

2018-2019

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en **CARDIOLOGIE ET MALADIES VASCULAIRES**

Metabolomic Approach in STEMI-Patients Undergoing Left Ventricular Remodeling

Approche métabolomique chez les patients présentant
un remodelage ventriculaire gauche après un infarctus
du myocarde

GARCIA Gabriel

Né le 16 Février 1990 à Fontenay-Le-Comte (85)

Sous la direction de M. le Docteur **BIERE Loïc**

Membres du jury

M. le Professeur FURBER Alain	Président
M. le Docteur BIERE Loïc	Directeur
M. le Professeur PRUNIER Fabrice	Membre
Mme le Professeur MIREBEAU-PRUNIER Delphine	Membre
M. le Docteur CHAO DE LA BARCA Juan-Manuel	Membre
M. le Docteur ROULEAU Frédéric	Membre

Soutenue publiquement le :
23 mai 2019

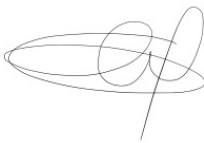


**FACULTÉ
DE SANTÉ**
UNIVERSITÉ D'ANGERS

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné Gabriel GARCIA
déclare être pleinement conscient que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant le 19/04/2019

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of loops and a long horizontal stroke, likely representing the name Gabriel Garcia.

LISTE DES ENSEIGNANTS DE L'UFR SANTÉ D'ANGERS

Directeur de l'UFR : Pr Nicolas Lerolle

Directeur adjoint de l'UFR et directeur du département de pharmacie : Pr Frédéric Lagarce

Directeur du département de médecine :

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
AZZOUZI Abdel Rahmène	Urologie	Médecine
BARON-HAURY Céline	Médecine générale	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BEYDON Laurent	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BOUVARD Béatrice	Rhumatologie	Médecine
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CAILLIEZ Eric	Médecine générale	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CHAPPARD Daniel	Cytologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
COUTURIER Olivier	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DE BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
DINOMAS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FANELLO Serge	Épidémiologie ; économie de la santé et prévention	Médecine
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GARNIER François	Médecine générale	Médecine
GASCOIN Géraldine	Pédiatrie	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GRANRY Jean-Claude	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILET David	Chimie analytique	Pharmacie
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HUNAUULT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine

KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénéréologie	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
MERCIER Philippe	Anatomie	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie mycologie	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROHMER Vincent	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique	Médecine
SAINT-ANDRE Jean-Paul	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique pharmaceutique et biostatistique	Pharmacie
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SUBRA Jean-François	Néphrologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	Pédiatrie	Médecine
VENIER Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANGOULVANT Cécile	Médecine Générale	Médecine
ANNAIX Véronique	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
BAGLIN Isabelle	Pharmaco-chimie	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELLANGER William	Médecine générale	Médecine
BELONCLE François	Réanimation	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie et pharmacocinétique	Pharmacie
BIERE Loïc	Cardiologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVAILLER Alain	Immunologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie	Pharmacie
COLIN Estelle	Génétique	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine générale	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FLEURY Maxime	Immunologie	Pharmacie
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
HAMEL Jean-François	Biostatistiques, informatique médicale	Médecine
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
LACOEUILLE Franck	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
LANDREAU Anne	Botanique et Mycologie	Pharmacie
LEGEAY Samuel	Pharmacologie	Pharmacie
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Valorisation des substances naturelles	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale Nanovectorisation	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
MABILLEAU Guillaume	Histologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique et bromatologie	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et santé au travail	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistique	Pharmacie
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SIMARD Gilles	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
TANGUY-SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TRZEPISUR Wojciech	Pneumologie	Médecine

AUTRES ENSEIGNANTS

AUTRET Erwan
BARBEROUSSE Michel
BRUNOIS-DEBU Isabelle
CHIKH Yamina
FISBACH Martine
O'SULLIVAN Kayleigh

Anglais
Informatique
Anglais
Économie-Gestion
Anglais
Anglais

Médecine
Médecine
Pharmacie
Médecine
Médecine
Médecine

PAST

CAVAILLON Pascal
LAFFILHE Jean-Louis
MOAL Frédéric

Pharmacie Industrielle
Officine
Physiologie

Pharmacie
Pharmacie
Pharmacie

ATER

FOUDI Nabil (M)
HARDONNIERE Kévin
WAKIM Jamal (Mme)

Physiologie et communication cellulaire
Pharmacologie - Toxicologie
Biochimie et biomoléculaire

Pharmacie
Pharmacie
Médecine

AHU

BRIS Céline
LEROUX Gaël
BRIOT Thomas
CHAPPE Marion

Biochimie et biologie moléculaires
Toxico
Pharmacie Galénique
Pharmacotechnie

Pharmacie
Pharmacie
Pharmacie
Pharmacie

CONTRACTUEL

VIAULT Guillaume

Chimie

Pharmacie

Au président du jury,

Monsieur le Professeur Alain Furber,
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier,
Chef du service de Cardiologie, CHU d'Angers

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse,
Pour votre encadrement et la formation que vous m'avez dispensée,
Pour la confiance que vous m'accordez,
Veuillez recevoir l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon respect le plus sincère.

A mon directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Loïc Bière,
Maître de Conférences des Universités à la Faculté de médecine d'Angers,
Département de Cardiologie, CHU d'Angers

Pour avoir accepté de diriger ce travail et t'y être autant impliqué,
Pour tout ce tu m'as apporté durant mon internat,
Pour ton soutien et ta disponibilité, et Dieu sait que je t'ai embêté pendant 5 ans..
Pour ton humour dont je ne me lasse jamais,
Mon internat n'aurait pas eu la même saveur sans toi!
Sois assuré de ma profonde amitié et de mes sincères remerciements.

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Fabrice Prunier,
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier,
Département de Cardiologie, CHU d'Angers

Pour avoir élaboré et mené ce projet,
Vos conseils m'ont été d'une aide précieuse,
J'ai beaucoup appris par la qualité de votre enseignement et votre passion de la recherche,
Soyez assuré de mon profond respect et de mes sincères remerciements.

Monsieur le Docteur Juan Manuel Chao de la Barca,
Maître de Conférences des Universités à la Faculté de médecine d'Angers,
Département de Biochimie, CHU d'Angers

Ce travail n'aurait tout simplement pas été possible sans toi,
Pour ta pédagogie et ta très grande disponibilité,
Tu as pris le temps de me faire découvrir une discipline complexe,
Merci pour ton immense gentillesse,
Sois assuré de mon amitié et de mes sincères remerciements.

Madame le Professeur Delphine Prunier,
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier,
Département de Biochimie, CHU d'Angers

Pour votre contribution à ce travail,
C'est un véritable plaisir d'avoir pu travailler à plusieurs reprises avec vous,
Pour votre bonne humeur et votre grande disponibilité,
Soyez assuré de ma vive reconnaissance et de mes sincères remerciements.

Monsieur le Docteur Frédéric Rouleau,
Praticien Hospitalier,
Département de Cardiologie, CHU d'Angers

Pour avoir accepté d'être membre de mon jury,
Pour m'avoir fait partager ton expérience et ton immense savoir en cardiologie,
Ta pratique quotidienne est un réel exemple et j'espère pouvoir m'en approcher un jour,
Sois assuré de mon profond respect et de mes sincères remerciements.

A ma famille,

Marie et Paul,
Mes deux êtres les plus chers,
Vous remplissez chaque jour mon cœur de bonheur.

Mes parents,
Votre soutien et votre amour indéfectible m'ont permis d'en arriver jusqu'à là,
J'espère que vous êtes fiers de moi,
Merci pour tout.

Mes grands-parents,
Mamy Denise et Papy Jean, qui ont tant fait pour moi et contribué à ma réussite,
Huguette et Antoine, qui m'ont toujours soutenu.

Laurence, Julia, Jérôme et Emilien,
Pour votre très grande gentillesse,
C'est un réel plaisir d'appartenir à votre famille.

A tous mes oncles, tantes, cousins et cousines,
Pour les moments de joie passés à vos côtés et votre soutien.

A Stéphanie et Lalie,
Vous faites partie de la famille.

REMERCIEMENTS

A tous mes amis,

D'enfance, du collège et du lycée,
A tous mes copains de football, de l'ESV en passant par le FCPB,
A William et Grégory, avec qui j'ai passé une bonne partie de mon enfance,
A Giovanni et tous mes amis Fontenaisiens,
Et bien sûr à tous mes potes Poitevins, JP et Thomas les premiers !

A tous mes co-internes,

En particulier à mes amis Céleste, Jean et Yoyo, ce fut véritable plaisir d'avoir partagé ces 4 années avec vous.

A tous les médecins du service de cardiologie d'Angers,

Qui ont tant contribué à ma formation,
Pour leur encadrement et la qualité de leur enseignement,

A Mr Laporte, pour votre bienveillance et votre soutien, vous êtes un exemple pour moi,

A Sophie et Marjorie, mes mamans spirituelles ☺

Sans oublier Tin-Hinan, pour ta bonne humeur et ta pédagogie.

A Achille, pour ta gentillesse et tout ce que tu m'as appris durant mon stage en réanimation.

A Mr Minassian, Saïd, Philippe et à toute l'équipe de cardiologie de l'Hôpital de Fontenay-Le-Comte, où j'ai fait mes premiers pas en tant que FFI.

A l'équipe de cardiologie de l'Hôpital de Laval, et notamment à Victor et Tahar, pour votre accueil et votre gentillesse.

Au Centre de Ressources Biologiques d'Angers, à Mme Joubaud et à Mr Reynier, pour leur participation à ce travail de thèse.

*A mon grand-père,
Qui aurait été si fier et heureux de voir son petit-fils adoré Docteur...*

TABLE DES MATIERES

<i>Liste des abréviations</i>	<i>13</i>
<i>Pré-requis</i>	<i>14</i>
1. Le remodelage du ventricule gauche	14
2. Biomarqueurs et remodelage du ventricule gauche	15
3. La métabolomique	15
4. Objectif	20
<i>Metabolomic Approach in STEMI-Patients Undergoing Left Ventricular</i>	
<i>Remodeling</i>	<i>21</i>
<i>Commentaires</i>	<i>34</i>
<i>Bibliographie du pré-requis et des commentaires.....</i>	<i>38</i>
<i>Annexes.....</i>	<i>43</i>

LISTE DES ABREVIATIONS

IDM	Infarctus du myocarde
IRM	Imagerie par résonnance magnétique
Remodelage VG	Remodelage ventriculaire gauche
VTs	Volume télésystolique
VTd	Volume télédiastolique
FEVG	Fraction d'éjection du ventricule gauche
NT-proBNP	N-terminal pro-brain type natriuretic peptide
CK	Creatine phosphokinase
CRP	C-réactive protéine
PCA	Principal Component Analysis
OPLS-DA	Orthogonal Partial Least Square-Discriminant Analysis
BNP	Brain natriuretic peptide

PRE-REQUIS

1. Le remodelage du ventricule gauche

Le concept de remodelage cardiaque, défini par une augmentation des volumes du ventricule gauche après un infarctus du myocarde (IDM), est apparu en 1978 dans une étude post-mortem (1). Il s'est grandement développé ces dernières décennies grâce à l'évolution des techniques d'imagerie et notamment par l'avènement de l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Source d'insuffisance cardiaque chronique, l'une des principales causes de morbi-mortalité dans le monde, le remodelage ventriculaire gauche (remodelage VG) peut atteindre jusqu'à 30% des patients après un IDM (2,3). Il s'agit donc d'un facteur de mauvais pronostic, dont l'impact économique est majeur, et qu'il est capital de dépister précocement afin de pouvoir intensifier la prise en charge thérapeutique et le suivi. Bien que les progrès réalisés dans le domaine de la recherche permettent maintenant d'appréhender le remodelage VG aux niveaux cellulaire, moléculaire et même protéomique (4), la physiopathologie reste complexe et encore mal élucidée, impliquant de nombreuses voies de signalisation et une multitude d'acteurs (5,6).

