

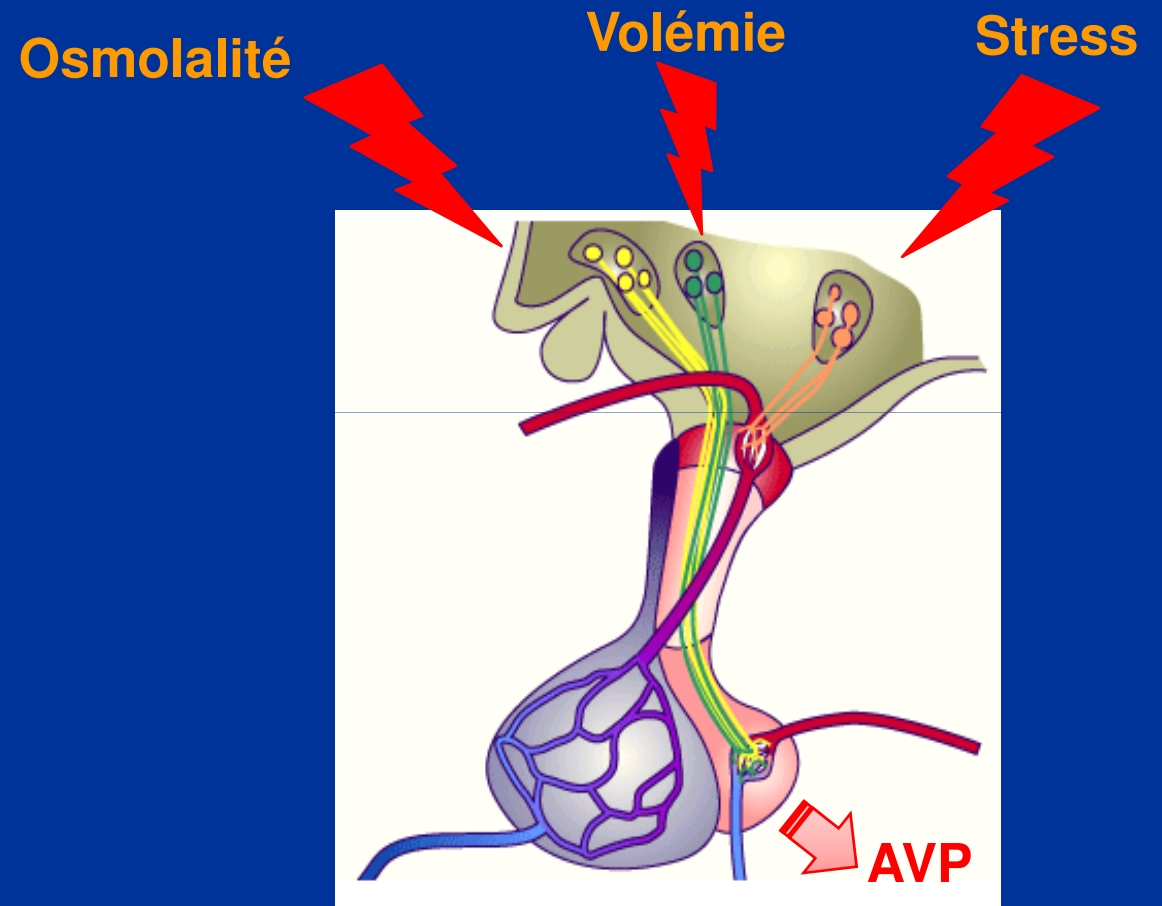
De l'AVP à la Copeptine :

De la Physiologie à la Biologie Clinique

JP Cristol, AM Dupuy, M Sebbane
Départements Biochimie et d'Urgences



L'Arginine Vasopressine : un hormone de l'axe hypothalamo-hypophysaire



=> Plus que l'ADH

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

➤ Régulation de la synthèse :

- Hyperosmolalité
- Perturbations hémodynamiques
 - Hypovolémie
 - Hypotension

➤ Effets physiologiques :

- Récepteurs V1 (a+b) : Effets vasculaires + Endocriniens
 - Vasoconstriction périphérique (post charge et stress ventriculaire)
 - Augmentation de la synthèse protéique (hypertrophie)
 - Vasoconstriction coronarienne
 - Aggrégation plaquettaire
 - Sécrétion ACTH
- 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:

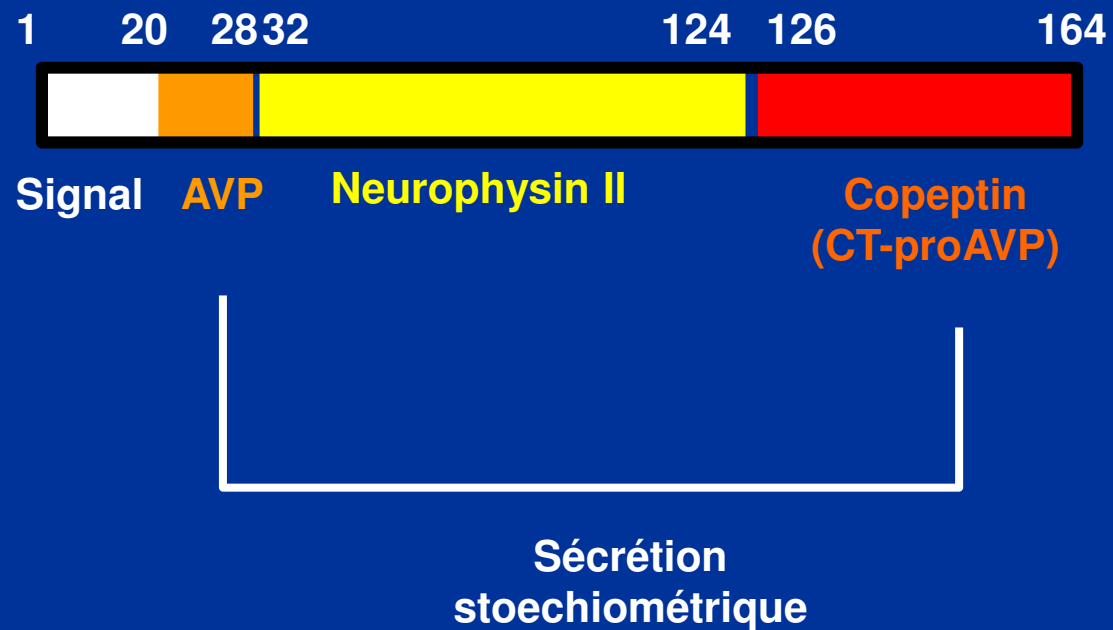
- Demi vie *in vivo* 24 minutes
- Faible stabilité *in vitro* (après congélation à - 20 °C)

➤ Peptide de petite taille :

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

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

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 :

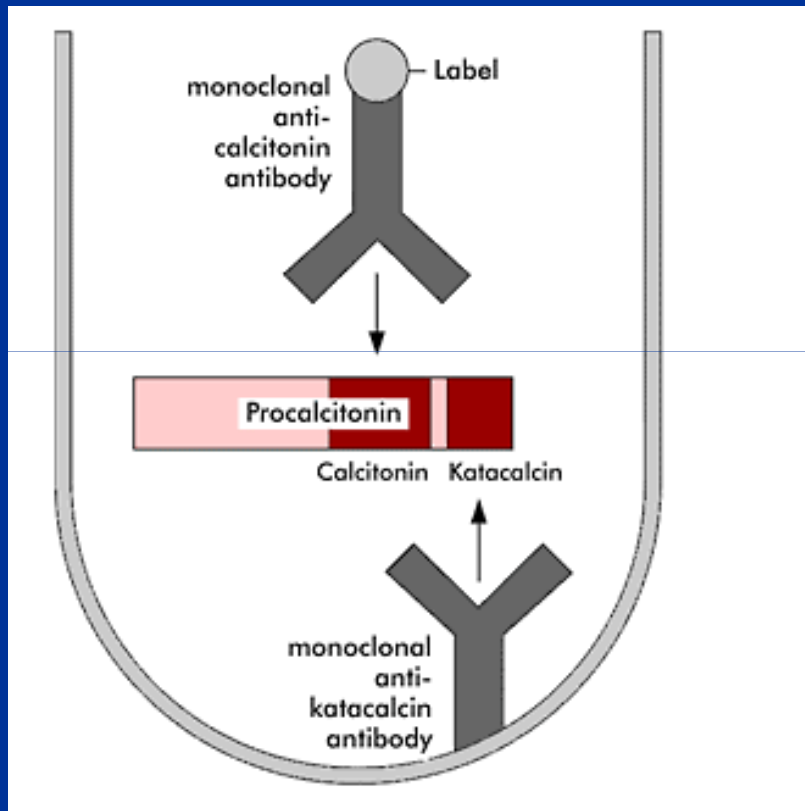
- Un anticorps de capture fixé sur un tube polystyrene
- Incubation 2 heures
- Lavage (X4) avec tampon de luminescence (LUMItest wash)
- Lecture luminometre (Berthold)

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

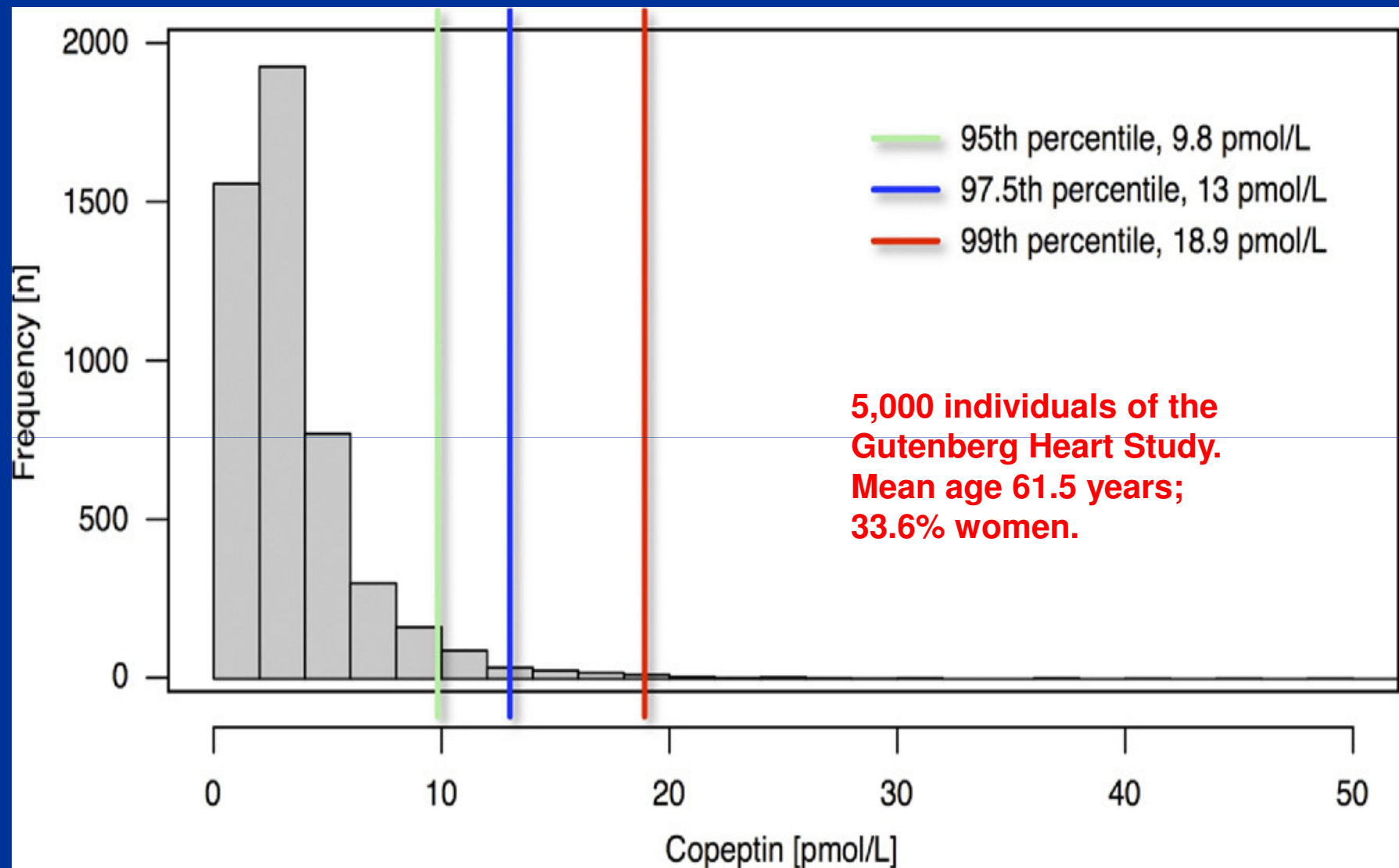
➤ Performances analytiques :

