

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE DE MONTPELLIER-NÎMES

THÈSE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

GALTIER Chloé

Le 22 Octobre 2021

**Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR) as a prognostic biomarker in
cardiogenic shock: a prospective observational pilot study.**

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Fabien HUET

JURY

Monsieur le Professeur François ROUBILLE, Président du Jury

Monsieur le Professeur Guillaume CAYLA, Assesseur

Monsieur le Professeur Jean Paul CRISTOL, Assesseur

Monsieur le Docteur Sylvain AGUILHON, Assesseur

Monsieur le Docteur Fabien HUET, Directeur de Thèse

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE DE MONTPELLIER-NÎMES

THÈSE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

GALTIER Chloé

Le 22 Octobre 2021

**Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR) as a prognostic biomarker in
cardiogenic shock: a prospective observational pilot study.**

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Fabien HUET

JURY

Monsieur le Professeur François ROUBILLE, Président du Jury

Monsieur le Professeur Guillaume CAYLA, Assesseur

Monsieur le Professeur Jean Paul CRISTOL, Assesseur

Monsieur le Docteur Sylvain AGUILHON, Assesseur

Monsieur le Docteur Fabien HUET, Directeur de Thèse

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020-2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

ALBAT Bernard	BOUSQUET Jean	GODLEWSKI Guilhem
ALRIC Robert	BRUNEL Jean Michel	GRASSET Daniel
ARNAUD Bernard	BUREAU Jean-Paul	GUILHOU Jean-Jacques
ASENCIO Gérard	BRUNEL Michel	GUI TER Pierre
ASTRUC Jacques	CANAUD Bernard	HEDON Bernard
AUSSILLOUX Charles	CHAPTAL Paul-André	HERTAULT Jean
AVEROUS Michel	CIURANA Albert-Jean	HUMEAU Claude
AYRAL Guy	CLOT Jacques	JAFFIOL Claude
BAILLAT Xavier	COSTA Pierre	JANBON Charles
BALDET Pierre	D'ATHIS Françoise	JANBON François
BALDY-MOULINIER Michel	DEMAILLE Jacques	JARRY Daniel
BALMES Jean-Louis	DESCOMPS Bernard	JOURDAN Jacques
BANSARD Nicole	DIMEGLIO Alain	KLEIN Bernard
BAYLET René	DUBOIS Jean Bernard	LAFFARGUE François
BILLIARD Michel	DUJOLS Pierre	LALLEMANT Jean
BUREAU Jean-Paul	DUMAS Robert	Gabriel
BLARD Jean-Marie	DUMAZER Romain	LAMARQUE Jean-Louis
BLAYAC Jean Pierre	ECHENNE Bernard	LAPEYRIE Henri
BLOTMAN Francis	FABRE Serge	LE ROUX Jean-Louis
BONNEL François	FRERE BEAU Philippe	LESBROS Daniel
BOURGEOIS Jean-Marie	GALIFER René Benoît	LOPEZ François Michel
		LORIOT Jean

LOUBATIERES Marie	NAVARRO Maurice	ROUANET DE VIGNE
Madeleine	NAVRATIL Henri	SAINT AUBERT Bernard
MAGNAN DE BORNIER	OTHONIEL Jacques	SANCHO-GARNIER
Bernard	PAGES Michel	Hélène
MARTY ANE Charles	PEGURET Claude	SANY Jacques
MARTY Henri	PELISSIER Jacques	SEGNARBIEUX François
MATHIEU-DAUDE	PETIT Pierre	SENAC Jean-Paul
Pierre	POUGET Régis	SERRE Arlette
MEYNADIER Jean	PUJOL Henri	SOLASSOL Claude
Michel François-Bernard	RABISCHONG Pierre	VIDAL Jacques
MION Charles	RAMUZ Michel	VISIER Jean Pierre
MION Henri	REBOUL Jean	
MIRO Luis	RIEU Daniel	
	ROCHEFORT Henri	

Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude	PUJOL Joseph
BLANC François	LE QUELLEC Alain
BONAFE Alain	MARES Pierre
BOULENGER Jean-Philippe	MAUDELONDE Thierry
BOURREL Gérard	MAURY Michèle
BRINGER Jacques	MESSNER Patrick
CLAUSTRES Mireille	MILLAT Bertrand
DAURES Jean-Pierre	MONNIER Louis
DAUZAT Michel	MOURAD Georges
DAVY Jean-Marc	PREFAUT Christian
DEDET Jean-Pierre	PUJOL Rémy
ELEDJAM Jean-Jacques	RIBSTEIN Jean
GROLLEAU RAOUX Robert	SCHVED Jean-François
GUERRIER Bernard	SULTAN Charles
GUILLOT Bernard	TOUCHON Jacques
JONQUET Olivier	UZIEL Alain
LANDAIS Paul	VOISIN Michel
LARREY Dominique	ZANCA Michel
PRAT Dominique	

Docteurs Emérites

PRAT Dominique
PUJOL Jos

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

ALRIC Pierre	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric	Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick	Parasitologie et mycologie
BEREGI Jean-Paul	Radiologie et imagerie médicale
BLAIN Hubert	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BOULOT Pierre	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAPDEVILA Xavier	Anesthésiologie-réanimation
CHAMMAS Michel	Chirurgie orthopédique et traumatologie
COLSON Pascal	Anesthésie-réanimation et médecine péri-opératoire
COMBE Bernard	Rhumatologie
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
COUBES Philippe	Neurochirurgie
COURTET Philippe	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CRAMPETTE Louis	Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul	Biochimie et biologie moléculaire
CYTEVAL Catherine	Radiologie et imagerie médicale
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel	Médecine d'urgence
DE WAZIERES Benoît	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DELAPORTE Eric	Maladie infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal	Pneumologie ; addictologie
DOMERGUE Jacques	Chirurgie viscérale et digestive
DUFFAU Hugues	Neurochirurgie
ELIAOU Jean François	Immunologie
FABRE Jean Michel	Chirurgie viscérale et digestive
FRAPIER Jean-Marc	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HAMAMAH Samir	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale

HERISSON Christian	Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir	Anesthésiologie-réanimation
JEANDEL Claude	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JORGENSEN Christian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
LABAUGE Pierre	Neurologie
LEFRANT Jean-Yves	Anesthésie-réanimation et médecine péri-opératoire
LEHMANN Sylvain	Biochimie et biologie moléculaire
LUMBROSO Serge	Biochimie et biologie moléculaire
MERCIER Jacques	Physiologie
MEUNIER Laurent	Dermato- vénérologie
MONDAIN Michel	Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis	Pédiatrie
PAGEAUX Georges-Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PUJOL Pascal	Biologie cellulaire
QUERE Isabelle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
RENARD Eric	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques	Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIPART Jacques	Anesthésie-réanimation et médecine péri-opératoire
ROUANET Philippe	Cancérologie ; radiothérapie
SOTTO Albert	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TAOUREL Patrice	Radiologie et imagerie médicale
TOUITOU Isabelle	Génétique
VANDE PERRE Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YCHOU Marc	Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1^{ère} classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia	Hématologie ; transfusion
ASSENAT Eric	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
AVIGNON Antoine	Nutrition
AZRIA David	Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria	Pédopsychiatrie ; addictologie
BLANC Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric	Chirurgie viscérale et digestive
CAMBONIE Gilles	Pédiatrie
CAMU William	Neurologie
CANOVAS François	Anatomie
CAPTIER Guillaume	Anatomie
CARTRON Guillaume	Hématologie ; transfusion
CAYLA Guillaume	Cardiologie
CHANQUES Gérald	Anesthésie-réanimation et médecine péri-opératoire
CORBEAU Pierre	Immunologie
COULET Bernard	Chirurgie orthopédique et traumatologie
CUVILLON Philippe	Anesthésie-réanimation et médecine péri-opératoire
DADURE Christophe	Anesthésie-réanimation et médecine péri-opératoire
DAUVILLIERS Yves	Physiologie
DE TAYRAC Renaud	Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DEVOS John	Histologie, embryologie et cytogénétique
DEMARIA Roland	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
DEREURE Olivier	Dermatologie – vénéréologie
DROUPY Stéphane	Urologie
DUCROS Anne	Neurologie
DUPEYRON Arnaud	Médecine physique et réadaptation
FELSER Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud	Oto-rhino-laryngologie
GENEVIEVE David	Génétique
GUIU Boris	Radiologie et imagerie médicale
HAYOT Maurice	Physiologie

