

Copeptine : Comment exclure l'Infarctus du Myocarde dès la première prise de sang.

Modérateur : C. Morin

. La Copeptine, juste un marqueur cardiaque de plus?

JP Cristol, AM Dupuy, M Sebanne

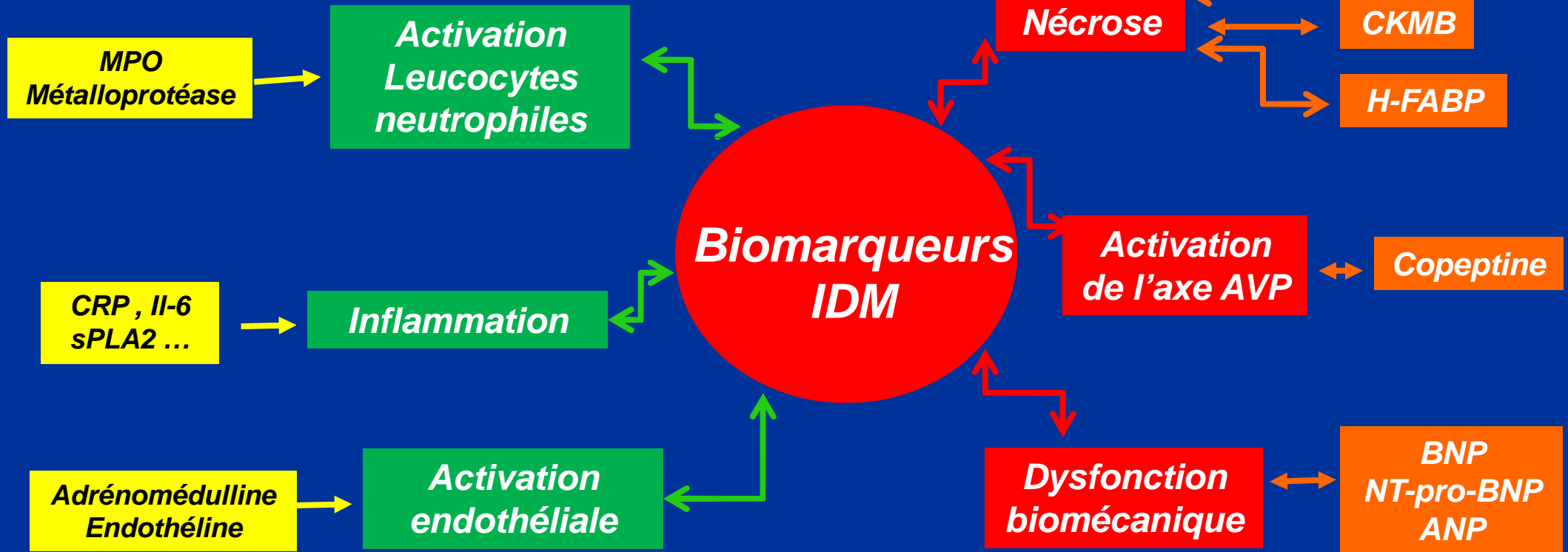
. La Copeptine, en pratique clinique
S Charpentier



Biomarqueurs et syndromes coronariens aigus : Quelle signification « physiopathologique » ?

**Marqueurs d'aval :
facteurs de risque**

Marqueurs d'IDM :



L'Arginine vasopressine : un marqueur de « stress » vasculaire ?

➤ Régulation de la synthèse :

- Hyperosmolalité
- Perturbations hémodynamiques
 - Hypovolémie
 - Hypotension

➤ Effets physiologiques :

- Récepteur V1 : Effets vasculaires
 - Vasoconstriction périphérique (post charge et stress ventriculaire)
 - Augmentation de la synthèse protéique (hypertrophie)
 - Vasoconstriction coronarienne
 - Aggrégation plaquettaire
- Récepteurs V2 : Retention d'eau au niveau rénal

Morgenthaler et al., Trends in Endocrinology and Metabolism, 2007

➤ Un neuropeptide de la réponse au stress :

Facteur anxiogène (*Heinrich et al., Frontiers in neuroendocrinology, 2009*)

Les difficultés du dosage de l'AVP :

➤ Liaison aux plaquettes :

- > 90 % de l'AVP est lié aux plaquettes
- Difficultés du préanalytique

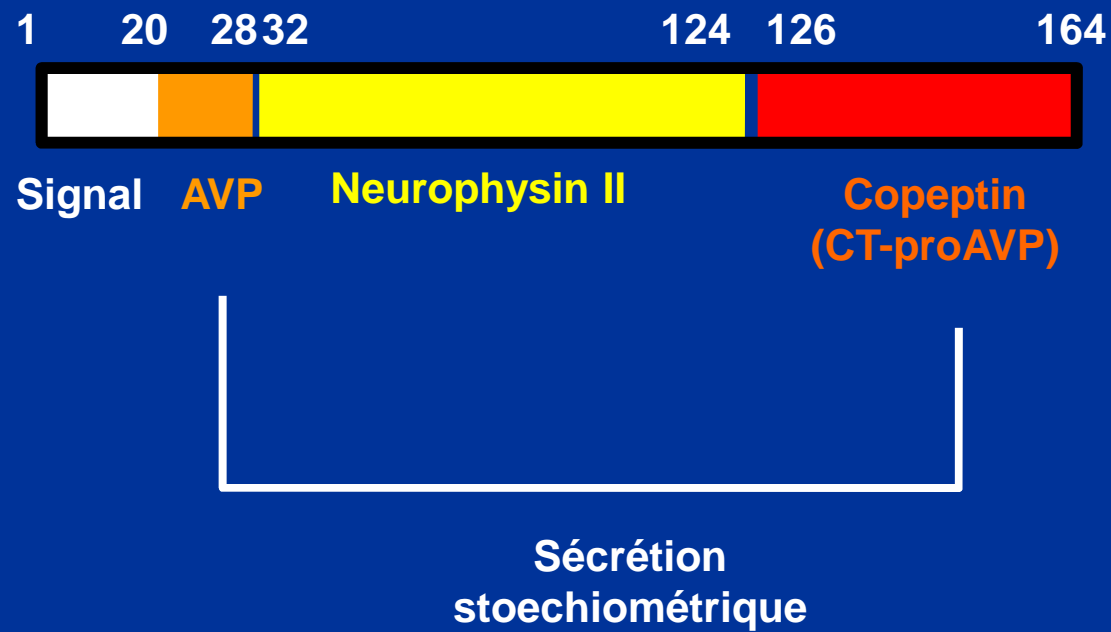
➤ Stabilité de l'AVP:

- Demi vie in vivo 24 minutes
- Faible stabilité in vitro (après congélation à - 20°C)

➤ Peptide de petite taille :

- Ne permet pas les méthodes d'immunoanalyse de type Sandwich
- Nécessite une prise d'essai de 1 ml

Copeptine : un fragment C-terminal de l'AVP



Chauvet, FEBS, 1986

Les avantages de la mesure de la Copeptine

➤ Stabilité de la Copeptine :

- Stable in vivo
- Conservation 7 jours à température ambiante – 14 jours à 4°C

➤ Sensibilité analytique :

- Méthodes d'immunoanalyse de type Sandwich
- Peut-être automatisable
- Nécessite une faible prise d'essai

Copeptine : Méthode Sandiwch Immunoluminescence (CTproAVP LIA B.R.A.H.M.S)

➤ Methode :

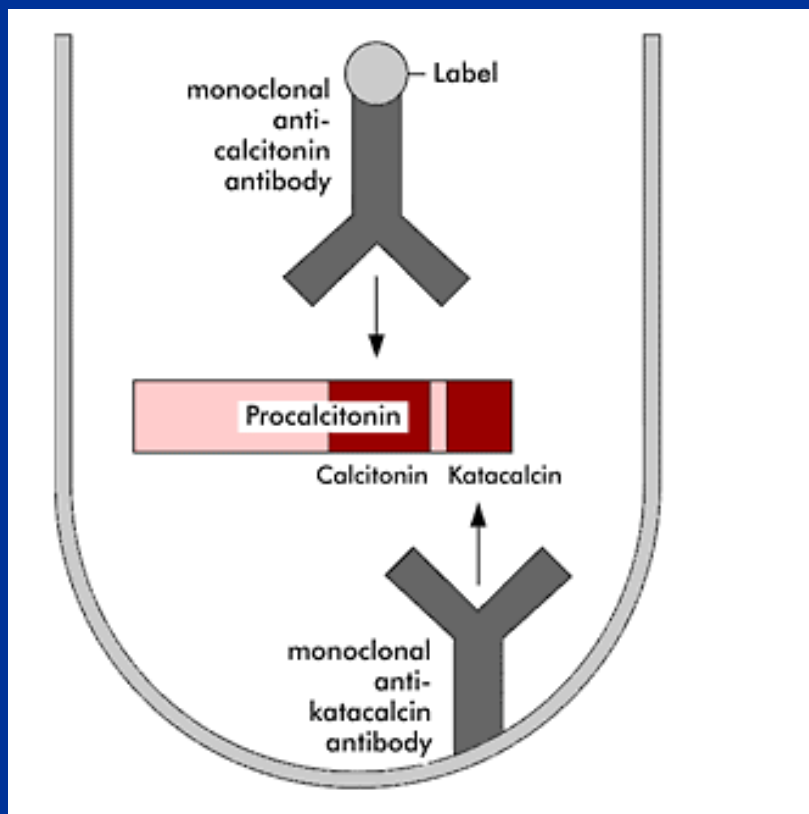
- Un anticorps de capture fixé sur un tube polystyrene
- Incubation 2 heures
- Lavage (X4) avec tampon de luminescence (LUMItest wash)
- Lecture luminometre (Berthold)