A ce jour, il n'existe pas de seuil de dilatation cavitaire permettant d'établir, de façon formelle, le diagnostic de remodelage VG (7). Pour notre travail, nous avons choisi de le définir comme une *augmentation d'au moins 10% du volume télésystolique (VTS)* entre l'IRM réalisée à l'admission et à 1 an, car :

- Après un IDM, le VTS est mieux corrélé à la mortalité que le volume télédiastolique (VTD) et la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) (8).
- L'IRM est la méthode de référence pour la quantification des volumes ventriculaires (9).
- Ce seuil a déjà été utilisé dans plusieurs études (7,10).

2. Biomarqueurs et remodelage du ventricule gauche

Dans la première partie de notre travail, à partir des données de la littérature (11), nous avons sélectionné des biomarqueurs associés à la survenue du remodelage VG et utilisés en pratique courante :

- Le NT-proBNP (N-terminal pro-brain type natriuretic peptide) est un reflet du stress mécanique exercé sur les cardiomyocytes lors du remodelage cardiaque (12,13).
- La troponine et la créatine phosphokinase (CK), dont l'augmentation des taux sériques est secondaire à la nécrose cellulaire induite par l'ischémie (14,15).
- La C-réactive protéine (CRP) et les polynucléaires neutrophiles sont des marqueurs directs de la réponse inflammatoire qui survient les jours suivants un IDM (16,17).
- Moins décrits dans la littérature, d'autres biomarqueurs comme la glycémie (18,19), la créatininémie (20) et le LDL-cholestérol (21) ont été associés au remodelage VG.

3. La métabolomique

La métabolomique peut être définie comme la détection, la quantification et l'identification de petites molécules (<1,5 KDa), appelées métabolites, présents dans un échantillon biologique, lui-même considéré représentatif d'un système biologique (cellulaire, tissulaire ou même d'un organisme entier) (22). Cette approche, la dernière des « -omiques », décrite pour la première fois en 1972 (23) mais dont Fiehn en donne la

définition formelle en 2001 (24), explore de « plus près » le phénotype et reflète ainsi plus fidèlement le fonctionnement d'un système biologique à un instant donné.

A ce jour, plus de 40 000 métabolites ont été identifiés chez l'homme (25). Ils ont principalement un rôle structural et métabolique et certains interviennent dans des voies de signalisation. La concentration des différents métabolites dans un système biologique est le résultat de l'interaction entre l'environnement, le génome, le transcriptome et le protéome (26,27) (Figure 1). L'objectif de la métabolomique est la recherche de biomarqueurs dont l'intérêt peut être diagnostique, pronostique ou thérapeutique et la découverte de nouvelles voies de signalisation.

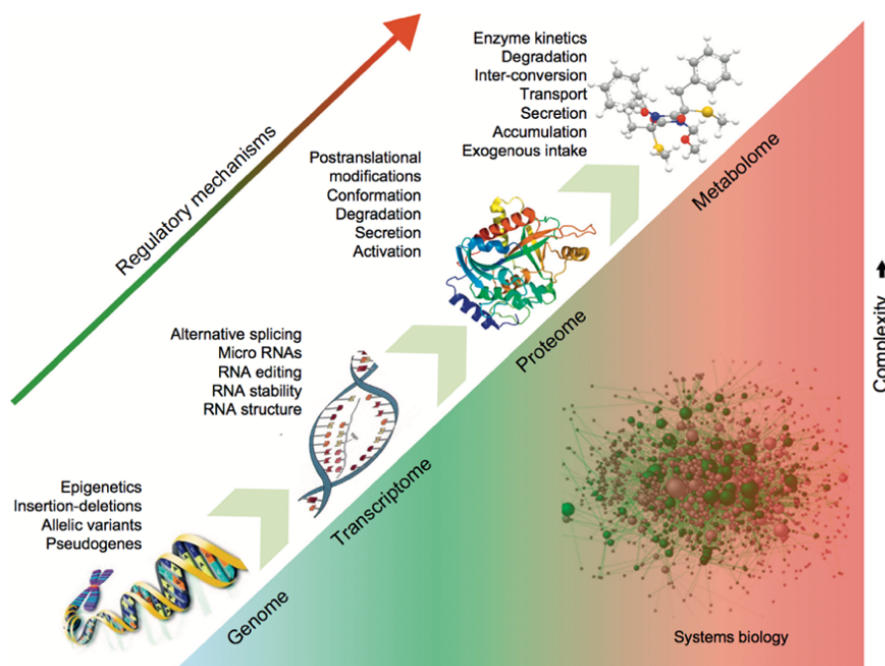


Figure 1, Barallobre-Barreiro et al (27). Du Génome au Métabolome : Les métabolites constituent la voie finale menant au phénotype.

De par la grande diversité biochimique des métabolites et leur gamme de concentration importante, les méthodes d'analyses utilisées en métabolomique sont très complexes. Brièvement, elles comportent 3 étapes successives (Figure 2) :

➤ *Étape n°1 : Collection et préparation des échantillons.*

Après prélèvement de l'échantillon sanguin, un quenching du métabolome est réalisé, c'est-à-dire que les réactions, principalement enzymatiques, qui ont lieu ex-vivo, vont être bloquées grâce à différents moyens, physiques ou chimiques. On obtient ainsi un extrait contenant les métabolites à quantifier mais déprotéinisés et donc sans aucune activité enzymatique.

La première étape consiste à isoler les métabolites afin de pouvoir les quantifier

➤ *Étape n°2 : Analyse des extraits*

Les métabolites obtenus après extraction et concentration vont être soumis à une phase séparative (généralement la chromatographie liquide ou gazeuse) couplée à une méthode de détection et quantification (la plus utilisée étant la spectrométrie de masse). Cela permet de mettre en évidence, au sein de chaque échantillon, plusieurs pics chromatographiques, correspondant donc à des métabolites non encore identifiés à ce stade, et caractérisés par 3 dimensions : le rapport m/z , l'intensité du signal et le temps de rétention. Notons que la séparation chromatographique n'est pas nécessaire pour tous les métabolites qui peuvent être directement introduits dans le spectromètre de masse par une technique appelée « Flow Injection Analysis ». Ensuite, dans l'analyse ciblée comme celle utilisée pour notre étude avec la technologie Biocrates, on dispose de plusieurs métabolites marqués aux isotopes stables (^{13}C) et d'une courbe de calibration. Le marquage permet une identification fiable de chaque métabolite tandis que la courbe de calibration permet leur quantification absolue.

Les métabolites sont séparés et représentés sous forme de pics chromatographiques dont l'analyse ciblée permet l'identification et la quantification

➤ *Étape n°3 : Analyses statistiques.*

L'objet mathématique utilisé pour les analyses statistiques est, dans notre cas, la matrice des concentrations (en micromoles/litre), appelée M, obtenue avec l'ensemble des métabolites correctement quantifiés (colonnes) et les échantillons (patients) où ces métabolites ont été quantifiés (lignes). On y applique alors deux types d'analyses multivariées :

- L'une dite non supervisée (dont la plus couramment utilisée est la Principal Component Analysis (PCA) ou analyse en composantes principales). Elle permet de réduire drastiquement le nombre de dimensions, initialement égales au nombre de colonnes de M, tout en gardant la majorité de l'information (ou covariance) contenue dans M et obtenue à partir du produit matriciel. L'information initiale va ainsi être résumée, idéalement, dans 2 ou 3 dimensions, appelées composantes principales. Cette méthode permet la détection d'individus similaires (regroupés relativement proches dans l'espace défini par ces composantes principales) et d'individus atypiques encore appelés outliers. Les outliers, après une analyse détaillée, pourraient ne pas être pris en compte dans l'analyse supervisée.
- L'autre dite supervisée (dont la plus courante est l'Orthogonal Partial Least Square-Discriminant Analysis ou OPLS-DA), où le nombre de dimensions va aussi être drastiquement réduit à 2 ou 3, comme dans la PCA mais, à la différence de cette dernière, l'information concernant l'appartenance (ou la non-appartenance) à l'un des groupes prédéfinis (remodeleurs ou non remodeleurs, dans notre cas), va être utilisée

dans la construction des nouvelles variables, appelées variables latentes. Cette analyse permet de mettre en évidence les métabolites les plus discriminants entre les groupes.

L'analyse en composantes principales permet le regroupement d'individus présentant des profils métabolomiques similaires et l'identification d'individus atypiques, sans prendre en compte l'appartenance à l'un des groupes. A partir du même procédé, l'analyse supervisée cherche à mettre en évidence une signature métabolomique en fonction des groupes préalablement définis

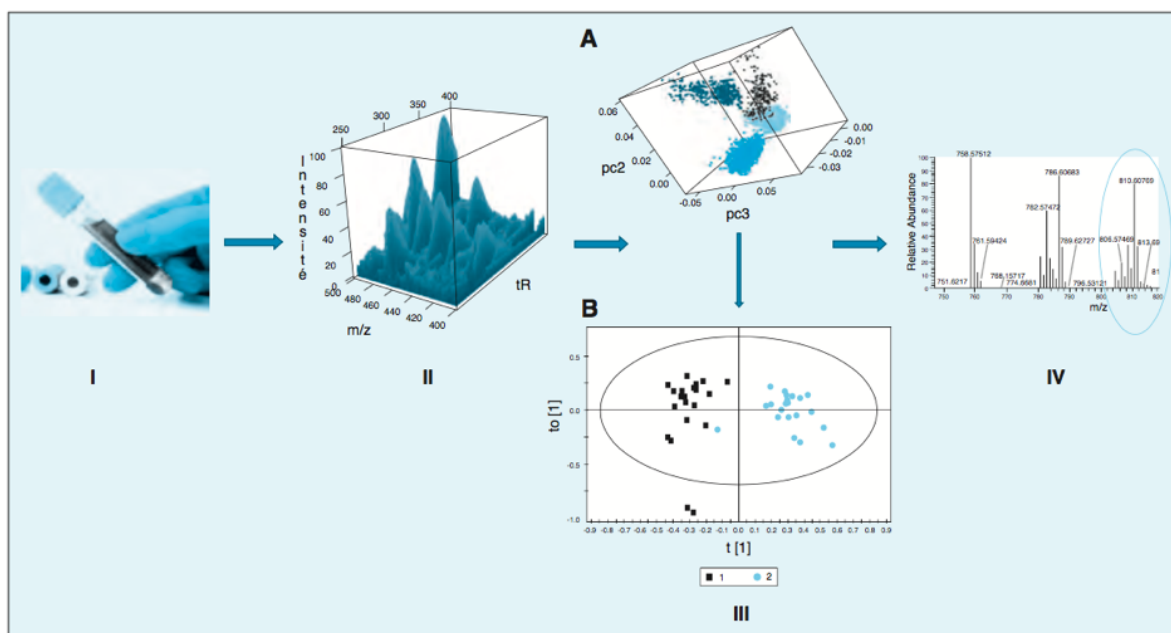


Figure 2, d'après Chao De La Barca et al (25). Les grands principes d'une analyse en métabolomique :

I. Préparation des échantillons.

II. Pics chromatographiques obtenus pour un échantillon donné avec le rapport m/z, le temps de rétention et l'intensité.

III. Données obtenues après analyse non supervisée (A) puis supervisée (B).

IV. Identification des pics permettant la séparation des groupes (cette étape n'est pas nécessaire dans une approche ciblée, cf. « Étape n°2 : Analyse des extraits » dans la Section 3 des PRE-REQUIS)

Le cœur est l'organe qui a les besoins énergétiques et la demande métabolique les plus importants de l'organisme. La métabolomique joue donc un rôle fondamental dans la compréhension des pathologies cardiovasculaires. En effet, depuis l'essor de la discipline, de nombreux métabolites ont pu être mis en évidence dans diverses situations pathologiques telles que les cardiopathies ischémiques ou l'insuffisance cardiaque (28). Récemment, *Cheng et al* ont montré que la valeur diagnostique de certains métabolites rencontrés dans l'insuffisance cardiaque était équivalente au Brain Natriuretic Peptide (BNP) et la valeur pronostique même supérieure (29).