HOUEDE Nadine	Cancérologie ; radiothérapie
KLOUCHE Kada	Médecine intensive-réanimation
KOENIG Michel	Génétique
KOUYOUMDJIAN Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologie
LAFFONT Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry	Histologie, embryologie et cytogénétique
LAVIGNE Jean-Philippe	Bactériologie – virologie, hygiène hospitalière
LE MOING Vincent	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LECLERCQ Florence	Cardiologie
MARIANO-GOULART Denis	Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stefan	Physiologie
MORANNE Olivier	Néphrologie
MOREL Jacques	Rhumatologie
NAVARRO Francis	Chirurgie viscérale et digestive
NOCCA David	Chirurgie viscérale et digestive
PASQUIE Jean-Luc	Cardiologie
PERNEY Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PRUDHOMME Michel	Anatomie
PUJOL Jean Louis	Pneumologie ; addictologie
PURPER-OUAKIL Diane	Pédopsychiatrie ; addictologie Anatomie et cytologie pathologiques
ROGER Pascal	
TRAN Tu-Anh	Pédiatrie
VERNHET Hélène	Radiologie et imagerie médicale

PU-PH de 2^{ème} classe

BOURGIER Céline	Cancérologie ; radiothérapie
CANAUD Ludovic	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
CAPDEVIELLE Delphine	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CLARET Pierre-Géraud	Médecine d'urgence
COLOMBO Pierre-Emmanuel	Cancérologie ; radiothérapie
COSTALAT Vincent	Radiologie et imagerie médicale
DAIEN Vincent	Ophthalmologie
DORANDEU Anne	Médecine légale
FAILLIE Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, addictologie
FUCHS Florent	Gynécologie obstétrique ; gynécologie médicale
GABELLE DELOUSTAL Audrey	Neurologie
GAUJOUX Viala Cécile	Rhumatologie
GODREUIL Sylvain	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUILPAIN Philippe	Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
HERLIN Christian	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlologie
IMMEDIATO DAIEN Claire	Rhumatologie
JACOT William	Cancérologie ; Radiothérapie
JEZIORSKI Eric	Pédiatrie
JUNG Boris	Médecine intensive-réanimation
KALFA Nicolas	Chirurgie infantile
LACHAUD Laurence	Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin	Oto-rhino-laryngologie
LE QUINTREC DONNETTE Moglie	Néphrologie
LETOUZEY Vincent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LONJON Nicolas	Neurologie
LOPEZ CASTROMAN Jorge	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
LUKAS Cédric	Rhumatologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas	Radiologie et imagerie médicale

MILLET Ingrid	Radiologie et imagerie médicale
MURA Thibault	Bio statistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NAGOT Nicolas	Bio statistiques, informatique médicale et technologies de la communication
OLIE Emilie	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
PANARO Fabrizio	Chirurgie viscérale et digestive
PARIS Françoise	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PELLESTOR Franck	Histologie, embryologie et cytogénétique
PEREZ MARTIN Antonia	Physiologie
POUDEROUX Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIGAU Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François	Pédiatrie
ROSSI Jean François	Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François	Cardiologie
SEBBANE Mustapha	Médecine d'urgence
SIRVENT Nicolas	Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme	Biologie cellulaire
STOEBNER Pierre	Dermato- vénéréologie
SULTAN Ariane	Nutrition
THOUVENOT Éric	Neurologie
THURET Rodolphe	Urologie
TUAILLON Edouard	Bactériologie- virologie
VENAIL Frédéric	Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max	Ophtalmologie
VINCENT Denis	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry	Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne	Endocrinologie-diabétologie-nutrition

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

1^{ère} classe :

COLINGE Jacques	Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes
LAOUDJ CHENIVESSE Dalila	Biochimie et biologie moléculaire
VISIER Laurent	Sociologie, démographie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

1^{ère} classe :

AMOUYAL Michel
LAMBERT Philippe

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard
DAVID Michel
GARCI Marc

PROFESSEURS ASSOCIES – Médecine

BESSIS Didier	Dermato-vénérologie
MEUNIER Isabelle	Ophtalmologie
MULLER Laurent	Anesthésie-réanimation et médecine péri-opératoire
PERRIGAULT Pierre-François	Anesthésie-réanimation et médecine péri-opératoire
QUANTIN Xavier	Pneumologie
ROUBERTIE Agathe	Pédiatrie
VIEL Eric	Soins palliatifs et traitement de la douleur

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe – Échelon Exceptionnel

RICHARD Bruno	Médecine palliative
SEGONDY Michel	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH Hors classe

BADIOU Stéphanie	Biochimie et biologie moléculaire
SEGONDY Michel	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
BOULLE Nathalie	Biologie cellulaire
CACHEUX-RATABOUL Valère	Génétique
CARRIERE Christian	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GIANSILY-BLAIZOT Muriel	Hématologie, transfusion

MCU-PH de 1^{ère} classe

BERTRAND Martin	Anatomie
BOUDOUSQ Vincent	Biophysique et médecine nucléaire
BRET Caroline	Hématologie biologique
BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
COSSEE Mireille	Génétique Moléculaire
GIRARDET-BESSIS Anne	Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine	Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier	Médecine et santé au travail
MARTRILLE Laurent	Médecine légale et droit de la santé
MATHIEU Olivier	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MOUZAT Kévin	Biochimie et biologie moléculaire
PANABIÈRES Catherine	Biologie cellulaire
RAVEL Christophe	Parasitologie et mycologie

SCHUSTER-BECK Iris
STERKERS Yvon
THEVENIN-RENE Céline

Physiologie
Parasitologie et mycologie
Immunologie

MCU-PH de 2^{ème} classe

BERGOUGNOUX Anne
CHIRIAC Anca
DE JONG Audrey
DU THANH Aurélie
FITENI Frédéric
GOUZI Farès
HERRERO Astrid
HUBERLANT Stéphanie
KUSTER Nils
MAKINSON Alain
PANTEL Alix
PERS Yves-Marie
ROUBILLE Camille

SABLEWSKI Vanessa

Génétique
Immunologie
Anesthésie-réanimation et médecine péri-opératoire
Dermato-vénérologie
Cancérologie ; radiothérapie
Physiologie
Chirurgie viscérale et digestive
Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Biochimie et biologie moléculaire
Maladies infectieuses, Maladies tropicales
Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
Thérapeutique, addictologie
Médecine interne ; gériatrie et biologie du
vieillessement ; addictologie
Anatomie et cytologie pathologiques

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - Médecine Générale

MCU-MG de 1^{ère} classe

COSTA David

OUDE-ENGBERINK Agnès

MCU-MG de 2^{ème} classe

FOLCO-LOGNOS Béatrice

CARBONNEL François

Maîtres de Conférences associés - Médecine Générale

CAMPAGNAC Jérôme

LOPEZ Antonio

MILLION Elodie

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SERAYET Philippe

Maîtres de Conférences des Universités

Maîtres de Conférences hors classe

BADIA Eric

Sciences biologiques fondamentales et cliniques

CHAZAL Nathalie

Biologie cellulaire

Maîtres de Conférences de classe normale

BECAMEL Carine	Neurosciences
BERNEX Florence	Physiologie
CHAUMONT-DUBEL Séverine	Sciences du médicament et des autres produits de santé
DELABY Constance	Biochimie et biologie moléculaire
GUGLIELMI Laurence	Science biologiques fondamentales et cliniques
HENRY Laurent	Science biologiques fondamentales et cliniques
GERBET Guillaume	Neurosciences
LADRET Véronique	Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
LAINE Sébastien	Sciences du médicament et autres produits de la santé
LE GALLIC Lionel	Sciences du médicament et autres produits de la santé
LOZZA Catherine	Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
MAIMOUN Laurent	Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
MOREAUX Jérôme	Science biologiques, fondamentales et cliniques
MORITZ-GASSER Sylvie	Neurosciences
MOUTOT Gilles	Philosophie
PASSERIEUX Emilie	Physiologie
RAMIREZ Jean-Marie	Histologie
RAYNAUD Fabrice	Sciences du médicament et autres produits de la santé
TAULAN Magali	Biologie cellulaire