- 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

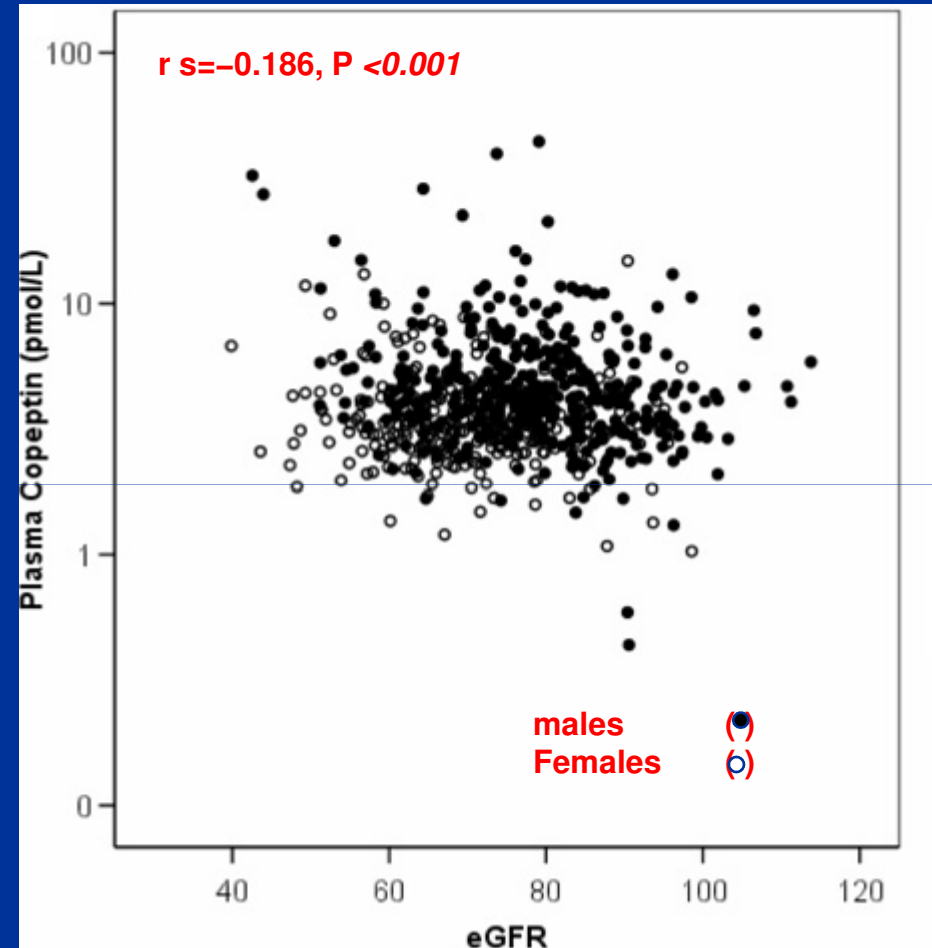
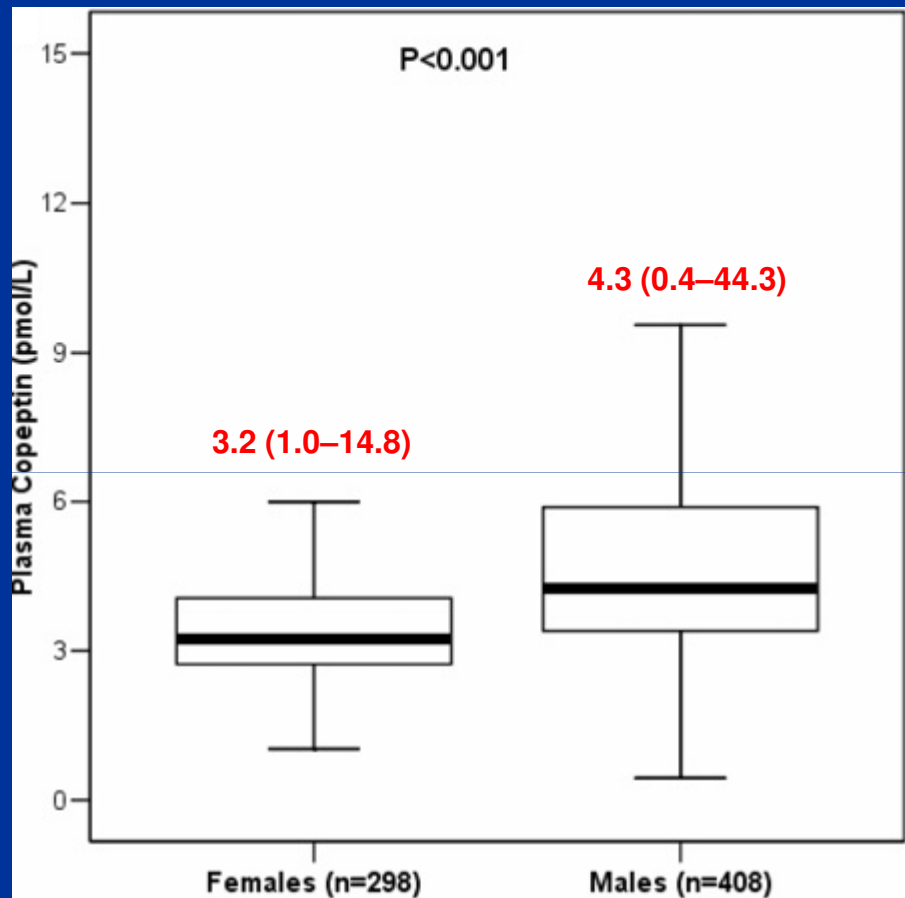
Analyse univariée

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

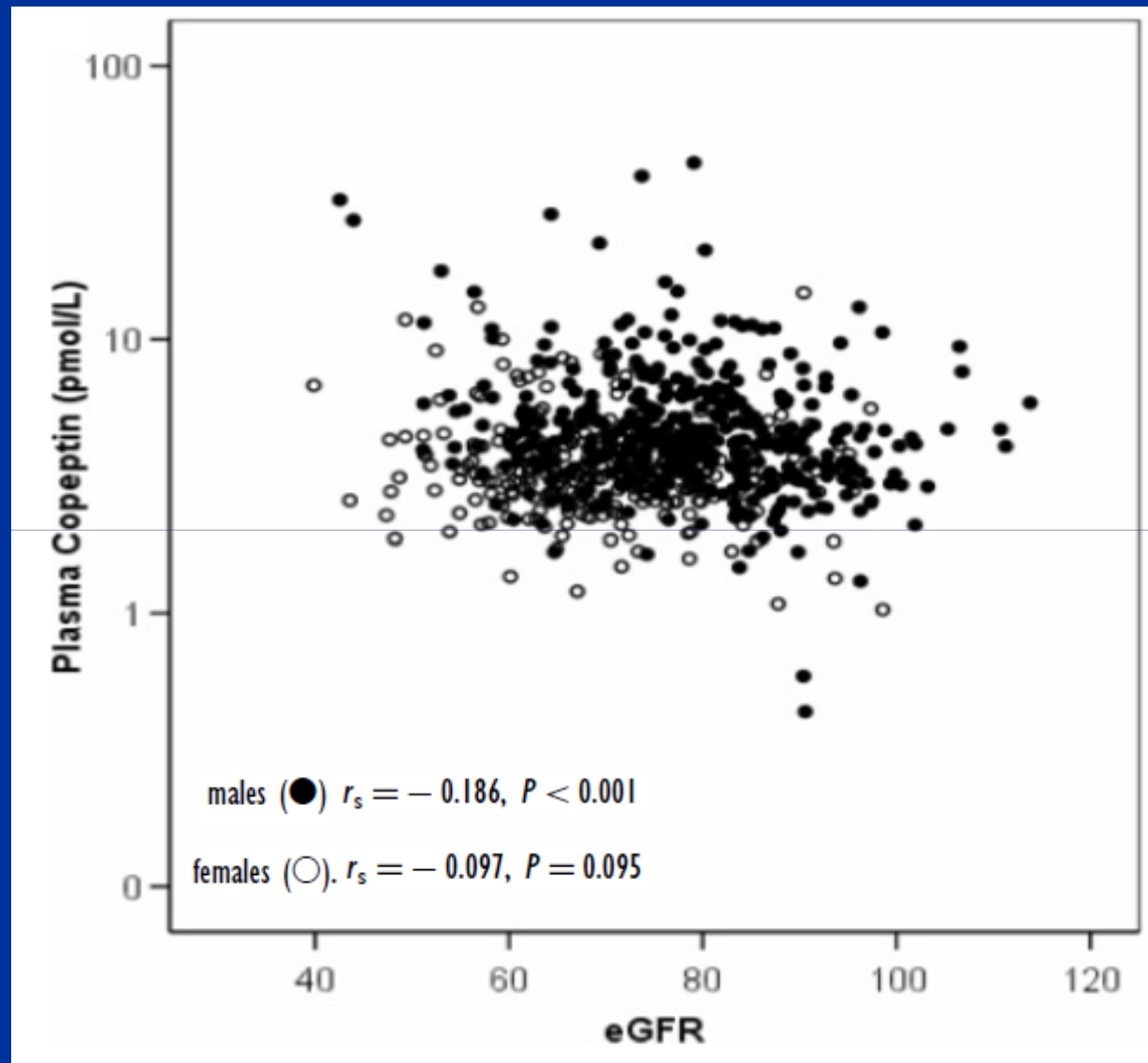
Analyse multivariée

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

La copeptine et la « théorie du genre »