A ce jour, peu d'étude ont évalué l'intérêt d'une approche métabolomique dans le remodelage VG après un IDM.

4. Objectif

L'objectif de notre travail est d'identifier de nouveaux biomarqueurs associés au remodelage ventriculaire gauche en post-infarctus du myocarde en utilisant une approche métabolomique.

METABOLOMIC APPROACH IN STEMI-PATIENTS UNDERGOING LEFT VENTRICULAR REMODELING

Gabriel Garcia ^{1,2,3}, Juan Manuel Chao de la Barca ^{1,2,4}, Delphine Mirebeau-Prunier ^{1,2,4}, Pascal Reynier ^{1,2,4}, Alain Furber ^{1,2,3}, Fabrice Prunier ^{1,2,3} and Loïc Bière ^{1,2,3}

¹ Institut Mitovasc, University of Angers, University Hospital of Angers, 49000 Angers, France

² UMR CNRS 6015-INSERMU1083, 49000 Angers, France

³ Department of Cardiology, University Hospital of Angers, 49000 Angers, France

⁴ Department of Biochemistry, University Hospital of Angers, 49000 Angers, France

Abstract

Left ventricular remodeling (LVR) occurring after ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) is frequent and severe. We present a metabolomic approach as an attempt to reveal unknown biomarkers associated with post-STEMI LVR. Out of 192 consecutive patients with successfully revascularized STEMI, 32 presented LVR and were clinically matched with 32 no-LVR patients. They underwent cardiac magnetic resonance at baseline, three months and 12 months. Blood samples were collected during index hospitalization. Creatine kinase (CK) peak and inflammatory markers were higher for LVR patients compared to no-LVR patients (mean 3466 ± 2211 and 2394 ± 1615 UI/L respectively, $p = 0.005$ for CK peak; mean 35.9 ± 44.3 vs. 21.7 ± 30.4 mg/L respectively, $p = 0.020$ for C-reactive protein). Leukocyte and neutrophil counts were also higher for LVR patients (mean 12028 ± 2593 /mL vs. 10346 ± 3626 /mL respectively, $p = 0.028$ and mean 9035 ± 3036 /mL vs. 7596 ± 3822 /mL respectively, $p < 0.001$). For metabolomic analysis, sphingomyelin C20:2 and symmetrical dimethylarginine were higher for LVR patients, but did not reach significance after the correction for the alpha risk. The metabolomic approach did not discriminate patients with and without LVR. However, common parameters that focus on infarction severity, such as infarct size and inflammatory markers, differed between the groups.



Article

Metabolomic Approach in STEMI-Patients Undergoing Left Ventricular Remodeling

Gabriel Garcia ^{1,2,3} , Juan Manuel Chao de la Barca ^{1,2,4}, Delphine Mirebeau-Prunier ^{1,2,4}, Pascal Reynier ^{1,2,4}, Alain Furber ^{1,2,3}, Fabrice Prunier ^{1,2,3} and Loïc Bière ^{1,2,3,*}

- ¹ Institut Mitovasc, University of Angers, University Hospital of Angers, 49000 Angers, France; garcia.gabriel.85@gmail.com (G.G.); JMChaoDeLaBarca@chu-angers.fr (J.M.C.d.l.B.); DePrunier@chu-angers.fr (D.M.-P.); pareynier@chu-angers.fr (P.R.); AlFurber@chu-angers.fr (A.F.); FaPrunier@chu-angers.fr (F.P.)
- ² UMR CNRS 6015-INSERMU1083, 49000 Angers, France
- ³ Department of Cardiology, University Hospital of Angers, 49000 Angers, France
- ⁴ Department of Biochemistry, University Hospital of Angers, 49000 Angers, France
- * Correspondence: lobiere@chu-angers.fr; Tel.: +33-241-354-858

Received: 27 November 2018; Accepted: 8 January 2019; Published: 12 January 2019



Abstract: Left ventricular remodeling (LVR) occurring after ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) is frequent and severe. We present a metabolomic approach as an attempt to reveal unknown biomarkers associated with post-STEMI LVR. Out of 192 consecutive patients with successfully revascularized STEMI, 32 presented LVR and were clinically matched with 32 no-LVR patients. They underwent cardiac magnetic resonance at baseline, three months and 12 months. Blood samples were collected during index hospitalization. Creatine kinase (CK) peak and inflammatory markers were higher for LVR patients compared to no-LVR patients (mean 3466 ± 2211 and 2394 ± 1615 UI/L respectively, $p = 0.005$ for CK peak; mean 35.9 ± 44.3 vs. 21.7 ± 30.4 mg/L respectively, $p = 0.020$ for C-reactive protein). Leukocyte and neutrophil counts were also higher for LVR patients (mean 12028 ± 2593 /mL vs. 10346 ± 3626 /mL respectively, $p = 0.028$ and mean 9035 ± 3036 /mL vs. 7596 ± 3822 /mL respectively, $p < 0.001$). For metabolomic analysis, sphingomyelin C20:2 and symmetrical dimethylarginine were higher for LVR patients, but did not reach significance after the correction for the alpha risk. The metabolomic approach did not discriminate patients with and without LVR. However, common parameters that focus on infarction severity, such as infarct size and inflammatory markers, differed between the groups.

Keywords: left ventricular remodeling; myocardial infarction; metabolomics; cardiac magnetic resonance

1. Introduction

In recent decades, despite improvements in the management of myocardial infarction, left ventricular remodeling (LVR) has remained a severe and common issue, estimated to occur in up to 30% of cases following ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). LVR can lead to chronic heart failure, which is one of the primary causes of death worldwide [1]. Although some mechanisms are well described and many biomarkers are associated with LVR [2], none of them show consistent results, particularly in terms of prognosis, or in providing potential therapeutic targets.

Metabolomics can be defined as the detection, quantification and identification of low molecular weight molecules of the metabolism [3]. In comparison with other “-omics” approaches, such as genomics, transcriptomics and proteomics, metabolomics closely explores the phenotype and more accurately reflects the functioning of a biological system at a given time [4]. Recently, Cheng et al. showed that the diagnostic value of some metabolites encountered in heart failure, such as histidine or

phenylalanine, was similar to brain natriuretic peptide (BNP), but with superior prognostic value [5]. We propose that a similar approach would be of interest in STEMI patients. Hence, the objective of this study was to identify new biomarkers associated with post-STEMI LVR using a metabolomic approach.

2. Results

2.1. Baseline Characteristics

Overall, patients were 58 ± 9 years old, 81% were male and 53% had anterior infarction. The mean left ventricular ejection fraction (LVEF) was $47.8 \pm 9\%$ and the mean infarct size was $16.1 \pm 11.1\%$ of the total left ventricle (LV). LV volumes were assessed by cardiac magnetic resonance (CMR). LVR occurred in 32 patients (16.7%) from a cohort of 192 STEMI patients. They were matched with 32 no-LVR patients for the purpose of the study. LVR patients presented more history of hypertension than no-LVR patients (56.3% vs. 25.0%, respectively, $p = 0.01$).

Mean change in LV end-systolic volume over time was $-17.2 \pm 1.3\%$ among no LVR patients, and $+22.2 \pm 1.6\%$ among LVR patients. Table 1 summarizes the main characteristics of the study population and Table 2 shows cardiac magnetic resonance (CMR) data.

Table 1. The main characteristics of the study population.

Baseline Characteristics	Total $n = 64$	No-LVR $n = 32$	LVR $n = 32$	p Value
Anthropometry				
Male sex	52 (81%)	26 (81%)	26 (81%)	1.00
Age, years	58 ± 9	59 ± 8	58 ± 9	0.56
Body mass index, kg/m^2	27 ± 4	27 ± 4	28 ± 3	0.17
Cardiovascular Risk Factors				
Hypertension	26 (41%)	8 (25%)	18 (56%)	0.010
Diabetes mellitus	9 (14%)	3 (9%)	6 (19%)	0.29
Hypercholesterolemia	34 (53%)	16 (50%)	18 (56%)	0.62
Current smoker	29 (45%)	12 (38%)	17 (53%)	0.22
STEMI Characteristics				
Anterior infarction	34 (53%)	17 (53%)	17 (53%)	1.00
Thrombectomy	31 (48%)	12 (38%)	19 (59%)	0.082
Complete revascularization	38 (59%)	19 (59%)	19 (59%)	1.00
Time to reperfusion (min)	293 ± 130	280 ± 117	307 ± 140	0.39
In-hospital heart failure	10 (16%)	2 (6%)	8 (25%)	0.041
Thrombolysis	14 (22%)	5 (16%)	9 (28%)	0.36
GPIIb/IIIa inhibitors	15 (23%)	8 (25%)	7 (22%)	0.77
Pharmaceutical Treatment at Discharge				
β -blockers	61 (95%)	31 (97%)	30 (94%)	0.56
ACE inhibitors	62 (97%)	32 (100%)	30 (94%)	0.16
Anti-aldosterone	25 (39%)	11 (34%)	14 (44%)	0.45

Baseline characteristics. ACE, angiotensin converting enzyme; LVR, Left ventricular remodeling; STEMI, ST-elevation myocardial infarction. p Values to compare LVR patients with their controls.

2.2. Creatine Kinase Peak and Inflammatory Biomarkers

Creatine kinase (CK) peak was significantly higher among LVR patients than no-LVR patients (mean 3466 ± 2211 UI/L and 2394 ± 1615 UI/L respectively, $p = 0.005$) (Figure 1A). Similarly, inflammatory biomarkers were significantly higher among LVR patients: C-reactive protein (CRP) (35.9 ± 44.3 mg/L vs. 21.7 ± 30.4 mg/L, $p = 0.020$) (Figure 1B); leukocyte count ($12028 \pm 2593/\text{mL}$ vs. $10346 \pm 3626/\text{mL}$, $p = 0.028$) and neutrophil count ($9035 \pm 3036/\text{mL}$ vs. $7596 \pm 3822/\text{mL}$, $p < 0.001$) (Figure 1C). By allowing for the inflation of the alpha risk using Benjamini correction, the neutrophil count, CK peak and CRP remained significantly associated with LVR.