Praticiens Hospitaliers Universitaires

BARATEAU Lucie	Physiologie
BASTIDE Sophie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
CAZAUBON Yoann	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
DAGNEUX Louis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
DUFLOS Claire	Bio statistiques, informatique médicale et technologies de la communication
GOULABCHAND Radjiv	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
LATTUCA Benoit	Cardiologie
MARIA Alexandre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MIOT Stéphanie	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SARRABAY Guillaume	Génétique
SOUICHE François-Régis	Chirurgie viscérale et digestive

Praticiens Hospitaliers chargés d'enseignements

ABOUKRAT Patrick	BLANCHET Catherine	CORBEAU Catherine
AKKARI Mohamed	BLATIERE Véronique	COROIN Flavia-Oana
ALRIC Jérôme	BOBBIA Xavier	COUDRAY Sarah
AMEDRO Pascal	BOGE Gudrun	CRANSAC Frédéric
AMOUREUX Cyril	BOURRAIN Jean Luc	CUNTZ Danielle
ANTOINE Valéry	BOUYABRINE Hassan	DARDHALHON Brigitte
ARQUIZAN Caroline	BRINGER-DEUTSCH	DAVID Aurore
ATTALIN Vincent	Sophie	DE LA TRIBONNIERE
AYRIGNAC Xavier	BRISOT Dominique	Xavier
BADR Maliha	BRONER Jonathan	DE BOUTRAY Marie
BAIS Céline	CADE Stéphane	DEBIEN Blaise
BARBAR Saber Davide	CAIMMI Davide Paolo	DELPONT Marion
BASSET Didier	CARR Julie	DENIS Hélène
BATIFOL Dominique	CARTIER César	DEVILLE de PERIERE
BATTISTELLA Pascal	CASPER Thierry	Gilles
BAUCHET Luc	CASSINOTTO	DJANIKIAN Flora
BENEZECH Jean-Pierre	Christophe	DONNADIEU-RIGOLE
BENNYS Karim	CATHALA Philippe	Hélène
BERNARD Nathalie	CAZABAN Michel	FAIDHERBE Jacques
BERTCHANSKY Ivan	CHARBIT Jonathan	FATTON Brigitte
BIBOULET Philippe	CHEVALLIER Thierry	FAUCHERRE Vincent
BIRON-ANDREANI	CHEVALLIER-	FILLERON Anne
Christine	MICHAUD Josyane	FITENI Frédéric
BLANC Brigitte	COLIN Olivier	
BLANCHARD Sylvie	CONSEIL Mathieu	

FOURNIER Philippe	MATTATIA Laurent	RIPART Sylvie
GAILLARD Nicolas	MEROUEH Fadi	RONGIERES Michel
GALMICHE Sophie	MEYER Pierre	ROULET Agnès
GENY Christian	MILESI Christophe	RUBENOVITCH Josh
GERONIMI Laetitia	MOREAU Estelle	SANTONI Fannie
GINIES Patrick	MOSER Camille	SASSO Milène
GRECO Frédéric	MOUSTY Eve	SCHULDINER Sophie
GUEDJ Anne Marie	MOUTERDE Gaël	SEGURET Fabienne
GUYON Gaël	PANSARD Nicole	SENESSE Pierre
GENRY Vincent	PERNIN Vincent	SKALLI El Medhi
JAMMET Patrick	PERRIGAULT Pierre	SOLA Christelle
JEDRYKA François	François	SOULLIER Camille
JREIGE Riad	PEYRON Pierre-Antoine	STOEBNER DELBARRE
KINNE Mélanie	PICARD Eric	Anne
LABARIAS Coralie	PICOT Marie Christine	TEOT Luc
LACAMBRE Mathieu	PIERONI Laurence	THIRION Marina
LANG Philippe	POQUET Hélène	VACHIERY-LAHAYE
LAZERGES Cyril	PUJOL Sarah-Lise	Florence
LE GUILLOU Cédric	PUPIER Florence	VERNES Eric
LEGLISE Marie Suzanne	QUANTIN Xavier	VINCENT Laure
LOPEZ Régis	RAFFARD Laurence	WAGNER Laurent
LUQUINS Amandine	RAPIDO Francesca	ZERKOWSKI Laetitia
MANZANERA Cyril	RIBRAULT Alice	
MARGUERITTE	RICHAUD-MOREL	
Emmanuel	Brigitte	
MARTIN Lucille	RIDOLFO Jérôme	

Remerciements

A Monsieur le Professeur ROUBILLE

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury. Merci d'avoir su allier rigueur, apprentissage, recherche clinique et humour au cours de cet internat. Et de m'avoir ouvert la porte des connaissances aussi bien dans le domaine médical que littéraire et de culture général (ma réplique préférée étant celle des pingouins dans Madagascar)

A Monsieur le Docteur HUET

Mon chef, mon mentor, mon ami. Un immense merci pour ton aide précieuse à mettre au point et écrire cette thèse. Merci aussi pour ta bonne humeur au quotidien et tes blagues (jamais lourdes) qui rendent le travail tellement plus agréable. Je n'aurais pas pu rêver mieux comme chef de thèse.

A Monsieur le Professeur CAYLA

Un grand merci pour votre écoute, votre gentillesse et le temps que vous accordez à la formation. Merci de me permettre de continuer mon clinicat dans votre service, je suis ravie de rejoindre l'équipe nîmoise et son ambiance d'entraide et de partage.

A Monsieur le Docteur AGUILHON

Merci pour ta patience, ta gentillesse et ta formation. Dans la vie, il existe des combos gagnants comme le Sacubitril et le Valsartan, le cookie et le brownie, le calendrier de carpes et une interview (un peu moins), Fabien et toi et le tout réuni dans mon jury de thèse. Merci beaucoup d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

A Monsieur le Professeur CRISTOL

Merci d'avoir accepté de juger mon travail, de vous être investi dans mon sujet de thèse et d'avoir accepté de participer à ma soutenance.

A mes parents. Maman, merci de suivre mes histoires médicales avec autant d'intérêt et de bienveillance. Ces études ont été certes longues, avec plusieurs erreurs dans le compte des années mais m'ont permis de ressentir la fierté dans le regard de mes proches. Merci pour tes petit-déjeuners sacrés, tes cocktails au coin du feu, ton acharnement à rester une maman cool et puis merci d'avoir gardé patience au fur et à mesure de ces années.

Papa merci pour ton soutien et tes précieux conseils, ce concours de sixième année je l'ai aussi réussi grâce à toi et tes plannings incroyables. Merci d'avoir été présent à chacun de mes déménagements, nombreux, en partie dus à ces années de médecine. Merci pour ces weekends aixois et ces petits cafés en terrasse qui font notre plus grand bonheur.

Merci à Sandrine pour tous tes messages d'encouragement et à Eliot pour ces instants de joie, rien de mieux qu'une partie de mölkky en famille dans un parc.

A mes sœurs d'amour. A Maeva merci pour ton soutien.

A ma Boubine, notre sœur triplète, c'est moi la grande sœur et pourtant tu es mon modèle. Merci pour ton calme, ta sagesse et de toujours trouver les mots pour me remonter le moral et me faire relativiser dans le travail comme dans la vie en général. Merci de me tenir à la page sur les tendances pour ne pas se concentrer uniquement sur le travail et rester connectée. Je voudrais multiplier par mille les moments passés avec toi.

Ahah Maeva ! T'as eu peur ? Ma jumelle, aussi appelée Bienvenu pour les intimes, merci pour tant de choses. Merci d'être à mes côtés depuis le commencement de ces études, de me relever quand je tombe, de partager les moments forts dans l'échec ou la réussite. Mais aussi pour toutes les choses bien plus importantes que le travail, nos voyages, nos rigolades, nos accolades, même nos enguelades (mais juste parce que c'est ma thèse) et surtout notre complicité que personne ne pourra comprendre. Quel bonheur d'avoir pu revivre avec toi à Tahiti, si seulement ça pouvait continuer pour la vie.

A mon Globinours, mon amour, merci d'avoir attendu avec patience pendant ces longues années, tu ne regretteras pas l'investissement. Un petit coup de fraîcheur parce qu'il y a eu du laisser aller dans la devanture mais ça en vaut le coup. Même si l'humour est ta meilleure carte, le cœur l'emporte à l'atout (tu vois je ne sais pas jouer à la belote). Merci pour tes innombrables séances de papouilles qui m'ont maintenues motivée et tes efforts constants à suivre les contraintes imposées par mon travail. Mais surtout merci pour nos moments de vie, nos fous rire Artoung, nos soirées à jouer au foot dans l'appartement, nos voyages à la recherche des ours ou

des tortues, nos weekends avec ton amant la neige, nos projets, qui seront encore par milliers je l'espère.