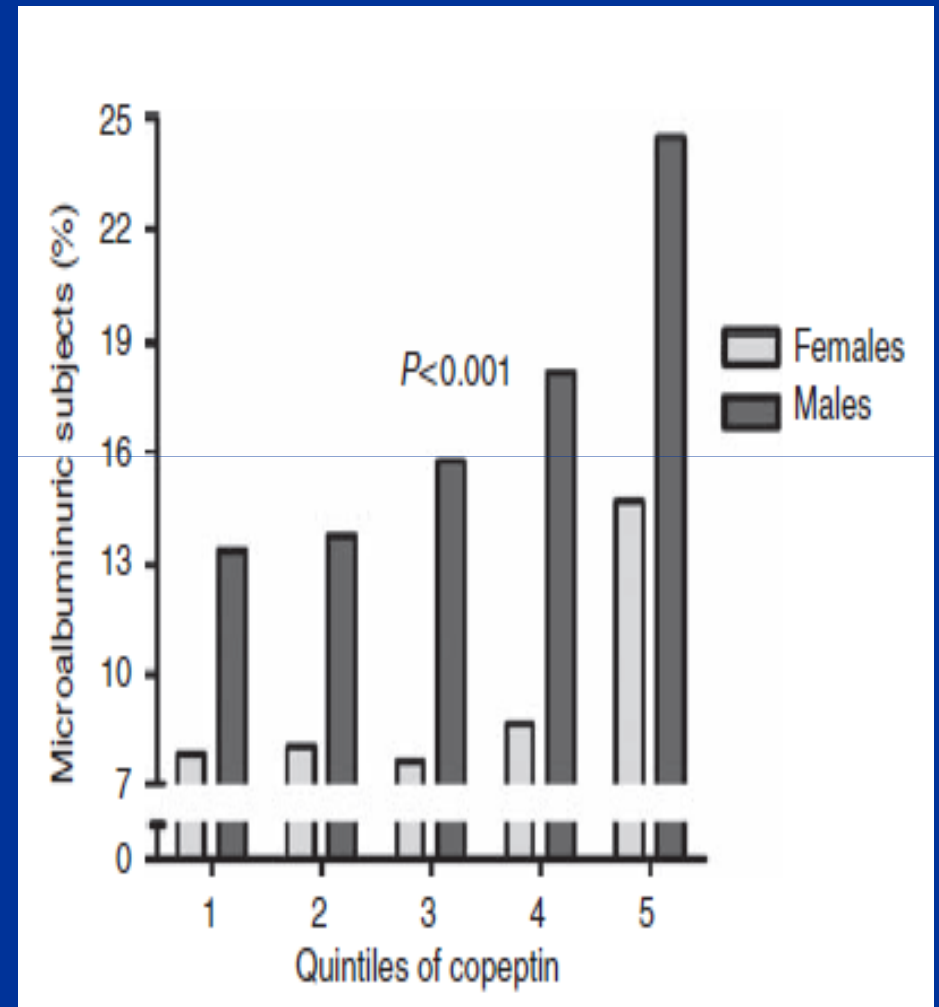
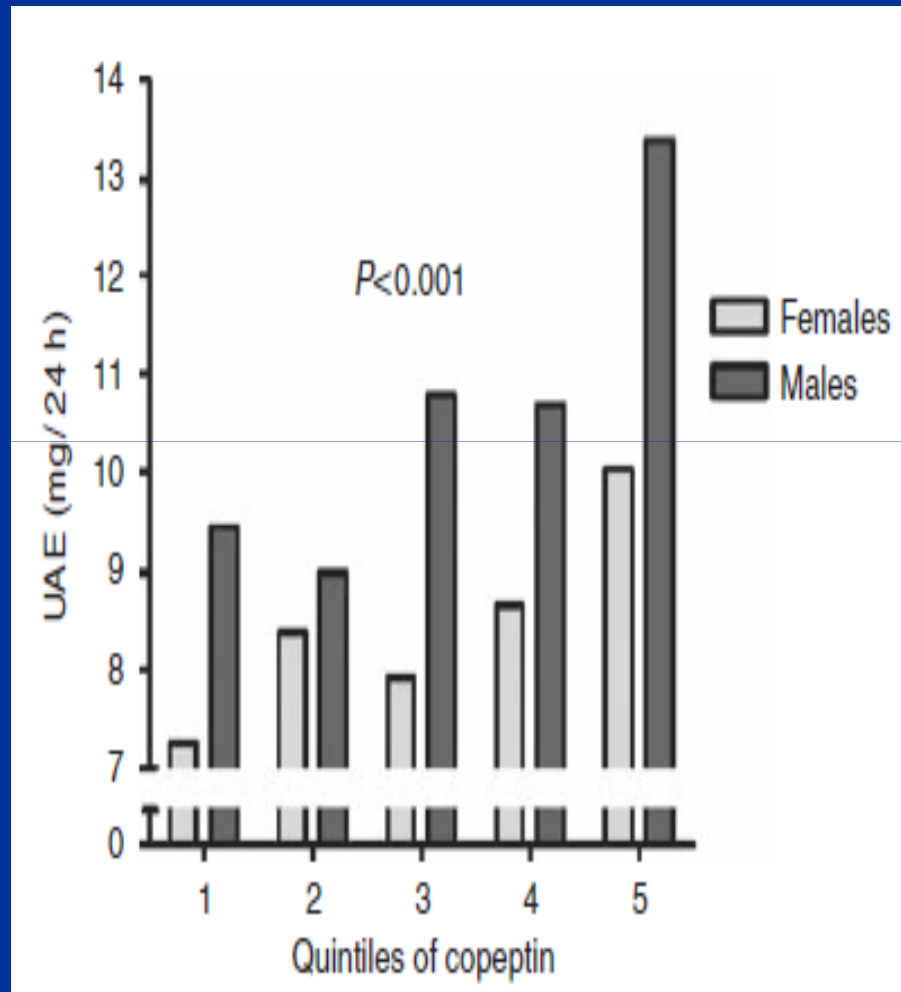
Copeptine et fonction rénale



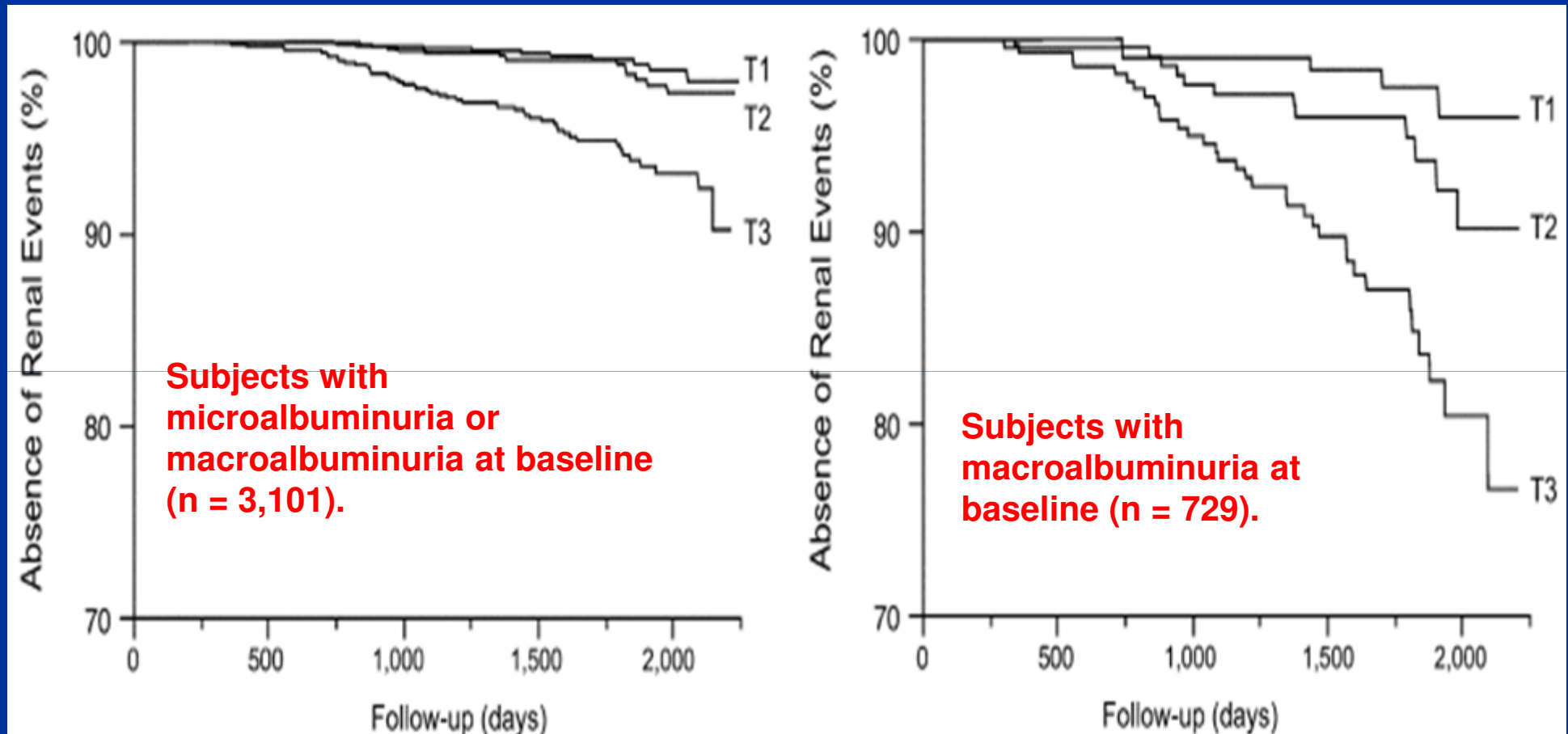
Bhandari S.S. et al., Clinical Science (2009) 116, 257–263

Copeptine : facteurs de variabilité

Fonction rénale et albuminurie ?