Morgenthaler et al., Clin Chem, 2006; 52:1: 112–119

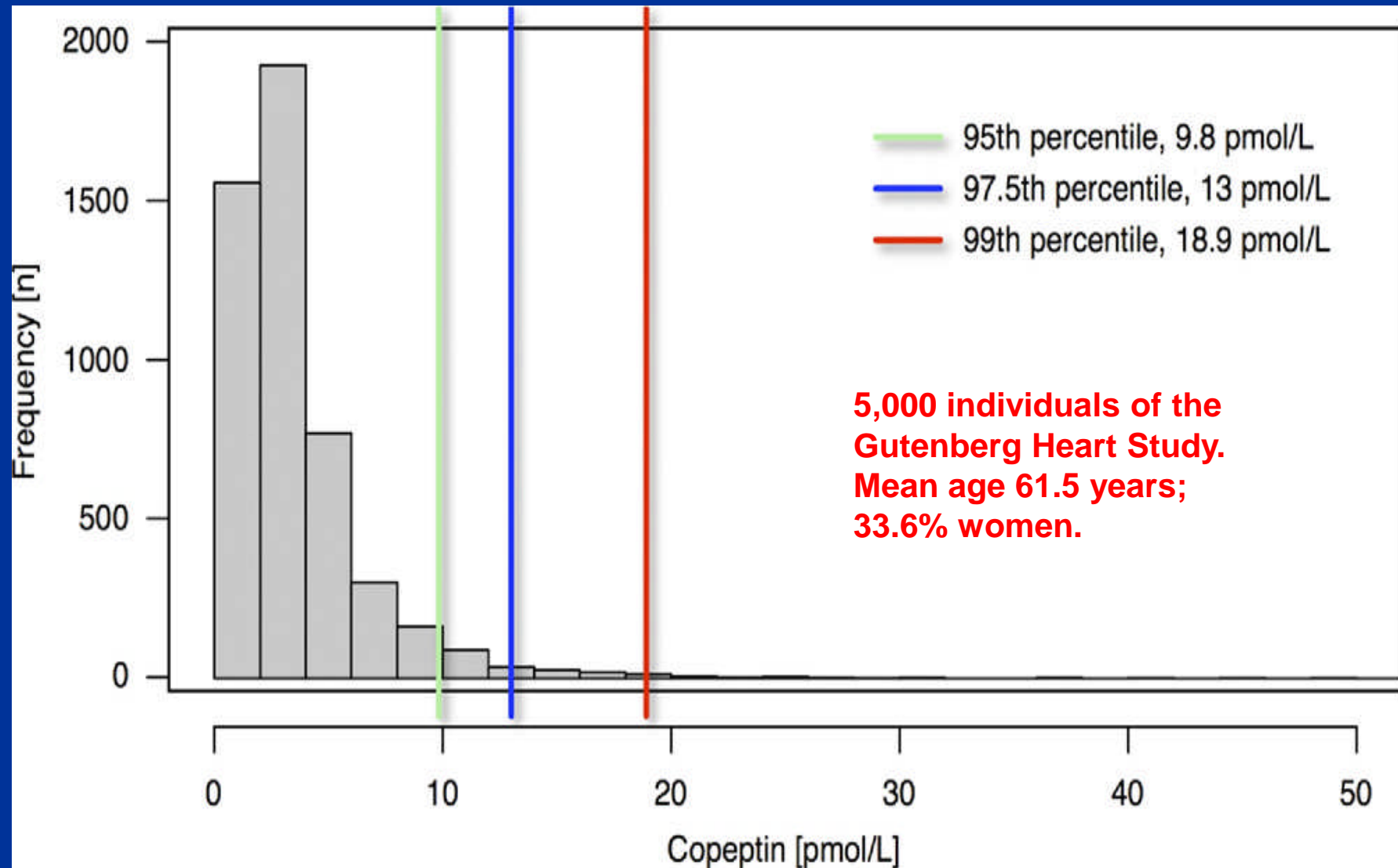
➤ Performances analytiques :

- Limite de détection : 1,7 pmol/l -> **0,4 pmol/l**
- CV 20 % 2,25 pmol/l -> **1 pmol/l**
- Médiane: 3,7 pmol/l
- Gamme de mesure : 0,4 à 1250 pmol/l
- Stabilité : 7 jours à température ambiante

Katan et al., Ann Neurol 2009;66:799–808



Copeptine : Distribution en population



Keller et al., Journal of the American College of Cardiology Vol. 55, No. 19, 2010

Copeptine : facteurs de variabilité

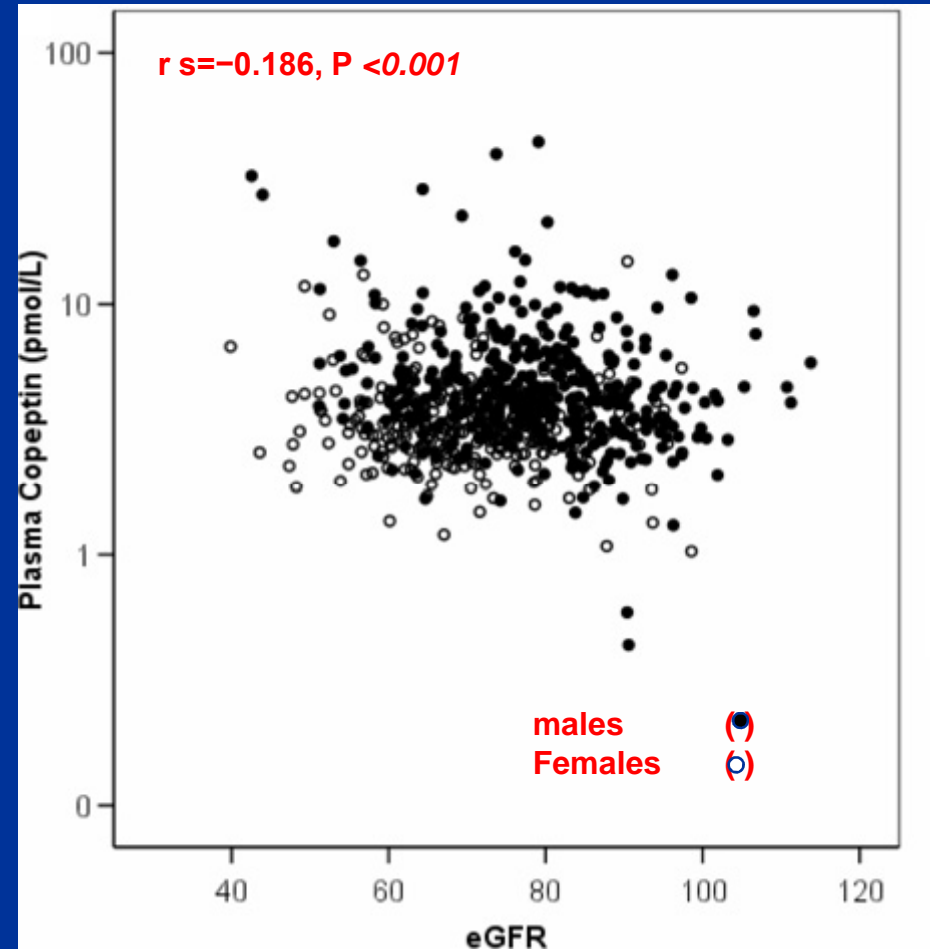
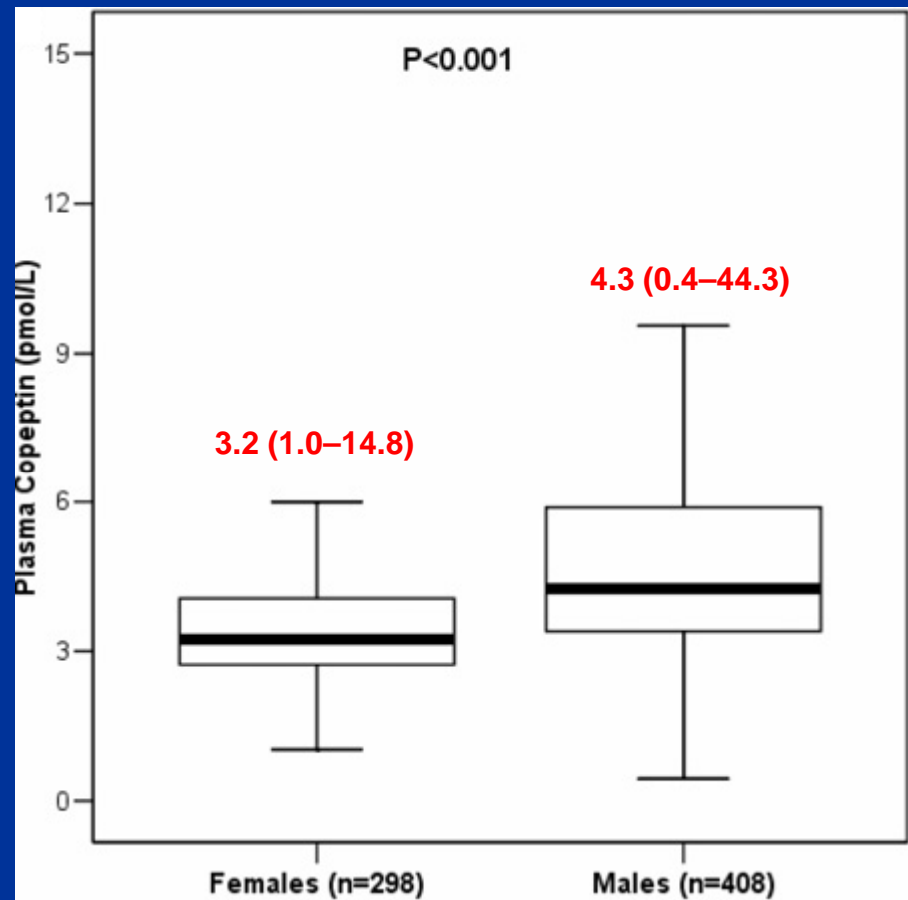
Analyse univariée

