire à l'origine du stress mécanique sur le myocarde conduit au remodelage ventriculaire et à terme à la fibrose myocardique. Nos résultats s'inscrivent en faveur de ce mécanisme (**Tableau 2**). La rigidité artérielle des gros vaisseaux pourrait initier l'apparition puis l'aggravation du RA, ainsi que la libération croissante du BNP, plus marquée dès l'obstruction hémodynamique installée.

A notre connaissance, notre étude est la première à montrer une corrélation significative entre le ST2s et la VOP. La relation entre le ST2s et une rigidité artérielle accrue dans le RA repose sur un mécanisme probablement complexe et non encore élucidé. La relation étroite de la VOP et le BNP, discutée dans le paragraphe précédent, peut suggérer un mécanisme physiopathogénique similaire. Une post-charge chronique induit par la rigidité artérielle des gros vaisseaux à laquelle s'ajoute l'obstacle valvulaire pourrait favoriser la production de ST2s par les cardiomyocytes et fibroblastes soumis au stress mécanique.

Un autre mécanisme est aussi évoqué pour expliquer la relation entre ST2s et rigidité artérielle dans le RA. S'il est admis que le ST2 a une action cardioprotectrice du myocarde en

réduisant le remodelage ventriculaire et la fibrose, le ST2s a aussi des propriétés anti-inflammatoires. De nombreux travaux expérimentaux réalisés en présence d'une maladie inflammatoire montrent que l'inactivation du couple IL-33/ST2L au site de l'inflammation ou du stress hémodynamique par le ST2s (produit en excès), réduit la production de cytokines pro-inflammatoires par inhibition de l'expression de l'IL-33 via les nombreuses voies biochimiques de signalisation au sein des cellules immunitaires et de l'inflammation. Le remodelage artériel des gros et petits vaisseaux régulé par le couple IL-33/ST2L, dont leurs gènes sont exprimés dans les cellules endothéliales vasculaires, est connu [19]. Dans une étude bâtie sur la cohorte communautaire de Framingham, Andersson et Coll. montrent une relation significative entre le ST2s, marqueur de l'inflammation, et la rigidité artérielle mesurée par la VOP [27]. Dans une étude expérimentale animale, Miller et Coll discutent le rôle du couple IL-33/ST2L dans la régulation de l'athérosclérose pour expliquer ce lien entre ST2 et atteinte vasculaire. Les souris, soumises à un excès de ST2s, ont présenté un développement rapide de plaques d'athérome aortique [28]. A l'instar du remodelage vasculaire favorisé par l'inflammation, le processus de sclérose valvulaire jusqu'à la calcification sévère de la valve aortique pourrait faire aussi appel à un mécanisme inflammatoire local. Dans une récente étude réalisée sur des prélèvements de tissu valvulaire aortique chez des patients opérés de leur RA, les auteurs montrent une expression accrue des gènes codant pour le ST2 et l'IL-33 localisée dans les macrophages du tissu valvulaire [29]. Ces résultats soulignent que le ST2s pourrait participer à la pathophysiologie du RA via l'inhibition de l'IL-33 dans les macrophages. Rigidité artérielle et RA pourraient ainsi partager un même processus inflammatoire dont le ST2s serait un bon marqueur.

#### **4) Limites**

Si l'effectif global de notre étude est relativement important, le nombre de patients pour chacun des stades de RA demeure limité. En outre, les RA modérés et moyennement serrés ont été associés dans un même groupe, alors que nous ne disposons pas de groupe de RA « très » sévère avec dysfonction systolique ventriculaire gauche. Le choix d'écarter ce profil de patients repose sur la mesure de la VOP qui est influencée par la fonction systolique ventriculaire gauche. L'exclusion des patients insuffisants cardiaques et/ou avec FE basse a probablement pesé sur les résultats car ces profils de patients indépendamment de la présence d'un RA influent sur les mesures du BNP et du ST2s. La mesure aussi de la VOP, bien que

réalisée selon les recommandations, est contingente de la mesure de la distance carotido-fémorale ; elle peut s'avérer difficile chez les patients obèses avec le risque d'une surestimation de la VOP. L'IMC moyen de notre population était de 27.9 kg/m<sup>2</sup>, comparable dans les différents groupes de RA. Les recueils de mesures de la pression aortique centrale ou de données histologiques du tissu aortique non disponibles dans notre travail pourraient permettre d'étayer l'interprétation du rôle de la rigidité aortique sur la sévérité du RA. L'âge et l'hypertension artérielle, habituellement associés à la maladie, n'ont pas été identifiés comme prédictifs de la sévérité du RA. Dans notre étude, la très grande majorité de nos patients étaient âgés et hypertendus, et il n'a pas été mis en évidence de différence des traitements antihypertenseurs entre les différents groupes de patients. De plus, le groupe témoin était aussi apparié à l'âge et l'hypertension artérielle. Aussi, nos conclusions doivent-elles être portées sur les patients âgés atteints d'un RA dégénératif. Cependant, la prévalence de cette maladie est classiquement élevée chez les sujets âgés, au-delà de 70 ans.

