



Valeur pronostique du ratio neutrophiles/lymphocytes dans l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST thrombolysé

Mémoire présenté par :

Docteur TAZI Ghita

Née le 03 Décembre 1993 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE SPÉCIALITÉ EN MÉDECINE

OPTION : CARDIOLOGIE

Sous la direction du Professeur : HAFID AKOUDAD

Session Octobre 2023

*À NOTRE MAÎTRE,
PROFESSEUR AKOUDAD HAFID
PROFESSEUR DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
DE CARDIOLOGIE*

Nous avons eu la chance et le privilège de travailler sous votre direction, de profiter de votre culture scientifique, vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines qui vous valent l'admiration et le respect de tous.

Puissent des générations et des générations avoir la chance de profiter de votre savoir qui n'a d'égal que votre sagesse et votre bonté.

Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession.

Veillez, Cher Maître, trouver dans ce modeste travail l'expression de notre haute considération et notre profond respect pour avoir guidé les premiers pas de ma carrière.

*A mon maître
Madame le Professeur LAHLOU Ikram*

*Vous m'avez guidé en permanence, par vos conseils éclairés, de vos
connaissances et de votre savoir-faire.*

*Grâce à votre disponibilité, votre engagement exemplaire, votre
professionnalisme et votre bienveillance, vous nous avez apporté une aide
précieuse dans ma formation.*

*Tout au long des années je me suis imprégné de votre savoir scientifique et
votre expérience.*

*Je vous remercie pour votre accueil, votre disponibilité et le temps que vous
m'avez consacré durant mes années d'études.*

Recevez le témoignage de mon sincère estime.

Soyez assurée, Madame, de ma respectueuse reconnaissance.

A mon maître
Madame le Professeur OUAHA Latifa

Vous avez guidé mes pas et illuminé mon chemin vers le savoir.
Vous avez prodigué avec patience et indulgence infinie, vos précieux conseils.
Nous sommes particulièrement touchés par votre spontanéité.
Qu'il me soit permis de vous rendre un grand hommage et de vous formuler ma
profonde gratitude.

A MON MAÎTRE
PROFESSEUR EL KHORB NADA

Nous avons eu le privilège de travailler sous votre direction et avons trouvé auprès de vous le guide et le conseiller qui nous a reçu en toutes circonstances avec sympathie, sourire et bienveillance. Votre probité au travail et votre dynamisme, votre sens de responsabilité nous ont toujours impressionnés et sont pour nous un idéal à atteindre.

Nous espérons être dignes de votre confiance, et nous prions, cher Maître, d'accepter notre profonde reconnaissance et notre haute considération.

A MON MAÎTRE
PROFESSEUR ZAKARI NADA

Vous êtes un médecin attentif au bien-être de ses patients. Nous avons pu, apprécier vos qualités humaines, votre savoir-faire et vos compétences scientifiques.

Veillez trouver dans ce travail, Cher Maître, l'expression de notre estime et de notre considération.

PLAN

PLAN.....	6
LISTE DES ABREVIATIONS	9
LISTE DES TABLEAUX.....	10
INTRODUCTION.....	11
MATERIEL ET MÉTHODES.....	14
1. Critères d'inclusion:.....	15
2. Critères d'exclusion:.....	15
3. L'objectif de notre travail	15
4. Mode de recueil des données :.....	16
5. Données analysées :	16
6. Analyse statistique :.....	18
RÉSULTATS.....	19
1. Caractéristiques démographiques, facteurs de risque cardiovasculaire et antécédents médicaux	21
2. Aspects cliniques, électrocardiographiques et échographiques des patients	22
3. Biologie des facteurs de risque cardiovasculaire.....	24
4. Aspects angiographiques	25
5. Évènements cardiovasculaires majeurs :.....	26
DISCUSSION	30
I. L'inflammation dans l'infarctus du myocarde avec sus décalage du segment ST :	31
1. L'effet bénéfique :	31
2. Le « mauvais » effet :.....	32
3. L'effet néfaste :.....	33
II. Intérêt du ratio neutrophiles /lymphocytes dans l'IDM ST + :.....	35
III. Corrélation entre le ratio neutrophiles /lymphocytes et la sévérité de l'atteinte coronaire	36
IV. Impact pronostique du ratio neutrophiles /lymphocytes dans l'IDM ST +.....	38
1. Impact sur la mortalité.....	38

Valeur pronostique du ratio neutrophiles/lymphocytes dans l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST thrombolysé

2.	Insuffisance cardiaque :	41
3.	Complications rythmiques :	43
4.	Autres complications :	44
V.	Le ratio neutrophiles /lymphocytes dans l'IDM ST + reperfusé.....	45
1.	Revascularisation par thrombolyse	45
2.	Revascularisation par angioplastie primaire :.....	49
CONCLUSION.....		51
RÉSUMÉ		53
BIBLIOGRAPHIE.....		60

LISTE DES ABREVIATIONS

ACFA	: Arythmie complète par fibrillation auriculaire
AVCI	: Accident vasculaire cérébral ischémique
FE VG	: Fraction d'éjection du ventricule gauche
FV	: Fibrillation ventriculaire
HTA	: Hypertension artérielle
IC	: Intervalle de confiance
IDM	: Infarctus du myocarde
IDM ST +	: Infarctus du myocarde avec sus décalage du segment ST
IIQ	: Intervalle Interquartile
MACE	: Événements cardiovasculaires majeurs
RNL	: Ratio neutrophiles/lymphocytes
STEMI	: Infarctus du myocarde avec sus décalage du segment ST
TIMI	: Thrombolysis In Myocardial Infarction
TV	: Tachycardie ventriculaire
VG	: Ventricule gauche

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Caractéristiques démographiques, facteurs de risque cardiovasculaires et antécédents médicaux	21
Tableau 2. Aspects cliniques, électrocardiographiques et échographiques des patients	23
Tableau 3. Biologie des facteurs de risque cardio-vasculaire	24
Tableau 4. Aspects angiographiques	25
Tableau 5. Évènements cardio-vasculaires majeurs.....	26
Tableau 6. Analyse univariée de la survenue d'une insuffisance cardiaque	27
Tableau 7. Analyse multivariée du risque de survenue d'une insuffisance cardiaque	28
Tableau 8. résumé des études ayant utilisé la thrombolyse comme stratégie de reperfusion.....	45

INTRODUCTION

Les maladies cardiovasculaires représentent la principale cause de décès à l'échelle mondiale. Elles sont responsables d'environ 17,3 millions de décès par an, dont près de 40 % sont dus à la maladie coronarienne[1]. L'athérosclérose, principal processus pathologique sous-jacent des maladies coronariennes, est une affection chronique des artères coronaires qui se développe lentement sur des décennies avant de devenir cliniquement significative. Sa physiopathologie est complexe, impliquant des événements inflammatoires et immunitaires considérés comme cruciaux dans l'initiation et la progression des plaques d'athérosclérose.[2]

Les marqueurs inflammatoires tels que les neutrophiles, les lymphocytes et le rapport neutrophiles/lymphocytes (RNL) obtenu en divisant le nombre total de neutrophiles par le nombre total de lymphocytes, ont été associés à des résultats cliniques défavorables accrus dans les cas d'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST (STEMI)[3–7]. Ils jouent un rôle dans le développement et la progression de l'athérosclérose.

Le RNL est un marqueur potentiel pour évaluer l'inflammation dans les pathologies cardiaques et extracardiaques, et il peut prédire la mortalité à long terme chez les patients bénéficiant d'une intervention coronarienne percutanée pour un STEMI.[8]

Notre travail est une étude rétrospective ayant porté sur des patients admis pour un IDM ST + et ayant bénéficié d'une stratégie de reperfusion par thrombolyse au service de cardiologie du CHU Hassan II de Fès.

Notre étude vise à répondre aux questions suivantes:

- Y a-t-il une relation entre le ratio de neutrophiles/ lymphocytes et la survenue d'évènements cardiaques majeurs dans la population étudiée ?
- Y a-t-il une relation entre le ratio neutrophiles/lymphocytes et la sévérité de l'atteinte coronaire?

MATERIEL ET MÉTHODES

Notre travail est une étude rétrospective qui a porté sur des patients inclus dans le registre de l'infarctus du myocarde avec sus décalage du segment ST, tenu au service de cardiologie du CHU Hassan II de Fès durant la période étalée entre janvier 2013 et décembre 2021.

1. Critères d'inclusion:

Les patients inclus dans notre étude répondent aux critères suivants :

- A. Admis pour la prise en charge d'un IDM ST + dans les 12 premières heures.
- B. Ayant bénéficié d'une thrombolyse par tenecteplase
- C. Ayant bénéficié d'une NFS le jour de leur admission.

2. Critères d'exclusion:

On a exclu de notre travail les patients :

- A. Admis au-delà de la 12ème heure
- B. N'ayant pas bénéficié d'une NFS le jour de leur admission

3. L'objectif de notre travail

Le but de notre travail est d'analyser l'impact pronostique du ratio neutrophiles/lymphocytes(RNL) sur les événements cardiovasculaires majeurs et sur la sévérité de l'atteinte coronaire dans l'IDM ST + ayant bénéficié d'une stratégie de reperfusion par thrombolyse dans une population marocaine.

4. Mode de recueil des données :

Le recueil des données a été effectué par le dossier médical du patient ainsi que le registre de l'infarctus du myocarde avec sus décalage du segment ST. On a également réalisé le recueil des données par appel téléphonique afin d'analyser la mortalité à un an.