Clinical parameter	Log copeptin	
	r_s	<i>P</i> value
Age	— 0.052	0.172
Male gender	0.341	< 0.001
BMI	0.147	< 0.001
Heart rate	0.018	0.640
SBP	0.056	0.140
DBP	0.043	0.260
Log creatinine	0.310	< 0.001
eGFR	— 0.02	0.678
Left atrial size	0.206	< 0.001
DT	0.085	0.029
E/A ratio	0.18	0.638
IVRT	0.007	0.856
LV mass	0.183	< 0.001
LV mass index	0.091	0.033

Analyse multivariée

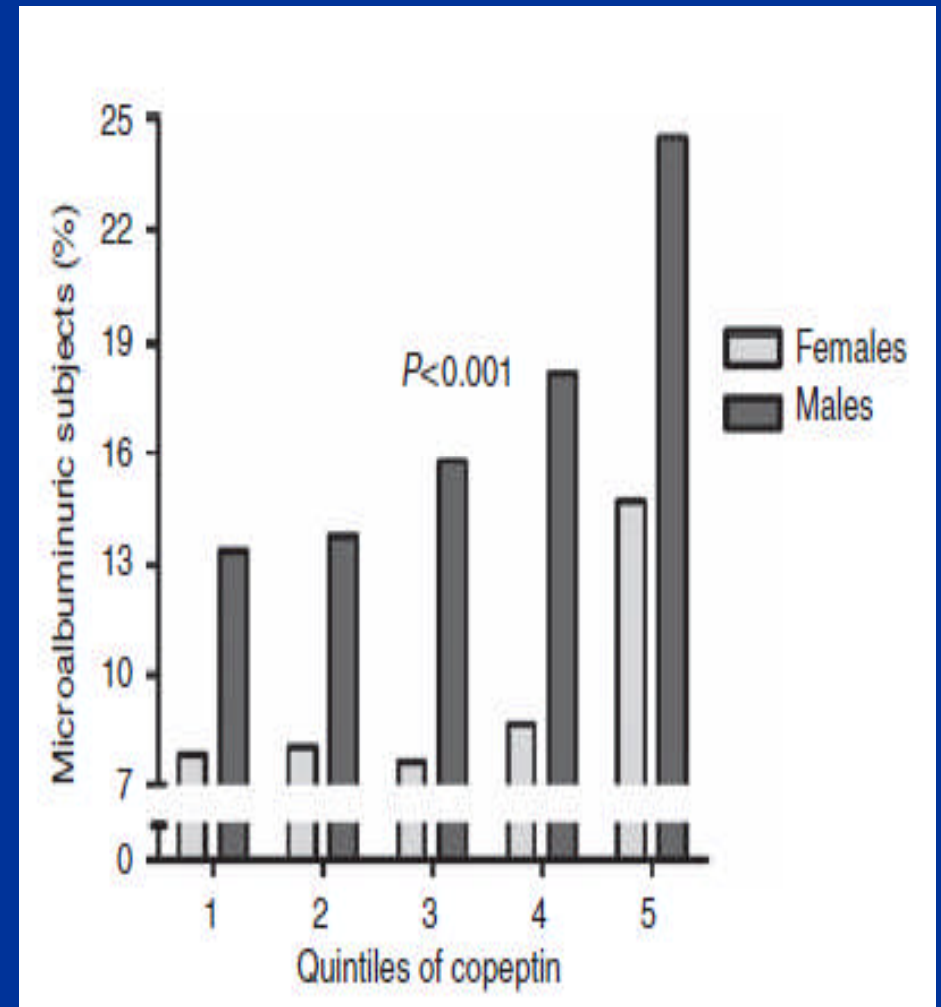
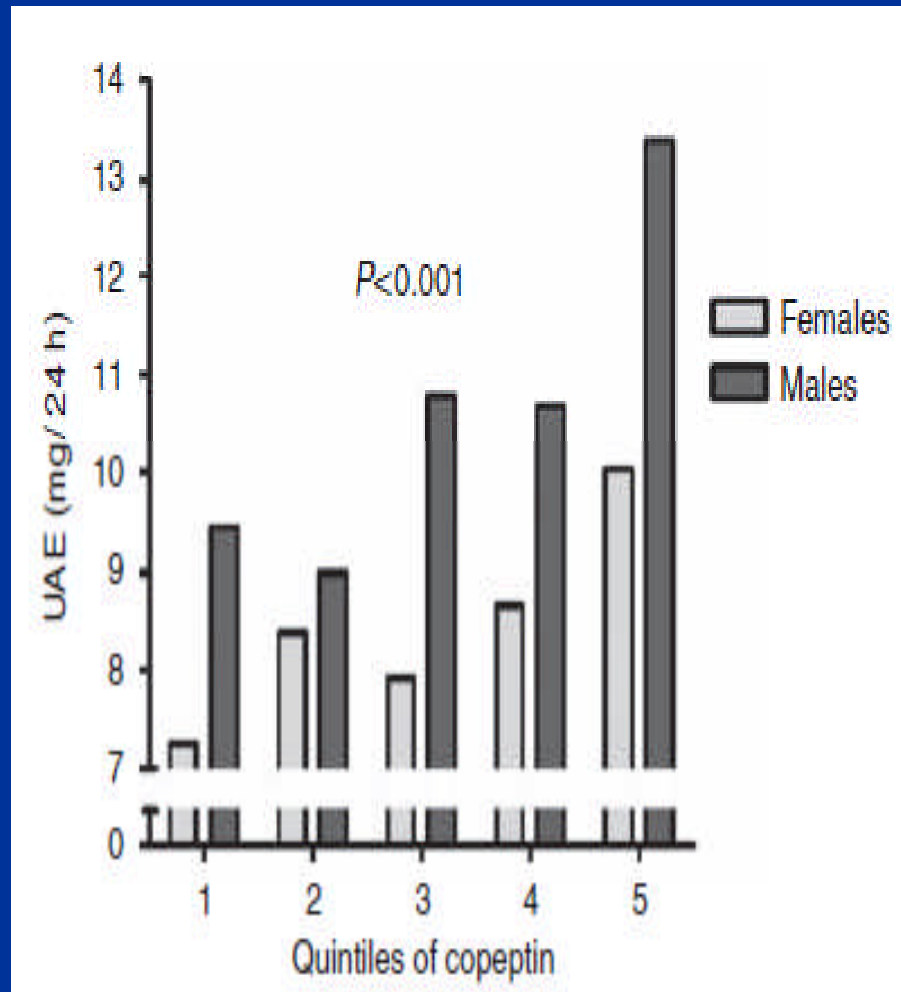
Independent predictor	<i>F</i>	Significance (<i>P</i> value)
Of plasma copeptin		
Gender	57.81	< 0.001
BMI	0.06	0.79
eGFR	14.50	< 0.001
Left atrial size	4.14	0.04
DT	5.67	0.02
LV mass index	1.01	0.31