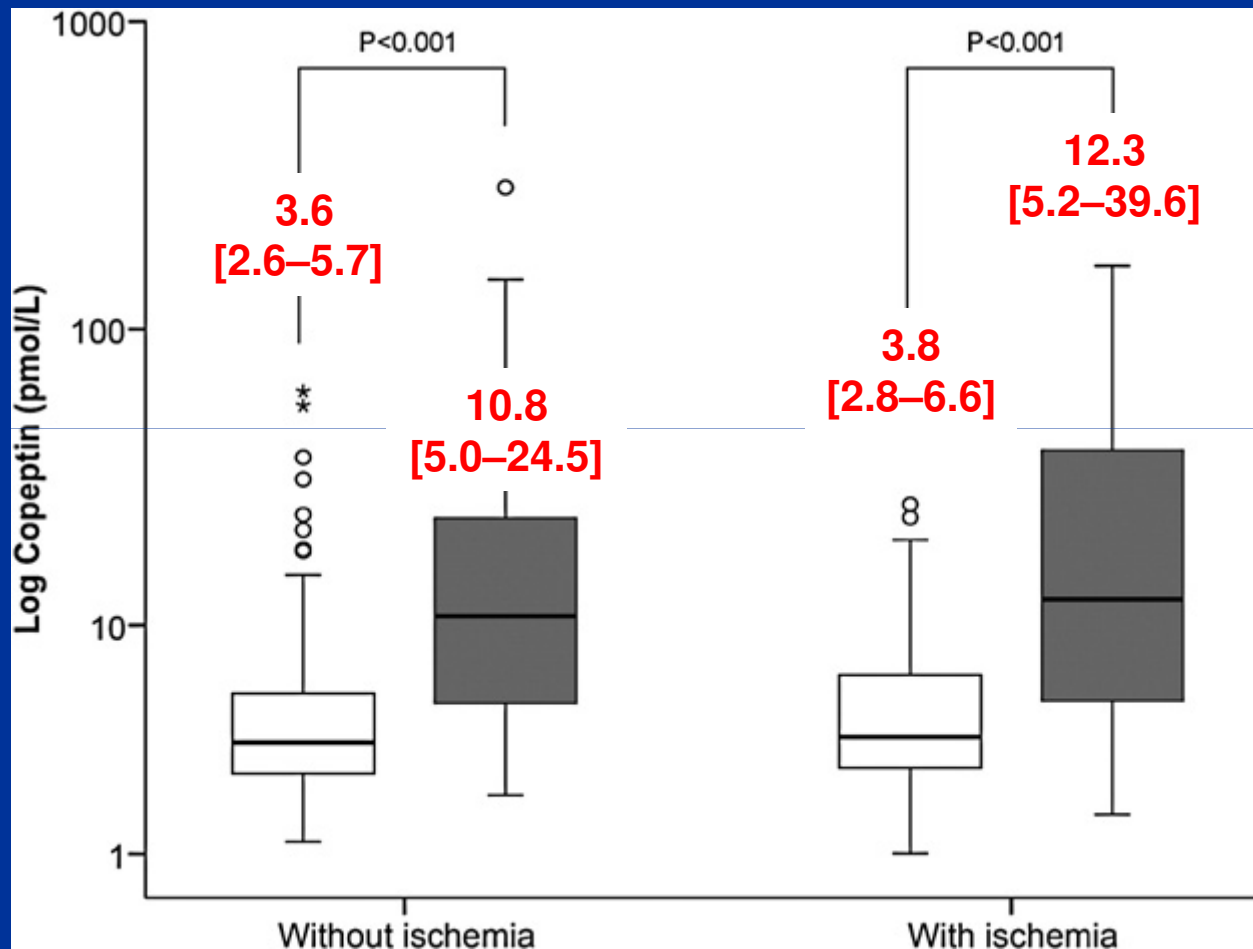
Copeptine et pronostique rénal chez le diabétique



GILBERTO VELHO et al., *Diabetes Care* Publish Ahead of Print, published online July 17, 2013

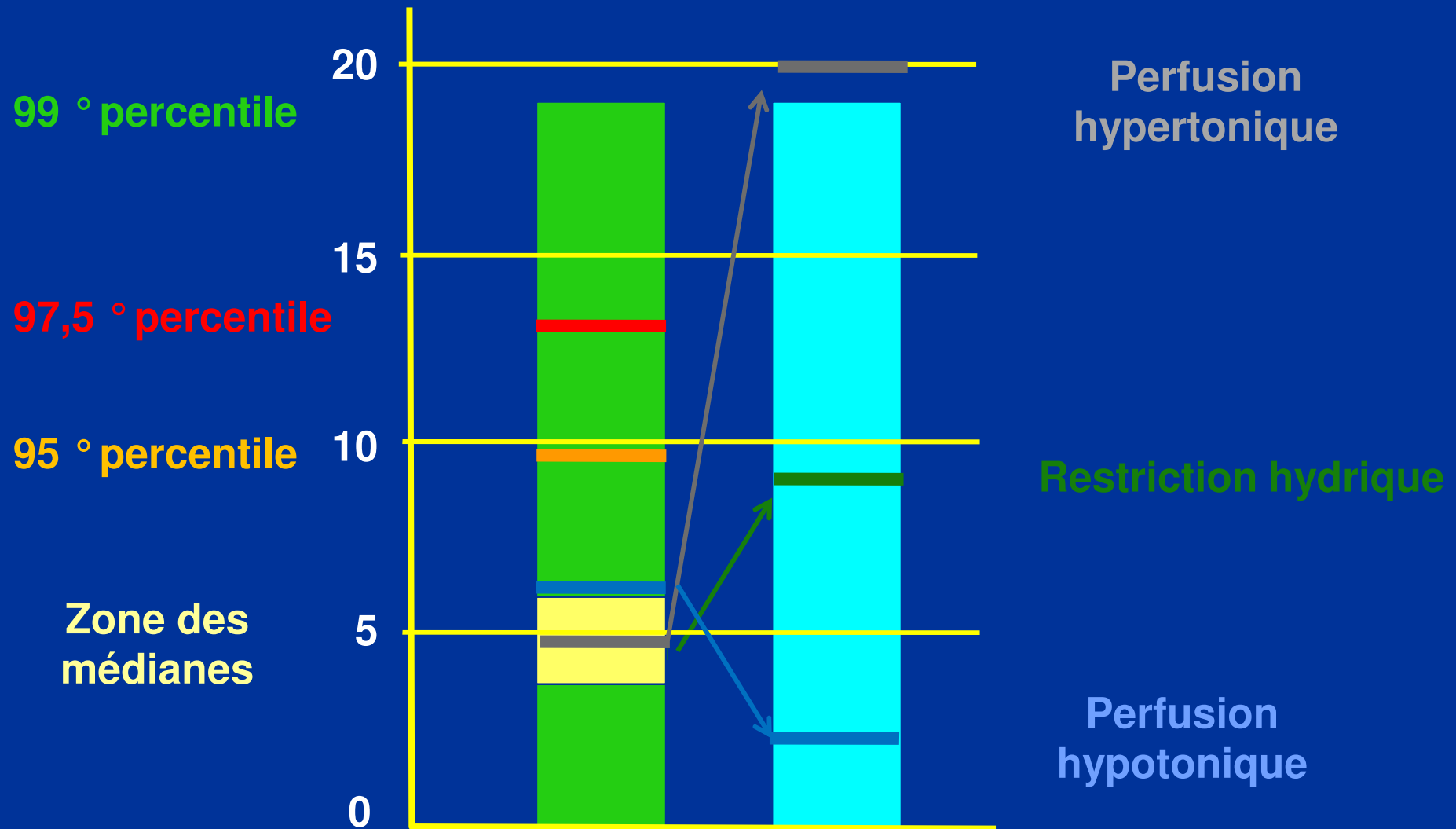
Copeptine : facteurs de variabilité

Exercice physique



Copeptine : facteurs de variabilité

La balance osmotique : autour du 99 ° percentile



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

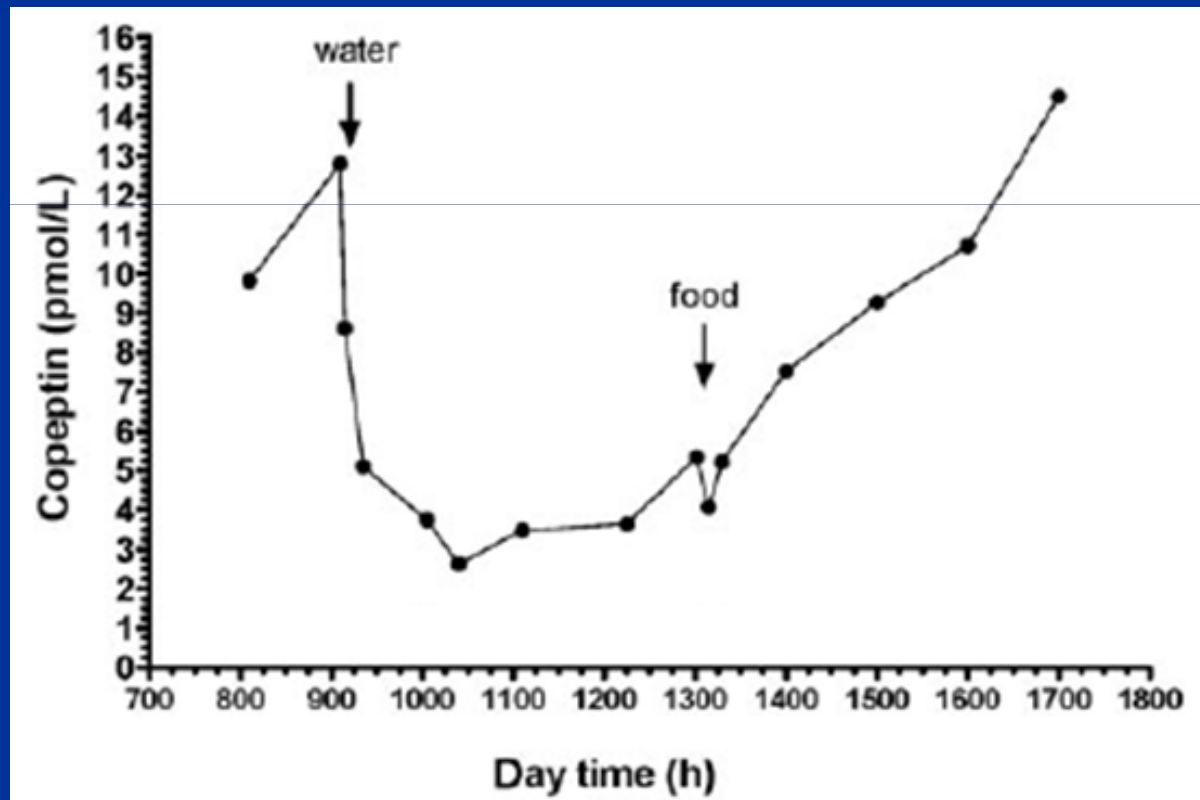
Copeptine : adaptation rapide

➤ Stabilité in vitro :