Table 2. Cardiac magnetic resonance (CMR) data.

CMR Data	Total <i>n</i> = 64	No-LVR <i>n</i> = 32	LVR <i>n</i> = 32	<i>p</i> Value
Baseline CMR				
LVEDV index, mL/m ²	93.0 ± 18.9	94.7 ± 14.8	91.3 ± 22.4	0.48
LVESV index, mL/m ²	48.2 ± 15.0	49.6 ± 12.2	46.8 ± 17.5	0.46
LVEF, %	48.2 ± 9.5	47.7 ± 9.0	48.6 ± 10.1	0.73
LV mass index, g/m ²	59.2 ± 11.7	57.7 ± 8.5	60.7 ± 14.2	0.31
Infarct size, % LV	18.0 ± 12.5	15.8 ± 10.0	20.0 ± 14.4	0.19
3 Months CMR				
LVEDV index, mL/m ²	94.1 ± 21.7	88.8 ± 16.2	99.3 ± 25.2	0.054
LVESV index, mL/m ²	47.6 ± 19.0	42.1 ± 13.5	53.1 ± 22.1	0.019
LVEF, %	50.9 ± 9.8	53.1 ± 8.6	48.6 ± 10.4	0.064
LV mass index, g/m ²	54.4 ± 10.5	53.2 ± 8.5	54.6 ± 12.2	0.60
Infarct size, % LV	16.4 ± 11.2	14.2 ± 9.4	17.3 ± 12	0.25
1 Year CMR				
LVEDV index, mL/m ²	96.4 ± 25.1	86.6 ± 17.9	106.2 ± 27.6	0.001
LVESV index, mL/m ²	49.0 ± 21.8	40.9 ± 14.5	57.2 ± 25.0	0.002
LVEF, %	50.4 ± 9.8	53.5 ± 8.9	47.3 ± 9.9	0.011
LV mass index, g/m ²	52.3 ± 11.5	50.0 ± 8.9	54.6 ± 13.4	0.11
Infarct size, % LV	14.8 ± 8.9	13.0 ± 7.7	15.6 ± 10.2	0.25

LVR, left ventricular remodeling; CMR, cardiac magnetic resonance; LV, left ventricular; LVEDV, left ventricular end-diastolic volume; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVESV, left ventricular end-systolic volume. *p* Values to compare LVR patients with their controls.

However, there was no association between LVR and N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) or creatinine (Table 3).

Table 3. Biomarker analysis at 48 h (mean ± standard deviation) after admission.

Biomarkers	Total <i>n</i> = 64	No-LVR <i>n</i> = 32	LVR <i>n</i> = 32	<i>p</i> Value
NT-proBNP, ng/L	1610 ± 1762	1375 ± 1630	1844 ± 1882	0.23
High-sensitive cardiac troponin I, ng/L	59,669 ± 80,127	43,557 ± 46,803	75,782 ± 101,594	0.26
Creatine kinase, UI/L	708 ± 791	566 ± 596	850 ± 935	0.27
Creatine kinase peak, UI/L	2930 ± 1995	2394 ± 1615	3466 ± 2211	0.005
CRP, mg/L	28.8 ± 38.3	21.7 ± 30.4	35.9 ± 44.3	0.020
Leukocyte count, /mL	11,187 ± 3240	10,346 ± 3626	12,028 ± 2593	0.028
Neutrophil count, /mL	8341 ± 3482	7596 ± 3822	9035 ± 3036	<0.001
Creatinine, µmol/L	73.5 ± 14.8	72.2 ± 15.3	74.8 ± 14.3	0.41

N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide; CRP, C-reactive protein. *p* Values to compare LVR patients with their controls.

2.3. Metabolomic Analysis

After validation of the kit plate based on QC samples, 142 (75.5%) metabolites were kept for the statistical analysis: Free carnitine and 11 acylcarnitines, 21 amino acids, 12 biogenic amines, 12 lysophosphatidylcholines, 70 phosphatidylcholines, 14 sphingomyelins and the sum of hexoses.

In the univariate analysis, sphingomyelin C20:2 and symmetrical dimethylarginine (SDMA) were higher for the LVR group than for the no-LVR group (mean 0.29 ± 0.07 µmol/L vs. 0.25 ± 0.05 µmol/L respectively, $p = 0.013$ for sphingomyelin C20:2 and mean 0.57 ± 0.15 µmol/L vs. 0.52 ± 0.07 µmol/L respectively, $p = 0.037$ for SDMA), but did not reach significance after the correction of the alpha risk. Likewise, without reaching significance after Benjamini correction, lysophosphatidylcholine C17:0, phosphatidylcholine C40:6 and C42:3 were lower for the LVR group than for the no-LVR group (1.13 ± 0.30 µmol/L vs. 1.37 ± 0.46 µmol/L, $p = 0.019$ for lysophosphatidylcholine C17:0, 23.26 ± 6.08 µmol/L vs. 25.96 ± 6.48 µmol/L, $p = 0.045$ for phosphatidylcholine C40:6, and 0.47 ± 0.10 µmol/L vs. 0.52 ± 0.11 µmol/L, $p = 0.037$ for phosphatidylcholine C42:3). Paired principal component analysis (PCA) showed no outliers or grouping of patients according to their metabolic profile (Figure 2). Paired partial least squares discriminant analysis (PLS-DA) failed to discriminate between LVR and their paired controls, as global performance for predictive capabilities on the test sets was no different from the

mean model (mean and median area under the Receiver Operating Characteristic (AUROC) equal to 0.48) (Figure 3). Only 11% of the AUROC were significantly different from 0.5, which is the predictive capability of the mean model. This result is in close agreement with a normal distributed AUROC of the null model where 5% of the AUROC models will, by chance, have significantly better predictive capabilities and another 5% will exhibit significantly worse predictive capabilities, with an overall percentage of significantly different models totaling 10%. Following our cut-off values for AUROC and its associate *p*-values, no variable selection was made. Univariate and multivariate unpaired tests showed similar results.

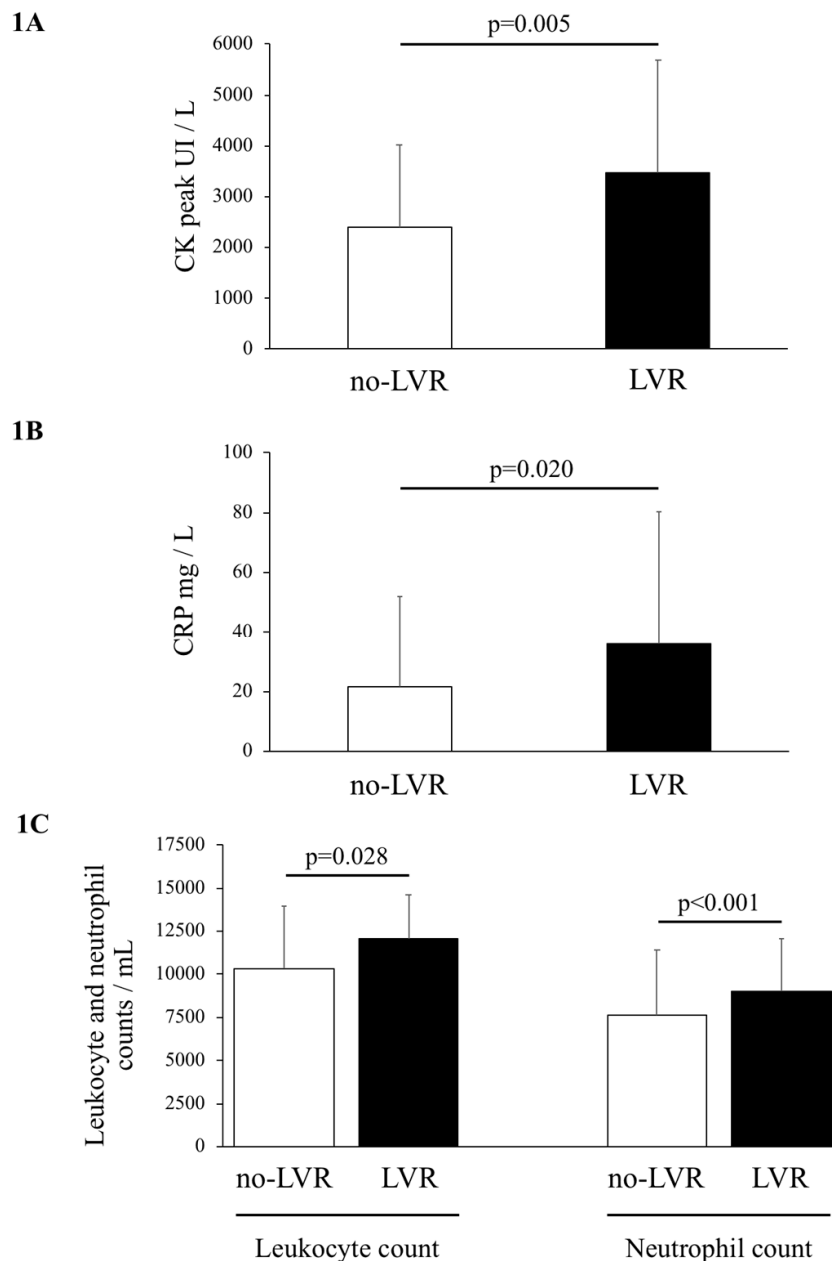


Figure 1. Creatine kinase peak (A), C-reactive protein (B), and leukocyte and neutrophil counts (C) among patients with and without left ventricular remodeling. LVR, left ventricular remodeling; CRP, C-reactive protein; CK, Creatine kinase. *p* Values to compare LVR patients with their controls.

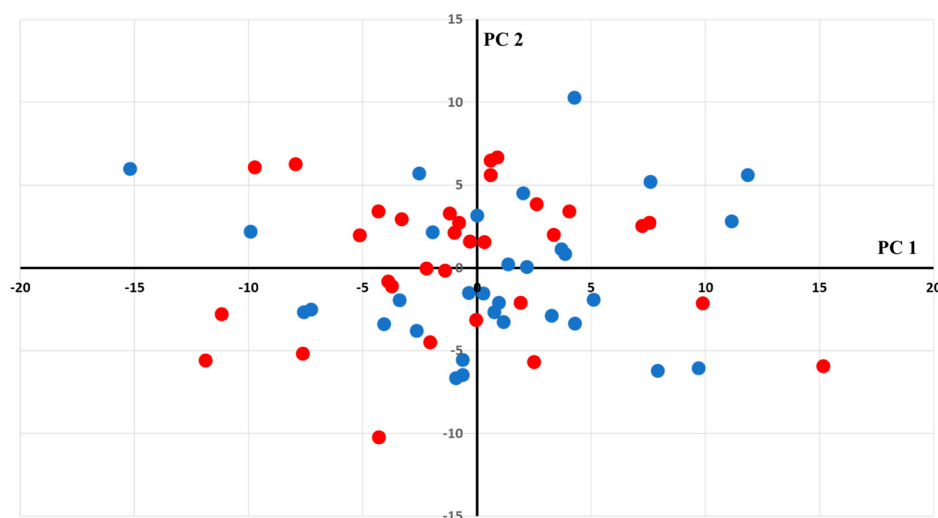


Figure 2. Paired principal component analysis (PCA) scatter plot obtained from the matrix of metabolites for the 32 patients affected by left ventricular remodeling (red circles) and their paired controls (blue circles). There is no clear grouping or outlier (according to Hotelling's T^2 range). PC1,2: Principal Components 1 and 2.