Copeptine : facteurs de variabilité



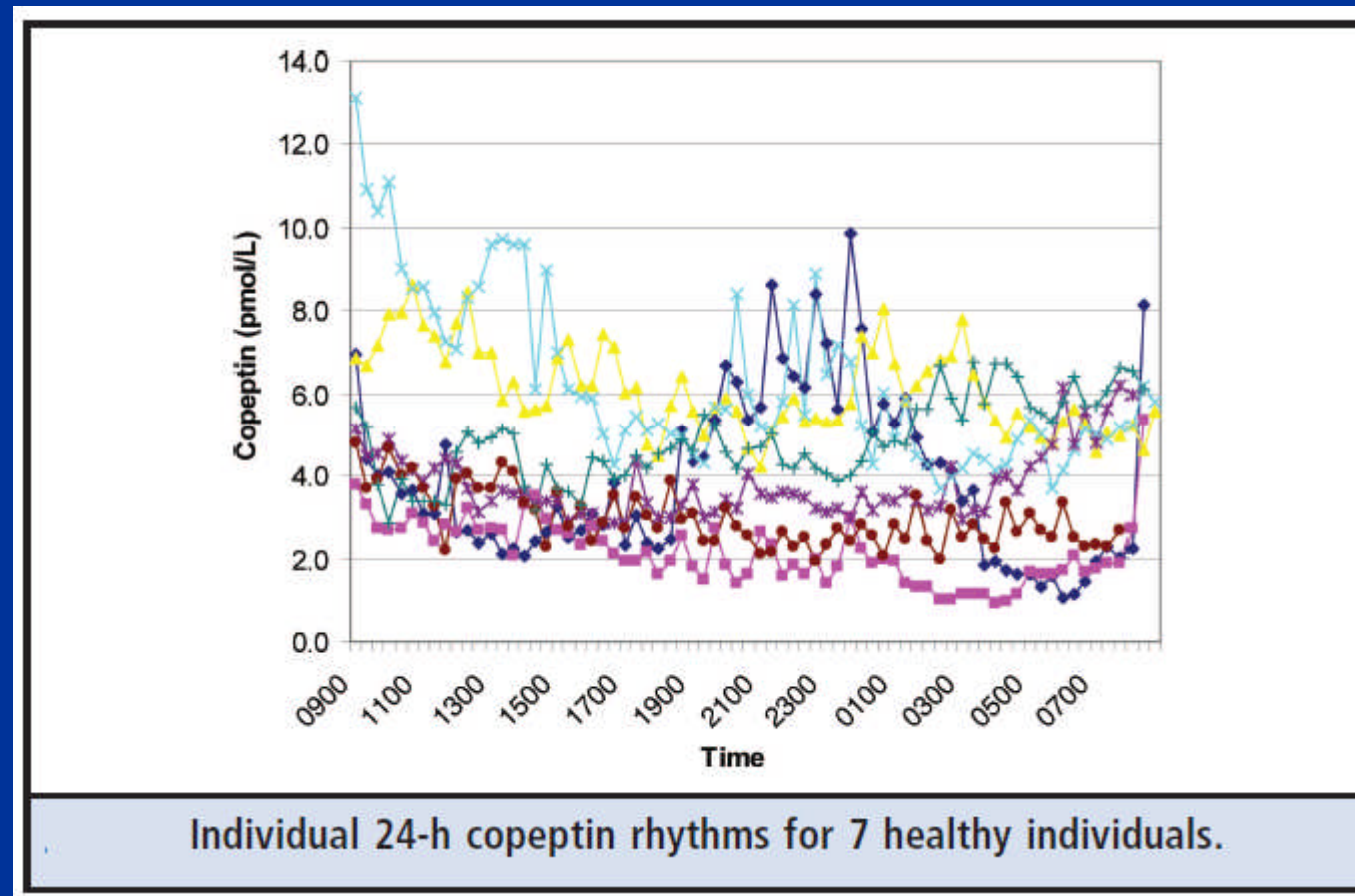
Copeptine : facteurs de variabilité

Fonction rénale et albuminurie ?



Copeptine : facteurs de variabilité

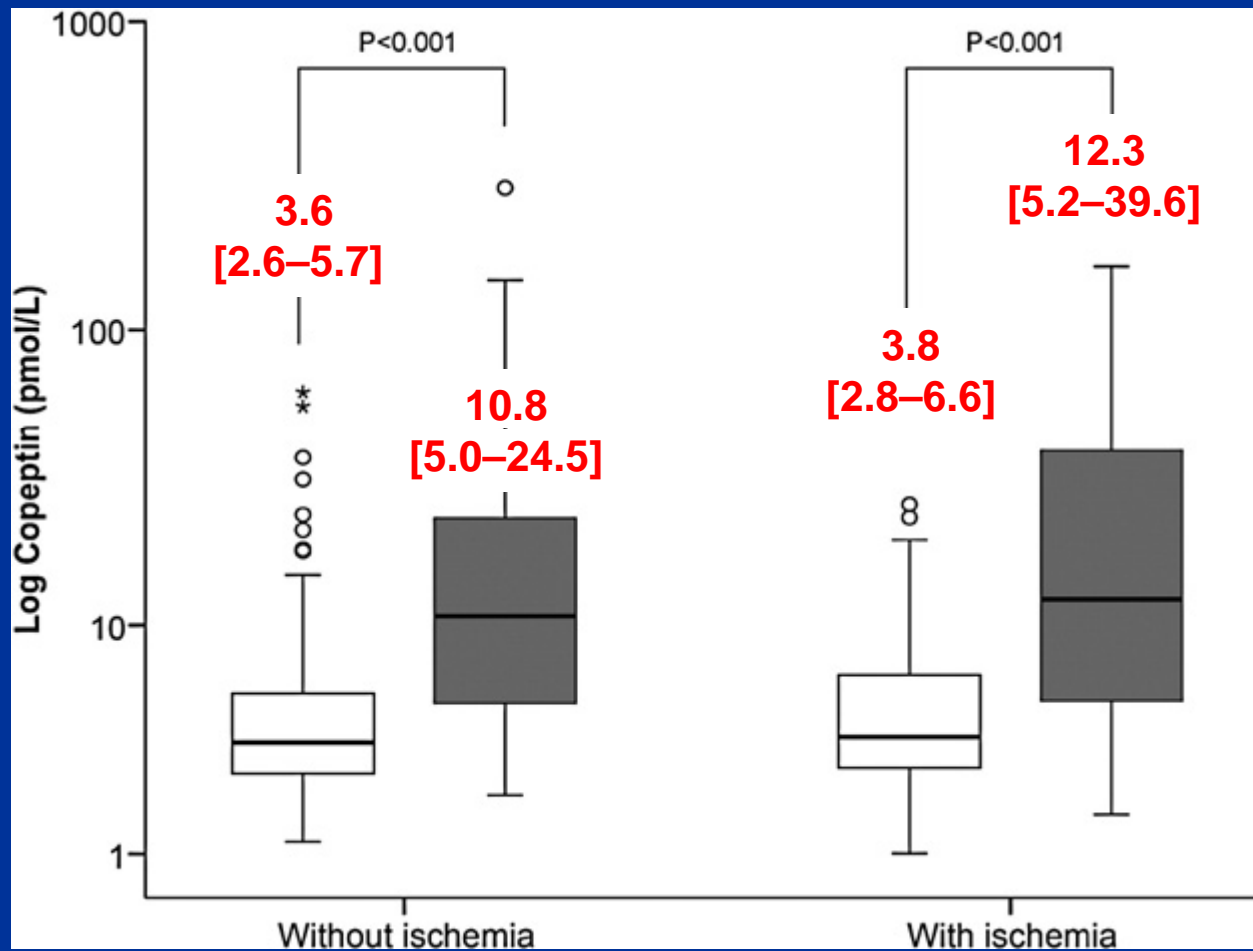
Cycle circadien ?



Darzy K.H., Clinical Chemistry 56:7 (2010)