5. Données analysées :

a. Épidémiologie :

On a analysé l'âge et le sexe.

b. Mode d'admission :

Les patients ont été recrutés à partir du service des urgences ou de la consultation

c. Facteurs de risque cardio-vasculaire et antécédents:

On a analysé les facteurs de risque cardio-vasculaire suivants :

- ✓ L'âge (50 ans chez l'homme et 60 chez la femme)
- ✓ Le diabète.
- ✓ Le tabagisme.
- ✓ L'hypertension artérielle.
- ✓ La dyslipidémie.
- ✓ L'hérédité coronaire.
- ✓ La ménopause.
- ✓ L'obésité.

d. L'examen physique à l'admission :

Il consiste à évaluer l'état hémodynamique des patients ainsi que la réalisation d'un examen cardio-vasculaire complet à la recherche d'éventuels signes d'insuffisance cardiaque.

e. L'électrocardiogramme :

On a analysé le rythme cardiaque (sinusal ou fibrillation auriculaire) et le territoire de l'infarctus.

f. Bilan biologique

Tous les malades ont bénéficié d'un bilan biologique comprenant une NFS et une CRP. Un bilan des facteurs de risque cardiovasculaire a été également réalisé.

g. Échocardiographie transthoracique

La fonction ventriculaire gauche a été évaluée à l'échocardiographie transthoracique chez tous les patients. On a recherché également les autres complications à savoir le thrombus ou le contraste intra VG.

h. Évaluation angiographique

On a analysé le nombre de troncs artériels touchés (mono, bi ou tritronculaire) et le flux TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) sur l'artère coupable.

i. Prise en charge :

Tous les malades ont bénéficié d'une thrombolyse par tenecteplase.

Toutes les coronarographies ont été réalisées au Cath Lab du service de Cardiologie du CHU Hassan II de Fès.

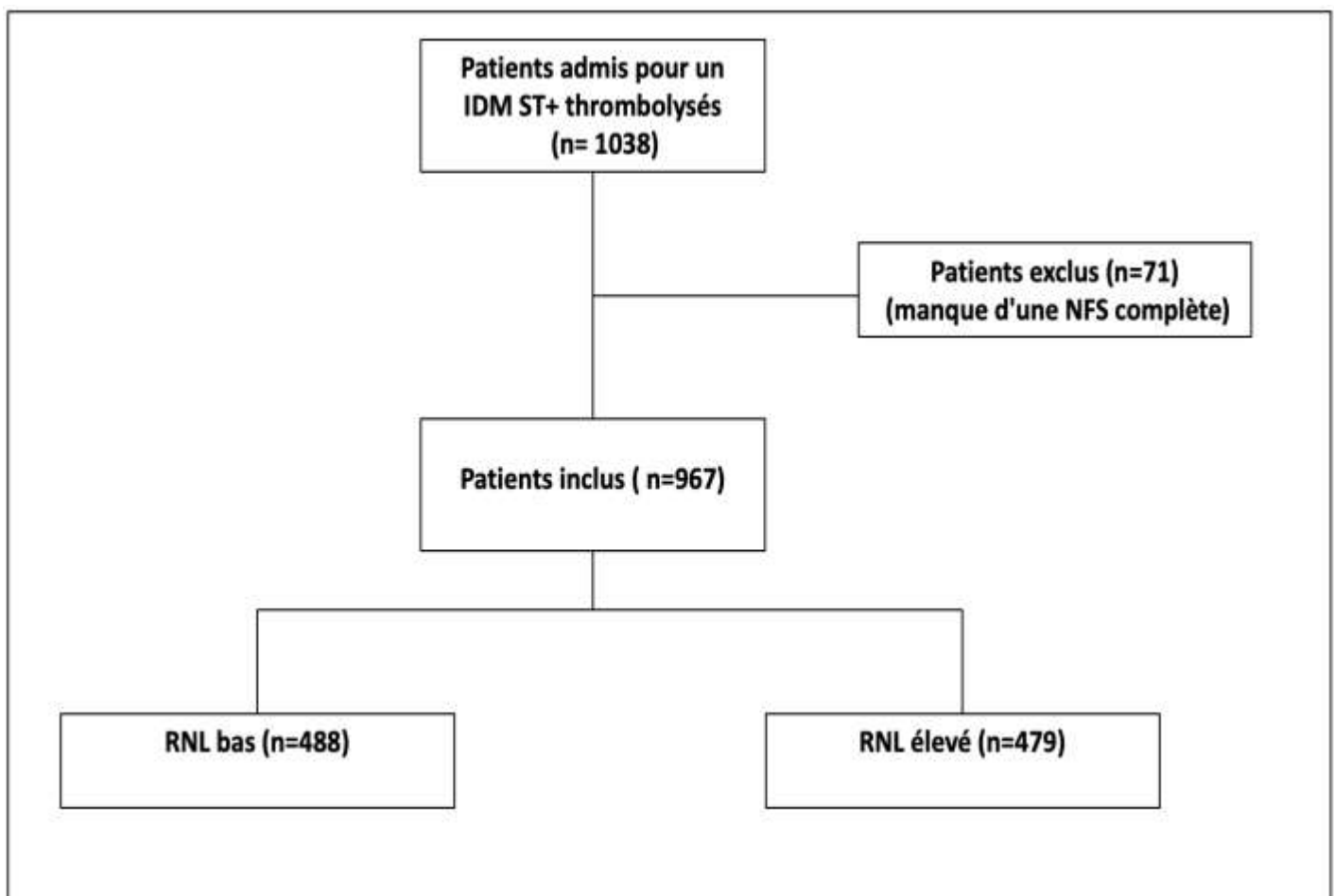
6. Analyse statistique :

L'analyse statistique a été réalisé sur le logiciel Excel par le test CHI-2 pour les variables qualitatives et le test ANOVA pour les variables quantitatives. La significativité statistique a été attribuée à une probabilité de $p < 0,05$.

RÉSULTATS

Valeur pronostique du ratio neutrophiles/lymphocytes dans l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST thrombolysé

Entre Janvier 2013 et décembre 2021, 1038 patients présentant un infarctus du myocarde avec sus décalage du segment ST thrombolysés ont été inclus dans notre registre FEZ AMI. 71 patients ont été exclus suite à la non disponibilité de leur bilan biologique. On a donc inclus un total de 967 patients dans notre étude. Les patients ont été divisé en deux groupes selon la valeur du rapport du RNL. Un rapport élevé est défini par une valeur supérieure à 7.



1. Caractéristiques démographiques, facteurs de risque cardiovasculaire et antécédents médicaux

a) L'âge et sexe

L'analyse des données démographiques (âge et sexe) n'a pas objectivé de différence significative entre les deux groupes (Tableau 1).

Tableau 1. Caractéristiques démographiques, facteurs de risque cardiovasculaires et antécédents médicaux

Variable	Ratio ≥ 7 N = 479	Ratio < 7 N = 488	p
Age moyen	60.6 $\pm$ 10.6	59.6 $\pm$ 10.1	0.157
Age $\geq$ 65 ans	153 (31.9%)	143 (29.3%)	0.373
Sexe masculin	374 (78.1%)	372 (76.2%)	0.493
Tabagisme	274 (57.2%)	294 (60.2%)	0.336
Hypertension	143 (29.9%)	138 (28.3%)	0.590
Diabète	177 (37.0%)	185 (37.9%)	0.758
Hérédité coronaire	33 (6.9%)	40 (8.2%)	0.442
Dyslipidémie	21 (4.4%)	43 (8.8%)	0.006
Obésité (IMC $>$ 30 kg/m ²)(N=913)	74 (16.5%)	104 (22.4%)	0.024
Antécédent d'IDM ST+	18 (3.8%)	29 (5.9%)	0.114
Antécédent d'angioplastie	13 (2.7%)	11 (2.3%)	0.646
Antécédent d'AVC	8 (1.7%)	3 (0.6%)	0.122
Prescription médicamenteuse préalable			
Aspirine	27(5.6%)	33(6.8%)	0.468
Antivitamine K	2(0.4%)	2(0.4%)	1.000

b) Facteurs de risque cardiovasculaire :

En ce qui concerne les facteurs de risque cardiovasculaire, la dyslipidémie et l'obésité sont significativement associés à un RNL bas (respectivement 8,8% vs 4,4%, $p = 0,006$ et 22,4 % vs 16,5% , $p = 0,024$) (Tableau 1).

c) Antécédents médicaux :

Concernant les antécédents médicaux, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes (tableau 1).

2. Aspects cliniques, électrocardiographiques et échographiques des patients

½ des patients ayant un RNL supérieur à 7 ont été admis dans un délai inférieur à H6 (49,5% vs 71,9% ; $p < 0,001$).

La survenue d'une poussée d'insuffisance cardiaque à l'admission était significativement plus élevée de dans le groupe de patients avec $RNL \geq 7$ ($p = 0,005$).

Concernant le territoire de l'infarctus du myocarde, 67% des patients ayant un IDM ST + en antérieur, avaient un ratio supérieur à 7 ($p < 0,001$). Cependant, le territoire inférieur était plus fréquent dans le groupe de patients avec RNL bas ($p = 0,001$).

La fraction d'éjection du ventricule gauche est significativement plus basse dans le groupe de patients avec RNL élevé (73,6% vs 58,8% ; $p < 0,001$).

Valeur pronostique du ratio neutrophiles/lymphocytes dans l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST thrombolysé

On n'a pas noté de différence significative entre les deux groupes concernant le succès de la thrombolyse.

Tableau 2. Aspects cliniques, électrocardiographiques et échographiques des patients

Variable	Ratio ≥ 7 N = 479	Ratio < 7 N= 488	P
Angor instable	98 (20.5%)	93 (19.1%)	0.584
Douleur thoracique atypique	7 (1.5%)	5 (1.0%)	0.540
Délai d'admission < H6	237 (49.5%)	351 (71.9%)	<0.001
Insuffisance cardiaque à l'admission	111 (23.2%)	78 (16.0%)	0.005
Rythme sinusal	440 (91.9%)	457 (93.6%)	0.283
Territoire			
Antérieur	305 (63.7%)	235 (48.2%)	<0.001
Inférieur	121 (25.3%)	185 (37.9%)	<0.001
Autres	53 (11.1%)	68 (13.9%)	0.177
Fraction d'éjection < 50 %	349 (73.6%)	286 (58.8%)	<0.001
Succès de la thrombolyse	464 (96.9%)	475 (97.5%)	0.529

3. Biologie des facteurs de risque cardiovasculaire

Une glycémie à jeun supérieure à 1,26g/l est significativement plus fréquente chez les patients ayant un RNL ≥ 7 (44,7% vs 37,2% ; p= 0,028). L'insuffisance rénale définit par une clearance de créatinine < 60 ml/min est significativement plus présente chez les patients avec RNL élevé (24,2% vs 16,7% ; p= 0,004).