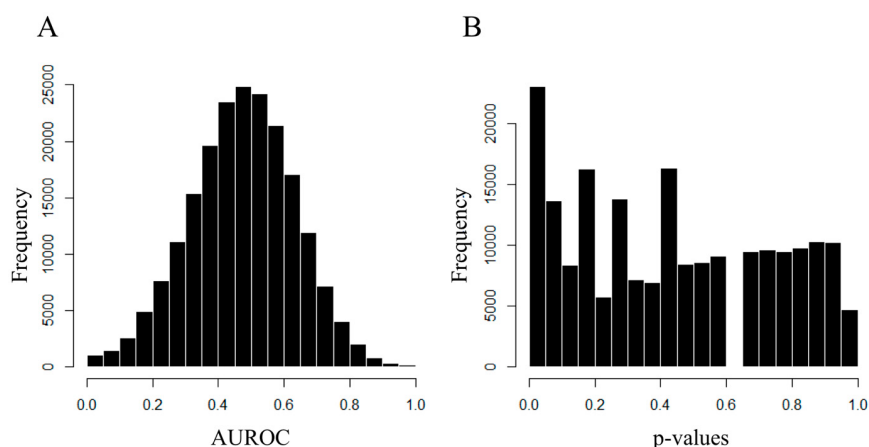


Figure 3. Metabolomics, area under the Receiver Operating Characteristic (AUROC) (A) and p -value (B) distribution for the 208,104 models tested. Each AUC and p -value evaluates the performance of a partial least square discriminant analysis (PLS-DA) model built with data from the training set. Distribution of the AUROC seems normal with mean and median equal to 0.48. p -value distribution seems abnormal and only 23,105 (11%) of these AUROCs has a p -value ≤ 0.05 .

3. Discussion

STEMI patients with successful revascularization and optimal medical treatment showed higher creatine kinase peak and inflammatory biomarkers on admission. Nevertheless, metabolomics did not reveal a significant link between circulating metabolites and LVR.

Numerous biomarkers were of interest for predicting LVR [2]. These primarily include the reflection of cellular necrosis (creatine kinase, troponin) [6,7], wall stress (NT-proBNP) [8,9] and inflammation (CRP, leukocytes) [10,11]. These are therefore markers of myocardial infarction severity. In the present study, despite matching for infarct size and left ventricular ejection fraction, creatine kinase and biomarkers of inflammation were effectively higher in LVR patients (Table 3, Figure 1). To a lesser degree, biomarkers, such as glycemia [12], creatinine [13] or low density lipoprotein (LDL)

cholesterol [14], have been linked with LVR, suggesting that the latter is a dynamic and multifactorial process, not caused exclusively by the severity of initial necrosis.

Using a proteomic approach, Fertin et al. revealed new avenues for exploring the physiopathology of LVR, thus demonstrating the involvement of the N-terminal human albumin fragment [15]. Here, we provide one of the first metabolomic approaches to studying LVR in STEMI patients. Recently, Cheng et al. have shown that several metabolites, including histidine, phenylalanine, spermidine and phosphatidylcholine C34:4, exhibited similar or even better diagnostic values for heart failure than BNP [5]. However, it is important to emphasize that a metabolomic signature was observed only for the most severely affected patients, which may present a limitation for the significance of these results and the interest in metabolomics for stable chronic disease.

There are potentially many metabolic pathways involved in the LVR phenomenon. Firstly, energy production necessary for the proper functioning of the heart is substantial. Multiple pathways involve numerous metabolites, some of which prove interesting for cardiovascular diseases, such as atherosclerosis [16] and myocardial infarction [17]. Heart failure is mostly studied through metabolomics, demonstrating a metabolic remodeling with a shift to glycolysis, which leads to important metabolomic disturbances, as reflected by the increase in circulating levels of lactate, pyruvate, non-esterified fatty acids and amino acids, such as valine or leucine [18]. Furthermore, in experimental studies of myocardial infarction, it was noted early on that metabolomic signals are characterized by major disturbances in tricarboxylic acid cycle and the accumulation of some amino acids, and metabolites are involved in the metabolism of pyrimidine and pentose phosphate pathways [17]. In our study, we were unable to identify specific metabolic pathways to distinguish between LVR and no-LVR patients soon after myocardial infarction.

Secondly, myocardial fibrosis is another major issue that occurs during LVR [19]. In experimental studies on a murine model, fibrosis was correlated with metabolites, such as trimethylamine N-oxide (TMAO) and choline [20]. However, these pathways presented delayed activation, seemingly after the fifth day, which might explain the lack of signal observed in our cohort.

Finally, endothelial metabolism could be affected. In fact, Lorin et al. showed that SDMA—an enzyme involved in oxidative stress by inhibiting the activity of the endothelial nitric oxide synthase—was a marker of left ventricular dysfunction and in-hospital mortality after a myocardial infarction [21]. In a cohort of 487 patients presenting with myocardial infarction, an increased SDMA level at baseline was associated with worse clinical outcomes through altered LVEF during hospital stays. Furthermore, SDMA was also associated with the prognosis of other cardiovascular diseases, such as atherosclerosis [22] and acute heart failure [23]. In our study, there was a significant difference for SDMA in univariate analysis ($0.57 \pm 0.15 \mu\text{mol/L}$ vs. $0.52 \pm 0.07 \mu\text{mol/L}$, respectively for LVR patients and no-LVR patients, $p = 0.037$), which was not confirmed after the risk alpha correction. There is some interest in continuing to assess the role of SDMA in larger cohorts.

Our study has several limitations: (1) The small sample size presents a limitation that we tried to constrain partially through the one-to-one matching; (2) Among the 40,000 metabolites currently known, our targeted analysis focused on only 188; and the analysis was performed at a single timepoint (48 h after STEMI onset); (3) The selected threshold for defining LVR, as an increase of 10% of the end-systolic volume, may seem low but is below interobserver variability in MRI [24] and our confirmative results for standard biomarkers verify our method; (4) For the matching, we did not take into consideration comorbidities, such as hypertension, diabetes or obesity, which may have their own metabolomic impact.

4. Material and Methods

4.1. Study Population

From January 2006 to December 2015, 192 patients presenting with their first STEMI, successfully managed within the first 12 h of the onset of chest pain by primary angioplasty with stent implantation,

were included in a prospective cohort (French governmental hospital based clinical research program; PHRC, No.006/0070). The non-inclusion criteria were: Age < 18 years; history of myocardial infarction or coronary bypass grafting; cardiogenic shock on admission; severe comorbidities limiting life expectancy, and contraindications to CMR (pacemaker, metallic devices, claustrophobia or chronic renal insufficiency). CMR was performed at admission (day 6 [interquartile range (IQR) 4; 9]), at the 3-month (day 98 [IQR 94; 106]) and the 12-month follow-up (day 372 [IQR 368; 383]). This study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and was approved by the hospital's ethics committee (University Hospital of Angers, France). All patients gave written informed consent.

Clinical data including medical history, baseline characteristics and clinical presentation on admission were prospectively collected during the index hospitalization and at the 3 and 12-month follow-ups.

32 patients who presented LVR were matched with 32 no-LVR patients with regard to age, sex, left ventricular ejection fraction, infarct size, culprit artery and time to reperfusion.

4.2. CMR Data

4.2.1. CMR Protocol

CMR was performed using a 3 Tesla image scan (Skyra 3T, Siemens Medical Solutions, Forchheim, Germany). Images were transferred to a workstation for analysis and calculation (QMass 7.1, Medis, Leiden, The Netherlands). Steady-state free precession sequences were used to produce cine-CMR images for multiple short-axis and long-axis two, three and four-chamber views. To cover the entirety of the left ventricle, contiguous 8mm-thick slices were required. First-pass perfusion images were obtained during the injection of gadolinium contrast agents at a dose of 0.2 mmol/kg (gadoterate meglumine, Dotarem[®], Laboratoires Guerbet, Roissy-Charles de Gaulle, France) and after a recuperation-inversion sequence. Late gadolinium enhancement images were acquired for short-axis and long-axis four-chamber views, 12 min after the injection. In an isolated sequence, optimal inversion time for annulling the normal myocardial signal was determined. The parameters applied for the sequences were: Repetition time = 4.9 ms, excitation time = 1.9 ms, flip angle = 15°, slice thickness = 8 mm, and spatial resolution = 1.35 × 1.35 × 8 mm³.

4.2.2. Image Analysis

Left ventricular end-systolic volume (LVESV), left ventricular end-diastolic volume (LVEDV), left ventricular ejection fraction and infarct size were calculated using cine-CMR images. Endocardial and epicardial borders were outlined manually on end-diastolic and end-systolic frames, excluding papillary muscles and the trabeculae.

Infarct size was quantified on late gadolinium enhancement imaging using the “full-width at half maximum” method.

LVR was defined as an increase of at least 10% of LVESV during the follow-up [25].

4.3. Biomarkers

Blood samples were obtained during the index hospitalization (48 h [IQR 24; 72]) and were stored at −80 °C.

4.3.1. Metabolomics

Targeted quantitative metabolomic analyses were carried out using the Biocrates[®] Absolute IDQ p180 kit (Biocrates Life sciences AG, Innsbruck, Austria). This kit, combined with a QTRAP 5500 mass spectrometer (SCIEX, Villebon-sur-Yvette, France), enabled quantification of up to 188 different metabolites of 6 different biochemical families. Their essential functions are structural and metabolic,

and some of them are involved in signaling pathways. The full list of individual metabolites is available at <http://www.biocrates.com/products/research-products/absoluteidq-p180-kit>.

All reagents used in this analysis were of liquid chromatography mass spectrometry (LC-MS) grade and purchased from VWR (Fontenay-sous-Bois, France) and Merck (Molsheim, France). Sample preparation was performed following the Kit User Manual. Briefly, 10 microlitres of serum was extracted in a methanol solution using ammonium acetate after drying under nitrogen flow and derivatizing with phenyl isothiocyanate for the quantitation of amino acids and biogenic amines. The extracts were finally diluted with MS running solvent before flow injection analysis (FIA) and LC-MS/MS analysis. One blank sample (with no internal standard or sample added), three water-based zero samples (internal standards added and phosphate buffered saline as a “zero” sample), and three quality control samples were also added to the plate of the kit. A seven-point serial dilution of calibrators was added to the plate of the kit to generate calibration curves for the quantification of amino acids and biogenic amines.

Before statistical analysis, the raw data were examined in order to eliminate metabolites not measured accurately enough, i.e., metabolites with a concentration below the lower limit of quantitation (LLOQ) or above the upper limit of quantitation (ULOQ). When more than 20% of the concentration values were not measured accurately enough, the metabolite was not considered for further statistical analysis.

4.3.2. Other Biomarkers

Routine biomarkers, analysed using routine automats (ARCHITECT c16000, Abbott, Chicago, USA) were: NT-proBNP (Immunochemiluminescence Roche Cobas, Meylan, France); CRP (Abbott, Chicago, USA); High-sensitive cardiac troponin I (Abbott); creatine kinase (Abbott) and creatinine (Abbott).