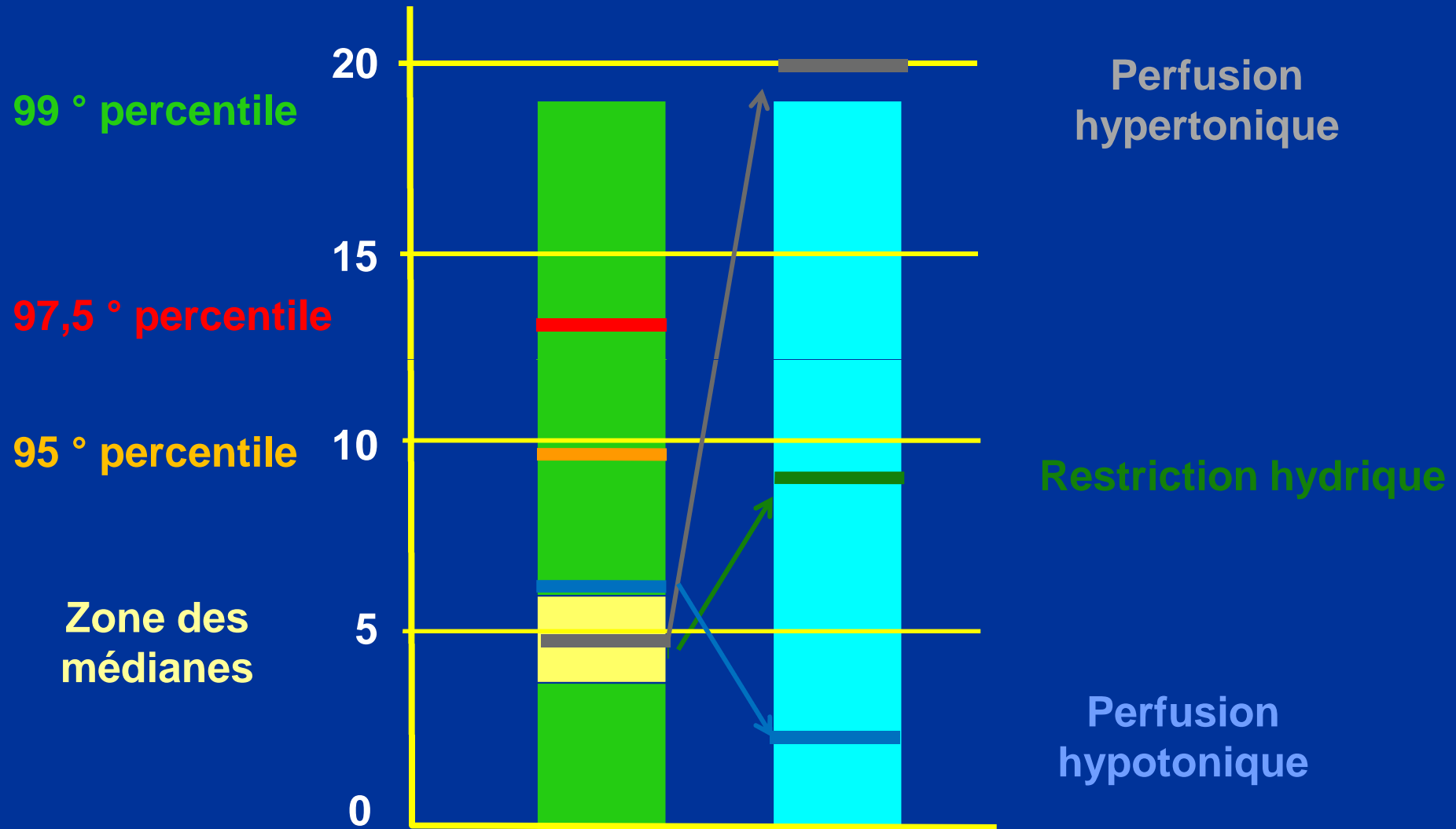
Copeptine : facteurs de variabilité

Exercice physique



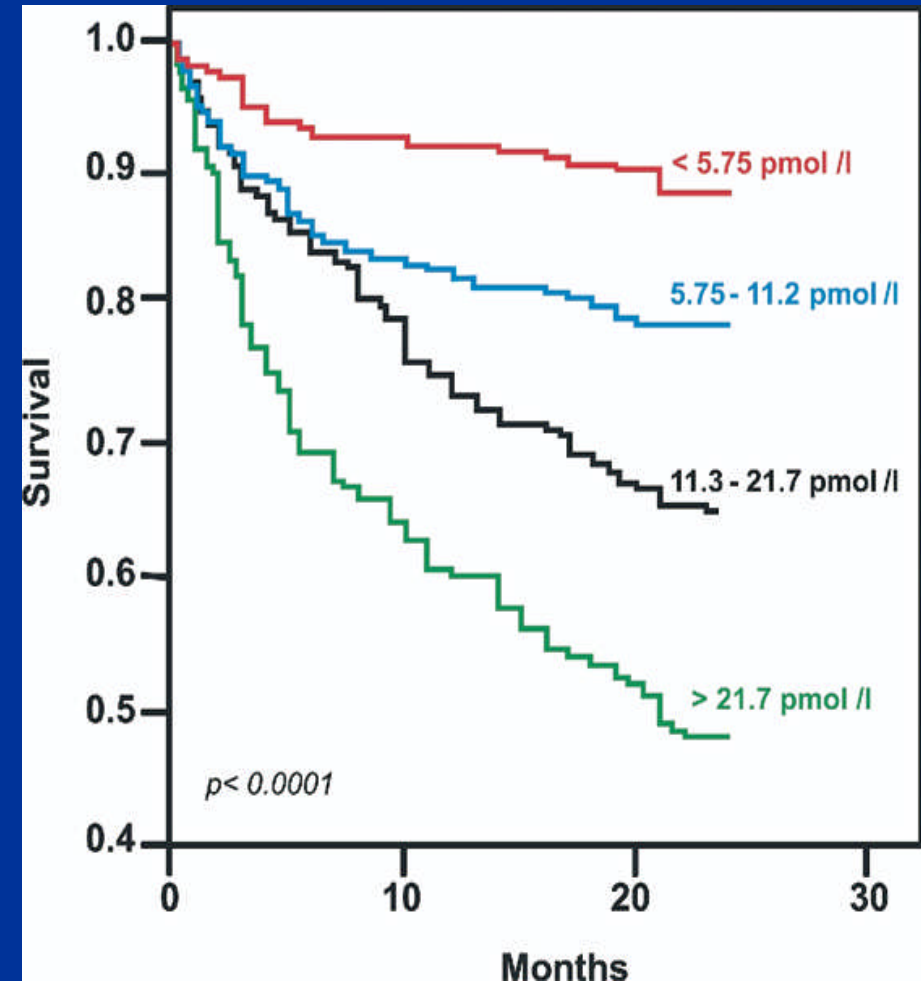
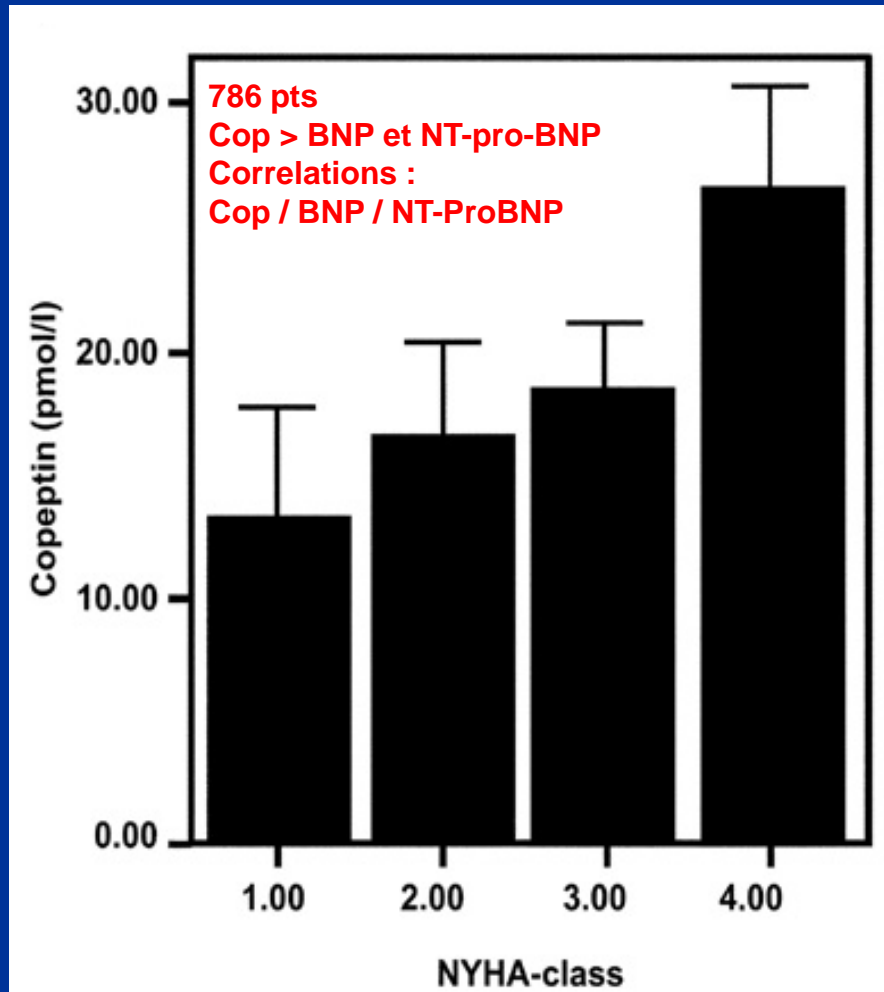
Copeptine : facteurs de variabilité

La balance osmotique : autour du 99 ° percentile



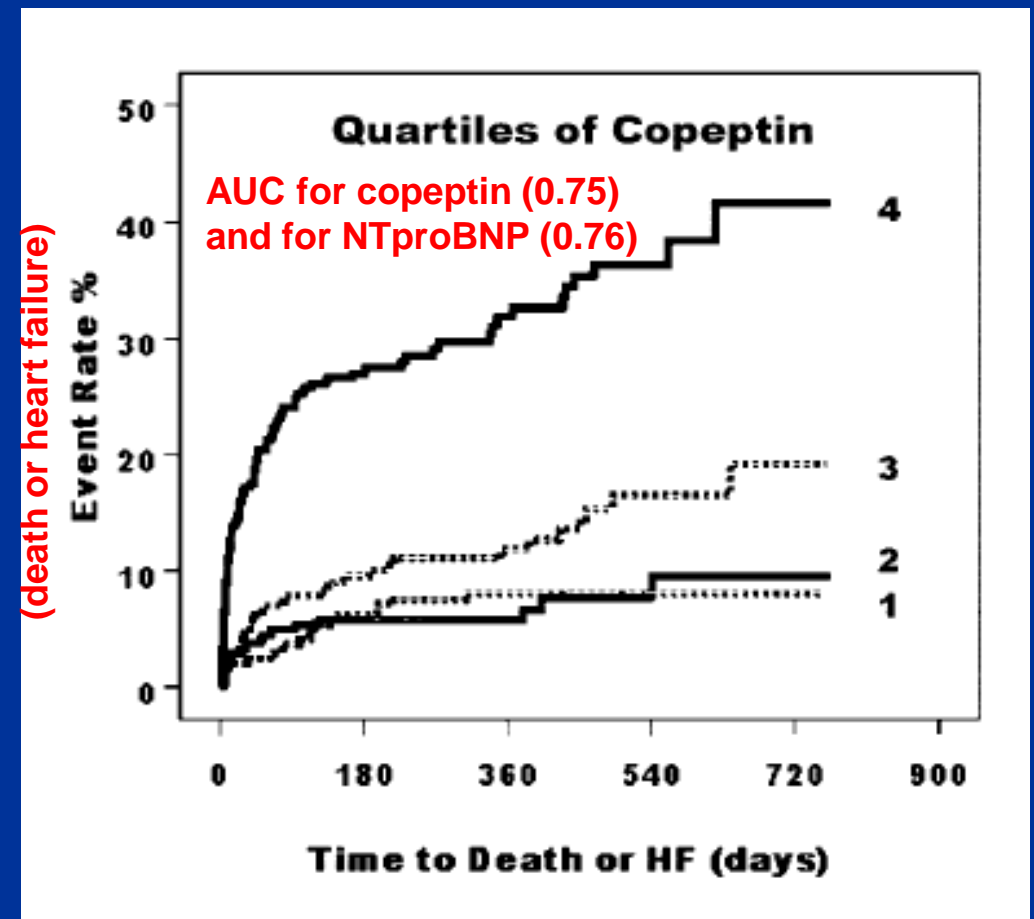
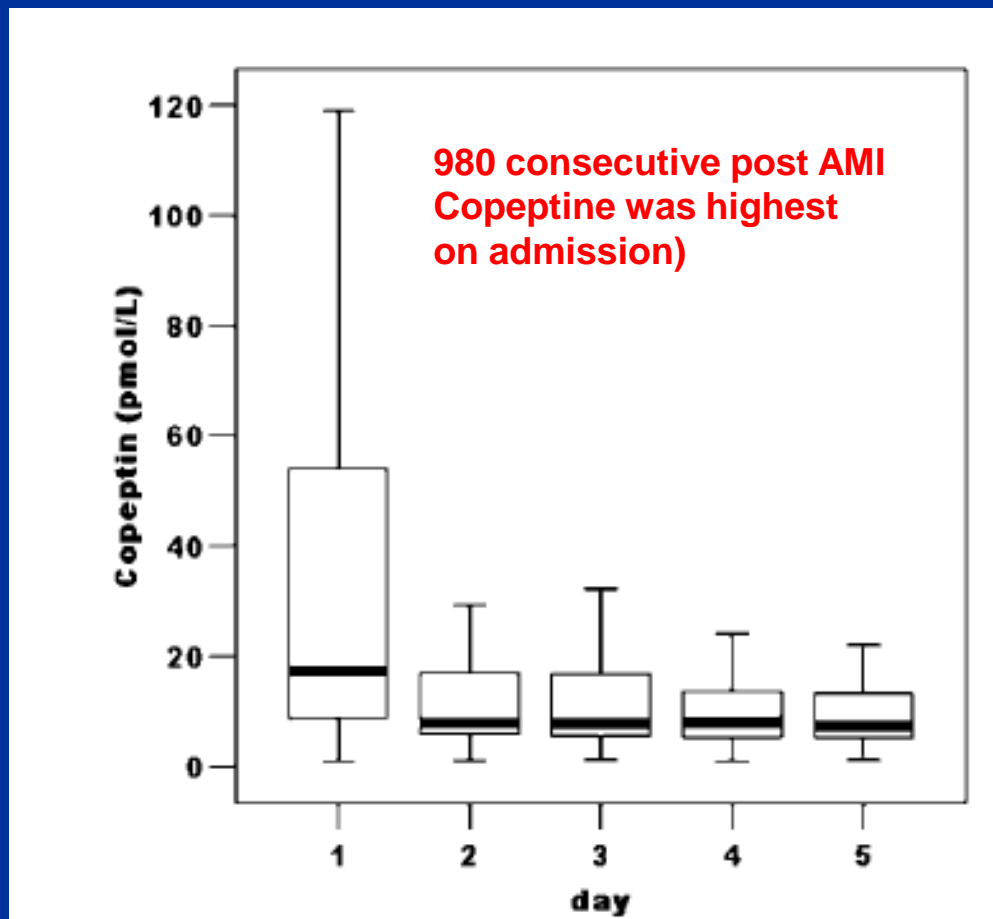
Szinnai, G. et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (2007)