Cependant, l'hypertriglycéridémie est significativement plus fréquente quand le RNL est bas (40% vs 32% ; p= 0,017)

Tableau 3. Biologie des facteurs de risque cardio-vasculaire

Variable	Ratio ≥ 7	Ratio < 7	P
	N = 479	N= 488	
Glycémie à jeun ≥ 1.26 g/l (N=830)	181 (44.7%)	158 (37.2%)	0.028
LDLc ≥ 1 g/l (N=822)	234 (58.6%)	284 (64.1%)	0.111
HDLc < 0.45 g/l (N=823)	247 (61.9%)	290 (68.4%)	0.051
TG > 1.5 g/l (N=828)	128 (32.0%)	171 (40.0%)	0.017
Clearance de la créatinine < 60 ml/min (N=962)	115 (24.2%)	81 (16.7%)	0.004
CRP > 6 mg/l (N = 963)	223 (46.7%)	215 (44.3%)	0.469

4. Aspects angiographiques

La coronarographie a été réalisée au cours de la même hospitalisation chez 664 patients dans 68,6% des cas. L'analyse angiographique n'a pas objectivé de différence significative concernant le nombre de vaisseaux touchés, ni le flux TIMI (Tableau 4).

Tableau 4. Aspects angiographiques

Réalisation d'une coronarographie	311 (64,9%)	353 (72,3%)	p=0,013
Nombre de vaisseaux touchés			
Absence de lésion significative	18 (5,8%)	19 (5,4%)	0,820
Mono-tronculaire	73 (23,5%)	89 (25,2%)	0,602
Multi-tronculaire	220 (70,7%)	245 (69,4%)	0,708
Flux TIMI			
TIMI 0-1	19 (7%)	11 (3,7%)	0,085
TIMI 2-3	254 (93,0%)	284 (96,3%)	0,085

5. Évènements cardiovasculaires majeurs :

Notre travail a montré que la mortalité hospitalière, l'insuffisance cardiaque aiguë et l'accident vasculaire ischémique sont significativement associés au RNL supérieur à 7 (respectivement 8,8% , $p= 0,012$; 37,4%, $p=0,001$; et 2,5% , $p=0,04$).

Par ailleurs, nous avons analysé également la mortalité à un an chez 628 patients soit 65% de la population étudiée.

La mortalité à un an était significativement plus élevée dans le groupe de patients avec RNL élevé (5,4% vs 2,1% ; $p = 0,027$) (tableau 5).

Tableau 5. Évènements cardio-vasculaires majeurs

Variable	Ratio ≥ 7	Ratio < 7	p
	N = 479	N= 488	
Mortalité hospitalière	42 (8.8%)	23 (4.7%)	0.012
Insuffisance cardiaque aiguë	179 (37.4%)	132 (27.0%)	0.001
Fibrillation auriculaire	28 (7.1%)	35 (8.2%)	0.565
Tachycardie ventriculaire	23 (4.8%)	20 (4.1%)	0.596
Fibrillation ventriculaire	8 (1.7%)	9 (1.8%)	0.837
AVC ischémique	12 (2.5%)	4 (0.8%)	0.04
Saignement	19 (4.0%)	12 (2.5%)	0.185
Mortalité à 1 an (N = 628)	16 (5.4%)	7 (2.1%)	0.027

Par ailleurs, on a procédé à l'étude de l'insuffisance cardiaque en analyse uni et multivariée.

En analyse uni-variée, on a démontré que le RNL est un facteur de risque de l'insuffisance cardiaque chez les patients présentant un IDM ST + thrombolysé. L'augmentation du RNL de 1 point augmente le risque de survenue d'une insuffisance cardiaque de 6,8 % (IC= 1.040–1.098 et $p < 0.001$) (tableau 6).

Tableau 6. Analyse univariée de la survenue d'une insuffisance cardiaque

Variable	Odds Ratio	IC	P
Ratio neutrophiles/Lymphocytes (Augmentation d'une unité)	1.068	[1.040– 1.098]	<0.001

En analyse multivariée, le RNL persiste en tant que facteur de risque de l'insuffisance cardiaque indépendamment des autres facteurs analysés (âge >65ans, sexe, obésité androïde, antécédant de prise d'aspirine, territoire antérieur, FE VG < 50% et ACFA)

On constate que l'augmentation d'un point du RNL est associée à un risque de survenue d'une insuffisance cardiaque de 5,4%. (IC =1.022–1.088 et $p=0,001$) (tableau 7).

Tableau 7. Analyse multivariée du risque de survenue d'une insuffisance cardiaque

Variables	Odds Ratio	IC	p
Ratio neutrophile/Lymphocyte (Augmentation d'une unité)	1.054	[1.022– 1.088]	0.001
Age ≥ 65 ans	1.915	[1.361– 2.693]	<0.001
Sexe	1.570	[1.007– 2.448]	0.046
Obésité androïde	1.983	[1.361– 2.889]	<0.001
ATCD de prise d'aspirine	2.281	[1.512– 5.263]	0.001
Territoire antérieur	1.808	[1.225– 2.667]	0.003
FE VG < 50%	4.347	[2.711– 6.970]	<0.001
ACFA	3.463	[2.131– 5.626]	<0.001

NOTRE ETUDE EN BREF

- La moitié des patients ayant un RNL supérieur à 7 ont été admis dans un délai inférieur à H6 (49,5% vs 71,9% ; $p < 0,001$).
- Concernant le territoire de l'infarctus du myocarde, 2/3 des patients ayant un IDM ST + en antérieur, avaient un ratio supérieur à 7. Cependant, le territoire inférieur était plus fréquent dans le groupe de patients avec RNL bas.
- La fraction d'éjection du ventricule gauche est significativement plus basse dans le groupe de patients avec RNL élevé .
- La mortalité hospitalière, l'insuffisance cardiaque aigue et l'accident vasculaire ischémique sont significativement associés au RNL supérieur à 7.
- En analyse uni variée, le RNL est un facteur de risque de l'insuffisance cardiaque chez les patients présentant un IDM ST + thrombolysé. L'augmentation du RNL de 1 point augmente le risque de survenue d'une insuffisance cardiaque de 6,8%.
- En analyse multivariée, le RNL persiste en tant que facteur de risque de l'insuffisance cardiaque indépendamment des autres facteurs analysés, l'augmentation d'un point du RNL est associée à un risque de survenue d'une insuffisance cardiaque de 5,4%.
- La mortalité à un an était significativement plus élevée chez les patients avec RNL élevé (5,4% vs 2,1%, $p = 0,027$).

DISCUSSION

I. L'inflammation dans l'infarctus du myocarde avec sus décalage du segment ST :

L'implication des phénomènes inflammatoires dans la survenue et l'évolution de la maladie coronaire s'est progressivement imposée jusqu'à considérer l'athérosclérose comme une authentique maladie inflammatoire [9–11].

L'inflammation joue à la fois des rôles délétères et bénéfiques par le biais de ses des différentes cellules et médiateurs. Dans la littérature, on parle de 3 types d'effets de l'inflammation : effet bénéfique, effet « mauvais » et effet néfaste [12] (figure).

1. L'effet bénéfique :

La nécrose myocardique secondaire à un IDM ST + déclenche une cascade de processus inflammatoires qui sont nocifs mais qui peuvent aussi éliminer les débris cellulaires et favoriser la guérison [13,14].

Il a été démontré que l'inflammation contrôlée est en partie un processus de réparation. Après un infarctus du myocarde, la première vague d'inflammation est secondaires aux polynucléaires neutrophiles qui pénètrent dans le myocarde.

La deuxième phase, principalement caractérisée par le recrutement des macrophages qui vont être responsable de l'élimination des débris cellulaires et favorisent la cicatrisation du myocarde endommagé [15].

Les cellules T régulatrices (T regs) sont activées dans les ganglions lymphatiques médiastinaux et entraînent la conversion des macrophages M1 pro-inflammatoires en macrophages M2 qui ont un effet anti-inflammatoire. [16]

La réparation des lésions myocardiques implique des cytokines, à savoir l'interleukine 10 (IL-10) et l'interleukine 2 (IL-2), qui permettent la communication

entre les lymphocytes T et les macrophages et favorisent donc la cicatrisation des tissus [17].

Les cellules natural killers (NK) peuvent interagir avec les macrophages M1 et favoriser l'inflammation mais elles semblent jouer un rôle principalement protecteur [18]. En effet, elles permettent la protection myocardique en réduisent l'apoptose des cardiomyocytes, le dépôt de collagène et favorisent la néovascularisation [19].

2. Le « mauvais » effet :

L'inflammation systémique impliquant des polynucléaires neutrophiles (PNN) activés intervient d'une part dans l'instabilité de la plaque et d'une autre part dans l'augmentation du rapport neutrophiles/lymphocytes (RNL) qui est corrélés aux évènements cardiovasculaires majeurs indésirables. [20,21]

Les effets néfastes des PNN dans l'athérosclérose et l'instabilité de la plaque résultent principalement d'un recrutement accru de monocytes et de la formation de neutrophiles extracellulaires traps (NET) qui sont des fibres composées d'ADN et de protéines, et dont la fonction est de piéger des micro-organismes pathogènes. [22]

Une fois formées, les NET aggravent l'inflammation locale et l'érosion de la plaque en favorisant l'accumulation de macrophages, l'activation de l'IL-1 α , la libération d'interféron de type 1 (IFN-1) par les cellules dendritiques, et favorisant ainsi un état pro-coagulant. [23]

Le NLRP3 est un complexe multiprotéique intracellulaire impliqué dans la réponse immunitaire innée. Ce complexe permet d'initier la production et la sécrétion de molécules pro-inflammatoires, comme l'IL-1 β et l'IL-18 suivie de l'amplification des signaux inflammatoires dans le système vasculaire. [24]

L'interleukine-1 β a en effet un rôle primordial dans l'amplification de l'inflammation systémique après un infarctus via deux mécanismes : l'induction de sa propre expression dans différents types de cellules et une production accrue d'IL-6.