- Stable 7 jours à température ambiante sur EDTA, héparine, tube sec ou citrate

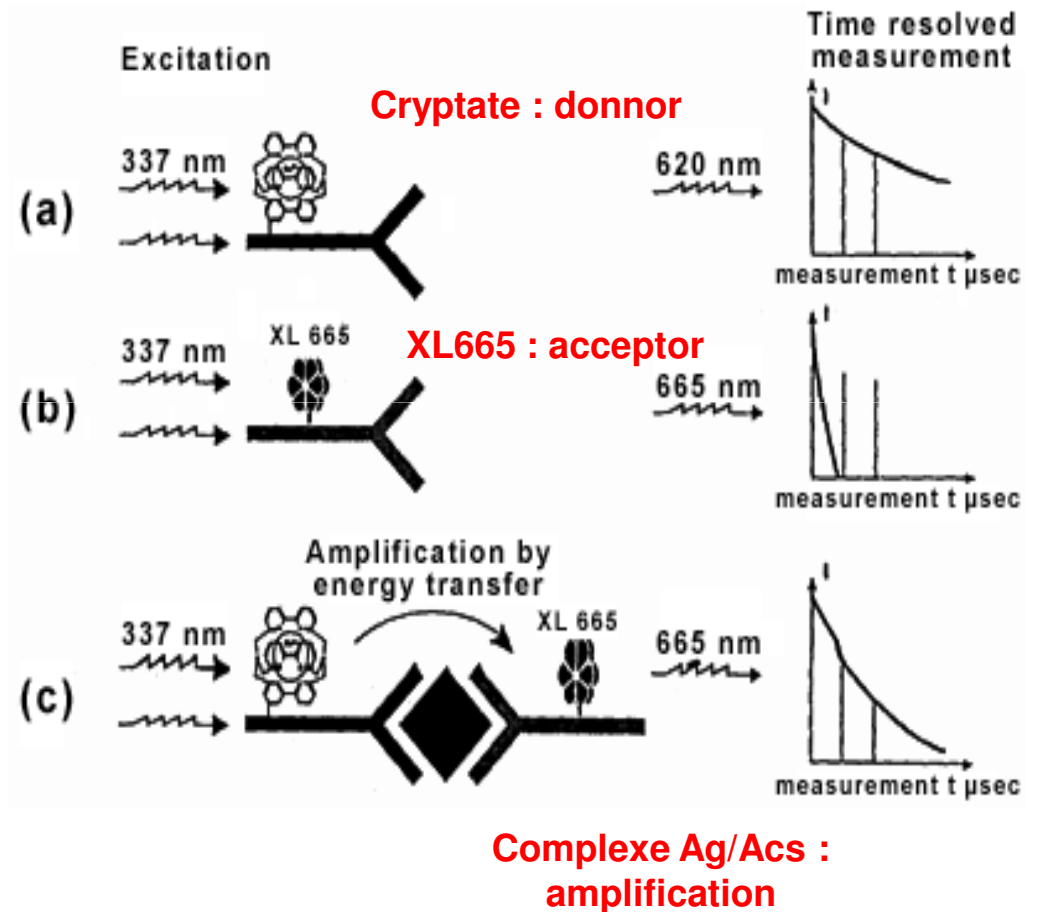
➤ Adaptation très rapides in vivo :

- Dégradation ? Elimination ?



Nils G. Morgenthaler et al., Clinical Chemistry 52:1, 112–119 (2006)

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



Performances analytiques du Kryptor : Compatibles avec les données cliniques

➤ Performances Kryptor :

- Limite de détection :

8 pmol/l

- Limite de quantification :

CV 20 %

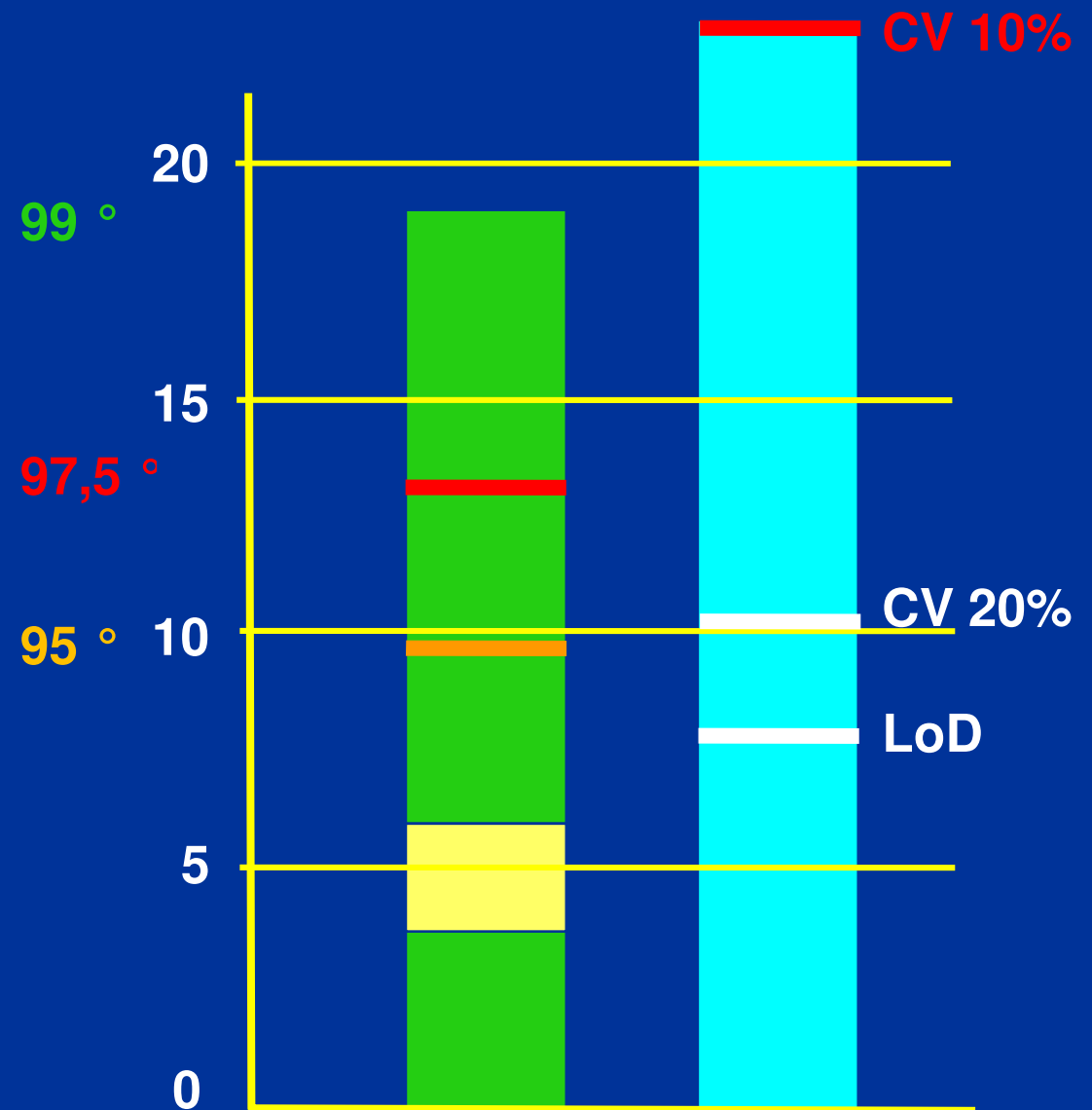
10,4 pmol/l

- Sensibilité fonctionnelle 10 % :

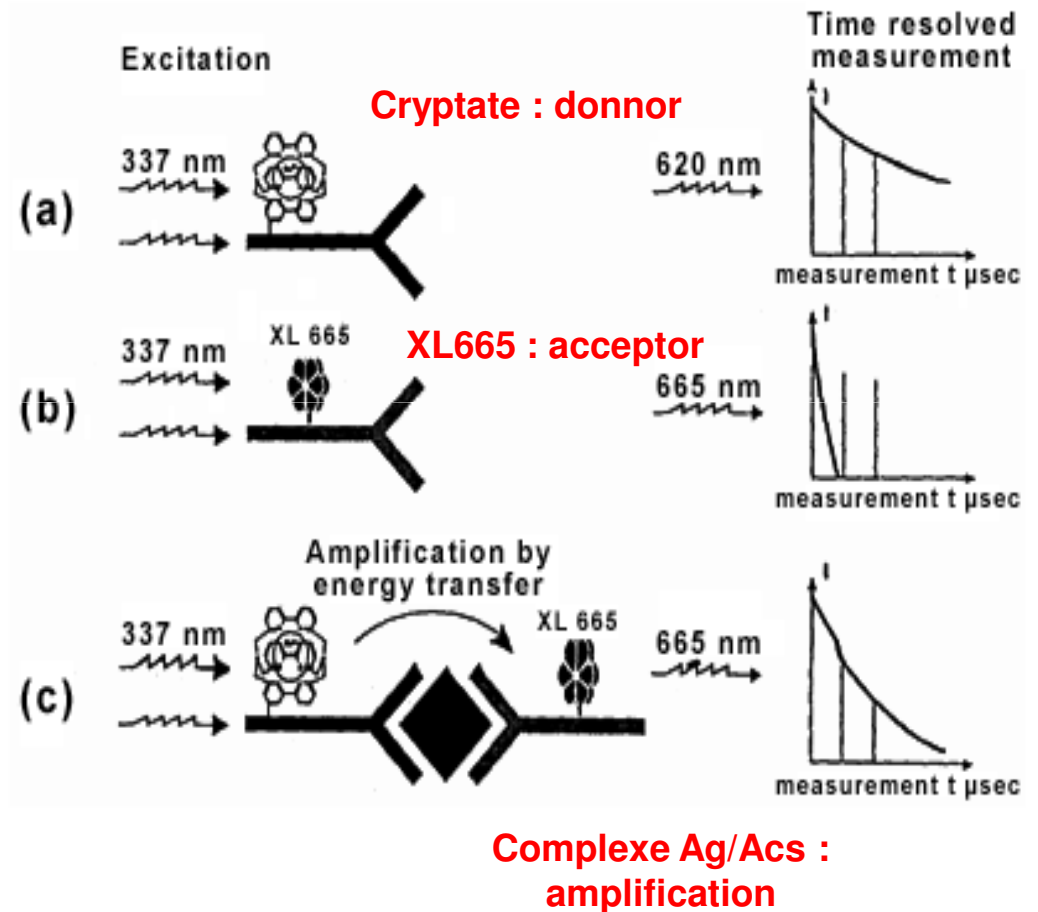
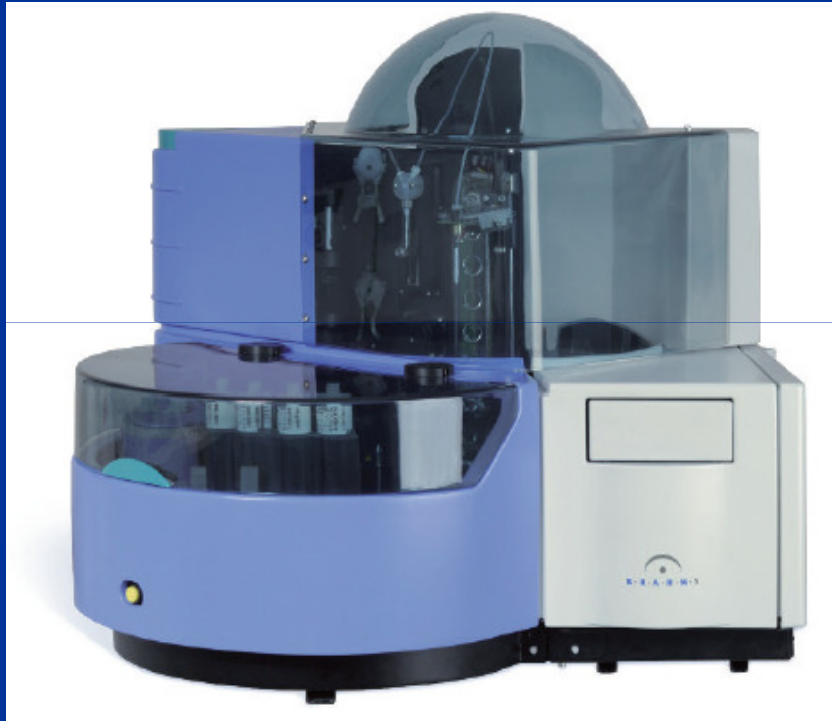
CV 10 %