La Copeptine : un marqueur pronostic de l'Insuffisance cardiaque



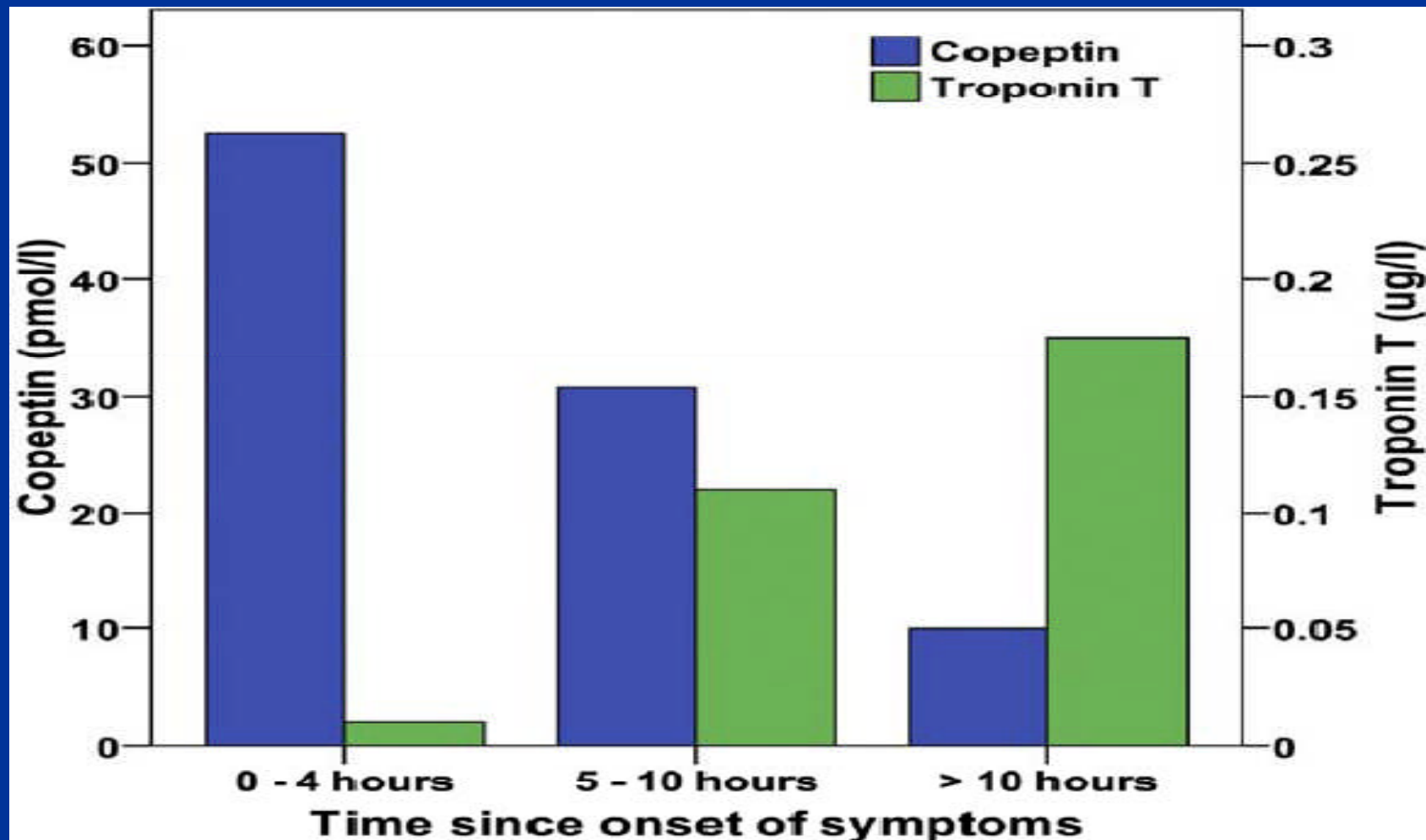
Neuhold et al., J Am Coll Cardiol 2008;52:266–72

Copeptin in Relation to Time Since Onset of Symptoms and prognostic factor



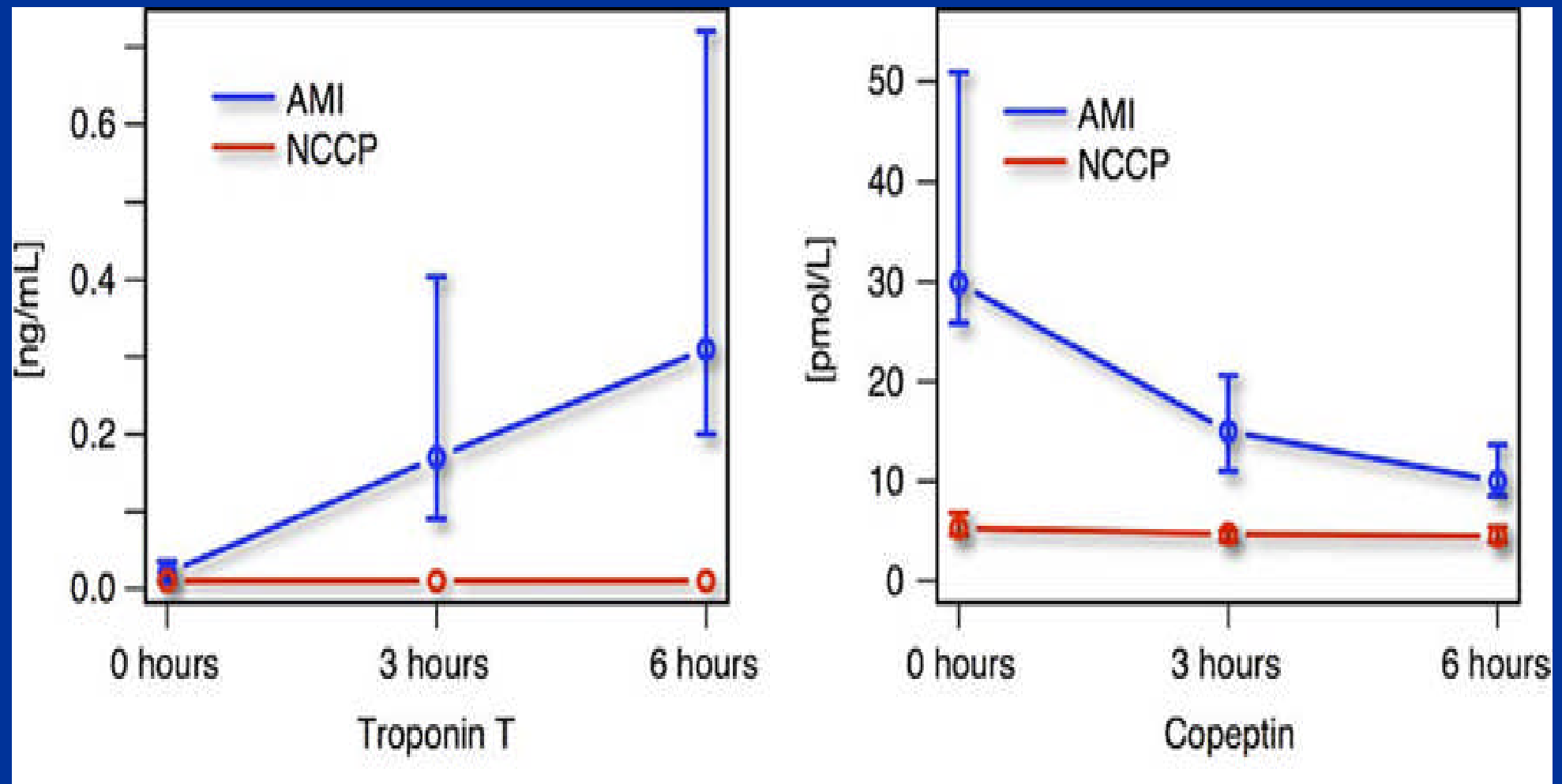
Khan et al., Circulation. 2007;115:2103-2110.)