## **V. CONCLUSION**

Si le ST2s est corrélé avec la présence du RA dégénératif, il n'est pas identifié comme un facteur prédictif indépendant d'un RA serré dans notre étude. En revanche, le BNP augmenté ainsi qu'une VOP augmentée sont identifiés comme les seuls indices prédictifs de la sévérité du RA, indépendants des facteurs cliniques mais aussi du ST2s, alors qu'il existe des corrélations positives du ST2s avec le BNP et la VOP. Nos résultats soulignent le mécanisme multifactoriel et complexe de la genèse du RA. Il convient de vérifier si le ST2s est un marqueur de la sévérité de la maladie par d'autres travaux étendus aux patients symptomatiques avec dysfonction systolique ventriculaire gauche. Au-delà de l'intérêt diagnostique de ce biomarqueur, d'autres travaux pourraient aussi évaluer son rôle sur la progression et le pronostic de la maladie.

## VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Otto C.M., M.D., and Bernard Prendergast, D.M. Aortic-Valve Stenosis - From Patients at Risk to Severe Valve Obstruction. *N Engl J Med* 2014; 371:744-756
2. Gerber I , Stewart R , Legget M , West T, French R, Sutton T et al . Increased Plasma Natriuretic Peptide Levels Reflect Symptom Onset in Aortic Stenosis. *Circulation*. 2003; 14:1884-90
3. Weber M, Arnold R, Rau M, Elsaesser A, Brandt R , Mitrovic V et al. Relation of N-terminal pro B-type natriuretic peptide to progression of aortic valve disease. *Eur Heart J*. 2005; 10:1023-30
4. Lim P, Monin JL, Monchi M, Garot J, Pasquet A, Hittinger L, et al. Predictors of outcome in patients with severe aortic stenosis and normal left ventricular function: role of B-type natriuretic peptide. *Eur Heart J*. 2004; 22: 2048-53
5. Koskinas KC, O'Sullivan CJ, Heg D, Praz F, Stortecky S, Pilgrim T, et al. Effect of B-type natriuretic peptides on long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*. 2015 15; 10:1560-5
6. Rosenhek R , Binder T, Porenta G, Lang I , Christ G , Schemper M, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2000; 9:611-7
7. Sera F, Russo C, Iwata S, Jin Z, Rundek T, Elkind MS et al. Arterial wave reflection and aortic valve calcification in an elderly community-based cohort. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015. 4: 430-6
8. Weir RA, Miller AM, Murphy GE, Clements S, Steedman T, Connell JM, et al. Serum soluble ST2: a potential novel mediator in left ventricular and infarct remodeling after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 3:243-50
9. 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; 23:2961-6
10. 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; 12:15314-28
11. Wojtczak-Soska K1, Pietrucha T, Sakowicz A, Lelonek M. Soluble ST2 protein in chronic heart failure is independent of traditional factors. *Arch Med Sci*. 2013; 1: 21-6
12. 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; 18:1458-65

13. Lancellotti I, Dulgheru R, Magne J, Henri C, Servais L, Bouznad N et al. Elevated Plasma Soluble ST2 Is Associated with Heart Failure Symptoms and Outcome in Aortic Stenosis. *PLoS One* 2015; 9
14. Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, Schreiter ER, McKenzie A, Lee RT. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest.* 2007; 6: 1538–1549
15. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B; Butler J; Casey DE, Drazner MH. ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure-2013. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62:1495-1539
16. Lindman B, Breyley J, Schilling JD, Vatterott A, Zajarias A, Maniar H, et al. *Heart* 2015; 17: 1382–1388
17. Milano AD, Faggian G, Dodonov M, Golia G, Tomezzoli A, Bortolotti U et al. Prognostic value of myocardial fibrosis in patients with severe aortic valve stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012; 4:830-7
18. Bartunek J, Delrue L, Van Durme F, Muller O, Casselman F, De Wiest B, Croes R, Verstreken S, Goethals M, de Raedt H, Sarma J, Joseph L, Vanderheyden M, Weinberg EO. Nonmyocardial production of ST2 protein in human hypertrophy and failure is related to diastolic load. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 25: 2166-74
19. Demyanets S, Kaun C, Pentz R, Krychtiuk KA, Rauscher S, Pfaffenberger S, Zuckermann A, Aliabadi A, Gröger M, Maurer G, Huber K, Wojta J. Components of the interleukin-33/ST2 system are differentially expressed and regulated in human cardiac cells and in cells of the cardiac vasculature. *J Mol Cell Cardiol.* 2013; 60:16-26
20. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, Kitzman DW, Otto CM. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 630-634
21. Ngo DT, Sverdlov AL, Horowitz JD. Prevention of aortic valve stenosis: a realistic therapeutic target? *Pharmacol Ther* 2012; 135: 78-93
22. Otto CM, O'Brien KD. Why is there discordance between calcific aortic stenosis and coronary artery disease? *Heart.* 2001; 85:601-602
23. Laskey WK, Kussmaul WG 3rd, Noordergraaf A. Systemic arterial response to exercise in patients with aortic valve stenosis. *Circulation* 2009; 119:996-1004
24. Marti CN, Gheorghide M, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Quyyumi AA, Butler J. Endothelial dysfunction, arterial stiffness, and heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 16:1455-69
25. Kidher E, Harling L1, Ashrafian H, Naase H, Francis DP, Evans P, Athanasiou T. Aortic stiffness as a marker of cardiac function and myocardial strain in patients undergoing aortic valve replacement. *J Cardiothorac Surg.* 2014; 9:102