A ma grand-mère Evelyne, un ange tombé du ciel. Merci pour ta douceur, ta générosité hors du commun et de toujours essayer de nous transmettre ton intelligence. Ta présence à ma soutenance de thèse est mon souhait le plus cher depuis le commencement de ces études. **A mon grand-père Jean** qui restera à jamais dans ma mémoire et à qui je dois une partie de mon éducation et probablement mon caractère.

A ma grand-mère Monique qui m'éblouira toujours avec sa jeunesse éternelle. Merci pour ces repas légendaires qui font le bonheur de mes papilles en rassemblant toute la famille autour d'une table. Quel bonheur de pouvoir partager ce moment fort avec toi.

A mes cousins et cousines qui me comblent de bonheur en se mariant et pondant de magnifiques enfants. Merci pour ces repas de famille pleins de joie et d'humour, vos magnifiques mariages et sublimes bébés plus si petits pour certains. Merci de garder ce lien du sang quelque soit la distance et les années qui nous séparent.

A mes oncles et tantes merci d'avoir su me montrer au moment opportun votre soutien et votre fierté me permettant de continuer ces études interminables.

A ma belle-famille, merci pour votre merveilleux accueil dans votre famille en qui j'ai beaucoup d'admiration, merci de me faire partager avec vous vos voyages au ski ou à l'autre bout du monde, merci de me prouver qu'il existe des enfants parfaits (je ne parle pas de toi Gaspard aha) et surtout merci pour votre humour toujours au rendez-vous.

A mes copains de toujours, Juju, Ondine, Consti, Cam, Camille, Marjo, Caro, Tim, Victor, Loÿs, Lucas, Léo, Alice, merci pour ces magnifiques années passées à Marseille, ces voyages inoubliables, ces apéros au vieux port, ces pique-niques dans les calanques, ces soirées au Maxi, au Trolley ou au Bazar et ces brunchs au soleil.

Ma Juju, tant de choses à te dire. Merci de me faire autant rire volontairement ou avec tes bourdes, d'être ma confidente et ma jumelle de cœur. Je serai toujours admirative de ton courage et ta force. Merci à ta maman et ton papa de t'avoir rendu comme tu es et merci d'être entrée dans ma vie pour ne plus jamais en sortir.

Ma Ondine, mon rayon de soleil toujours optimiste et motivée pour tout. Mon exemple dans la vie, femme forte, courageuse, à la fois ambitieuse et rêveuse. J'espère tellement pouvoir continuer à voyager avec toi et même vivre ensemble en Polynésie.

Ma Consti, antillaise à temps partielle, narratrice à temps complet, merci pour ta joie de vivre au quotidien. Et merci pour votre union avec Raph, qui nous a tous mis des étoiles plein les yeux.

Ma Camille Chareton douce, pétillante avec un brin de folie, tellement fière de pouvoir t'appeler copine.

Qu'est-ce que je suis fière de mes copines, **ma Camille Charmensat**, sauveuse d'enfants à temps plein, capitaine de bateau le weekend et danseuse de rock à ces heures perdues, **ma Caro**, mannequin de jour et fêtarde invétérée la nuit, **ma Marjo**, ça a évidemment commencé avec ces folles soirées déguisées mais aussi ces voyages, ces festivals et tous ces souvenirs qui forgent notre amitié.

Mon Tim, mon grimpeur/skieur/surfeur/kiteur... préféré, merci d'avoir toujours été présent dans ce monde très girly et malgré la distance, de nous avoir supporté pendant toutes ces années d'externat, et on connaît notre potentiel d'hystérie mais j'espère qu'à travers nos cris on t'aura fait comprendre l'importance que l'on accorde à notre amitié.

A mes copains de Saint-Eloi, merci d'avoir rendu ce premier semestre si inoubliable. **Antoine et Oussama** merci pour ce début d'internat haut en couleurs, entre fou rires et coups durs. La recette parfaite pour démarrer l'internat faite de longues journées de travail, de pauses repas sucrées et mélodieuses, d'anecdotes mémorables et surtout une team de musiciens et dermatologue toujours soudée. Vos histoires me manquent !

JB et Adri, mon couple préféré, merci de toujours me rappeler que j'ai choisi la mauvaise spécialité et que ce qui est important dans la vie c'est de se faire plaisir. J'ai hâte de pouvoir voyager avec vous.

Yannis, Thomas, Marie, Kenza, Myriam, Sofian, Vincent, Yvann, Aurel, Quentin, Sonia merci pour cette « coloc » mémorable, pour ces soirées et afterwork de folie qui font oublier la dure journée. Pas merci pour l'intoxication au saumon ;) mais merci de vous être occupé de moi quand il le fallait.

A mes copains de Montpellier, Laura & Cédric mes voisins préférés merci pour ces semestres à Nîmes entre bavardages de covoit, entraide au boulot et apéros bobos. **JM & Ysa** merci pour ces barbecues, balades et apéros, une bouffée d'air frais qui fait déconnecter du boulot. Et merci

de vous occuper aussi bien d'Arthur pendant que je suis au travail (et de lui mettre sa rouste au vélo).

A mes co-internes, tellement fière de notre team de filles, soudées dans les galères et toujours motivées pour rendre les journées meilleures. **Léa**, mon croquant préféré, merci d'avoir rendu ce stage d'USIC si bien, si tolérable et d'avoir égayé mon internat avec tes histoires croustillantes. **Marie**, ma calédonienne préférée, mon binôme de thèse, merci pour ta bonne humeur, ton talent d'organisatrice et ton hyperactif (on peut le dire). **Marine**, ma réunionnaise préférée, merci d'avoir su allier gentillesse, humour et entraide à merveille et merci de m'avoir laissé tous les gestes à l'USIC, nos intérêts divergents en cardiologie nous rendent tellement complémentaire.

Aux infirmières de cardiologie : merci d'avoir fait preuve de patience et bienveillance pendant tout le long de ma formation. Un grand courage pour ce métier épuisant au chevet des patients avec des bébés médecins qui changent tous les 6 mois. Merci aussi pour votre folie ! Mais pas merci pour vos trashes de fin de stage !

Merci à l'équipe d'écho de Montpellier, Audrey, Christophe, Romu, Sylvain, Valentin et ceux déjà cités ; une petite bulle de la cardiologie où calme, joie et bienveillance règne. Entre échographies, potins et médecine du future, merci de m'avoir intégré dans votre monde.

Merci aux chefs de cardio pour votre patience et votre formation. **Matthieu et François** les rythmo cool, pas toujours contents en me voyant arriver en salle mais toujours présents pour m'aider et me faire rire. **Pierre et Thomas** merci pour votre précieuse aide et votre instinct protecteur.

Merci aux (plus) vieux internes, Docteurs Laura, Alice, Quentin, Caro, Caro, Caro, Anne so, merci de m'avoir montré le chemin dans la joie et la bonne humeur.

Et merci aux (plus) jeunes internes pour votre soutien, vos compétences pour la médecine et les gâteaux. Je vous souhaite une bonne continuation pour la suite.

A mes colocs tahitiens, merci pour cette merveilleuse colocation, cette quarantaine de rêve, ces soirées de rigolade et cette complicité. Sissy girl, Nuf Nouilles, A taaaable et El Cuisto, (et même Michelle et Augustine) vous allez me manquer.

Merci à l'équipe tahitienne Rainui, Renaud, Elisabeth, Florence, Ludivine, Sylvain, Rosana, Charly, Marlène, Léa, Christophe, Hélène, Bertrand, aux infirmières et même aux patients pour cette gentillesse incroyable et cette ambiance de travail qui n'existe qu'au Taaone.

A mes amis du lycée Eric, Ségo, Tiphaine, Laura, Anna et Léa avec qui je reste liée malgré la distance. Nous avons grandi, muri mais sans jamais vraiment changer. Merci pour ces retrouvailles qui remontent le moral.