4.4. Statistical Analysis

4.4.1. Biomarker Analysis

The quality of our paired dataset granted us to perform paired analysis. Unpaired analyses were run afterwards to corroborate the results. All statistical tests were generated by R Software, Version 3.1.1 (R Core Team, Vienna, Austria). The data are expressed as mean $\pm$ standard deviation or median with IQR for continuous variables and as frequency, with a percentage for categorical variables. We used the Shapiro-Wilk test to determine the parametric nature of the variables. The Mann-Whitney test was used for non-parametric variables and the Student's test for parametric variables. For matching patients, comparisons of non-parametric quantitative variables were performed using the Wilcoxon signed-rank test and parametric variables with the Student's *t*-test for matched data. Then, Benjamini correction was applied. A *p*-value ≤ 0.05 was considered statistically significant.

4.4.2. Metabolomic Analysis

An unsupervised analysis was conducted using paired PCA to detect similar groups of patients and samples displaying an atypical metabolite profile (outliers). Paired PLS-DA was performed to discriminate between LVR and no-LVR patients based on their metabolic profile. PLS-based models are prone to overfitting, sometimes leading to overly optimistic models with poor predictive capabilities. To test the predictive capabilities of PLS-based models, data are often divided into training ($\sim 2/3$ of samples) and test ($\sim 1/3$ of samples) sets. Models are then constructed using the training set and their predictive capabilities are tested using the test set. A number of parameters are used to measure the performance of the models in the test set; however, the area under the Receiver Operating Characteristic is one of the most common parameters used because it is parsimonious, easy to interpret and enables performance comparison with other classification methods unrelated to PLS. Training set-based models with AUROC ≥ 0.8 on the test set are considered to be good predictive models whilst AUROC ≥ 0.9 is indicative of very good predictive models with a low degree of overfitting.

Training and test set partition is usually done only once and randomly, based on the hypothesis that the probability of obtaining training and test sets representative of the entire population is much higher than that of obtaining training or test sets with extreme configurations that are totally different from the initial population. However, when dealing with small sample sizes, the probability of obtaining less representative training or test sets is far from negligible and could lead to misleading conclusions based on the training/test set partition strategy. Considering this issue and by allocating 22 samples ($\sim 2/3$) to the training sets and 10 samples ($\sim 1/3$) to the test sets in each group (LVR and no LVR), a total of 64,512,240 models are possible ($C_{22}^{32} = 64,512,240$). To make calculations computationally feasible, a matrix with all these possible combinations was constructed and its columns, each representing a different combination, were sampled every 310 columns leading to $64,512,240/310 = 208,104$ models. All of these models were run after unit variance scaling. For each model, the AUROC and its associated p -value for the test set were calculated. This p -value measures the probability, for a given AUROC, that the corresponding model was the mean model, randomly predicting patient status (remodeled or not) with no added information based on the metabolic profile. Since AUROCs and p -values cannot be considered as being normally distributed, median values instead of means were used to decide whether PLS models separate these two groups satisfactorily. A cut-off of 0.8 and 0.05 was selected for the median AUROC and median p -value, respectively. Global performance of pPLS on our data was considered as satisfactory only if median AUROC ≥ 0.8 and median p -value ≤ 0.05 . In this case, variable selection was conducted based on the variable importance for the projection (VIP) and loading parameters. VIP values summarize the importance of each variable for the PLS-DA model, whereas the loading values are indicators of the relationship between the y vector containing the class information (i.e., glaucomatous or control) and variables in the X matrix (i.e., metabolites). Variables with a VIP value greater than unity are important for group discrimination. Multivariate analysis was performed using the R package mixOmics (<http://www.Rproject.org>).

5. Conclusions

The usual parameters that focused on infarction severity, such as infarct size and inflammatory biomarkers, differed between patients with and without LVR. The metabolomic approach performed soon after the onset of STEMI failed to discriminate between these patients.

Author Contributions: Conceptualization, F.P. and L.B.; Data curation, D.M.-P., P.R. and F.P.; Formal analysis, G.G.; Funding acquisition, F.P. and L.B.; Investigation, G.G. and L.B.; Methodology, F.P. and L.B.; Resources, D.M.-P. and P.R.; Software, G.G. and J.M.C.d.l.B.; Supervision, F.P. and L.B.; Validation, D.M.-P., P.R., A.F., F.P. and L.B.; Writing—original draft, G.G., J.M.C.d.l.B. and L.B.; Writing—review and editing, G.G., D.M.-P., P.R., A.F., F.P. and L.B.

Funding: This work was supported by an academic grant from the University Hospital of Angers.

Acknowledgments: The authors would like to thank Françoise Joubaud for helping in biocollection analysis and the employees of “Centre de Ressources biologiques” in charge of the biocollection in our center.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Galli, A.; Lombardi, F. Postinfarct Left Ventricular Remodelling: A Prevailing Cause of Heart Failure. *Cardiol. Res. Pract.* **2016**, *2016*, 2579832. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Fertin, M.; Dubois, E.; Belliard, A.; Amouyel, P.; Pinet, F.; Bauters, C. Usefulness of circulating biomarkers for the prediction of left ventricular remodeling after myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* **2012**, *110*, 277–283. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Dunn, W.B.; Bailey, N.J.C.; Johnson, H.E. Measuring the metabolome: Current analytical technologies. *Analyst* **2005**, *130*, 606–625. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Barallobre-Barreiro, J.; Chung, Y.-L.; Mayr, M. Proteomics and metabolomics for mechanistic insights and biomarker discovery in cardiovascular disease. *Rev. Esp. Cardiol. Engl. Ed.* **2013**, *66*, 657–661. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

5. Cheng, M.-L.; Wang, C.-H.; Shiao, M.-S.; Liu, M.-H.; Huang, Y.-Y.; Huang, C.-Y.; Mao, C.T.; Lin, J.F.; Ho, H.Y.; Yang, N.I. Metabolic disturbances identified in plasma are associated with outcomes in patients with heart failure: Diagnostic and prognostic value of metabolomics. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2015**, *65*, 1509–1520. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Reinstadler, S.J.; Feistritzer, H.-J.; Reindl, M.; Klug, G.; Mayr, A.; Mair, J.; Jaschke, W.; Metzler, B. Combined biomarker testing for the prediction of left ventricular remodelling in ST-elevation myocardial infarction. *Open Heart* **2016**, *3*, e000485. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Farah, E.; Cogni, A.L.; Minicucci, M.F.; Azevedo, P.S.; Okoshi, K.; Matsubara, B.B.; Zanati, S.G.; Haggeman, R.; Paiva, S.A.; Zornoff, L.A. Prevalence and predictors of ventricular remodeling after anterior myocardial infarction in the era of modern medical therapy. *Med. Sci. Monit. Int. Med. J. Exp. Clin. Res.* **2012**, *18*, CR276–CR281. [[CrossRef](#)]
8. Choi, H.; Yoo, B.-S.; Doh, J.-H.; Yooh, H.-J.; Ahn, M.-S.; Kim, J.-Y.; Lee, S.H.; Yoon, J. The optimal time of B-type natriuretic peptide sampling associated with post-myocardial infarction remodelling after primary percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc. J. Afr.* **2013**, *24*, 165–170. [[CrossRef](#)]
9. Siva Sankara, C.; Rajasekhar, D.; Vanajakshamma, V.; Praveen Kumar, B.S.; Vamsidhar, A. Prognostic significance of NT-proBNP, 3D LA volume and LV dyssynchrony in patients with acute STEMI undergoing primary percutaneous intervention. *Indian Heart J.* **2015**, *67*, 318–327. [[CrossRef](#)]
10. Swiatkiewicz, I.; Kozinski, M.; Magielski, P.; Fabiszak, T.; Sukiennik, A.; Navarese, E.P.; Odrowaz-Sypniewska, G.; Kubica, J. Value of C-reactive protein in predicting left ventricular remodelling in patients with a first ST-segment elevation myocardial infarction. *Mediat. Inflamm.* **2012**, *2012*, 250867. [[CrossRef](#)]
11. Bauters, A.; Ennezat, P.V.; Tricot, O.; Lallemand, R.; Aumégeat, V.; Segrestin, B.; Quandalle, P.; Lamblin, N.; Bauters, C.; REVE Investigators. Relation of admission white blood cell count to left ventricular remodeling after anterior wall acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* **2007**, *100*, 182–184. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Djordjevic-Radojkovic, D.; Koracevic, G.; Stanojevic, D.; Damjanovic, M.; Apostolovic, S.; Pavlovic, M. Stress hyperglycemia in acute ST-segment elevation myocardial infarction is a marker of left ventricular remodeling. *Acute Card. Care* **2013**, *15*, 38–43. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. PubMed Entry. Available online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26337652> (accessed on 5 June 2018).
14. Buono, F.; Spinelli, L.; Giallauria, F.; Assante di Panzillo, E.; Di Marino, S.; Ferrara, F.; Vigorito, C.; Trimarco, B.; Morisco, C. Usefulness of satisfactory control of low-density lipoprotein cholesterol to predict left ventricular remodeling after a first ST-elevation myocardial infarction successfully reperfused. *Am. J. Cardiol.* **2011**, *107*, 1772–1778. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Fertin, M.; Beseme, O.; Duban, S.; Amouyel, P.; Bauters, C.; Pinet, F. Deep plasma proteomic analysis of patients with left ventricular remodeling after a first myocardial infarction. *Proteom. Clin. Appl.* **2010**, *4*, 654–673. [[CrossRef](#)]
16. Zhu, W.; Gregory, J.C.; Org, E.; Buffa, J.A.; Gupta, N.; Wang, Z.; Li, L.; Fu, X.; Wu, Y.; Mehrabian, M.; et al. Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk. *Cell* **2016**, *165*, 111–124. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Lewis, G.D.; Wei, R.; Liu, E.; Yang, E.; Shi, X.; Martinovic, M.; Farrell, L.; Asnani, A.; Cyrille, M.; Ramanathan, A.; et al. Metabolite profiling of blood from individuals undergoing planned myocardial infarction reveals early markers of myocardial injury. *J. Clin. Investig.* **2008**, *118*, 3503–3512. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Chen, L.; Song, J.; Hu, S. Metabolic remodeling of substrate utilization during heart failure progression. *Heart Fail. Rev.* **2018**, *24*, 143–154. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Anzai, T. Post-infarction inflammation and left ventricular remodeling: A double-edged sword. *Circ. J.* **2013**, *77*, 580–587. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Organ, C.L.; Otsuka, H.; Bhushan, S.; Wang, Z.; Bradley, J.; Trivedi, R.; Polhemus, D.J.; Tang, W.W.; Wu, Y.; Hazen, S.L.; et al. Choline Diet and Its Gut Microbe-Derived Metabolite, Trimethylamine N-Oxide, Exacerbate Pressure Overload-Induced Heart Failure. *Circ. Heart Fail.* **2016**, *9*, e002314. [[CrossRef](#)]
21. Lorin, J.; Guillard, J.-C.; Stamboul, K.; Guenancia, C.; Cottin, Y.; Rochette, L.; Vergely, C.; Zeller, M. Increased Symmetric Dimethylarginine Level Is Associated with Worse Hospital Outcomes through Altered Left Ventricular Ejection Fraction in Patients with Acute Myocardial Infarction. *PLoS ONE* **2017**, *12*, e0169979. [[CrossRef](#)]

22. Kiechl, S.; Lee, T.; Santer, P.; Thompson, G.; Tsimikas, S.; Egger, G.; Holt, D.W.; Willeit, J.; Xu, Q.; Mayr, M. Asymmetric and symmetric dimethylarginines are of similar predictive value for cardiovascular risk in the general population. *Atherosclerosis* **2009**, *205*, 261–265. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Potočnjak, I.; Radulović, B.; Degoricija, V.; Trbušić, M.; Pregartner, G.; Berghold, A.; Meinitzer, A.; Frank, S. Serum concentrations of asymmetric and symmetric dimethylarginine are associated with mortality in acute heart failure patients. *Int. J. Cardiol.* **2018**, *261*, 109–113. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Bière, L.; Donal, E.; Terrien, G.; Kervio, G.; Willoteaux, S.; Furber, A.; Prunier, F. Longitudinal strain is a marker of microvascular obstruction and infarct size in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *PLoS ONE* **2014**, *9*, e86959. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Bière, L.; Donal, E.; Jacquier, A.; Croisille, P.; Genée, O.; Christiaens, L.; Prunier, F.; Gueret, P.; Boyer, L.; Furber, A. A new look at left ventricular remodeling definition by cardiac imaging. *Int. J. Cardiol.* **2016**, *209*, 17–19. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



© 2019 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

COMMENTAIRES

Les principaux résultats de notre étude, dont le but était de rechercher de nouveaux biomarqueurs du remodelage VG en utilisant une approche métabolomique sont :

- 1) Les marqueurs de sévérité d'un IDM, représentés par une réponse inflammatoire accrue et une nécrose cellulaire importante, sont des facteurs prédictifs du remodelage VG à 1 an.
- 2) En revanche, notre analyse métabolomique n'a pas permis d'identifier de métabolites associés au remodelage VG.