23 pmol/l

Dupuy et al. Clin Lab 2012



Copeptine-US : Méthode Kryptor Compact Ou CT-pro-AVP



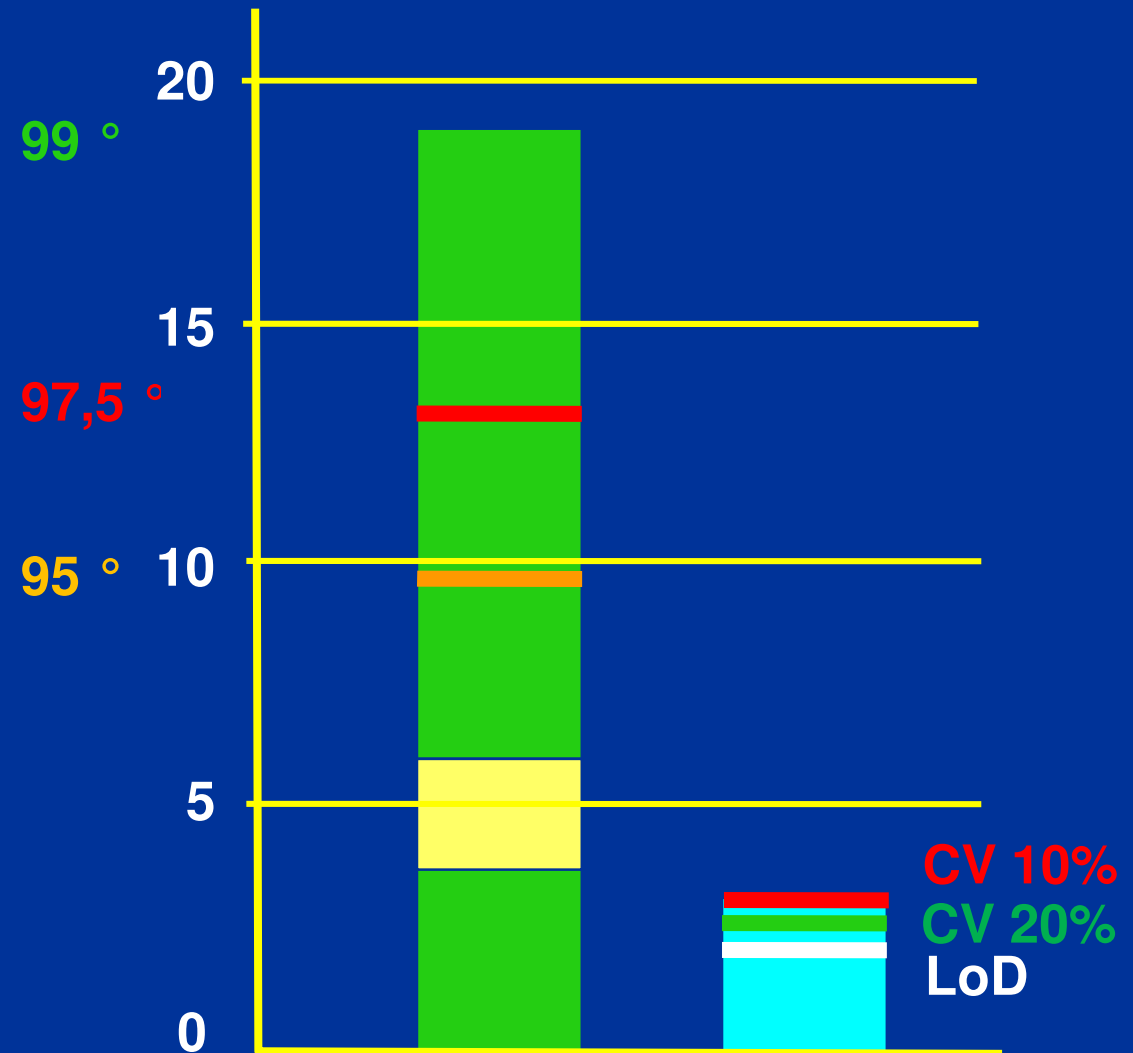
Performances analytiques du Kryptor Compact : Compatibles avec les variations pathologiques et physiologiques

➤ Performances Kryptor Compact :

- Limite de détection :
1,9 pmol/l

- Limite de quantification :
CV 20 %
2,6 pmol/l

- Sensibilité fonctionnelle 10 % :
CV 10 %
3 pmol/l



Sebbane et al. Am J Emerg Med. 2013

La Copeptine : de la physiologie à la biologie clinique:

I) Copeptine : une détermination en pratique bio-clinique

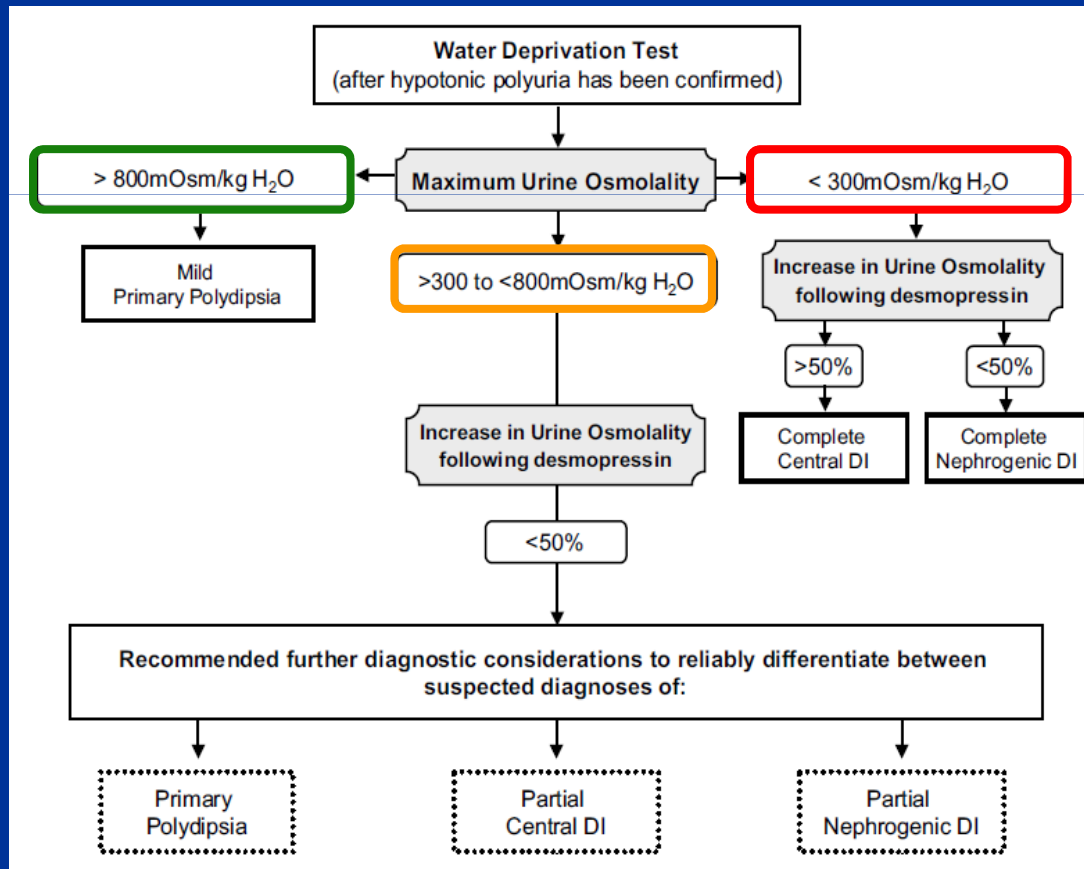
- Méthode de référence luminescence :
 - détermination du 99° percentile
- Méthode Kryptor
 - variations pathologiques
- Méthode Kryptor compact
 - Variation physiologique et osmotique

II) Copeptine et variations hydrosodées :

- Syndromes polyuro-polydypsiques :
 - Polydipsie ?
 - Diabète insipide ?
 - Central ? Néphrogénique ?
- => Critère diagnostique : restriction hydrique,
évolution osmolalité urinaire
+ Desmopressine

Les tests de restriction hydrique : pas toujours évident

restriction hydrique : 24h -> 16 h – prélèvements 8, 12, 14, 16, 19 h



DIC partiel :

300 < Uosm < 800 mosm/kg avec réponse desmopressine : 10 et 50%

Polydipsie laire :

300 < Uosm < 800 mosm/kg avec réponse desmopressine < 9 %

Fenske et al., J Clin Endocrinol Metab 96: 3426–3437, 2012

La copeptine : une sensibilisation du test de restriction hydrique

restriction hydrique : 24h -> 16 h – prélèvements 8, 12, 14, 16, 19 h

8h

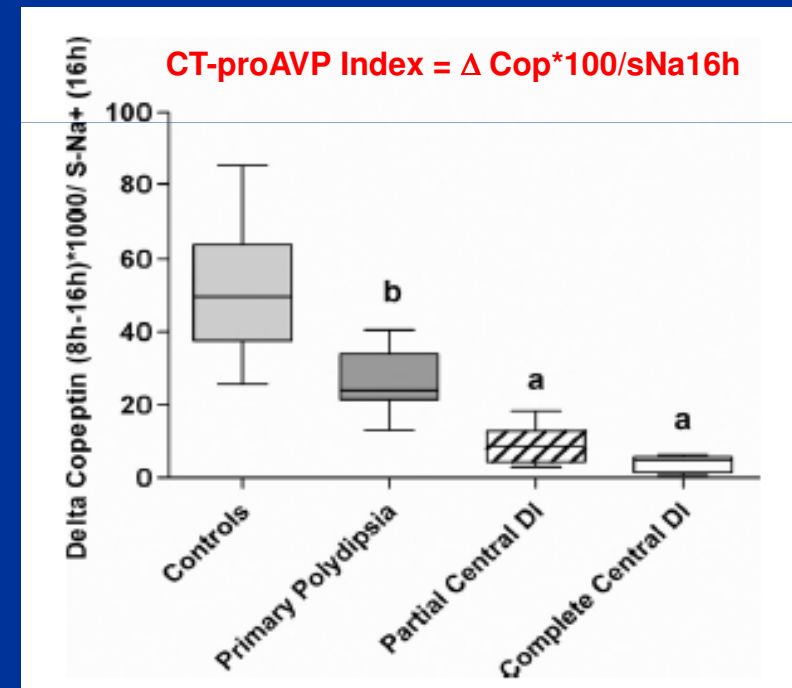
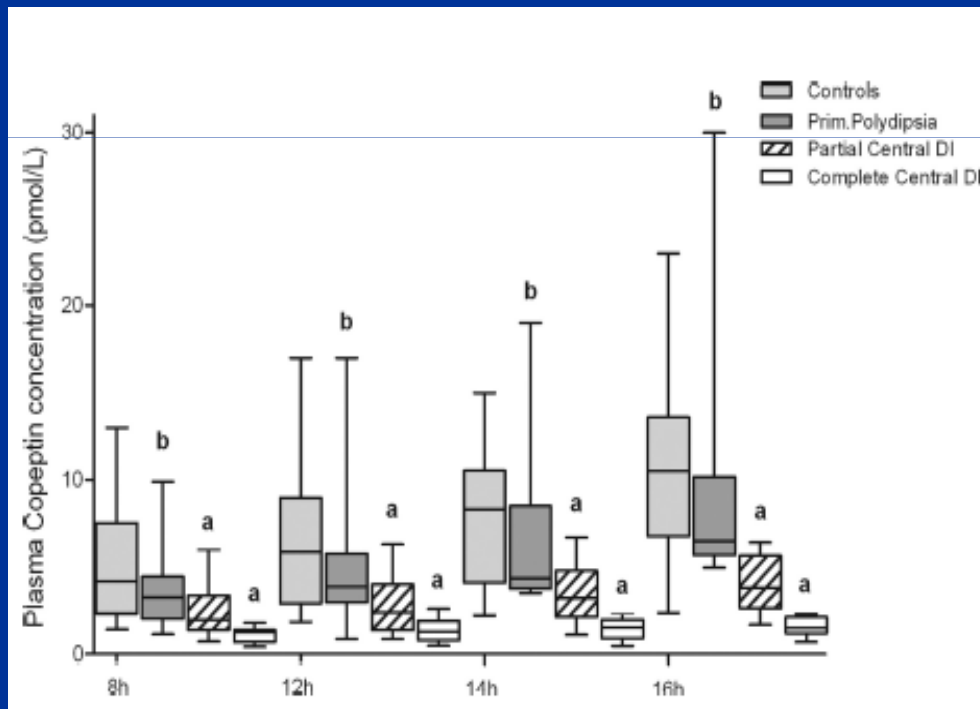
12h