Les principaux effets de l'IL-1 β sur les cellules vasculaires sont l'augmentation du facteur tissulaire, l'adhésion des leucocytes, la production de prostaglandines dans les cellules endothéliales ; la prolifération de cellules musculaires lisses vasculaires ; la libération de plusieurs métalloprotéases matricielles (MMP) impliquées dans la dégradation du collagène, l'instabilité de la plaque, la production de réactifs (par exemple CRP, fibrinogène, inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI)-1) et l'induction de signaux inflammatoires et métaboliques dans les leucocytes favorisant la progression des plaques. [25]

L'interleukine-6 permet le recrutement des leucocytes, la modification de l'immunité adaptative, le déséquilibre Th1 /Th2 et la déstabilisation des plaques.[26]

3. L'effet néfaste :

La réponse inflammatoire précoce commence au sein de la plaque rompue avec l'activation des PNN, le recrutement des monocytes et la libération locale de médiateurs pro-inflammatoires tels que l'IL-6. [27] Ces processus sont amplifiés après la reperfusion coronaire, contribuant aux lésions de reperfusion. L'augmentation des cytokines stimule l'activation des neutrophiles, la libération d'enzymes granulaires comme la myéloperoxydase et les dommages liés au stress oxydatif . [28]

Les processus qui contribuent également au « mauvais » effet, à savoir les cytokines (par exemple IL-1 et IL-6), l'activation de NLRP3 et la formation de NET

Valeur pronostique du ratio neutrophiles/lymphocytes dans l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST thrombolysé

induite par les PNN, montrent une activité particulièrement excessive au cours de cette phase.

La CRP atteint un pic environ 2 à 3 jours après l'apparition des symptômes et son augmentation est associée à un mauvais pronostic à court et à long terme.[29–32] Une CRP élevée est corrélée aux complications post-IDM, notamment le remodelage ventriculaire, la dysfonction VG, l'insuffisance cardiaque, la rupture et le décès. [30, 31]

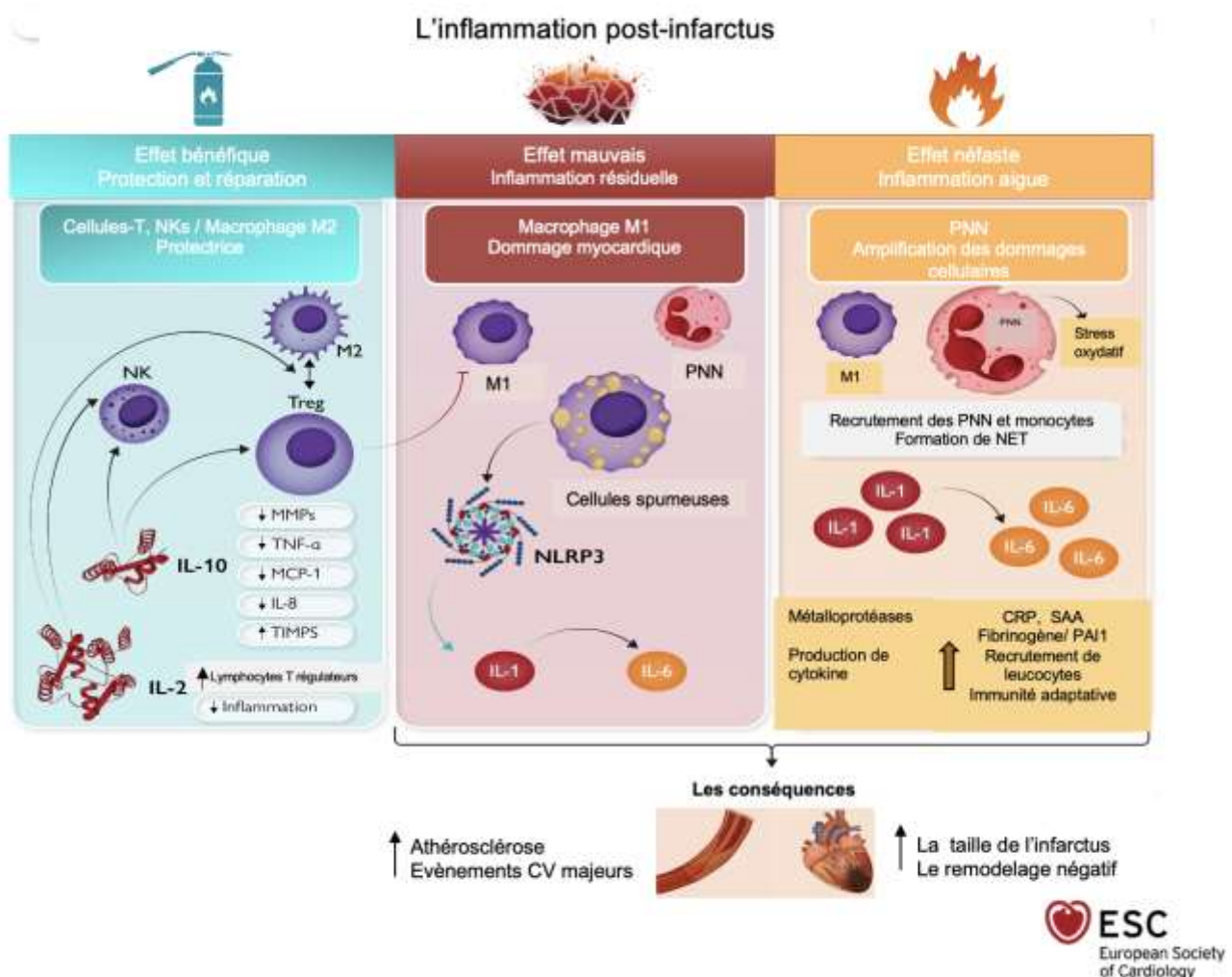


Figure : Mécanismes physiopathologiques de l'inflammation post-infarctus [23]

II. Intérêt du ratio neutrophiles /lymphocytes dans l'IDM ST + :

Le ratio neutrophiles/lymphocytes (RNL) est un indicateur utilisé pour évaluer l'état inflammatoire et l'activité du système immunitaire d'un individu. Il est obtenu en comparant le nombre de neutrophiles au nombre de lymphocytes. Il est utile pour évaluer la gravité du syndrome coronaire aigu en terme de résultats cliniques, au-delà de la simple leucocytose, qui est en grande partie non spécifique.

Le RNL est un biomarqueur facilement mesurable qui présente une corrélation positive avec l'inflammation systémique. Un RNL élevé dans le sang est associé à une augmentation de la mortalité intra-hospitalière et des complications après un IDM ST + [33].

En effet, les neutrophiles jouent un rôle dans la réponse inflammatoire en cas de lésion myocardique aiguë par le biais de mécanismes biochimiques variés, ce qui peut aggraver les dommages tissulaires [34]. Parmi ces mécanismes, on peut citer la libération des radicaux libres, de la myéloperoxydase et d'enzymes protéolytiques, lesquelles favorisent la rupture de la plaque d'athérome [35,36,37]. Par ailleurs, les lymphocytes représentent la voie de régulation du système immunitaire et il a été constaté que l'inflammation accroît l'apoptose des lymphocytes [38,39]. Certaines études ont indiqué que les lymphocytes, comme les CD4, diminuent après un infarctus du myocarde. Ainsi, la combinaison d'un taux élevé de neutrophiles et de niveaux réduits de lymphocytes représente un marqueur composite unique de l'inflammation qui pourrait prédire de façon plus pertinente le pronostic des patients admis pour un infarctus du myocarde [40–42].

III. Corrélation entre le ratio neutrophiles /lymphocytes et la sévérité de l'atteinte coronaire

Dans l'étude de Y. Arbel et Al, un total de 3005 patients ayant été référé pour une coronarographie ont été inclus dans l'analyse finale [43]. Le but de cette étude était de démontrer que le RNL est lié à la gravité de la maladie coronarienne et au résultat clinique chez les patients subissant une angiographie. L'âge moyen était de $66,6 \pm 11,9$ ans (extrême d'âge allant de 18 à 97 ans), et 71 % étaient des hommes. Environ la moitié de la cohorte a subi une coronarographie en raison d'un syndrome coronaire aigu, tandis que l'autre moitié était stable lors de l'inclusion. La coronarographie a révélé une atteinte significative dans 78% des cas.

La médiane du RNL était de 2,7 avec un Intervalle Interquartile (IIQ) de 1,9 à 4,3 chez les patients atteints d'un syndrome coronaire aigu, et de 2,6 avec un IIQ de 1,9 à 3,9 chez les patients non atteints d'un syndrome coronaire aigu. La différence de RNL entre les patients atteints de syndrome coronaire aigu et les patients non atteints de syndrome coronaire aigu était statistiquement significative ($p < 0,001$).

La cohorte a été divisée en 3 groupes en fonction de la valeur du RNL. Le groupe 1 ($RNL < 2$) comprenait 30 % des patients, le groupe 2 ($RNL 2-3$) comprenait 30 % de plus, et le groupe 3 ($RNL > 3$) comprenait 40 % des patients. Il y avait une différence significative dans la gravité de la maladie coronarienne (nombre d'artères coronaires atteintes) entre les 3 groupes du RNL ($p < 0,001$), avec une corrélation

positive entre des valeurs du RNL plus élevées et la gravité de la maladie coronarienne ($p < 0,001$).

Une analyse de régression logistique binaire à plusieurs étapes, comprenant des facteurs de risque conventionnels, le statut du syndrome coronaire aigu, des biomarqueurs conventionnels et le RNL, a été menée afin de déterminer la valeur du RNL par rapport à celle des autres facteurs de risque reconnus. Le RNL a été ajouté en dernier au modèle de régression et son ajout s'est révélé très significatif ($p < 0,001$). Le rapport des cotes ajusté pour une atteinte tritronculaire était de 1,99 (IC à 95 % 1,41 à 2,8, $p < 0,001$) pour un RNL entre 2 et 3, et une association encore plus forte a été trouvée pour le groupe à rapport plus élevé ($\text{RNL} > 3$) ($\text{OR} = 2,45$, IC à 95 % 1,76 à 3,42, $p < 0,001$).