La phase inflammatoire, maximale au troisième jour suivant l'infarctus, est secondaire à un afflux de cellules au niveau de la zone nécrosée, permettant ainsi d'éliminer les débris cellulaires et d'initier le processus cicatriciel par la production de collagène. Bien que les données de la littérature ne soient pas claires, il semblerait qu'une réponse inflammatoire excessive participe au remodelage VG (30). Les mécanismes en causes impliqueraient une toxicité directe de la CRP sur le myocarde, une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone, la production d'une fibrose excessive et de radicaux libres oxygénés (5).

Les biomarqueurs de la nécrose cellulaire sont des reflets directs de la gravité de l'IDM. Dans notre travail, malgré l'appariement sur la taille de l'infarctus et le délai de reperfusion, le pic de CK durant l'hospitalisation reste significativement associé au remodelage VG à 1 an.

Bien qu'il existe une tendance, nous n'avons pas observé de différence significative avec le NT-pro-BNP (1844 ± 1882 ng/L vs 1375 ± 1630 ng/L, $p=0.23$, respectivement chez les

remodeleurs et les non remodeleurs). Il aurait peut-être été plus intéressant de choisir le BNP, plus étudié dans la littérature et dont le taux plasmatique est moins influencé par l'âge et la fonction rénale (31,32). Néanmoins, il est fort probable qu'un effectif plus conséquent nous aurait permis d'atteindre le seuil de significativité.

De manière surprenante, quelques études ont montré une association entre la créatininémie, la glycémie, le niveau de contrôle du LDL-cholestérol et le remodelage VG. Nous n'avons pas retrouvé ces résultats. Cependant, sur le plan physiopathologique, il est difficile de concevoir comment ces désordres peuvent être responsables de modifications architecturales aussi importantes que celles qui accompagnent le remodelage VG.

Concernant l'analyse métabolomique, les résultats négatifs s'expliquent principalement par 4 écueils :

- 1) Comme nous l'avons précédemment souligné, **le faible effectif de notre cohorte réduisait la puissance statistique.** Ce manque de puissance était d'autant plus marqué pour notre analyse métabolomique dont le but était de mettre en évidence un signal métabolique faible « noyé » dans une multitude de réactions biologiques non spécifiques et au sein de deux populations qui partageaient des caractéristiques très proches. Cependant, il nous était difficile de nous affranchir de cette limite, d'une part car avec l'évolution des techniques de revascularisation, l'incidence du remodelage VG a nettement diminué ces dernières décennies (dans notre cohorte, parmi les 192 patients initiaux, seulement 32 avaient remodelé, soit 16%) et, d'autre part, nous avons dû exclure certains patients remodeleurs en raison de données manquantes.

- 2) Dans notre travail, les prélèvements sanguins ont été réalisés, en moyenne, 48 heures après le début des symptômes. Dans la littérature, les données sont très hétérogènes, avec des délais de prélèvements variant de l'admission immédiate jusqu'au septième jour (15,33). Le timing que nous avons choisi semble être un bon compromis, le but étant de s'affranchir des réactions non spécifiques de la phase aiguë tout en gardant le maximum d'informations, le remodelage VG étant un phénomène continu qui débute précocement. Par ailleurs, notre équipe a récemment montré qu'il **est probablement plus judicieux d'évaluer le risque de remodelage VG bien à distance de l'épisode aigu**, soulignant que ce dernier est un processus complexe au cours duquel certaines voies de signalisation entrent en jeu après plusieurs semaines (34). Il serait intéressant de réaliser une analyse métabolomique à distance de l'IDM, ce que nous ne pouvions faire pour des raisons financières.
- 3) Comme nous l'avons souligné dans le pré-requis, **le seuil de dilatation cavitaire dans le remodelage VG n'est pas consensuel**. Dans de nombreuses études, le volume de référence était le VTD, qui reflète moins fidèlement la contractilité et la fonction cardiaque que le VTS. Par ailleurs, le plus souvent, les auteurs choisissaient une variation de volume durant le suivi supérieure à 20%, sélectionnant ainsi des patients remodeleurs plus graves que ceux de notre cohorte, avec une probabilité plus grande de mettre en évidence des biomarqueurs d'intérêt.
- 4) Nous avons décidé de réaliser une approche métabolomique ciblée sur des grandes familles de métabolites. Cette approche nous a permis de quantifier de manière absolue des métabolites clés comme les acides aminés, les acylcarnitines ou encore

des phospholipides. Cependant, **une partie non négligeable du métabolome reste non explorée par cette approche**. Il serait donc très pertinent de compléter notre étude par une approche non ciblée, avec des méthodes séparatives complémentaires comme la chromatographie en phase gazeuse (CPG) et en phase liquide (HPLC) avant de conclure à l'absence de corrélation entre le métabolome plasmatique et le remodelage VG.

En conclusion, dans les suites d'un infarctus du myocarde, notre analyse métabolomique multivariée n'a pas permis d'identifier de nouveaux biomarqueurs associés au remodelage ventriculaire gauche. En revanche, ce dernier est associé à une réponse inflammatoire accrue et aux biomarqueurs de nécrose cellulaire. Il serait intéressant de réaliser une étude de type non ciblée sur une cohorte plus importante et de répéter les dosages durant le suivi.

BIBLIOGRAPHIE DU PRE-REQUIS ET DES COMMENTAIRES

1. Hutchins GM, Bulkley BH. Infarct expansion versus extension: Two different complications of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1978 Jun;41(7):1127–32.
2. Galli A, Lombardi F. Postinfarct Left Ventricular Remodelling: A Prevailing Cause of Heart Failure. *Cardiol Res Pract.* 2016;2016:1–12.
3. Tarver T. HEART DISEASE AND STROKE STATISTICS–2014 UPDATE: A REPORT FROM THE AMERICAN HEART ASSOCIATION: The American Heart Association. *Circulation* 129, no. 3: e28–e292. 2013. 268p. Originally published online December 18, 2013; Print ISSN: 0009-7322. Online ISSN: 1524-4539. doi: 10.1161/01.cir.0000441139.02102.80. Available free for download from : <http://circ.ahajournals.org/content/129/3/e28.full.pdf+html>. J Consum Health Internet. 2014 Apr;18(2):209–209.
4. Fertin M, Beseme O, Duban S, Amouyel P, Bauters C, Pinet F. Deep plasma proteomic analysis of patients with left ventricular remodeling after a first myocardial infarction. *PROTEOMICS - Clin Appl.* 2010 Jun 8;4(6–7):654–73.
5. Anzai T. Post-Infarction Inflammation and Left Ventricular Remodeling. *Circ J.* 2013;77(3):580–7.
6. Sutton MGSJ, Sharpe N. Left Ventricular Remodeling After Myocardial Infarction: Pathophysiology and Therapy. *Circulation.* 2000 Jun 27;101(25):2981–8.
7. Bière L, Donal E, Jacquier A, Croisille P, Genée O, Christiaens L, et al. A new look at left ventricular remodeling definition by cardiac imaging. *Int J Cardiol.* 2016 Apr;209:17–9.
8. White HD, Norris RM, Brown MA, Brandt PW, Whitlock RM, Wild CJ. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation.* 1987 Jul;76(1):44–51.
9. Darasz KH, Underwood SR, Bayliss J, Forbat SM, Keegan J, Poole-Wilson PA, et al.

Measurement of left ventricular volume after anterior myocardial infarction: comparison of magnetic resonance imaging, echocardiography, and radionuclide ventriculography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2002 Apr;18(2):135–42.

10. Farah E, Cogni AL, Minicucci M, Azevedo PS, Okoshi K, Matsubara BB, et al. Prevalence and predictors of ventricular remodeling after anterior myocardial infarction in the era of modern medical therapy. *Med Sci Monit*. 2012;18(5):CR276–81.

11. Fertin M, Dubois E, Belliard A, Amouyel P, Pinet F, Bauters C. Usefulness of Circulating Biomarkers for the Prediction of Left Ventricular Remodeling After Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2012 Jul;110(2):277–83.

12. Siva Sankara C, Rajasekhar D, Vanajakshamma V, Praveen Kumar BS, Vamsidhar A. Prognostic significance of NT-proBNP, 3D LA volume and LV dyssynchrony in patients with acute STEMI undergoing primary percutaneous intervention. *Indian Heart J*. 2015 Jul;67(4):318–27.

13. Lv P, Zhou M, He J, Meng W, Ma X, Dong S, et al. Circulating miR-208b and miR-34a Are Associated with Left Ventricular Remodeling after Acute Myocardial Infarction. *Int J Mol Sci*. 2014 Apr 4;15(4):5774–88.

14. Urbano-Moral JA, Lopez-Haldon JE, Fernandez M, Mancha F, Sanchez A, Rodriguez-Puras MJ, et al. Prognostic value of different serum biomarkers for left ventricular remodelling after ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Heart*. 2012 Aug 1;98(15):1153–9.

15. Hendriks T, Hartman MHT, Vlaar PJJ, Prakken NHJ, van der Ende YMY, Lexis CPH, et al. Predictors of left ventricular remodeling after ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017 Sep;33(9):1415–23.

16. Swiatkiewicz I, Kozinski M, Magielski P, Fabiszak T, Sukiennik A, Navarese EP, et al. Value of C-Reactive Protein in Predicting Left Ventricular Remodelling in Patients with a First

ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Mediators Inflamm.* 2012;2012:1–11.

17. Aoki S, Nakagomi A, Asai K, Takano H, Yasutake M, Seino Y, et al. Elevated peripheral blood mononuclear cell count is an independent predictor of left ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction. *J Cardiol.* 2011 Mar;57(2):202–7.