14h

16h

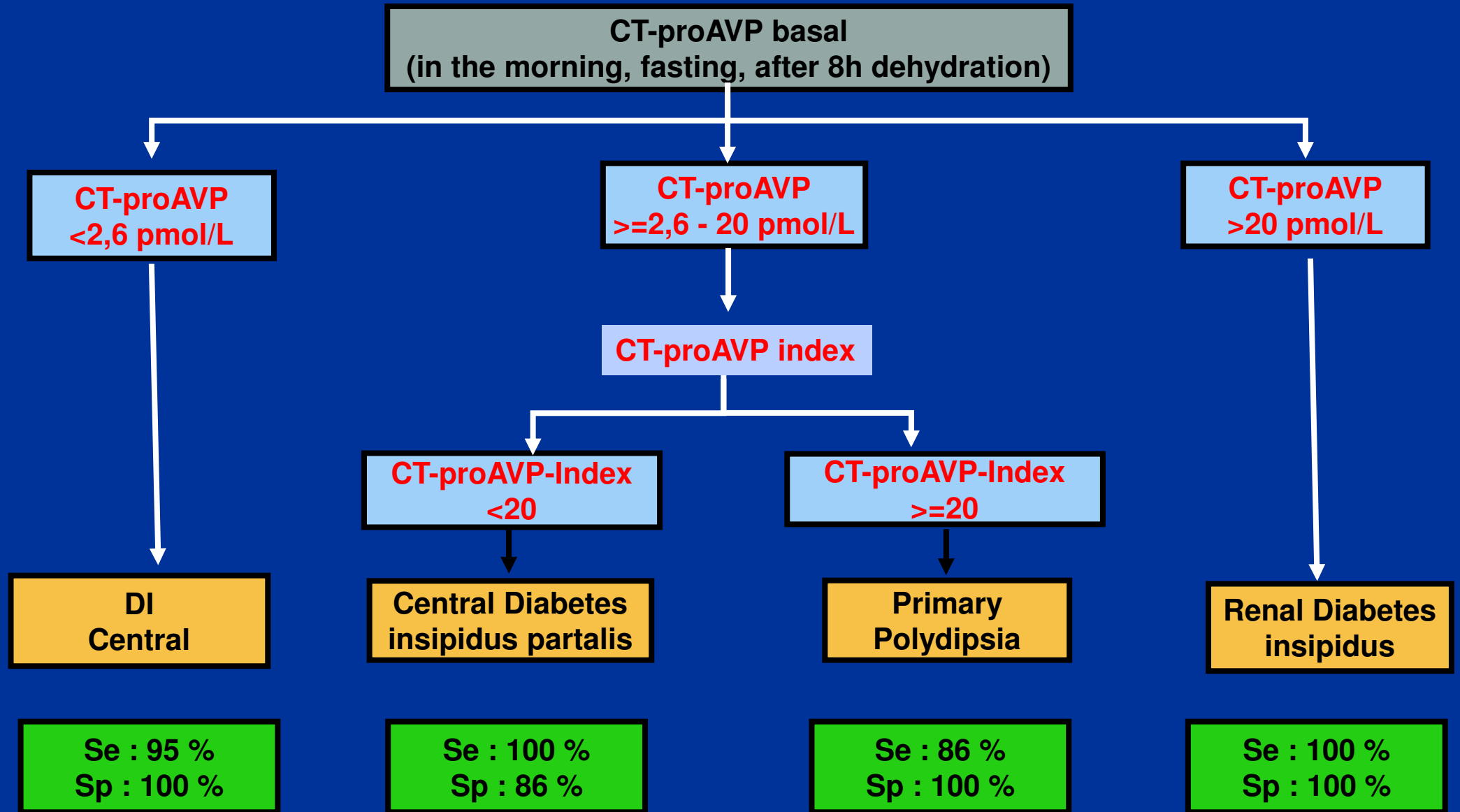
19 h

+ Desmopressine



Fenske et al., J Clin Endocrinol Metab 96: 1506–1515, 2011

Vers un arbre diagnostic ?



D'après Fenske, J Clin Endocrinol Metab, 2011 et 2012

La Copeptine : de la physiologie à la biologie clinique:

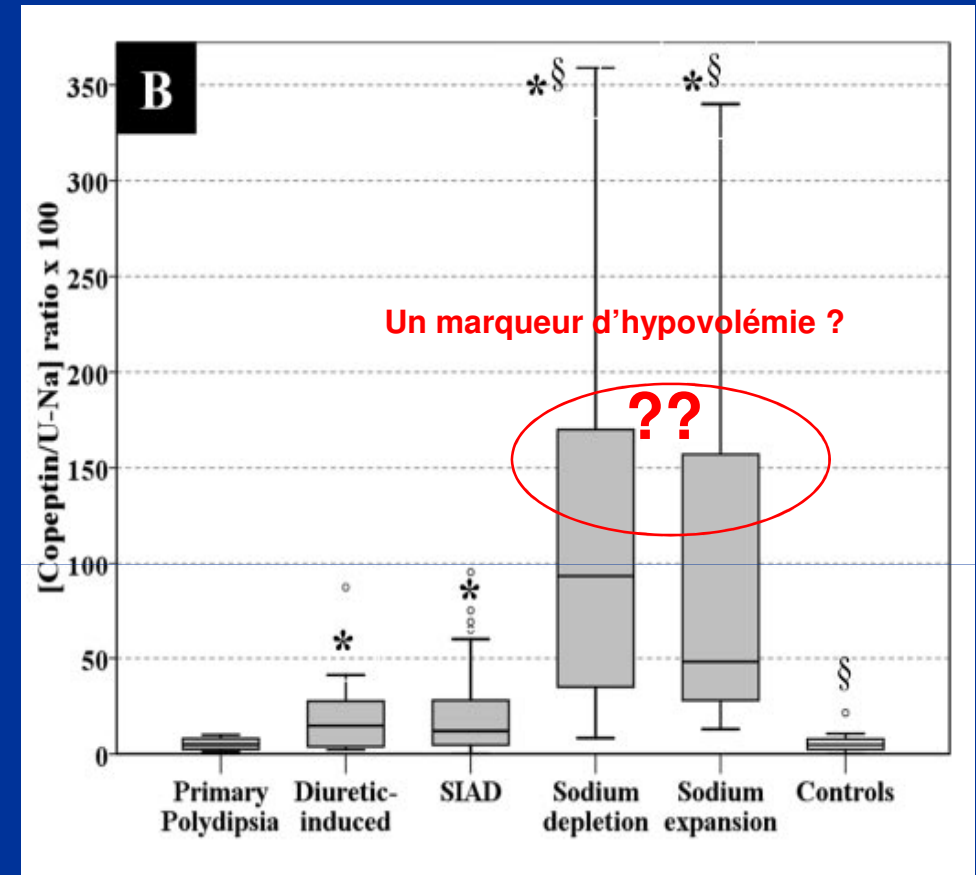
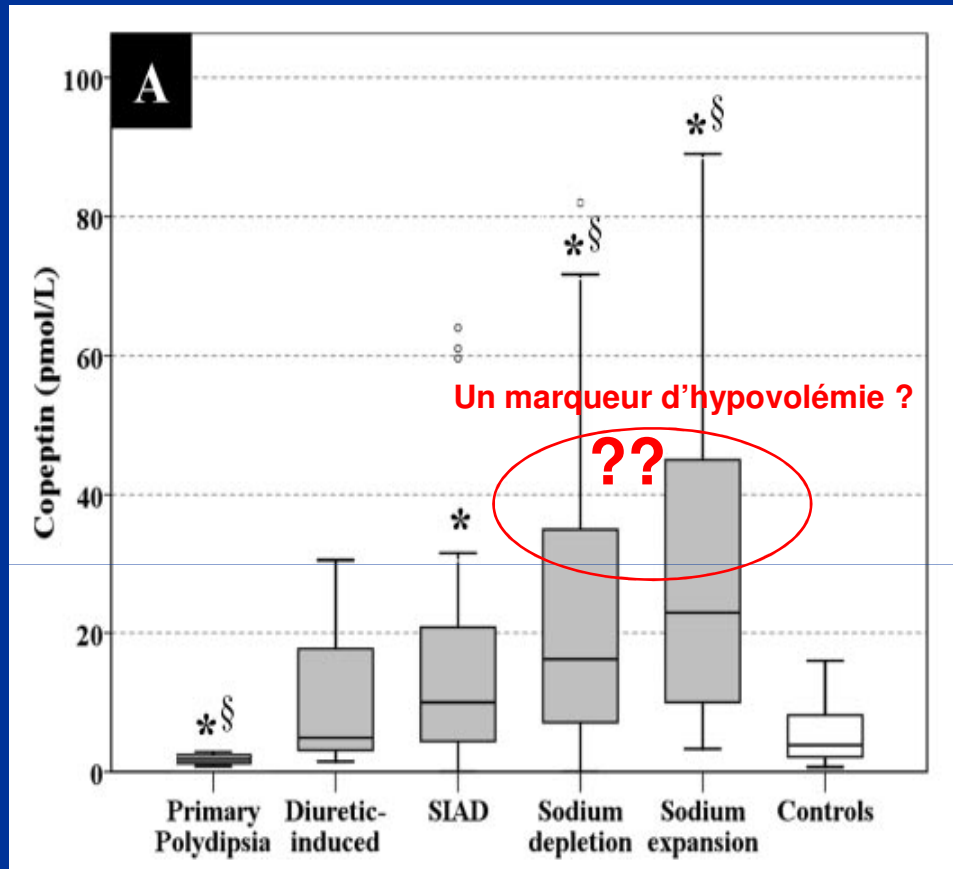
I) Copeptine : une détermination en pratique bio-clinique

- Méthode de référence luminescence :
- Méthode Kryptor
 - variations pathologiques
- Méthode Kryptor compact
 - détermination du 99° percentile
 - Variation physiologique et osmotique

II) Copeptine et variations hydrosodés :

- Syndromes polyuro-polydypsiques :
 - Intérêt de la Copeptine de base et du CT-proAVP Index
- Hyponatrémie ?
 - A VEC élevé ... mais à CC bas ?
 - A VEC diminué
 - A VEC normal ... Potomanie ou SIADH ?