Dans l'étude de Park JS et al [3], dans le groupe de patients décédés et ayant un RNL plus élevé, il y avait un taux significativement plus élevé d'atteinte pluritronculaire à la coronarographie (80% contre 55%, $P < 0,001$).

Dans l'étude de Yoon GS et al [44], La prévalence de l'atteinte pluritronculaire à la coronarographie était similaire dans les deux groupes de comparaison ($p=0,199$).

L'étude de M. Ergelen et Al [45] n'a pas démontré de différence significative concernant la sévérité de l'atteinte coronaire dans les deux groupes de comparaison à RNL élevé et bas chez les patients se présentant pour un IDM ST+.

Dans notre étude, la coronarographie a été réalisée au cours de la même hospitalisation chez 664 patients soit 68,6% et l'analyse angiographique n'a pas

objectif de différence significative concernant le nombre de vaisseaux touchés, ni le flux TIMI.

IV. Impact pronostique du ratio neutrophiles /lymphocytes dans l'IDM ST +

1. Impact sur la mortalité

L'impact du RNL sur la mortalité à court et à long terme chez les patients admis pour IDM ST + a été prouvé dans plusieurs essais cliniques. De 2006 à 2010, un total de 326 patients ont été inclus dans une étude soulignant l'importance de la valeur pronostique du RNL chez les patients atteints d'infarctus du myocarde avec sus décalage du segment ST [3]. La période moyenne de suivi était de 68 ± 36 mois. La valeur moyenne du RNL de ces patients était de $4,7 \pm 5,2$.

Des événements cardiovasculaires majeurs (MACE) sont survenus chez 90 patients (28%). Parmi les 326 patients, 46 sont décédés (14%), 10 ont présenté un réinfarctus (3%) et 53 ont nécessité une revascularisation coronaire (16%). En fonction de la survenue des MACE, tous les patients ont été regroupés et le taux de RNL a été comparé. Le RNL était significativement plus élevé en cas de mortalité toutes causes confondues ($6,39 \pm 8,9$ vs $4,2 \pm 3,1$, $p = 0,004$).

Les patients décédés étaient plus âgés (69 ± 10 ans vs 57 ± 12 ans, $p < 0,001$) et étaient plus de sexe féminin (59% contre 81%, $P < 0,001$). En ce qui concerne les antécédents médicaux, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes de comparaison.

En analyse multivariée, l'âge avancé, le diabète, la dyslipidémie, le tabagisme, la FEVG et le RNL étaient fortement associés à la mortalité toutes causes confondues. Un RNL plus élevé était indépendamment associé à une augmentation du risque de mortalité toutes causes confondues (risque relatif, 1,085 ; intervalle de confiance à 95%, 1,002–1,174, $P = 0,044$).

Pour prédire la mortalité toutes causes confondues, la valeur seuil du RNL était de 4,3 avec une sensibilité de 57% et une spécificité de 61% (intervalle de confiance à 95% = 0,48–0,652, $P = 0,044$).

Dans le même ordre d'idées, W. Pan et al. ont inclus dans leur étude 636 patients présentant un infarctus du myocarde avec sus décalage du segment ST ayant bénéficié d'une angioplastie primaire [46]. Les patients ont été stratifiés en trois tertiles en fonction de leurs taux du RNL à l'admission (tertile I < 3,0, tertile II 3,0–6,40, tertile III > 6,40).

Le RNL était fortement corrélé à la mortalité en milieu hospitalier et à long terme. Il y a eu 21 (3,3%) décès en milieu hospitalier et 43 (6,76%) décès au total sur la période de suivi. Les causes des décès en milieu hospitalier étaient des complications secondaires à l'infarctus du myocarde et des décès d'origine cardiaques, tels que l'insuffisance cardiaque, les arythmies et le choc cardiogénique. Les 43 décès tardifs après la sortie de l'hôpital étaient des décès toutes causes confondues. On a objectivé une forte corrélation entre le RNL et la mortalité en milieu hospitalier ($p < 0,001$).

De même, Yoon GS et al. ont inclus un total de 744 patients atteints de STEMI ayant subi une angioplastie primaire de juillet 2009 à juin 2018. Les patients ont été

répartis en 3 groupes selon le taux du RNL[44]. Les patients du groupe à RNL élevé ($RNL > 4,90$) présentaient un risque accru de mortalité cardiovasculaire par rapport aux groupes à RNL intermédiaire et faible (respectivement 10% vs 7% vs 5 %, $p=0,035$).

Entre mars 2011 et mars 2018, 625 patients ont été analysés dans une autre étude ayant évalué les valeurs de RNL et de VPM (volume plaquettaire moyen) dans une population de patient présentant un infarctus du myocarde avec sus décalage du segment ST [47]. Le volume plaquettaire moyen (VPM) est un marqueur de l'activation des plaquettes et permet d'évaluer la taille moyenne des plaquettes présentes dans le sang. Les plaquettes jeunes sont plus grandes et plus réactives, ce qui peut entraîner une adhérence accrue et une agrégation plaquettaire, aboutissant à des événements thromboemboliques [48].

Les patients ont été répartis en tertiles en fonction de leurs valeurs de RNL et de VPM (volume plaquettaire moyen). Une valeur élevée a été définie comme étant dans le tertile supérieur ou $\geq 9,41$ pour le RNL et $\geq 11,3$ pour le VPM. L'âge moyen était de 60,72 ($\pm 12,14$) ans ; 67,5 % étaient des hommes; 59 % avaient de l'hypertension ; 23,7 % avaient du diabète et la valeur médiane de la RNL et de la VPM était de 6,17 (3,84–9,41) et de 10,7 (10–11,3), respectivement. Des événements cardiaques majeurs survenus dans les 30 jours ont été observés chez 16,7 % des patients; le décès s'est produit chez 8,6 % d'entre eux pendant l'hospitalisation et chez 13,5 % des patients à 1 an.

En analyse univariée, les patients avec des valeurs plus élevées de RNL présentaient un risque significativement plus élevé de décès pendant

l'hospitalisation, sans augmentation significative du risque de mortalité toutes causes à 1 an.

Dans l'étude SOLVD, le nombre de neutrophiles était significativement associé à un taux de mortalité élevé suite à des événements cardiovasculaires, tandis qu'une relation inverse était observée entre le nombre de lymphocytes et la mortalité chez les patients présentant une dysfonction systolique du ventricule gauche, qu'elle soit d'origine ischémique ou non [49].

Une conclusion similaire a été obtenue dans l'étude Prospective Européenne d'Investigation sur le Cancer (EPIC), où un nombre élevé de neutrophiles pré-procédural était associé à un risque accru de mortalité à 3 ans chez les patients subissant une angioplastie. Ces études suggèrent une relation entre le RNL et la mortalité à court et à long terme dans le cadre d'un infarctus du myocarde avec élévation du segment ST [50].

Notre travail a montré que la mortalité hospitalière est associée à un RNL supérieur à 7 (8,8%, $p = 0,012$). Par ailleurs, la mortalité à un an était significativement plus élevée dans le groupe de patients avec RNL élevé (5,4% vs 2,1%; $p = 0,027$).

2. Insuffisance cardiaque :

Arruda et al. ont démontré que le taux élevé de neutrophiles est associé de manière indépendante à une incidence accrue d'insuffisance cardiaque chez les patients ayant subi un infarctus du myocarde [51]. Les neutrophiles activés libèrent diverses enzymes protéolytiques telles que la myéloperoxydase, qui sont

responsables des lésions tissulaires [52]. Ainsi, la combinaison de neutrophiles élevés et de faibles taux de lymphocytes en un marqueur composite unique de l'inflammation pourrait fournir des informations sur l'insuffisance cardiaque en post-infarctus.

Dans l'étude de Park JS et al [3], la dysfonction ventriculaire gauche était plus fréquente (FEVG : $46 \pm 13\%$ contre $53 \pm 11\%$, $P = 0,001$, et la classe Killip 3 était plus présente (26% contre 7%, $P = 0,006$) dans le groupe de patients ayant un RNL plus élevé.

M. Ergelen et Al [45] ont inclus 2410 patients atteints de STEMI ayant subi une angioplastie primaire de manière rétrospective. La population étudiée a été répartie en tertiles en fonction des valeurs du RNL. Un RNL élevé ($n = 803$) a été défini comme une valeur supérieure à 6,97 et un RNL faible ($n = 1607$) a été défini comme une valeur inférieure ou égale à 6,97.

Les MACE (événements cardiaques majeurs) et l'insuffisance cardiaque étaient plus fréquents chez les patients ayant des valeurs du RNL élevées. La durée du séjour à l'hôpital était significativement plus longue dans le groupe à RNL élevé ($7,5 \pm 4,3$ jours contre $6,9 \pm 3,6$ jours, $p = 0,001$).

Le taux d'insuffisance cardiaque avancée étaient significativement plus élevés chez les patients ayant des valeurs de RNL élevées (11,4 % contre 7,3 %, $p = 0,002$).

Dans notre étude, des résultats similaires ont été observés avec le RNL en tant que prédicteur de la diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG < 50 %) chez les patients atteints d'infarctus du myocarde avec sus décalage du

segment ST thrombolysés . Le groupe à RNL élevé avait une incidence significativement plus élevée de dysfonction ventriculaire gauche (FEVG < 50 %) par rapport au groupe à faible RNL chez tous les patients atteints d'IDM ST + (73,6% vs 58,8% ; $p < 0,001$). La survenue d'une poussée d'insuffisance cardiaque à l'admission était également significativement plus élevée de dans le groupe de patients avec RNL > à 7 ($p = 0,005$).

3. Complications rythmiques :

Dans l'étude de Gul et al [53], il y avait une corrélation significative entre un RNL élevé et la survenue d'un trouble de rythme. En effet, l'incidence des troubles du rythme ventriculaire dans le groupe à faible RNL était de 6,5 %, contre 18 % dans le groupe à RNL élevé ($p < 0,0001$). En ce qui concerne les tachycardies supraventriculaires et les blocs auriculoventriculaires, ils étaient présents chez 8,5 % des patients à RNL bas, contre 18,6 % des patients à RNL élevé ($p < 0,0001$).