Merci également aux amis de Maeva, Cédric, Laureline, Val, Eliot, Grollo et j'en oublie, pour ces soirées nantaises qui contrastaient si bien avec mes soirées girly marseillaises. Merci à Chris pour ton aide à la réalisation de cette thèse.

Merci à toutes les personnes que j'ai rencontré sur le chemin de ces longues années d'études et qui m'ont aidé d'une manière ou d'une autre à tenir et m'épanouir.

Table des matières

<i>Préambule</i>	27
<i>Abstract</i>	29
<i>Keywords and list of abbreviations</i>	30
1. BACKGROUND	31
2. MATERIALS AND METHODS	32
2.1 Study design	32
2.2 Population selection	32
2.3 Biological measurements.....	32
2.4 Endpoints	33
2.5 Statistical analysis	33
2.6 Ethics.....	34
3. RESULTS	34
3.1 Trial population	34
3.2 Primary endpoint.....	34
3.3 Secondary endpoint.....	35
3.4 ROC curves	37
3.5 Univariate analysis for suPAR level in patients with dilated heart disease	37
3.6 Multivariate analysis	38
4. DISCUSSION	39
5. CONCLUSION	41
<i>Références</i>	42
<i>Serment d’Hippocrate</i>	46
<i>Résumé en Français</i>	47

Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR) as a prognostic biomarker in cardiogenic shock: a prospective observational pilot study.

Cette thèse est présentée sous forme d'article scientifique. Ce travail est issu d'une étude clinique approuvée par un comité d'éthique et enregistré sur un registre international de recherche clinique.

Préambule

L'étude de biomarqueur pouvant prédire la sévérité et le pronostic de certaines pathologies est un enjeu de santé publique. Un de ces marqueurs les plus prometteurs est le récepteur soluble de l'urokinase plasminogène activateur (suPAR). L'uPAR est une protéine qui se trouve principalement sur les cellules du système immunitaire telles que les macrophages, neutrophiles ou cellules T. Ces dernières libèrent l'uPAR sous forme soluble (suPAR) au cours de l'inflammation. Le suPAR a fait la preuve à travers plusieurs études de son implication dans le pronostic de nombreuses maladies. D'abord cancéreuses puis infectieuses avec notamment en 2000 il se révèle être un marqueur puissant et indépendant dans la survie des patients infectés par le virus de l'immunodéficience acquise (VIH). Peu après, trois études réalisées sur une large population de patients admis en réanimation ou aux urgences ont démontré que des concentrations de suPAR > 12 ng/mL pouvaient prédire de façon fiable une évolution péjorative. Par ailleurs, une élévation des taux circulants de suPAR apporterait des données pronostiques dans le cadre des affections cardiovasculaires via son implication dans l'inflammation.

Dans notre étude, nous nous intéressons aux patients en état de choc cardiogénique quelle que soit l'étiologie.

L'hypothèse de cette étude est qu'un taux élevé de suPAR serait un facteur de mauvais pronostic dans l'évolution du choc cardiogénique. Nous avons analysé la cinétique du biomarqueur, son lien avec la mortalité et les ré hospitalisations et l'intensité des traitements prescrits.

Article en anglais

Abstract

Background: Despite improving the management of cardiogenic shock, the morbidity and mortality rate remain high. Inflammation is firmly established in genesis and complications of cardiovascular diseases. The soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) has proven to strongly evaluate prognosis in stable heart failure (HF). Our objective was to evaluate the suPAR prognostic performance in patients with cardiogenic shocks on global mortality.

Methods: We collected biologics data including suPAR level in every patient admitted in Cardiac Intensive Care Unit or in Intensive Care Unit who suffered from cardiogenic shock from May 2020 to December 2020. The primary endpoint was a composite of death of any cause, heart transplant or long-term cardiac assist devices requirement.

Results: 51 patients were included in the statistical analysis. The mean age was 63 years, with 72,5% of men. SuPAR level was not significantly associated with predictive mortality, cardiac transplant or long-term assist devices requirement.

Conclusion: The suPAR biomarker failed to evaluate the prognosis of patients admitted for cardiogenic shock.

Keywords and list of abbreviations

Keywords: biomarkers; cardiogenic shock; prognosis; soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR)

List of abbreviations

uPAR	Urokinase-type Plasminogen Activator Receptor
suPAR	Soluble Urokinase-type Plasminogen Activator Receptor
CS	Cardiogenic Shock
HF	Heart Failure
NT-proBNP	N-Terminal Pro Brain Natriuretic Peptide
hs- cTnT	high-sensitive cardiac Troponin T
CRP	C-Reactive Protein
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction
DCM	Dilated Cardiomyopathy
ECMO	Extracorporeal Membrane Oxygenation
LVAD	Left Ventricular Assist Device
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
PCT	Procalcitonin
IL-6	Interleukin-6
sST2	Soluble Suppression of Tumorigenicity-2
PE	Primary Endpoint

1. BACKGROUND

Cardiogenic Shock (CS) is associated with significant morbidity and mortality despite advances in treatments. Mortality rates of patients admitted for CS were 57.8% and 68.2% at four weeks and one year, respectively (1). Identifying the most severe patients and the risk of poor outcome remained challenging (2). Consistently, guidelines recommend to evaluate myocardial fibrosis biomarkers (including sST2) to stratify the cardiovascular risk of patients admitted for acute Heart Failure (HF) decompensation (3). CS is the most severe state of HF and is highly associated with systemic acute inflammation (4, 5). Several biomarkers have been evaluated in decompensated HF as Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 (sST2), chromogranin A and Soluble Urokinase-type Plasminogen Activator Receptor (suPAR).

sST2 was identified as a new prognostic biomarker in HF, independent from age, kidney function, anemia or body mass index (6, 7). Chromogranin A is a protein from neuroendocrine cells that appears to have high serum levels in HF (8). Urokinase-type Plasminogen Activator Receptor (uPAR) is a glycoprotein involved in tissue reorganization events and regulation of plasminogen (9). Under inflammatory stimulation the protein detaches from cell surface and transforms into its soluble form (suPAR), increasing its serum level. The suPAR reflects a pathophysiological pathway closely linked with subclinical organ damage. High suPAR serum levels are found in case of HF. Our team demonstrated very recently that high suPAR levels during hospitalization for acute HF were highly predictive for the risk of mortality, but not the risk of readmission. High levels of suPAR were associated to poor outcomes in septic shock as well (10, 11). However, data are lacking in the setting of CS.

This study aims to evaluate the suPAR prognosis performance in patients with CS.

2. MATERIALS AND METHODS

2.1 Study design

This was a prospective study conducted at University Hospital of Montpellier (Cardiac Intensive Care Unit and Intensive Care Unit). SuPAR level of expression was blinded to the physicians during the study period. It included patients hospitalized for CS and the suPAR sample was collected at the CS diagnosis and one week after the diagnosis.

2.2 Population selection

Between May 2020 and December 2020, every patient admitted for CS were included in the study. The diagnostic of CS was defined according to current guidelines (12, 13). Exclusion criteria were:

- patients < 18 years of age,
- patients under justice safeguard,
- patients under protection or under curatorship,
- patients unable to get clear information.

2.3 Biological measurements

At inclusion of patients, routine parameters such as urea, electrolytes, creatinine, N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP), high-sensitive cardiac troponin T (hs- cTnT) and C-reactive protein (CRP) were performed on Cobas 8000 (Roche Diagnostic, Meylan, France) using e701 and e602 modules. In addition, venous blood was collected in dry and EDTA tubes, immediately centrifuged and frozen (-80°C) on several aliquots until tested. The determination of suPAR levels (from plasma aliquot never thawed) was performed with sUPARnostic©TurbiLatex reagents provided by ViroGates society (Birkerød, Danemark) and

adapted on Cobas 8000 analyzer (module c502) using a turbidimetric method. Experienced technicians measured suPAR in plasma every week during the first two weeks (14).

2.4 Endpoints

The main clinical endpoint was global mortality, cardiac transplant requirement or long-term cardiac assist devices requirement at 6 months. Secondary endpoints were:

- the duration of initial hospitalization,
- the rate of rehospitalization for any cause at 6 months,
- the rate of rehospitalization for acute HF decompensation at 6 months.

Endpoint data were collected at 6 months follow-up during scheduled consultation or directly by contacting the patient or their primary care physician.