Copeptine et diagnostic des hyponatrémies



Test parameter	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive predictive value (%)	Negative predictive value (%)
SIAD (n = 42) Copeptin/U to Na × 100 < 30 pmol/mol	85	87	85	86
U-Na > 30 mmol/liter	82	53	58	78
Serum urate < 4 mg/dl	73	82	76	79
FE-Na > 0.5%	71	60	57	73

La Copeptine : de la physiologie à la biologie clinique:

I) Copeptine : une détermination en pratique bio-clinique

- Méthode de référence luminescence :
- Méthode Kryptor compact
 - détermination du 99° percentile
 - Variation physiologique et osmotique
- Méthode Kryptor
 - variations pathologiques

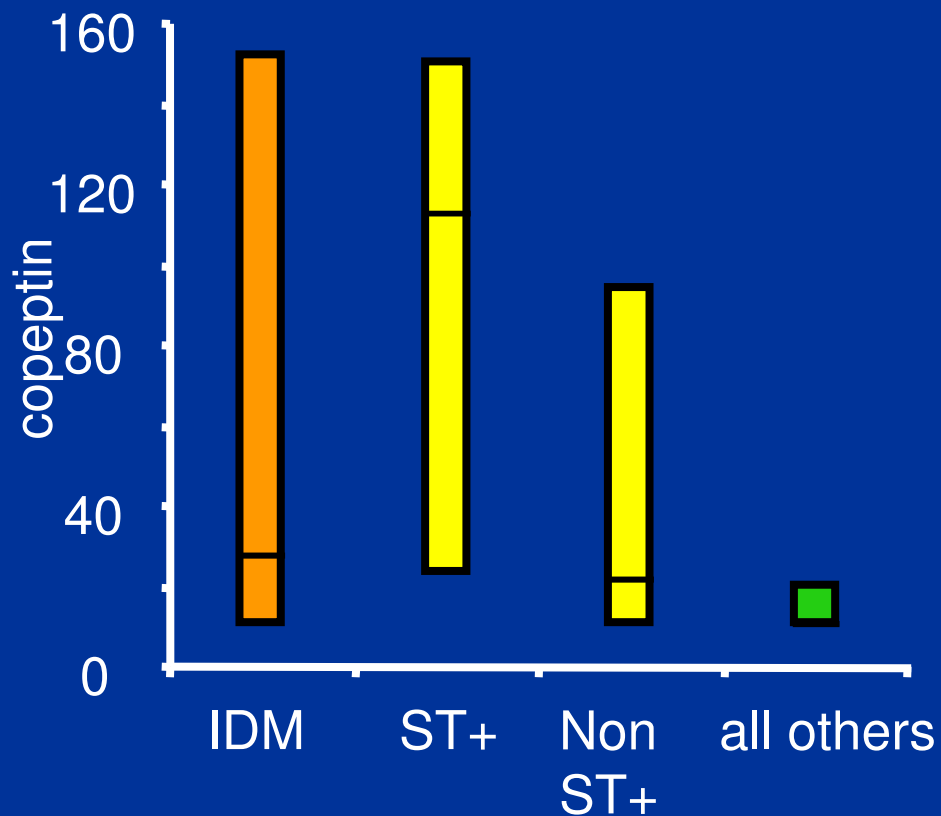
II) Copeptine et variations hydrosodées : une stratégie multimaqueur

- Syndrome polyuro-polydipsiques :
 - CT-ProAVP Index (sNa)
- Exploration des hyponatrémies :
 - Copeptine et uNa
- Baisse de la volémie :

III) Copeptine et ACS :

Intérêt de la copeptine en association avec la cTnI

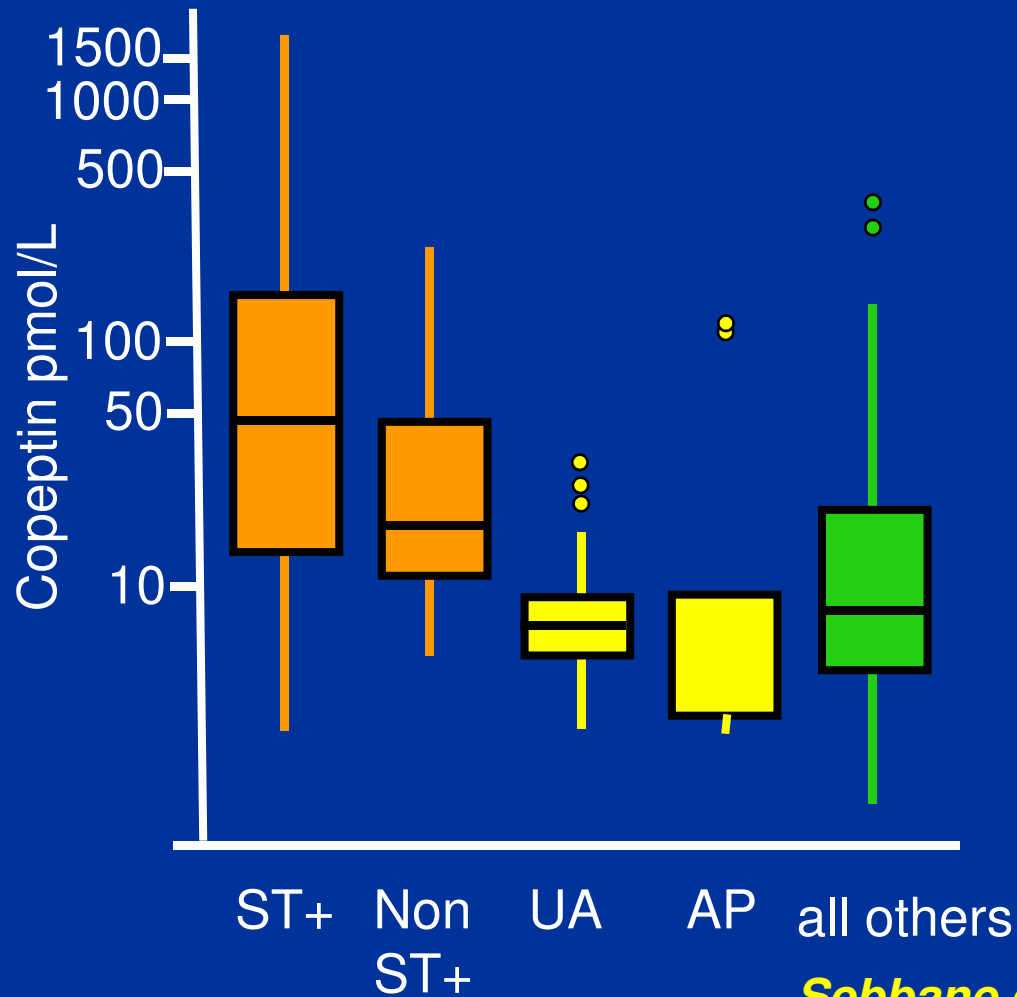
120 pts presenting with chest pain in emergency room
63 y.o., 74 % males



	PPV (%)	NPV (%)
cTnI (> 0.04µg/l)	86.9	93.8
Copeptin (> 10,4 pmol/l)	33.3	87.9
cTnI (> 0.04µg/l) and Copeptin (> 10,4 pmol/l)	88.8	97.9

Intérêt de la copeptine en association avec la hs-cTnT

194 patients presenting to the ED within 10 hours of symptom onset



	PPV (%)	NPV (%)
Hs-TnT (> 14 µg/ml)	47.5	95.3
Copeptin (> 13,11 pmol/l)	26.3	90.9
Hs-TnT (> 14 µg/ml) and Copeptin (> 13,11 pmol/l)	31.6	98.9

NPV of the Copeptin – hs-Tn in the literature

Charpentier 2013

587 patients presenting for ACS

546 no NSTEMI 87 NSTEMI

Copeptin (<12 pmol/L) + US-cTnI
(<50ng/L)

Se = 96.6%

NPV = 99.1%

Giannitsis 2011

503 patients presenting for ACS

49 STEMI 87 NSTEMI

Copeptin (<14 pmol/L) + hs-cTnT
(<14 ng/L)

Se = 97.3%

NPV = 99.03%

Bahrman 2013

308 elderly (> 70 y.o.) presenting
for ACS

270 no NSTEMI 38 NSTEMI

Copeptin (<14 pmol/L) + hs-cTnT
(14ng/L)

NPV = 100%

Potocki 2013

1170 patients with/without
ACS history

737 without
ACS history 433 with
ACS history

Copeptin (<9 pmol/L) + hs-cTnT
(<14 ng/L)

Se = 97.3%

NPV = 99.03%

La Copeptine : de la physiologie à la biologie clinique:

I) Copeptine : une détermination en pratique bio-clinique

- Méthode de référence luminescence :
- Méthode Kryptor compact
 - détermination du 99° percentile
 - Variation physiologique et osmotique
- Méthode Kryptor
 - variations pathologiques

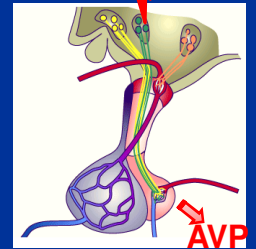
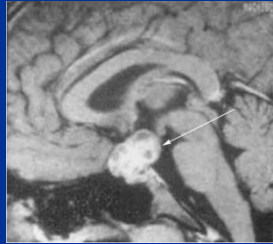
II) Copeptine et variations hydrosodées : une stratégie multimaqueur

- Syndrome polyuro-polydipsiques :
 - CT-ProAVP Index (sNa)
- Exploration des hyponatrémies :
 - Copeptine et uNa
- Baisse de la volémie :

III) Copeptine et ACS : une stratégie multimaqueur

- Association Copeptine et hs-Tn

La Copeptine : une stratégie multimarqueur



Cardiovascular Diseases:
ACS, HF, Arythmia ...

+ Cardiac biomarkers :
Hs-Tn, NP

**Low Cardiac Output
Systemic Hypotension**

**Enhanced Stress
Response**

**Copeptin
determination**

+ Na – osmolality
(S or U)

Water and Salt disorders

**Miscellaneous
(Hemorrhagic shock ...)**

**Non cardiovascular
Diseases (Sepsis,
pneumonia, etc ...)**

Hypovolemia

**AVP Disorders
SIADH, DI**

Hyperosmolality