L'association entre l'inflammation et la fibrillation auriculaire (FA) est bien connue [54] et a été largement étudiée. Bien que divers marqueurs inflammatoires ont été associés à l'incidence, à la récurrence et à l'évolution de la FA, l'association avec un RNL n'a pas été bien explorée chez ce groupe de patients.

Chatterjee et al. dans une étude rétrospective menée chez des patients subissant une intervention coronaire percutanée (PCI), ont rapporté que le RNL élevé étaient des prédicteurs significatifs des arythmies ventriculaires (moyenne : 3,79 vs 1,56, $p < 0,0001$). [55]

Dans une autre étude, on a démontré qu'une inflammation plus importante, caractérisée par une augmentation du nombre de leucocytes et du rapport neutrophiles/lymphocytes, prédispose au développement de tachy-arythmies ventriculaires chez les sujets subissant une PCI. Cette découverte pourrait susciter un intérêt pour de futures stratégies visant à réduire de tels risques par l'administration de médicaments anti-inflammatoires puissants[56].

Dans notre étude, on n'a objectivé aucune différence significative sur la survenue de fibrillation auriculaire (FA), de tachycardie ventriculaire (TV) et de fibrillation ventriculaire (FV) entre les deux groupes de RNL. (respectivement 7,1% vs 8,2% avec $p=0,565$; 4,8% vs 4,1% avec $p=0,596$ et 1,7% vs 1,8% avec $p=0,837$) (tableau 5).

4. Autres complications :

Dans l'étude de Yoon GS et al. [44], les patients présentant un taux élevé de RNL avaient un risque plus élevé de complications liées au STEMI par rapport à ceux des groupes à taux bas et intermédiaire (respectivement, 23% vs 13 % vs 13 % ; $p=0,002$) . Les complications analysées dans l'étude sont représentées essentiellement par la thrombose de stent, la péricardite post-IDM, la rupture du septum ventriculaire post-IDM, la rupture de la paroi libre ventriculaire, la présence d'un thrombus dans le ventricule gauche et une régurgitation mitrale aiguë survenue pendant l'hospitalisation.

V. Le ratio neutrophiles /lymphocytes dans l'IDM ST + reperfusé

1. Revascularisation par thrombolyse

Le RNL a été étudié dans plusieurs essais cliniques de l'IDM ST+ revascularisé par thrombolyse.

Le tableau 8 résume les principales études ayant évalué le RNL après revascularisation par thrombolyse.

Tableau 8. résumé des études ayant utilisé la thrombolyse comme stratégie de reperfusion

Auteur	Nombre de patients	Age moyen	Pourcentage d'homme	Critères d'exclusion	Traitement instauré	Valeur du RNL	Période de suivi
<i>Notre étude (2023), Maroc</i>	967	60,1	77,1	Contre indications à la thrombolyse	Thrombolyse	<7 et >7	12 mois
Gazi et Al (2012), Turquie [57]	522	62,9	79,9	Hémorragie intracrânienne du a la thrombolyse	Thrombolyse	<5,77 et>5,77	5,7 jours
Gul et Al (2017), Pakistan [53]	320	55,37	80,6	Sepsis, traumatisme ou chirurgie récente, âge extrême, contre-indication à la thrombolyse, tumeur maligne	Thrombolyse par streptokinase	<4,5 et >4,5	Intra-hospitalier
Hartopo et Al(2015), Indonesia (32)	165	58,1	79,4	Insuffisance rénale ou hépatique chronique, pathologie inflammatoire ou tumorale, sepsis, AVC	Angioplastie primaire ou thrombolyse	<6,2 et >6,2	Intra hospitalier

Dans l'étude de Gazi et al. Un total de 522 patients (417 hommes et 105 femmes) ont été inclus. [57] Les patients du groupe à taux RNL élevé étaient plus âgés ($63,9 \pm 11,8$ contre $61,9 \pm 11,9$, $P = 0,037$). Des taux plus bas de triglycérides et des taux plus élevés de lipoprotéines de haute densité ont été observés dans le groupe à RNL élevé.

Dans notre travail, on a pas trouvé de différence significative concernant le taux de lipoprotéines de haute densité entre les deux groupes (56,6% vs 64,1% ; $p = 0,111$). Cependant, l'hypertriglycémie est significativement plus fréquente quand le RNL est bas (40% vs 32% ; $p = 0,017$).

Le groupe à RNL élevé présentait une incidence significativement plus élevée de mortalité cardio-vasculaire intra-hospitalière que le groupe à RNL faible (13,8 % contre 4,6 %, $P < 0,001$). L'insuffisance cardiaque était plus fréquente chez les patients ayant des valeurs du RNL élevées (12,6 % contre 4,9 %, $P = 0,001$). [57]

Notre travail a montré que la mortalité hospitalière et l'insuffisance cardiaque aigue sont significativement associés au RNL supérieur à 7 (respectivement 8,8% , $p = 0,012$; 37,4%, $p = 0,001$).

Les prédicteurs indépendants de la mortalité cardiovasculaire à l'hôpital ont été déterminés par une analyse multivariée. L'hypertension artérielle, le diabète, les antécédents de maladie coronarienne, le sexe féminin, l'échec du traitement thrombolytique, l'insuffisance rénale, l'âge ≥ 70 ans et un taux RNL $> 5,77$ ont été associés à une augmentation de la mortalité cardiovasculaire hospitalière. Un taux RNL $> 5,77$ s'est avéré être un prédicteur indépendant de la mortalité cardiovasculaire hospitalière dans des analyses multivariées (intervalle de confiance

à 95 % : 1,71–8,30, $P < 0,001$). Dans l'analyse de la courbe ROC, une valeur de taux RNL de 5,77 a été déterminée comme un point de coupure efficace dans l'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST pour la mortalité intra hospitalière, avec une sensibilité de 60 % et une spécificité de 69 % (aire sous la courbe = 0,67, intervalle de confiance à 95 %: 0,57–0,76). [57]

Dans notre travail, en analyse multivariée, le RNL persiste en tant que facteur de risque de l'insuffisance cardiaque indépendamment des autres facteurs analysés (âge >65ans, sexe, obésité androïde, antécédant de prise d'aspirine, territoire antérieur, FE VG < 50% et ACFA)

Par ailleurs, Gul and al ont inclus un total de 320 patients thrombolysés pour un IDM ST + [53]. Les critères primaires étaient les événements cardiaques indésirables en milieu hospitalier et le décès en milieu hospitalier. Le critère d'évaluation secondaire était la mortalité à court terme (un mois). Les événements cardiaques indésirables en milieu hospitalier comprenaient le choc cardiogénique, l'insuffisance cardiaque, le réinfarctus, les tachyarythmies, les troubles de la conduction, et l'accident vasculaire cérébral. L'âge médian était de 56 ans avec 19,37 % de femmes et 80,6 % d'hommes.

Un total de 145 (45,3 %) patients ont présenté des complications, 49 (15,3 %) sont décédés à l'hôpital et 13 (4,06 %) sont décédés dans les 30 jours. Les patients du groupe à haut RNL avaient un taux plus élevé de complications ($n=106$ contre 39, 63,5 % contre 25,5 %, $p < 0,0001$) et de décès ($n=32$ contre 17, 19,2 % contre 11,1 %, $p=0,046$) intra-hospitalier par rapport à ceux du groupe à RNL bas.

Dans un autre essai, Un total de 165 sujets comprenant 131 sujets masculins (79 %) avec un âge moyen de 58,1 ans [58]. Des événements cardiaques indésirables pendant l'hospitalisation définis par la mortalité en milieu hospitalier, l'insuffisance cardiaque aiguë, le choc cardiogénique, l'arrêt cardiaque récupéré et le réinfarctus se sont produits chez 49 sujets (29 %). La valeur du rapport RNL était significativement plus élevée chez les sujets présentant des événements cardiaques indésirables en milieu hospitalier par rapport à ceux sans événements ($p < 0,001$).

Selon l'étude de la courbe ROC, la valeur seuil du RNL a été fixée à 6,2, ce qui a donné une sensibilité de 71 % et une spécificité de 56%. Par conséquent, les sujets avec un rapport RNL $> 6,2$ ont été regroupés et analysés avec une analyse univariée et multivariée.

L'analyse univariée a montré que le rapport RNL $> 6,2$ avait un risque de 3,19 (IC à 95 % : 1,55–6,55, $p = 0,002$) pour développer des événements cardiaques indésirables par rapport au rapport RNL $< 6,2$. L'analyse multivariée à l'aide des méthodes de régression logistique a été réalisée en ajustant les variables. Le résultat de l'analyse de régression logistique a montré que le rapport RNL était un prédicteur indépendant des événements cardiaques indésirables en milieu hospitalier avec un odds ratio de 4,10 (IC à 95 % : 1,59–10,54, $p = 0,003$). Les autres prédicteurs indépendants dans ce modèle étaient la classe Killip II–IV (odds ratio de 4,74, IC à 95 % : 1,67–13,48, $p = 0,003$) et la créatinine $> 1,3$ mg/dL (odds ratio de 4,53, IC à 95 % : 1,83–11,17, $p = 0,001$).

2. Revascularisation par angioplastie primaire :

Il a été prouvé dans la littérature que le RNL est significativement associé aux complications de l'angioplastie primaire à savoir la survenue de no-reflow, d'embolisations distales ou encore de néphropathie induite par le produit de contraste.

Dans l'étude de GP Machado et al [47], les patients avec des valeurs plus élevées de RNL présentaient un risque significativement plus élevés de no-reflow, d'embolies distales, de néphropathie induite par le produit de contraste et de complications procédurales.

Dans une autre étude, 418 patients atteints d'un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (78 % d'hommes, âge moyen de $59,4 \pm 12,4$ ans) admis dans les 6 heures suivant le début des symptômes ont été inclus prospectivement[59]. Tous les participants ont été traités par une angioplastie primaire. Les patients ont été répartis en 2 groupes : le groupe 1 avec un TIMI entre 0 et 2 et le groupe 2 avec un TIMI à 3.