Copeptin and Troponin T Levels at Presentation in Relation to Time Since Onset of Symptoms



Reichlin et al., Journal of the American College of Cardiology Vol. 54, No. 1, 2009

Representative Time Course of Copeptin, Troponin T, Myoglobin, and CK-MB Levels in AMI During the First 6 h After Admission



Keller et al., Journal of the American College of Cardiology Vol. 55, No. 19, 2010

La Copeptine, juste un marqueur cardiaque de plus?

1) La Copeptine :

- Fragment C-terminal de l'AVP
- Reflet de la sécrétion d'AVP
- En réponse à des stimuli osmotiques ou hémodynamiques

2) La méthode Immunoluminescence (LIA) :

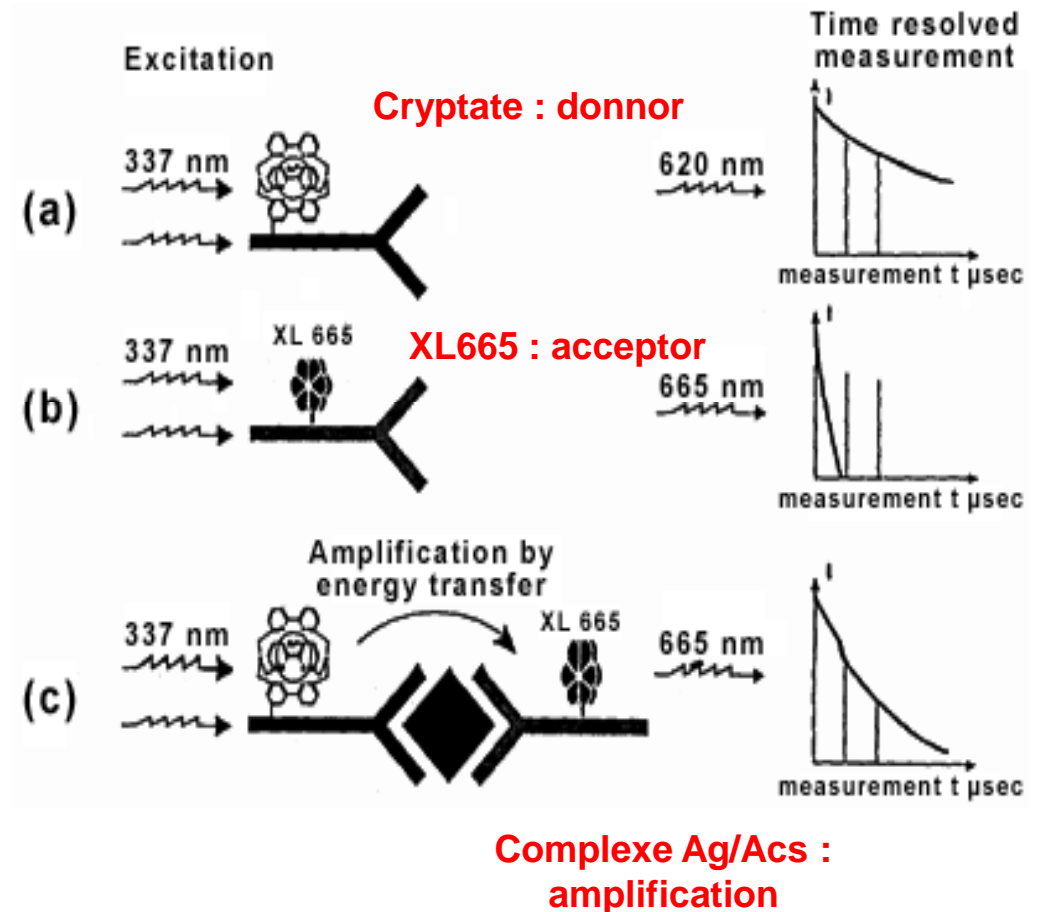
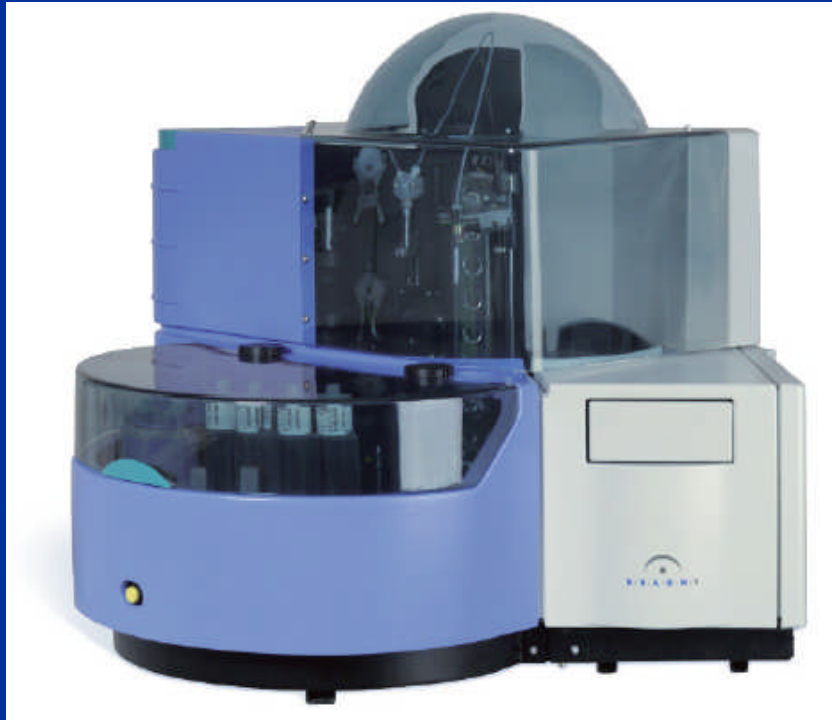
- Excellentes performances analytiques
- Explore les facteurs de variabilité
- Prometteur dans les pathologies cardiovasculaires

Test en automatisé

Durée 3 heures

=> Test sur Kryptor ?

Copeptine : Méthode Kryptor TRACE (Time Resolved Amplified Cryptate Emission) Technology



Méthode Kryptor : performances analytiques

1) Linéarité :

- Dilution à partir d'un échantillon 100 pmol/L :
- Concentrations finales de 100, 50, 33, 20, 10, and 5 %

2) Imprécision :

- 6 pools plasmatiques de 6 à 123 pmol/l
- Répétabilité : 20 déterminations
- Reproductibilité : 20 jours consécutifs en duplicate
- Limite de quantification : CV 20 %
- Sensibilité fonctionnelle 10 % : CV 10 %

3) Limite de détection (LoD) :

- Mesure sur du diluant (mesure A)
- Mesure sur un échantillon de plasma dilué pour atteindre 3 à 4 fois la limite de détection donnée par le fabricant (soit 4,8 pmol/l) (mesure B)
- A et B sont mesurés 10 fois

$$\text{LoD} = \text{LoA} + 1.645 (\text{SD de B})$$

Performances analytiques

Linéarité

Final percentage of dilution %	Recoveries %
100	100
50	98
33	96
20	95.2
10	90
5	90
	$r^2 = 0,99$

Imprécision

Within run		Between run	
Mean (pmol/L)	CV (%)	Mean (pmol/L)	CV (%)
6,48	29,30	6,12	30,20
40,60	6,77	42,12	8,48
121,30	2,33	123,90	4,09

Performances analytiques du Kryptor : Inférieures par rapport à la LIA

➤ Performances Kryptor :

- Limite de détection :
8 pmol/l
- Limite de quantification :
CV 20 % 10,4 pmol/l
- Sensibilité fonctionnelle 10 % :
CV 10 % 23 pmol/l

➤ Performances analytiques LIA :

- Limite de détection :
0,4 pmol/l
- Limite de quantification :
CV 20 % 1 pmol/l

Performances analytiques du Kryptor : Compatibles avec les données cliniques

➤ Performances Kryptor :

- Limite de détection :

8 pmol/l

- Limite de quantification :