26. Roșca M, Magne J, Călin A, Popescu BA, Piérard LA, Lancellotti P. Impact of aortic stiffness on left ventricular function and B-type natriuretic peptide release in severe aortic stenosis. *Eur J Echocardiogr.* 2011; 11:850-6
27. Andersson C, Enserro D, Sullivan L, Wang TJ, Januzzi JL Jr, Benjamin EJ, Vita JA, Hamburg NM, Larson MG, Mitchell GF, Vasan RS. Relations of circulating GDF-15, soluble ST2, and troponin-I concentrations with vascular function in the community: The Framingham Heart Study. *Atherosclerosis.* 2016; 248:245-51
28. Miller AM, Xu D, Asquith DL, Denby L, Li Y, Sattar N, Baker AH, McInnes IB, Liew FY. IL-33 reduces the development of atherosclerosis. *J Exp Med.* 2008; 2:339-46
29. Sawada H, Naito Y, Hirotsu S, Akahori H, Iwasaku T, Okuhara Y, Miki K, Eguchi A, Mitsuno M, Miyamoto Y, Ohyanagi M, Tsujino T, Masuyama T. Expression of interleukin-33 and ST2 in nonrheumatic aortic valve stenosis. *Int J Cardiol.* 2013; 1:529-31



## ABSTRACT

**Title:** Interest of the assay of the soluble ST2 to evaluate the nonrheumatic aortic valve stenosis in elderly people

**Background:** The sST2 (soluble Suppression of Tumorigenicity 2) is now regarded as a prognostic biomarker in post-infarction or during a congestive heart failure, regardless of BNP (brain natriuretic peptide). Very few data have focused on the role of sST2 in aortic stenosis. Our study aims to evaluate whether the sST2 is related to the presence and severity of aortic stenosis (AS).

**Methods:** 178 patients, mean age  $74.5 \pm 6.8$ , years were prospectively enrolled and divided into four groups of increasing severity of AS degenerative with preservation of left ventricular ejection fraction. The cardiovascular risk factors, PWV (pulse wave velocity) measurement, BNP and sST2 assays were collected.

**Results:** The sST2 is positively correlated with the hemodynamic severity of AS degenerative with a tendency to statistical significance ( $r = 0.14$ ;  $p = 0.06$ ). An increased rate of sST2 is not identified as a predictor of severe AS after different models of multivariate analysis. There are positive correlations between a rate of sST2 increased and, respectively, high levels of BNP ( $p = 0.056$ ), and PWV ( $p = 0.01$ ), which are identified as the only predictors of aortic stenosis.

**Conclusion:** The sST2 is correlated with the presence of AS degenerative but is not identified as an independent predictor of severe aortic stenosis in our study when there are positive correlations of sST2 with the BNP and PWV. Our results highlight the multifactorial and complex mechanism of the genesis of AS.

**Key words:** aortic stenosis, soluble ST2

## RESUME

**Introduction :** Le ST2s (*Suppression of Tumorigenicity 2 soluble*) est aujourd'hui considéré comme un biomarqueur pronostique en post-infarctus ou au décours d'une insuffisance cardiaque congestive, indépendamment du BNP (*Brain Natriuretic Peptide*). Très peu de données se sont intéressées au rôle du ST2s dans le rétrécissement aortique (RA). Notre étude vise à évaluer si le ST2s est lié à la présence et à la sévérité du RA.

**Méthode :** 178 patients, d'âge moyen de  $74.5 \pm 6.8$  ans, sont inclus de façon prospective et divisés en 4 groupes de sévérité croissante de RA dégénératif avec préservation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche. L'ensemble des facteurs de risque cardio-vasculaire conventionnels, l'enregistrement de la VOP (vitesse d'onde de pouls), les dosages de BNP et de ST2s ont été colligés.

**Résultats:** Le ST2s est corrélé positivement à la sévérité hémodynamique du RA dégénératif avec une tendance à la significativité statistique ( $r=0.14$  ;  $p=0.06$ ). Un taux augmenté de ST2s n'est pas identifié comme étant un facteur prédictif d'un RA serré après différents modèles d'analyses multivariées. Il existe des corrélations positives entre un taux de ST2s augmenté et, respectivement, des taux élevés de BNP ( $p=0.056$ ) et de VOP ( $p=0.01$ ), qui sont identifiés comme les seuls facteurs prédictifs de RA serré.

**Conclusion :** Le ST2s est corrélé avec la présence du RA dégénératif mais n'est pas identifié comme un facteur prédictif indépendant d'un RA serré dans notre étude alors qu'il existe des corrélations positives du ST2s avec le BNP et la VOP. Nos résultats soulignent le mécanisme multifactoriel et complexe de la genèse du RA.

**Mots clef :** Rétrécissement aortique, ST2 soluble