2.5 Statistical analysis

The qualitative variables described with percentages and numbers are compared between the two groups using the Chi2 test (or Fisher's test). Quantitative variables are described with their means and standard deviation or median and interquartile range and are compared using the Student's test for variables with a normal distribution or the Wilxon Mann Whitney's test. The prognostic capacities of suPAR in the sample were explored graphically via the ROC curve and statistically via its area under the curve accompanied by its 95% confidence interval. We also analyzed the prognostic capacity of suPAR in the group of patients with dilated cardiomyopathy with the same statistical analysis method. We use the Spearman correlation to analyze the correlation between hospital stay and quantitative variables; and the Wilcoxon Man Whitney test to compare the length of hospital stay between different groups of patients. The mean and standard deviation of length of hospital stay are presented and the median and interquartile range.

2.6 Ethics

Written and informed consent was obtained for all participants. The local Ethics Committee approved the study of Montpellier University Hospital (N° DC-2016-2882). If the patient was in coma at the initial stage of care, a sample was taken and analyzed when the patient was able to receive information and agree.

3. RESULTS

3.1 Trial population

Fifty-one patients were included for the statistical analysis between May 2020 and December 2020. The median age was 66 years (57; 72), with 37 (72,5%) men. Main etiologies of CS were ischemic, rhythmic, valvular and dilated heart disease. 43% of patients had dilated heart disease. The median Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) was 20.0% (inter quartile rang 10.0; 25.0). The mean level of suPAR rate was 10.96 ± 7.20 ng/ml at admission and 12.01 ± 8.75 ng/ml one week later. Detailed population characteristics are presented in **Table 1**.

3.2 Primary endpoint

At 6 months follow-up, 12 patients (23.53%) were dead, 4 patients (7.84%) had cardiac transplantation and 4 patients (7.84%) had Left Ventricular Assist Device (LVAD) implantation. 11 patients (26.83%) were readmitted at hospital.

At 6 months, the suPAR level of expression was not significantly higher in deceased, transplanted or LVAD implanted group vs. alive group (10.93 ± 8.21 ng/ml vs 11.00 ± 5.29 ng/ml; $p = 0.46$).

3.3 Secondary endpoint

There was no significant difference on the suPAR level of expression according to the readmission on the first 6 months (11.02 ± 7.75 ng/ml vs 10.71 ± 4.96 ng/ml; $p = 0.62$). We performed a correlation coefficient to assess the relationship between suPAR and hospital stay. These showed a weak downhill linear relationship but not significant between suPAR and hospital stay (correlation coefficient at 0.26 $p = 0.9$). CRP level was not significantly higher in the group with the primary endpoint (PE) vs. alive patients (102.8 ± 105.4 mg/l vs 66.8 ± 85.3 mg/l; $p = 0.24$, respectively). NTproBNP was higher but not significantly in the group with the PE vs. alive patients ($21\ 311 \pm 19\ 957$ mg/l vs $16\ 577 \pm 18\ 330$ mg/l; $p = 0.32$, respectively).

Table 1 : Baseline characteristics of all patients

Variable	Total (n = 51)	Alive	Deceased	p-Value
Demographic characteristics				
Age (years)	66 [57; 72]	64 [53; 68]	68 [60; 78]	0.08
Female (n, %)	14 (27.4%)	10 (31.2%)	4 (21.0%)	0,43
Male (n, %)	37 (72.5%)	22 (68.8%)	15 (78,9%)	0,43
Body-Mass Index (kg/m ²)	26 [22; 29]	26 [22; 30]	26 [22; 29]	0.28
SBP (mmHg)	100 [87; 116]	101 [88; 110]	95 [82; 120]	0.85
Heart Rate (bpm)	100 [81; 118]	97 [80; 114]	101 [82; 119]	0.39
NYHA class				
I	14 (27.4%)	10 (31.2%)	4 (21.0%)	0.53
II	2 (3.9%)	1 (3.1%)	1 (5.3%)	0.53
III	11 (21.6%)	5 (15.6%)	6 (31.6%)	0.53
IV	24 (47.0%)	16 (50%)	8 (42.1%)	0.53
Comorbidity (n, %)				
Current smoker	17 (33.3%)	14 (43.7%)	3 (15.8%)	0.03
Hypertension	18 (35.3%)	12 (37.5%)	6 (31.6%)	0.67
Diabetes Mellitus	19 (37.2%)	9 (28.1%)	10 (52.6%)	0.08
Dyslipidemia	16 (31.4%)	7 (21.9%)	9 (47.4%)	0.06
Ischemic Heart Disease	14 (27.4%)	8 (25%)	6 (31.6%)	0.61
Atrial Fibrillation	10 (19.6%)	6 (18.7%)	4 (21.0%)	1.00
Chronic Renal Failure	7 (17%)	3 (9.4%)	4 (21.0%)	0.40
Baseline use of medications (n, %)				
β-blokers	18 (35.3%)	9 (28.1%)	9 (47.4%)	0.16

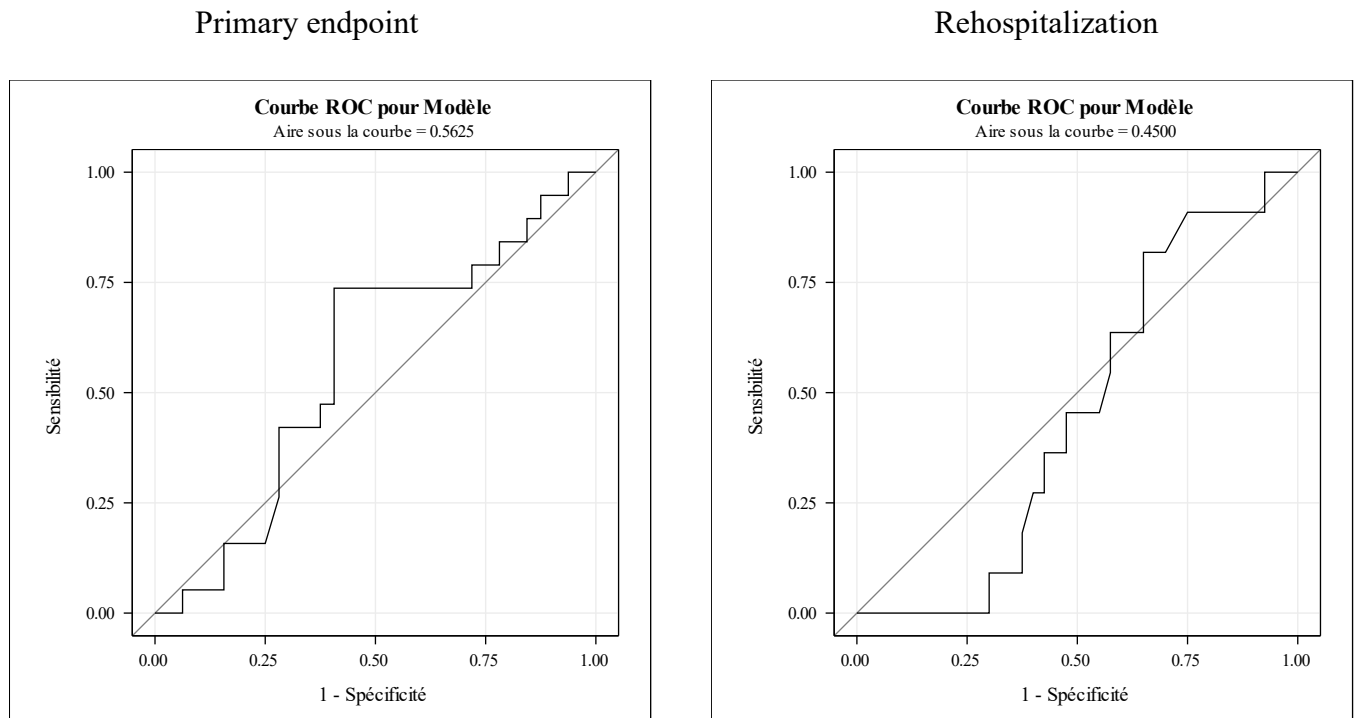
ACE	9 (17.6%)	6 (18.7%)	3 (15.8%)	1.00
Aldosterone inhibitor	7 (13.7%)	1 (3.1%)	6 (31.6%)	< 0.01
Entresto	5 (9.8%)	1 (3.1%)	4 (21.0%)	0.06
Baseline use of devices (n, %)				
Pacemaker	2 (3.9%)	2 (6.2%)	0 (0%)	0.52
Defibrillator	5 (9.8%)	0 (0%)	5 (26.3%)	< 0.01
Cardiac Resynchronization	2 (3.9%)	1 (3.1%)	1 (5.2%)	1.00
Echocardiogram				
LVEF (%)	20 [10; 25]	20 [10; 27]	20 [10; 25]	0.56
LVDD (mm)	55 [47; 65]	55 [47; 63]	56 [46; 66]	0.88
Interventricular Septum (mm)	9 [7; 10]	9 [7; 10]	9 [7; 10]	0.93
Cardiac output (L/min)	3.0 [2.3; 3.9]	3.2 [2.4; 4]	2.7 [2.1; 3.9]	0.62
SVR (dynes.sec.cm-5)	1523	1560	1436	0.91
High LVFP (n, %)	31 (61%)	17 (53%)	14 (73%)	0.15
Left Ventricular Dysfunction	30 (59%)	17 (53%)	13 (68%)	0.28
Laboratory data				
Hemoglobin (g/dl)	12.8 [11; 14]	12.6 [11; 13]	12.8 [11; 15]	0.74
Hs-Troponin T (ng/ml)	226 [46; 1219]	158 [42; 686]	416 [89; 2829]	0.22
Total Bilirubin (mmol/l)	17 [10; 31]	14 [9; 29]	18 [12; 31]	0.47
Prothrombin ratio (%)	63 [39; 84]	62 [39; 82]	67 [39; 86]	0.76
Lactate (mmol/l)	2.5 [1.6; 6.3]	3.1 [1.7; 7.1]	2.1 [1.5; 5.9]	0.64
Hs-CRP (g/dl)	34.3 [11; 151]	19.3 [10; 87]	40.7 [13; 180]	0.24
NTProBNP (pg/ml)	14643	9999	14861	0.32
Chromogranin A 1	129 [80; 381]	130 [78; 461]	121 [80; 320]	0.96
Chromogranin A 2	239 [118; 590]	371 [117; 591]	239 [103; 641]	0.68
suPAR 1 (ng/ml)	9.2 [6.4; 13.9]	7.8 [6.2; 14.1]	9.7 [6.6; 13.9]	0.46
suPAR 2 (ng/ml)	9.5 [5.8; 15.7]	8.3 [5.6; 15.7]	9.7 [6.5; 17.2]	0.55