Les événements cardiaques majeurs survenant à l'hôpital étaient également significativement plus élevés dans le groupe 1 par rapport au groupe 2 (TIMI (23 % contre 7 %, $p < 0,001$). Le RNL moyen était associé au grade de flux TIMI. Le RNL et les niveaux de CRP à l'admission étaient plus élevés dans le groupe 1 par rapport au groupe 2 (TIMI 3) ($p < 0,001$ pour chaque). Un taux de hs-CRP supérieur ou égal à 5,3 mg/L mesuré à l'admission avait une sensibilité de 84 % et une spécificité de 83 % dans son association avec le no reflow. Un RNL supérieur ou égal à 3,3 prédisait

le no reflow avec une sensibilité de 74 % et une spécificité de 83 %. Lorsque la population étudiée a été divisée en deux groupes en fonction de la valeur seuil du RNL, l'atteinte pluritronculaire et le no-reflow étaient significativement plus élevées dans le groupe avec un RNL plus élevé $> 3,3$ (respectivement, 50% vs 34%, $p = 0,002$ et 72% vs 16%, $p < 0,001$).

En analyse multivariée, le RNL et le niveau de CRP (IC à 95 % de 1,153 à 1,267, $p < 0,001$) sont restés des prédicteurs indépendants du no-reflow après une intervention coronaire percutanée (respectivement, IC de 1,343 à 1,759 ; $p < 0,001$ et IC de 1,153 à 1,267 ; $p < 0,001$).

CONCLUSION

Le RNL est un marqueur alternatif simple, peu onéreux et facilement disponible qui peut être utilisé dans la stratification pronostique des patients atteints d'IDM ST + dès leur admission.

Les résultats de notre étude ainsi que d'autres études similaires portant sur le même sujet soulignent sa pertinence pratique en tant que marqueur abordable, fiable avec un temps de réponse rapide, ne retardant pas la prise en charge thérapeutique des patients atteints d'un IDM ST +, en particulier dans des pays en voie de développement.

Dans le futur, l'étude du RNL chez les patients présentant un IDM ST+ pourrait trouver sa place aux côtés d'autres marqueurs dans la stratification précoce et efficace des patients.

RÉSUMÉ

Résumé

Contexte et objectif :

L'infarctus du myocarde avec sus décalage de ST (IDM ST+) représente la forme la plus grave des syndromes coronaires aigus. Plusieurs facteurs modifient le pronostic de cette pathologie en particulier la précocité et la qualité de la reperfusion coronaire. Le ratio neutrophile/lymphocyte (RNL) qui est un élément indirect de l'évaluation de l'état inflammatoire a été associé à la survenue de complications lors de l'IDM ST +.

Le but de ce travail réalisé au service de Cardiologie du CHU Hassan II de Fès est d'analyser l'impact pronostic du RNL chez les patients thrombolysés pour un IDM ST + dans notre département.

Matériel et méthodes :

Notre travail est une étude qui a porté sur des patients inclus dans le registre hospitalier de l'IDM ST+ tenu au service de cardiologie (FEZ-AMI) du CHU Hassan II de Fès. Les patients qui ont été retenus sont ceux qui sont Admis pour la prise en charge d'un IDM ST + dans les 12 premières heures, qui ont bénéficié d'une thrombolyse par tenecteplase et d'une NFS le jour de leur admission.

La période d'étude est comprise entre janvier 2013 et décembre 2021. Les patients Admis au-delà de la 12ème heure ou n'ayant pas bénéficié d'une NFS le jour de leur admission ont été exclus de l'étude. L'analyse statistique a été réalisée sur le logiciel Excel par le test chi-2 pour les variables qualitatives et le test ANOVA pour les variables quantitatives. La significativité statistique a été attribuée à une probabilité de $p < 0.05$.

En fonction du seuil du ratio, les évènements cardiovasculaires suivants vont être analysés à savoir les complications hospitalières (décès, insuffisance cardiaque, accident vasculaire cérébral ischémique) et la mortalité à 1 an.

Résultats:

967 patients ont été inclus dans l'étude entre janvier 2013 et décembre 2021. Les patients ont été divisés en deux groupes selon la valeur du rapport du RNL. Un rapport élevé est défini par une valeur supérieure à 7. L'analyse des données démographiques (âge et sexe) n'a pas objectivé de différence significative entre les deux groupes. La dyslipidémie et l'obésité sont significativement associées à un RNL bas (respectivement 8,8% , $p = 0,006$ et 22,4 % , $p = 0,024$). 2/3 des patients ayant un RNL inférieur à 7 ont été admis dans un délai inférieur à H6 (71,9% vs 49,5% ; $p < 0,001$). La survenue d'une poussée d'insuffisance cardiaque à l'admission était significativement plus élevée de dans le groupe de patients avec $RNL > 7$ ($p = 0,005$). 2/3 des patients ayant un IDM ST + en antérieur, avaient un ratio supérieur à 7 ($p < 0,001$). Cependant, le territoire inférieur était plus fréquent dans le groupe de patients avec RNL bas ($p = 0,001$). La fraction d'éjection du ventricule gauche est significativement plus basse dans le groupe de patients avec RNL élevé (73,6% vs 58,8% ; $p < 0,001$). La coronarographie a été réalisée au cours de la même hospitalisation chez 664 patients soit 68,6% de la population. L'analyse angiographique n'a pas objectivé de différence significative concernant le nombre de vaisseaux touchés, ni le flux TIMI. La mortalité hospitalière, l'insuffisance cardiaque aigue et l'accident vasculaire ischémique sont significativement associés au RNL supérieur à 7. (respectivement 8,8% , $p = 0,012$; 37,4%, $p = 0,001$; et 2,5% , $p = 0,04$). La mortalité à un an était significativement plus élevée dans le groupe de patients avec RNL élevé (5,4% vs 2,1% ; $p = 0,027$). En analyse uni variée et

multivariée, le RNL s'est avéré être un facteur de risque d'insuffisance cardiaque indépendamment des autres facteurs.

Conclusion :

Le RNL constitue un indicateur alternatif simple, peu coûteux et largement disponible qui peut être utilisé pour évaluer le pronostic des patients souffrant d'un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST dès leur admission. Les résultats de notre étude, ainsi que ceux d'autres recherches similaires sur ce sujet, mettent en évidence son utilité pratique en tant que marqueur économique, fiable et à délai de réponse rapide, n'entravant pas la prise en charge thérapeutique des patients atteints d'un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST, en particulier dans les pays en voie de développement.

SUMMARY

Context and Objective:

ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) represents the most severe form of acute coronary syndromes. Several factors influence the prognosis of this condition, particularly the timeliness and quality of coronary reperfusion. The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), an indirect marker of inflammatory status, has been associated with the occurrence of complications in STEMI. The aim of this study, conducted in the Cardiology Department of CHU Hassan II in Fes, is to analyze the prognostic impact of NLR in patients treated with thrombolysis for STEMI in our department.

Materials and Methods:

Our study involved patients included in the hospital registry of STEMI at the Cardiology Department (FEZ-AMI) of CHU Hassan II in Fes. The selected patients were those admitted for the management of STEMI within the first 12 hours, who received tenecteplase thrombolysis and underwent a complete blood count on the day of their admission. The study period ranged from January 2013 to December 2021. Patients admitted beyond the 12th hour or those who did not undergo a complete blood count on the day of admission were excluded from the study. Statistical analysis was performed using Excel software, with the chi-square test for categorical variables and ANOVA for continuous variables. Statistical significance was attributed to a p-value of <0.05 .

Depending on the NLR threshold, the following cardiovascular events were analyzed, including in-hospital complications (death, heart failure, ischemic stroke) and one-year mortality.

Results:

A total of 967 patients were included in the study between January 2013 and December 2021. Patients were divided into two groups based on their NLR values, with a high NLR defined as a value greater than 7. Analysis of demographic data (age and gender) did not reveal a significant difference between the two groups. Dyslipidemia and obesity were significantly associated with a low NLR (8.8%, $p = 0.006$, and 22.4%, $p = 0.024$, respectively). Two-thirds of patients with an NLR less than 7 were admitted within 6 hours (71.9% vs. 49.5%, $p < 0.001$). The occurrence of acute heart failure upon admission was significantly higher in the group of patients with an NLR > 7 ($p = 0.005$). Two-thirds of patients with anterior STEMI had an NLR greater than 7 ($p < 0.001$). However, the inferior myocardial infarction territory was more common in the low NLR group ($p = 0.001$). Left ventricular ejection fraction was significantly lower in the high NLR group (73.6% vs. 58.8%, $p < 0.001$). Coronary angiography was performed during the same hospitalization in 664 patients, accounting for 68.6% of the population. Angiographic analysis did not reveal a significant difference in the number of vessels affected or TIMI flow. Hospital mortality, acute heart failure, and ischemic stroke were significantly associated with an NLR greater than 7 (8.8%, $p = 0.012$; 37.4%, $p = 0.001$; and 2.5%, $p = 0.04$, respectively). One-year mortality was significantly higher in the high NLR group (5.4% vs. 2.1%, $p = 0.027$). In univariate and multivariate analysis, NLR proved to be an independent risk factor for heart failure.

Conclusion:

NLR serves as a simple, cost-effective, and readily available alternative indicator that can be used to assess the prognosis of patients with ST-segment elevation myocardial infarction upon admission. The results of our study, along with those of other similar research on this topic, highlight its practical utility as an affordable, reliable marker with a quick response time, without delaying the therapeutic management of patients with STEMI, especially in developing countries.

BIBLIOGRAPHIE

1. EV Kuklina, W. Paula, NL. Keenan. Prevalence of Coronary Heart Disease Risk Factors and Screening for High Cholesterol Levels Among Young Adults, United States, 1999–2006; 8(4): 327–33.
2. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105(9):1135–1143.
3. Park JJ, Jang H-J, Oh I-Y et al. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients presenting with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2013;111(5):636–42.
4. Fowler AJ, Agha RA. Neutrophil/lymphocyte ratio is related to the severity of coronary artery disease and clinical outcome in patients undergoing angiography – The growing versatility of NLR. *Atherosclerosis*. 2013;228(1):44–5.
5. Sen N, Afsar B, Ozcan F et al. The neutrophil to lymphocyte ratio was associated with impaired myocardial perfusion and long term adverse outcome in patients with ST-elevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Atherosclerosis*. 2013;228(1):203–10.
6. Zellweger MJ, Maraun M, Osterhues HH et al. Progression to overt or silent CAD in asymptomatic patients with diabetes mellitus at high coronary risk: Main findings of the prospective multicenter bardot trial with a pilot randomized treatment substudy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(10):1001–10.
7. Horne BD, Anderson JL, John JM et al. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(10):1638–43.