18. Gohbara M, Iwahashi N, Kataoka S, Hayakawa Y, Sakamaki K, Akiyama E, et al. Glycemic Variability Determined by Continuous Glucose Monitoring System Predicts Left Ventricular Remodeling in Patients With a First ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Circ J.* 2015;79(5):1092–9.

19. Djordjevic-Radojkovic D, Koracevic G, Stanojevic D, Damjanovic M, Apostolovic S, Pavlovic M. Stress hyperglycemia in acute ST-segment elevation myocardial infarction is a marker of left ventricular remodeling. *Acute Card Care.* 2013 Jun;15(2):38–43.

20. Liu X, Dong Y, Chen S, Zhang G, Zhang M, Gong Y, et al. Circulating MicroRNA-146a and MicroRNA-21 Predict Left Ventricular Remodeling after ST-Elevation Myocardial Infarction. *Cardiology.* 2015;132(4):233–41.

21. Buono F, Spinelli L, Giallauria F, Assante di Panzillo E, Di Marino S, Ferrara F, et al. Usefulness of Satisfactory Control of Low-Density Lipoprotein Cholesterol to Predict Left Ventricular Remodeling After a First ST-Elevation Myocardial Infarction Successfully Reperfused†. *Am J Cardiol.* 2011 Jun;107(12):1772–8.

22. Dunn WB, Bailey NJC, Johnson HE. Measuring the metabolome: current analytical technologies. *The Analyst.* 2005;130(5):606.

23. Pauling L, Robinson AB, Teranishi R, Cary P. Quantitative analysis of urine vapor and breath by gas-liquid partition chromatography. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1971 Oct;68(10):2374–6.

24. Fiehn O. Combining genomics, metabolome analysis, and biochemical modelling to understand metabolic networks. *Comp Funct Genomics.* 2001;2(3):155–68.

25. Barca JMCDL, Mirebeau-Prunier D, Moal V, Reynier P, Garnotel R, Simard G. Metabolome and mass spectrometry: new biomedical analysis perspectives. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2015;1-2;(1):126–130.
26. Senn T, Hazen SL, Tang WHW. Translating Metabolomics to Cardiovascular Biomarkers. *Prog Cardiovasc Dis*. 2012 Jul;55(1):70–6.
27. Barallobre-Barreiro J, Chung Y-L, Mayr M. Proteomics and Metabolomics for Mechanistic Insights and Biomarker Discovery in Cardiovascular Disease. *Rev Esp Cardiol Engl Ed*. 2013 Aug;66(8):657–61.
28. Ussher JR, Elmariah S, Gerszten RE, Dyck JRB. The Emerging Role of Metabolomics in the Diagnosis and Prognosis of Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Dec;68(25):2850–70.
29. Cheng M-L, Wang C-H, Shiao M-S, Liu M-H, Huang Y-Y, Huang C-Y, et al. Metabolic Disturbances Identified in Plasma Are Associated With Outcomes in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Apr;65(15):1509–20.
30. Seropian IM, Sonnino C, Van Tassell BW, Biasucci LM, Abbate A. Inflammatory markers in ST-elevation acute myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016 Aug;5(4):382–95.
31. Garcia-Alvarez A, Sitges M, Delgado V, Ortiz J, Vidal B, Poyatos S, et al. Relation of plasma brain natriuretic peptide levels on admission for ST-elevation myocardial infarction to left ventricular end-diastolic volume six months later measured by both echocardiography and cardiac magnetic resonance. *Am J Cardiol*. 2009 Oct 1;104(7):878–82.
32. Cerisano G, Valenti R, Sciagrà R, Pucci PD, Tommasi M, Raspanti S, et al. Relationship of sustained brain natriuretic peptide release after reperfused acute myocardial infarction with gated SPECT infarct measurements and its connection with collagen turnover and left ventricular remodeling. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol*. 2008 Oct;15(5):644–54.

33. Perea RJ, Morales-Ruiz M, Ortiz-Perez JT, Bosch X, Andreu D, Borrás R, et al. Utility of galectin-3 in predicting post-infarct remodeling after acute myocardial infarction based on extracellular volume fraction mapping. *Int J Cardiol.* 2016 Nov 15;223:458–64.
34. Bière L, Garcia G, Guillou S, Larcher F, Furber A, Willoteaux S, et al. ST2 as a predictor of late ventricular remodeling after myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2018 May;259:40–2.

ANNEXES

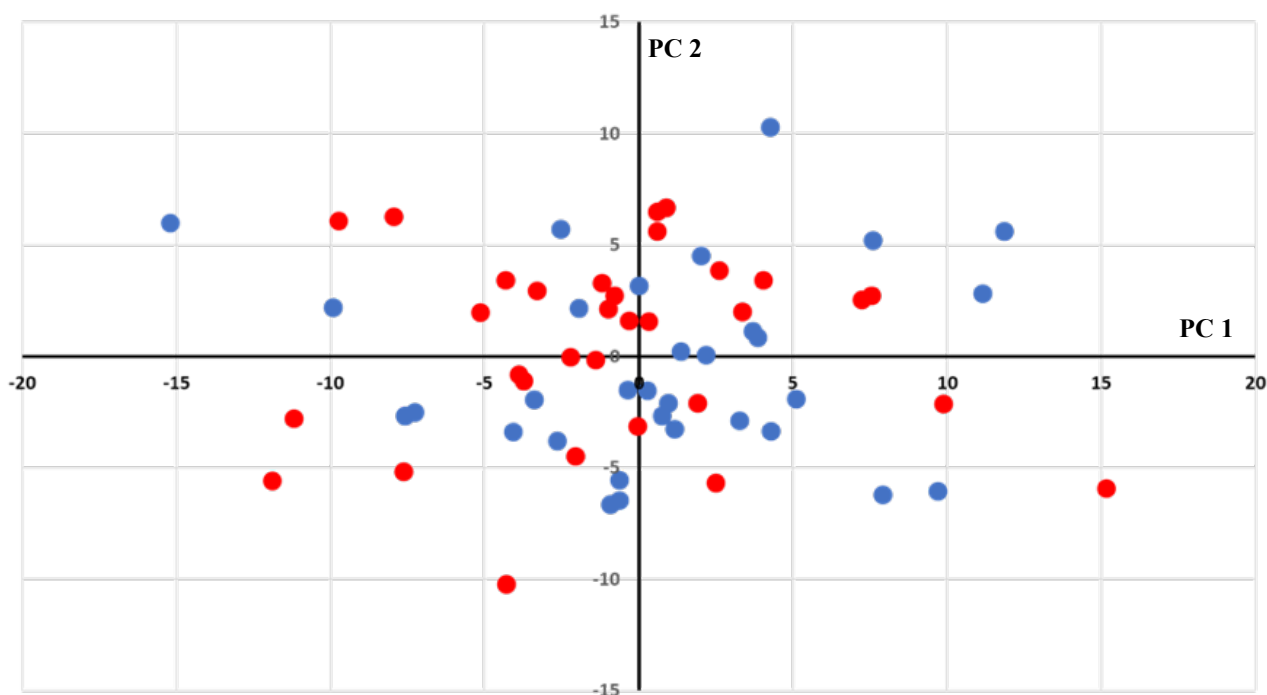


Figure 2 de notre étude : L'analyse en composantes principales permet de réduire drastiquement le nombre de dimensions, appelées composantes 1 et 2 (PC1 en abscisse et PC2 en ordonnée). Sans prendre en compte l'appartenance à l'un des groupes (remodeleurs et non remodeleurs représentés respectivement par les cercles rouges et bleus), que l'on se réfère à la PC1 ou la PC2, on remarque que les patients ne se regroupent pas en fonction d'un profil métabolique donné.

Approche métabolomique chez les patients présentant un remodelage ventriculaire gauche après un infarctus du myocarde

RÉSUMÉ

Le remodelage du ventricule gauche (VG), qui survient dans les suites d'un syndrome coronarien aigu avec sus décalage persistant du segment ST (SCA ST+), est un phénomène fréquent et grave. En utilisant une approche métabolomique, notre objectif était d'identifier de nouveaux biomarqueurs, jusqu'à présent inconnus, associés au remodelage VG après un SCA ST+. Parmi une cohorte de 192 patients incluent prospectivement et présentant un SCA ST+ revascularisé avec succès, 32 ont développé un remodelage VG durant le suivi (remodeleurs) et ont été appariés à 32 patients non remodeleurs. Une imagerie par résonnance magnétique était réalisée lors de l'admission, à 3 mois et à 1 an. Les prélèvements sanguins étaient collectés durant l'hospitalisation. Le pic de créatine kinase (CK) et les marqueurs de l'inflammation étaient plus élevés chez les patients remodeleurs que chez les non remodeleurs (moyenne 3466 ± 2211 et 2394 ± 1615 UI/L respectivement, $p = 0.005$ pour le pic de CK; moyenne 35.9 ± 44.3 vs. 21.7 ± 30.4 mg/L respectivement, $p = 0.020$ pour la C-réactive protéine). Les taux plasmatiques de leucocytes et de polynucléaires neutrophiles étaient aussi plus élevés chez les patients remodeleurs (moyenne 12028 ± 2593 /mL vs. 10346 ± 3626 /mL respectivement, $p = 0.028$ et moyenne 9035 ± 3036 /mL vs. 7596 ± 3822 /mL respectivement, $p < 0.001$). Pour l'analyse métabolomique, la sphingomyéline C20:2 et la symmetrical dimethylarginine étaient plus élevées chez les patients remodeleurs, sans atteindre la significativité après la correction du risque alpha. L'approche métabolomique n'a pas permis de discriminer les patients avec ou sans remodelage VG. Cependant, les paramètres usuels reflets de la sévérité de l'infarctus du myocarde, comme la taille de l'infarctus ou les marqueurs de l'inflammation, différaient entre les groupes.

Mots-clés : Remodelage ventriculaire gauche ; Infarctus du myocarde ; Métabolomique ; Imagerie par résonnance magnétique

Metabolomic Approach in STEMI-Patients Undergoing Left Ventricular Remodeling

ABSTRACT

Left ventricular remodeling (LVR) occurring after ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) is frequent and severe. We present a metabolomic approach as an attempt to reveal unknown biomarkers associated with post-STEMI LVR. Out of 192 consecutive patients with successfully revascularized STEMI, 32 presented LVR and were clinically matched with 32 no-LVR patients. They underwent cardiac magnetic resonance at baseline, three months and 12 months. Blood samples were collected during index hospitalization. Creatine kinase (CK) peak and inflammatory markers were higher for LVR patients compared to no-LVR patients (mean 3466 ± 2211 and 2394 ± 1615 UI/L respectively, $p = 0.005$ for CK peak; mean 35.9 ± 44.3 vs. 21.7 ± 30.4 mg/L respectively, $p = 0.020$ for C-reactive protein). Leukocyte and neutrophil counts were also higher for LVR patients (mean 12028 ± 2593 /mL vs. 10346 ± 3626 /mL respectively, $p = 0.028$ and mean 9035 ± 3036 /mL vs. 7596 ± 3822 /mL respectively, $p < 0.001$). For metabolomic analysis, sphingomyelin C20:2 and symmetrical dimethylarginine were higher for LVR patients, but did not reach significance after the correction for the alpha risk. The metabolomic approach did not discriminate patients with and without LVR. However, common parameters that focus on infarction severity, such as infarct size and inflammatory markers, differed between the groups.

Keywords : Left ventricular remodeling ; Myocardial infarction ; Metabolomics ; Cardiac magnetic resonance