SBP Systolic Blood Pressure, *NYHA* New-York Heart Association *ACE* angiotensin convert enzyme; *LVEF* Left Ventricular Ejection Fraction; *LVDD* Left Ventricular end-diastolic diameter, *SVR* Systemic Vascular Resistance, *LVFP* Left Ventricular Filling Pressure; *sPAP* Systolic Pulmonary artery Pressure, *eGFR* Estimated glomerular filtration; *Hs-CRP* Hs-CRP high-sensitivity C-reactive protein; *NTProBNP* N-terminal pro-brain natriuretic peptide; *suPAR* Soluble urokinase plasminogen activator receptor

3.4 ROC curves

ROC curves for predictive value of suPAR to assess the risk of death and rehospitalization at 6 months are shown in *Figure 1*.

Figure 1: ROC curves for predictive value of suPAR for primary endpoint and rehospitalization at 6 months



3.5 Univariate analysis for suPAR level in patients with dilated heart disease

A subgroup of patients with dilated cardiomyopathy (DCM) was analyzed. In this population the mean suPAR level was not significantly higher in deceased, transplanted or LVAD implanted patients vs. alive patients (11.43 ± 4.52 ng/ml vs 10.85 ± 5.86 ng/ml; $p = 0.71$). The mean chromogranin A level was not significantly higher in the PE group vs. alive group (121.0 ± 67.5 ng/ml vs 111.5 ± 67.0 ng/ml; $p = 0.91$). Unlike the analysis among all CS causes, in the DCM the NTproBNP was significantly higher in the group with the PE vs. alive patients (31

287 ± 23 763 mg/l vs 14 763 ± 17 751 mg/l; p 0.03, respectively). In this subgroup of DCM, there were significantly more extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) requirement in the group with the PE than in the survivor group (6 vs 3; p = 0.04) and the duration with ECMO was significantly higher in the group with the PE (10.0; interquartile rang of 0; 14) compared to the survivor group (0; p = 0.01).

3.6 Multivariate analysis

The multivariate analysis was adjusted for the CRP, NTProBNP, creatinine and lactates. SuPAR was not associated with the risk of death, heart transplantation or LVAD requirement (p between 0.19 and 0.96).

4. DISCUSSION

Here, we first assessed suPAR as potential new prognostic biomarker in patients admitted for CS. Surprisingly, the serum level of suPAR failed to predict mortality, cardiac support or heart transplantation.

Finding prognostic biomarkers in this serious pathology remains challenging. These biomarkers could reflect distinct pathophysiological pathways including myocardial fibrosis, myocardial stretch, inflammation or remodeling. Among known biomarkers, CRP is highly related to infection and systemic inflammatory response syndrome (SIRS). CRP is an acute-phase protein secreted in response to tissue damage and non-specific immune system activation. In our study the CRP level was not significantly higher in the group of deceased, heart transplanted or LVAD assisted patients vs. alive patients. Studies showed contradictory results. Some studies proved that CRP, procalcitonin (PCT) and interleukin-6 (IL-6) levels in patients suffering from CS were significantly higher among non-survivors compared with survivors (15) whereas some showed no association between HF and high level of CRP (16). One of the hypotheses would be that the rate of inflammation in our study was too high which makes the interpretation of suPAR difficult.

The baseline arterial lactate is another widely used parameter in CS for its prediction of patient's mortality (17). Here the level of arterial lactate appeared to be similar in the two groups of patients (4.04 ± 3.60 mg/l vs 4.43 ± 3.61 mg/l; p 0.64, respectively). The same goes for the NTproBNP that was higher but not significantly in the group of deceased, heart transplanted or LVAD assisted patients vs. alive patients. This can possibly be explained by the high severity of the patients in both groups. Recently, sST2 has emerged because of its role in inflammation, mechanical strain, remodeling and fibrosis (18).

The rapid onset of CS may explain that some fibrosis biomarkers are not increased in the initial stage of care.

Despite the lack of prognosis information of suPAR in CS, this biomarker has been analyzed in several conditions. In septic condition, while the suPAR was not superior to CRP or PCT to diagnose acute sepsis, it provides beneficial prognostic information about mortality in adult patients with sepsis (19). Several studies had already demonstrated that high suPAR level was related to mortality in various diseases as in COVID-19 patients (20) or burn-injury patients (21). In acute HF, suPAR has shown to provide additional information over NTProBNP, CRP, lactates or sST2 to predict mortality. In chronic HF, suPAR level was independently associated with mortality as well (18).

The study has several limitations. First this was a single center study with a limited number of patients. Then, the suPAR suffers from a significant lack of specificity. Several studies have shown that the suPAR rate is significantly lower in disease-free individuals compared to patients with malignant or non-malignant diseases regardless of the subgroup disease (22). Furthermore, studies confirmed that suPAR increased with age and number and severity of comorbidities (23). Third, in our study many patients could not be included due to inability to obtain a signed consent because of low cerebral flow or the need to intubate the patient at admission due to cardiogenic shock. This could explain that the patients with more severe disorders who die before being able to obtain consent could not be included limiting the power of the study.

Here, the median level of suPAR expression was higher in our patients with CS (9.20 ng/ml (6.40; 13.90)) than the level observed in our previous studies in acute HF (24) (7.67 ng/ml

(4.30; 10.72)) and even more than in chronic HF (26) (6 ng/ml (3.7; 8.5)). Increasing the global level of suPAR could have mathematically the ability to demonstrate any statistical difference. Among heart diseases, DCM has no curable cause and remains a challenge in cardiology. Several pathophysiological mechanisms are demonstrated including increased hemodynamic overload, ventricular remodeling, excessive or inadequate proliferation of the extracellular matrix, accelerated apoptosis and genetic mutations. Inflammation plays a role in the setting of fibroses and lead to a vicious cycle of worsening HF. Although management at an early stage of HF would reduce ventricular remodeling and therefore reduce morbidity and mortality in this heart disease. It could be interesting to analyze suPAR diagnostic performance in CS exclusively among patients with DCM and in the cardiologic intensive care department rather than in intensive care unit. Studying the prognostic performance of suPAR at a less severe stage of the CS could avoid reaching to cardiac assistance.