8. White bloodcell subtypes and Neutrophil to Lymphocyte Ratio in predicting coronary thrombus.,Yilmazet al.,Clin Apl Thromb Hemost 2015 jul;21(5)446–52
9. Shah PK. Inflammation and plaque vulnerability. Cardiovasc Drugs Ther 2009 ; 23 :31–40.
10. Newby DE. Triggering of acute myocardial infarction: beyond the vulnerable plaque. Heart 2010 ; 96 : 1 247–51.
11. Hiari N, Rudd JHF. FDG PET imaging and cardiovascular inflammation. Curr Cardiol Rep 2011 ; 13 : 43–8.
12. MA. Matter, F Paneni, P Libby et al, Inflammation in acute myocardial infarction: the good, the bad and the ugly, European Heart Journal (2023) 00, 1–15
13. Swirski FK, Nahrendorf M. Leukocyte behavior in atherosclerosis, myocardial infarction, and heart failure. *Science* 2013;339:161–6.
14. Libby P, Nahrendorf M, Swirski FK. Leukocytes link local and systemic inflammation in ischemic cardiovascular disease: an expanded “cardiovascular continuum”. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1091–103.
15. Frantz S, Hofmann U, Fraccarollo D *et al.* Monocytes/macrophages prevent healing defects and left ventricular thrombus formation after myocardial infarction. *FASEB J* 2013;27:871–81.
16. Hofmann U, Frantz S. Role of T-cells in myocardial infarction. *Eur Heart J* 2016;37: 873–9.
17. Zhao TX, Kostapanos M, Griffiths C, *et al.* Low-dose interleukin-2 in patients with stable ischaemic heart disease and acute coronary syn- dromes (LILACS): protocol and study rationale for a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase I/II clinical trial. *BMJ Open* 2018;8:e022452.

18. Kologrivova I, Shtatolkina M, Suslova T et al. Cells of the immune system in cardiac remodeling: main players in resolution of inflammation and repair after myocardial infarction. *Front Immunol* 2021;12:664457.
19. Baci D, Bosi A, Parisi L, et al. Innate immunity effector cells as inflammatory drivers of cardiac fibrosis. *Int J Mol Sci* 2020;21:7165.
20. Soehnlein O. Multiple roles for neutrophils in atherosclerosis. *Circ Res* 2012;110: 875–88.
21. Adamstein NH, MacFadyen JG, Rose LM et al. The neutrophil-lymphocyte ratio and incident atherosclerotic events: analyses from five contemporary randomized trials. *Eur Heart J* 2021;42:896–903.
22. Döring Y, Soehnlein O, Weber C. Neutrophil extracellular traps in atherosclerosis and atherothrombosis. *Circ Res* 2017;120:736–43.
23. Moschonas IC, Tselepis AD. The pathway of neutrophil extracellular traps towards atherosclerosis and thrombosis. *Atherosclerosis* 2019;288:9–16.
24. Olsen MB, Gregersen I, Sandanger et al. Targeting the inflammasome in cardiovascular disease. *JACC Basic Transl Sci* 2022;7:84–98.
25. Abbate A, Toldo S, Marchetti C, et al. Interleukin-1 and the inflammasome as therapeutic targets in cardiovascular disease. *Circ Res* 2020;126: 1260–80.
26. Ridker PM, Rane M. Interleukin-6 signaling and anti-interleukin-6 therapeutics in cardiovascular disease. *Circ Res* 2021;128:1728–46.
27. Maier W, Altwegg LA, Corti R, et al. Inflammatory markers at the site of ruptured plaque in acute myocardial infarction: locally increased interleukin-6 and serum amyloid A but decreased C-reactive protein. *Circulation* 2005;111:1355–61.
28. Neumann FJ, Ott I, Gawaz M et al. Cardiac release of cytokines and inflammatory responses in acute myocardial infarction. *Circulation* 1995;92:748–55.

29. deFerranti S, Rifai N. C reactive protein and cardiovascular disease: a review of risk prediction and interventions. *Clin Chim Acta* 2002;317:1-15.
30. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL *et al*. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999;99:855-60.
31. Mueller C, Buettner HJ, Hodgson JM *et al*. Inflammation and long-term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1042 consecutive patients. *Circulation* 2002; 105:1412-5.
32. Sanchez PL, Rodriguez MV, Villacorta E *et al*. Kinetics of C-reactive protein release in different forms of acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol* 2006;59:441-7.
33. Ghaffari S, Nadiri M, Pourafkari L, et al. The predictive value of total neutrophil count and neutrophil/lymphocyte ratio in predicting in-hospital mortality and complications after STEMI. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2014, 6:35-41.
34. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D et Al. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2008;102(6):653e7.
35. ó Hartaigh B, Bosch JA, Thomas GN, et al. Which leukocyte subsets predict cardiovascular mortality? from the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) Study. *Atherosclerosis* 2012;224(1):161e9.
36. Zernecke A, Bot I, Djalali-Talab Y, et al. Protective role of CXC receptor 4/CXC ligand 12 unveils the importance of neutrophils in atherosclerosis. *Circ Res* 2008;102(2):209e17.

37. Weber C, Zerneck A, Libby P. The multifaceted contributions of leukocyte subsets to atherosclerosis: lessons from mouse models. *Nat Rev Immunol* 2008;8(10):802e15.
38. Azab B, Zaher M, Weiserbs KF, et al. Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2010;106(4):470e6.
39. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003;348(2):138e50.
40. Bhutta H, Agha R, Wong J et Al. Neutrophil lymphocyte ratio predicts medium-term survival following elective major vascular surgery: a cross-sectional study. *Vasc Endovasc Surg* 2011;45(3):227e31.
41. Ommen SR, Gibbons RJ, Hodge DO, Thomson SP. Usefulness of the lymphocyte concentration as a prognostic marker in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997;79(6):812e4.
42. Blum A, Sclarovsky S, Rehavia E, Shohat B. Levels of T-lymphocyte subpopulations, interleukin-1 beta, and soluble interleukin-2 receptor in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1994;127(5):1226e30.
43. Arbel Y, Finkelstein A, Halkin A, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio is related to the severity of coronary artery disease and clinical outcome in patients undergoing angiography. *Atherosclerosis* 2012;225(2):456e60.
44. Yoon GS, Choi SH, Woo SI, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio at emergency room predicts mechanical complications of ST-segment elevation myocardial infarction. *J Korean Med Sci.* 2021, 36:e131. 10.3346/jkms.2021.36.e131

45. Ergelen M, Uyarel H, Altay S, et al. Predictive value of elevated neutrophil to lymphocyte ratio in patients undergoing primary angioplasty for ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin appl thromb hemost*. 2014;20:427-32.
46. W. Pan, D Zhao , C, Zhang et al, Application of neutrophil/lymphocyte ratio in predicting coronary blood flow and mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention /*Journal of Cardiology* 66 (2015) 9-14
47. Machado GP, de Araújo GN, Carpes CK et Al, Comparison of neutrophil-to-lymphocyte ratio and mean platelet volume in the prediction of adverse events after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction, *Atherosclerosis* (2018)
48. Machado Pereg D, Berlin T, Mosseri M. Mean platelet volume on admission correlates with impaired response to thrombolysis in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Platelets*. 2010;21(2):117-21.
49. Cooper HA, Exner DV, Waclawiw MA, Domanski MJ. White blood cell count and mortality in patients with ischemic and nonischemic left ventricular systolic dysfunction (an analysis of the Studies of Left Ventricular Dysfunction [SOLVD]). *Am J Cardiol*. 1999;84(3):252-257.
50. Gurm HS, Bhatt DL, Lincoff AM, et al. Impact of preprocedural white blood cell count on long term mortality after percutaneous coronary intervention: insights from the EPIC, EPILOG, and EPISTENT trials. *Heart*. 2003;89(10):1200-1224.
51. Arruda-Olson AM, Reeder GS, Bell MR, et al. Neutrophilia predicts death and heart failure after myocardial infarction: a community-based study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2:656e62.

52. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, et al. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;108:1440e5
53. Gul U, kayani AM, Munir R, Hussain S. Neutrophil lymphocyte ratio: a prognostic marker in acute st elevation myocardial infarction. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2017;27(1):4-7.
54. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation* 108(24), 3006-3010 (2003).
55. S Chatterjee, P Chandra, G Guha Pre-procedural Elevated White Blood Cell Count and Neutrophil- Lymphocyte (N/L) Ratio are Predictors of Ventricular Arrhythmias During Percutaneous Coronary Intervention, *Cardiovascular & Haematological Disorders-Drug Targets*, 2011, 11, 58-60
56. Mehta, R.H.; Harjai, K.J. et al. Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) Investigators. Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) Investigators. Sustained ventricular tachycardia or fibrillation in the cardiac catheterization laboratory among patients receiving primary percutaneous coronary intervention: incidence, predictors, and outcomes. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004, 43(10), 1765-72.
57. Gazi E, Bayram B, Gazi S, Temiz A, Kirilmaz B, Altun B, et al. Prognostic value of the neutrophil-lymphocyte ratio in patients with ST-elevated acute myocardial infarction. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2012;21(2):155-9.
58. Hartopo AB, Puspitawati I, Setianto BY. On-admission high neutrophil to lymphocyte ratio as predictor of in-hospital adverse cardiac event in st-elevation myocardial infarction. *Acta Med Indones.* 2015;47(1):3-10.

59. Akpek M, Kaya MG, Lam YY, et al. Relation of neutrophil/lymphocyte ratio to coronary flow to in-hospital major adverse cardiac events in patients with ST-elevated myocardial infarction undergoing primary coronary (Am J Cardiol 2012;110:621-627)