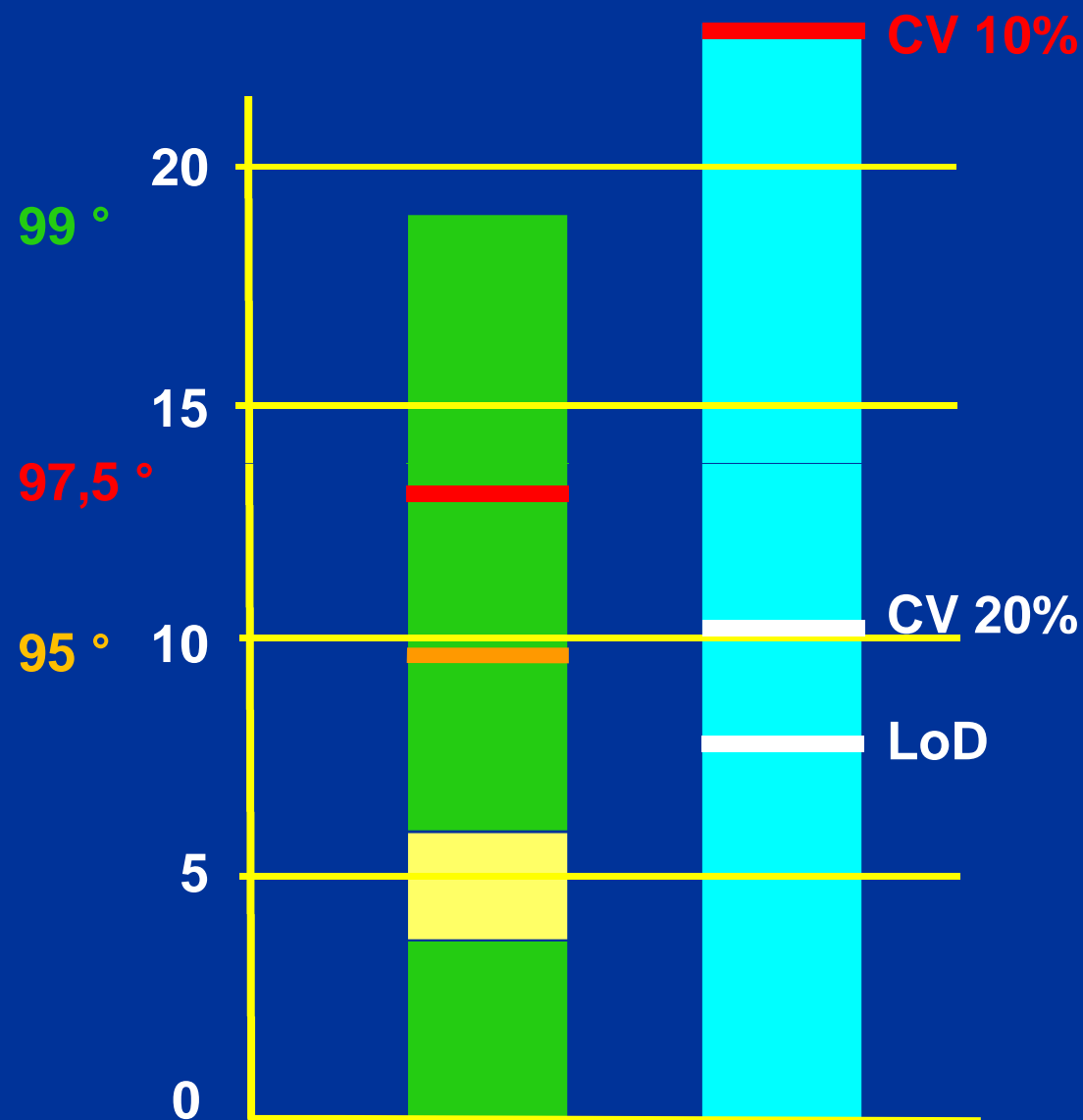
CV 20 %

10,4 pmol/l

- Sensibilité fonctionnelle 10 % :

CV 10 %

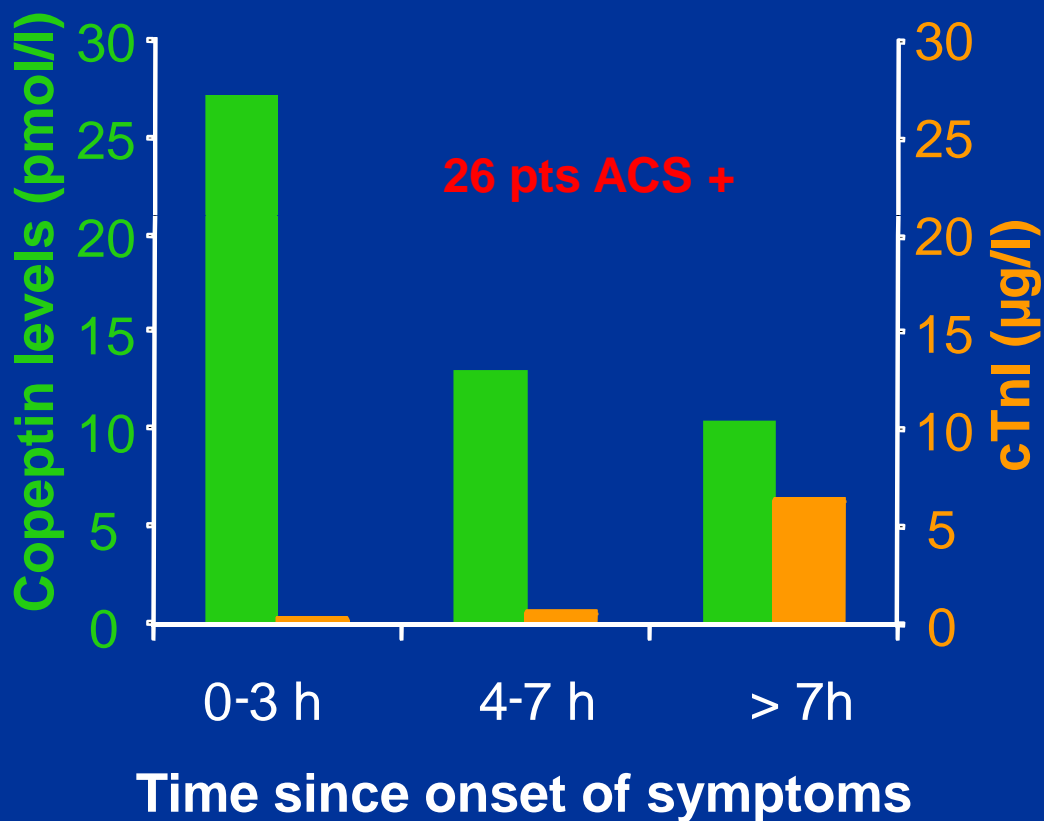
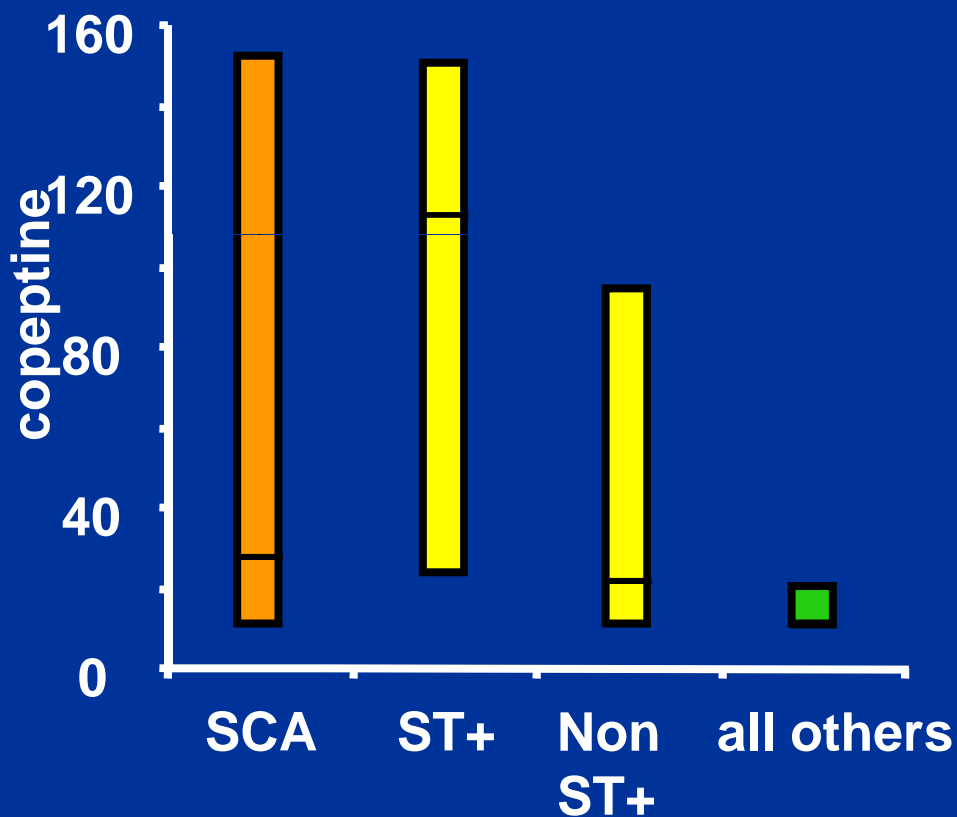
23 pmol/l



La copeptine : Utilisation à l'échelle d'une collaboration Urgence-Laboratoire

120 pts douleurs thoraciques (SAMU + urgences)

Age moyen 63 ans, 74 % hommes



La copeptine associée à la cTnl : Utilité pour le diagnostic d'exclusion (rule out)

	PPV (%)	NPV (%)
cTnl (> 0.04µg/l)	86.9	93.8
Copeptin (> 10,4 pmol/l)	33.3	87.9
cTnl (> 0.04µg/l) or Copeptin (> 10,4 pmol/l)	88.8	97.7

La Copeptine, juste un marqueur cardiaque de plus?

1) La Copeptine :

- Fragment C-terminal de l'AVP
- Reflet de la sécrétion d'AVP
- En réponse à des stimuli osmotiques ou hémodynamiques

2) La méthode Immunoluminescence (LIA) :

- Excellentes performances analytiques
- Explore les facteurs de variabilité
- Prometteur dans les pathologies cardiovasculaires

3) La méthode Kryptor de 1^o génération :

- Rapide, totalement automatisé
- Les performances analytiques :
 - en retrait par rapport au LIA
 - Compatible avec l'utilisation en clinique
- Utilisation aux urgences pour le "rule out" des SCA ?