5. CONCLUSION

In conclusion, a high suPAR level is not significantly associated with death, cardiac transplant or long-term cardiac assist devices requirement in patients with CS. It would be interesting to analyze the prognostic performance of the suPAR in the adverse evolution of the DCM.

Références

- (1) Faiez Zannad et al., « Clinical Profile, Contemporary Management and One-Year Mortality in Patients with Severe Acute Heart Failure Syndromes : The EFICA Study », *European Journal of Heart Failure* 8, n° 7 (novembre 2006) : 697-705, <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2006.01.001>.
- (2) Stuart J. Pocock et al., « Predicting Survival in Heart Failure : A Risk Score Based on 39 372 Patients from 30 Studies », *European Heart Journal* 34, n° 19 (mai 2013) : 1404-13, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs337>.
- (3) Thomas J. Wang et al., « Prognostic Utility of Novel Biomarkers of Cardiovascular Stress : The Framingham Heart Study », *Circulation* 126, n° 13 (25 septembre 2012) : 1596-1604, <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.129437>.
- (4) Hilde L. Orrem et al., « Acute Heart Failure Following Myocardial Infarction : Complement Activation Correlates with the Severity of Heart Failure in Patients Developing Cardiogenic Shock », *ESC Heart Failure* 5, n° 3 (juin 2018) : 292-301, <https://doi.org/10.1002/ehf2.12266>.
- (5) Alexander Shpektor, 'Cardiogenic Shock : The Role of Inflammation', *Acute Cardiac Care*, 12.4 (2010), 115–18 <<https://doi.org/10.3109/17482941.2010.523705>> ; Hilde L. Orrem and others, 'Acute Heart Failure Following Myocardial Infarction : Complement Activation Correlates with the Severity of Heart Failure in Patients Developing Cardiogenic Shock', *ESC Heart Failure*, 5.3 (2018), 292–301 <<https://doi.org/10.1002/ehf2.12266>>.
- (6) Anne Marie Dupuy et al., « Exploring Collagen Remodeling and Regulation as Prognosis Biomarkers in Stable Heart Failure », *Clinica Chimica Acta ; International Journal of Clinical Chemistry* 490 (mars 2019) : 167-71, <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.08.042>.

- (7) Anne Marie Dupuy et al., « Multi-Marker Strategy in Heart Failure : Combination of ST2 and CRP Predicts Poor Outcome », *PloS ONE* 11, n° 6 (16 juin 2016),
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157159>.
- (8) Sushil K. Mahata et Angelo Corti, « Chromogranin A and its fragments in cardiovascular, immunometabolic, and cancer regulation », *Annals of the New York Academy of Sciences* 1455, n° 1 (novembre 2019) : 34-58, <https://doi.org/10.1111/nyas.14249>.
- (9) Wolfgang Winnicki et al., « Diagnostic and Prognostic Value of Soluble Urokinase-type Plasminogen Activator Receptor (suPAR) in Focal Segmental Glomerulosclerosis and Impact of Detection Method », *Scientific Reports* 9 (24 septembre 2019),
<https://doi.org/10.1038/s41598-019-50405-8>.
- (10) Katia Donadello et al., « Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor as a Prognostic Biomarker in Critically Ill Patients », *Journal of Critical Care* 29, n° 1 (février 2014) : 144-49, <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2013.08.005>.
- (11) Qiongzheng Luo et al., « Serum SuPAR and Syndecan-4 Levels Predict Severity of Community-Acquired Pneumonia : A Prospective, Multi-Centre Study », *Critical Care (London, England)* 22, n° 1 (24 janvier 2018) : 15, <https://doi.org/10.1186/s13054-018-1943-y>.
- (12) Piotr Ponikowski et al., « 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure : The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC », *European Heart Journal* 37, n° 27 (14 juillet 2016) : 2129-2200,
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>.

- (13) van Diepen Sean et al., « Contemporary Management of Cardiogenic Shock : A Scientific Statement From the American Heart Association », *Circulation* 136, n° 16 (17 octobre 2017) : e232-68, <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000525>.
- (14) « Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor is stably elevated during the first week of treatment in the intensive care unit and predicts mortality in critically ill patients », consulté le 14 février 2021, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3221996/>.
- (15) « Kinetics of procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 in cardiogenic shock – Insights from the CardShock study – ClinicalKey », consulté le 8 septembre 2021, <https://www.clinicalkey.fr/#!/content/playContent/1-s2.0-S0167527320336524?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0167527320336524%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https:%2F%2Fwww.internationaljournalofcardiology.com%2F>.
- (16) Anne Marie Dupuy et al., « Long Term Pronostic Value of SuPAR in Chronic Heart Failure : Reclassification of Patients with Low MAGGIC Score », *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 59, n° 7 (25 juin 2021) : 1299-1306, <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0903>.
- (17) « Arterial Lactate in Cardiogenic Shock – ClinicalKey », consulté le 8 septembre 2021, <https://www.clinicalkey.fr/#!/content/playContent/1-s2.0-S1936879820313923?scrollTo=%23bib6>.
- (18) Fabien Huet et al., « STADE-HF (sST2 As a help for management of HF) : a pilot study », *ESC Heart Failure* 7, n° 2 (13 mars 2020) : 774-78, <https://doi.org/10.1002/ehf2.12663>.

- (19) Andreas Pregernig et al., « Prediction of mortality in adult patients with sepsis using six biomarkers : a systematic review and meta-analysis », *Annals of Intensive Care* 9, n° 1 (8 novembre 2019) : 125, <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0600-1>.
- (20) Yara Backes et al., « Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor Levels in Patients with Burn Injuries and Inhalation Trauma Requiring Mechanical Ventilation : An Observational Cohort Study », *Critical Care (London, England)* 15, n° 6 (2011) : R270, <https://doi.org/10.1186/cc10550>.
- (21) Line Jee Hartmann Rasmussen et al., « Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (SuPAR) in Acute Care : A Strong Marker of Disease Presence and Severity, Readmission and Mortality. A Retrospective Cohort Study », *Emergency Medicine Journal* 33, n° 11 (1 novembre 2016) : 769-75, <https://doi.org/10.1136/emered-2015-205444>.
- (22) Line J. H. Rasmussen et al., « Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (SuPAR) Is Lower in Disease-Free Patients but Cannot Rule out Incident Disease in Patients with Suspected Cancer », *Clinical Biochemistry* 84 (1 octobre 2020) : 31-37, <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2020.06.001>.
- (23) Fabien Huet et al., “Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor Strongly Predicts Global Mortality in Acute Heart Failure Patients : Insight from the STADE-HF Registry,” *Future Science OA* 7, no. 5 (June 1, 2021) : FSO697,
- (24) Rasmussen et al., « Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (SuPAR) in Acute Care ».

Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Résumé en Français

Contexte : Malgré l'amélioration de la prise en charge du choc cardiogénique, le taux de morbidité et de mortalité reste élevé. L'inflammation est fortement impliquée dans la genèse et les complications des maladies cardiovasculaires. Le récepteur soluble de l'urokinase plasminogène activateur (suPAR) s'est avéré efficace pour évaluer le pronostic dans l'insuffisance cardiaque stable. Notre objectif était d'évaluer la performance pronostique du suPAR dans le choc cardiogénique sur la mortalité globale.

Méthode : Nous avons collecté des données biologiques dont le taux sanguin de suPAR chez tous les patients admis en unité de soins intensifs cardiologiques ou en réanimation en état de choc cardiogénique de Mai 2020 à Décembre 2020. Le critère de jugement principal était un critère composite de décès de toute cause, transplantation cardiaque ou assistance cardiaque de long terme.

Résultats : 51 patients ont été inclus dans l'analyse statistique. L'âge moyen était de 63 ans, avec 72,5% d'hommes. Le niveau de suPAR n'était pas significativement associé à la mortalité toute cause, à la transplantation cardiaque ou l'assistance cardiaque de long terme.

Conclusion : Le suPAR n'a pas permis de prédire le pronostic des patients en choc cardiogénique.

Mots clé : biomarqueurs ; choc cardiogénique ; pronostic ; soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR)