



HAL
open science

L'Intérêt de l'association de la Copeptine et de la Troponine pour exclure le diagnostic de syndrome coronarien aigu sans modification du segment ST de manière précoce et fiable dans un service d'urgence générale

Charles-Éric Dubo

► **To cite this version:**

Charles-Éric Dubo. L'Intérêt de l'association de la Copeptine et de la Troponine pour exclure le diagnostic de syndrome coronarien aigu sans modification du segment ST de manière précoce et fiable dans un service d'urgence générale. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01413483

HAL Id: dumas-01413483

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01413483v1>

Submitted on 9 Dec 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2016

N°191

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par : Dubo Charles-Éric

Né le 29/04/1986 à Seclin

Le 21 novembre 2016

Titre de la thèse :

L'Intérêt de l'association de la Copeptine et de la Troponine pour exclure le diagnostic de syndrome coronarien aigu sans modification du segment ST de manière précoce et fiable dans un service d'urgence générale.

Directeur de thèse :

Dr Cédric Gil-Jardiné

Jury :

Monsieur le Professeur Frederic Vargas
Madame le Docteur Evelyne Peuchant
Madame le Docteur Aurelie Bedel
Monsieur le Docteur Edouard Gerbaud
Monsieur le Docteur Cédric Gil-Jardiné

Table des matières

Abréviations	3
Résumé	4
Table des illustrations	6
1° Introduction	7
Contexte général	7
Contexte de l'étude	9
Objectif de l'étude	11
2° Matériels et méthodes	12
Type d'étude	12
Population de l'étude	12
Déroulement de l'étude et données recueillies	13
Méthodes d'évaluation	16
Analyse statistique	16
3° Résultats	18
Caractéristiques de la population	18
Diagramme de flux	18
Performances diagnostique du couple copeptine/troponine	21
4° Discussion	25
Le résultat principal et son implication majeure	26
Validité de nos résultats par rapport aux autres études	28
Atout de notre étude	30
Limites de l'étude	31
Limites de l'utilisation de la copeptine	31
5° Conclusion	33
Impact de l'utilisation de la copeptine	33
Recommandations d'utilisation de la copeptine	33
6° Bibliographie	34
7° Annexes	39

Abréviation

IDM : Infarctus du myocarde
SCA : Syndrome Coronarien Aigue
STEMI : ST-segment elevation myocardial infarction
NSTEM : Non-ST segment elevation myocardial infarction
SAU : Service Ambulatoire des Urgences
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
SAMU : Service d'Aide Médicale Urgente
ZSTCD : Zone de Surveillance de Très Courte Durée
UHCD : Unité d'Hospitalisation de Courte Durée
ECG : Electrocardiogramme
CRP : Protéine C Réactive
PCT : Procalcitonine
TP : Taux de prothrombine
TCA : Temps de Céphaline Activée
ETT : Echographie Transthoracique
TDM : Tomodensitométrie
VPP : Valeur Prédictive Positive
VPN : Valeur Prédictive Négative
GEA : Gastro-entérite Aigue
EIQ : Ecart inter interquartile
ESC: European Society of Cardiology

Résumé :

L'intérêt de l'association de la copeptine et de la troponine afin d'exclure le diagnostic de syndrome coronarien aigu sans modification du segment ST de manière précoce et fiable dans un service d'urgence générale.

Le but de cette étude diagnostique est d'évaluer la capacité du couple de marqueurs biologiques Copeptine/Troponine pour exclure rapidement et avec certitude le diagnostic de syndrome coronarien sans modification du ST (SCA ST-) dans un service d'urgence général.

C'est au moyen d'une étude prospective observationnelle multicentrique et en aveugle au sein des Hôpitaux de Pellegrin et de Saint-André que nous avons inclus 153 patients, soit l'ensemble des personnes qui se sont présentées dans le service des urgences sur une période de 4 mois avec une douleur thoracique évocatrice d'un infarctus du myocarde datant de moins de 6 heures et pour lesquelles l'électrocardiogramme ne montrait pas de modification du segment ST ou de bloc de branche gauche récent. La population de l'étude se veut correspondre à l'ensemble des patients qui habituellement font l'objet d'un dosage de deux troponines à 6 heures d'intervalle.

Le diagnostic de SCA ST- a été posé pour 9 patients. Le dosage combiné Copeptine /troponine a la même sensibilité et la même valeur prédictive négative de 100% qu'un cycle de troponine beaucoup plus long à réaliser.

Pour un cycle de troponine, la puissance diagnostique dans notre étude est de 0,98. Celle du dosage combiné est comparable 0,97. A savoir que 92% des patients de cette étude auraient pu partir des urgences après un seul prélèvement biologique, ce qui représente une économie de temps de 4 heures. De plus aucun événement d'ordre cardiovasculaire n'a été retrouvé à J-30 chez les patients qui avaient une Copeptine négative.

Pour conclure : l'utilisation du dosage couplé Copeptine/Troponine permet d'exclure le diagnostic de SCA ST-, avec la même puissance qu'un cycle de troponine standard. Le recours à cette nouvelle stratégie diagnostique permet une sortie plus rapide de 4 heures pour plus de 90% des patients présentant une douleur thoracique. Ce test permet donc de préserver espace et ressources dans un service d'urgences.

Mots-clés : Copeptine, Troponine, douleur thoracique, syndrome coronarien sans modification du segment ST, service d'urgences.

The interest of the combination copeptin and troponin to exclude the diagnosis of non-ST segment elevation myocardial infarction early and reliably in a general Emergency Department.

Summary :

The purpose of this diagnostic study is to evaluate the ability of the pair of biomarkers Copeptin / Troponin to quickly and with certainty exclude the diagnosis of non-ST segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) in a general Emergency Department.

By a multi-center prospective, observational, single-blind study in the Pellegrin and Saint André hospitals, we included 153 patients, all persons who came to Emergency over 4 months with chest pain, suggestive of myocardial infarction within 6 hours and for which the electrocardiogram showed no change in the ST segment or recent left Bundle Branch Block. The study population is meant to correspond to all patients who are usually subject to a dosing of two troponins 6 hours apart.

The diagnosis of NSTEMI was laid to 9 patients. The combined dosage Copeptin / troponin has the same sensitivity and the same negative predictive value of 100% as a far longer troponin cycle to achieve.

For one troponin cycle, the diagnostic power in our study is 0.98. That of the combined dosing is comparable 0.97. Namely 92% of patients in this study could have been released from Emergency Department after one single biological sampling, which represents a 4 hour time saving. Furthermore, no cardiovascular event was found within the previous 30 days in patients with a negative Copeptin.

To conclude: the use of the combined dosage Copeptin / Troponin allows to exclude the diagnosis of NSTEMI, with the same power than a standard troponin cycle. The use of this new diagnostic strategy allows a 4 hour faster exit for more than 90% of patients with chest pain. Therefore, this test makes it possible to preserve space and resources in an emergency department.

Keywords: Copeptin, Troponin, chest pain, non-ST segment elevation myocardial infarction (NSTEMI), emergency department.

Table des illustrations

Diagramme1 : Représentations du concept de syndrome coronaire aigu (page 8)

Tableau 1 : Synthèse des données recueillies chez les patients inclus (page 15)

Tableau 2 : Les caractéristiques des 116 patients inclus synthétisées dans le tableau (page 19)

Tableau 3 : Performance diagnostique de la Troponine initiale, de la troponine à H6, du cycle de troponine, et du couple Troponine/Copeptine. (page 21)

Tableau 4: Répartition des patients avec une Copeptine positive en l'absence de SCA (faux positif) en fonction du diagnostic (page 23)

Tableau 5 : Répartition des patients sans syndrome coronarien aigu et sans élévation de la Copeptine en fonction du diagnostic. (page 23)

Figure 1 : Aire sous la courbe ROC du Cycle de Troponine et du couple Troponine/Copeptine (page 22)

Annexe 1 : Protocole de l'étude

1° Introduction

Contexte général

La douleur thoracique est une cause fréquente d'hospitalisation aux urgences. Elle impose une prise en charge standardisée relativement longue afin de confirmer ou d'éliminer certains diagnostics pouvant engager le pronostic vital.

L'étiologie coronaire est retrouvée chez 10% à 50% de ces patients hospitalisés aux urgences [1] [2]. Certaines études ont montré que 2 à 4% de ces patients ont été renvoyés à leur domicile alors qu'ils présentaient un syndrome coronarien aigu [3] [4]. Cela témoigne de la difficulté diagnostique de cette pathologie.

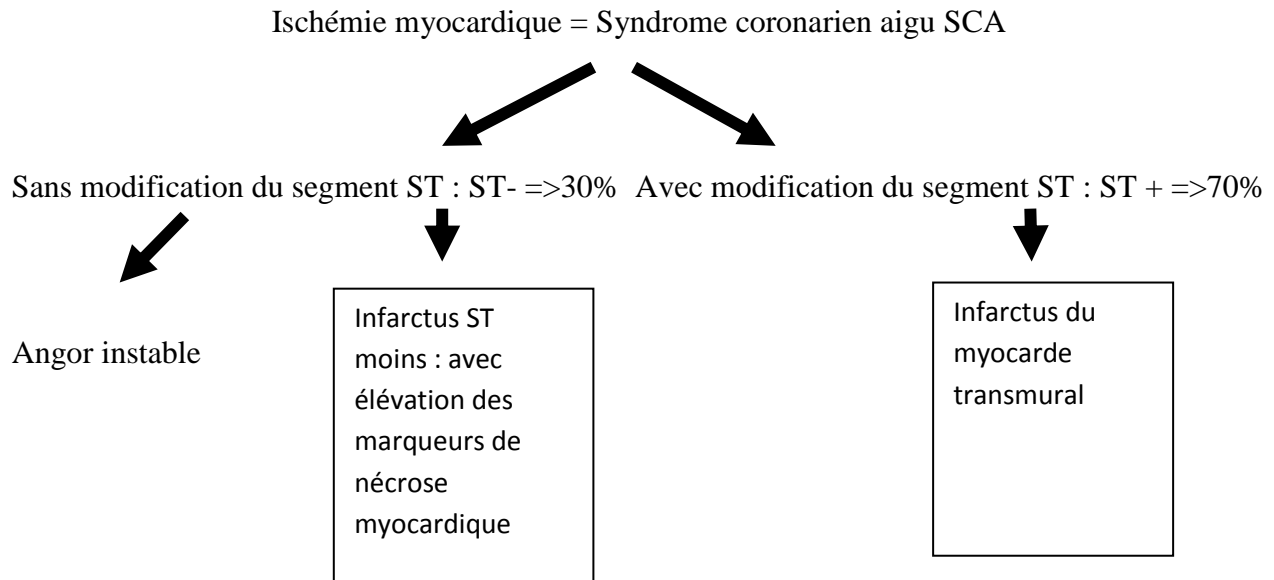
Les pathologies cardiovasculaires représentent la deuxième cause de décès en France avec plus de 38 000 décès par an imputables à une cardiopathie ischémique [5]

Grâce aux registres et aux études épidémiologiques, on peut estimer que 100 000 personnes environ sont hospitalisées chaque année en France pour un syndrome coronarien aigu [6].

La notion de syndrome coronaire aigu a été établie en 2000 par la société européenne et le collège américain de cardiologie, qui ont redéfini l'infarctus du myocarde (IDM) [7]. La principale révolution de cette définition est la place accordée à l'approche biologique puisque le diagnostic d'IDM aigu est posé en présence d'une augmentation puis d'une diminution des marqueurs biologiques de nécrose myocardique avec en premier lieu la troponine.

Le concept de syndrome coronaire aigu (SCA) représente l'ensemble des situations secondaires à une ischémie myocardique, allant de l'angor instable à l'infarctus du myocarde. On distingue d'une part les SCA avec un sus-décalage persistant du segment ST (ST-élévation myocardiale infarctus (STEMI)) secondaire à une occlusion coronaire complète et évoluant en l'absence de revascularisation vers l'infarctus transmural avec l'apparition d'onde Q de nécrose, et d'autre part les SCA sans élévation du segment ST, dus à une occlusion coronaire incomplète. Ces SCA sont divisés en deux groupes : ceux avec une élévation des marqueurs de nécrose myocardique (infarctus ST moins ou Non ST élévation myocardiale infarction (NSTEMI)) et ceux sans élévation des marqueurs de nécrose myocardique qui correspondent aux angors instables.

Diagramme 1 : représentation du concept de syndrome coronarien aigu avec le pourcentage de survenue des différents types :



La présentation clinique et l'ECG sont donc insuffisants pour éliminer de façon formelle un SCA. En revanche, ils sont nécessaires afin d'en évaluer la probabilité et donc de juger l'utilité de la prescription d'un marqueur biologique.

Le diagnostic d'un syndrome coronarien sans élévation du segment-ST : (NSTEMI) représente 30% de SCA [8] [9], la faible performance diagnostique de l'examen clinique et de l'ECG imposent l'utilisation de marqueurs biologiques pour établir le diagnostic.

Actuellement, le diagnostic de NSTEMI repose sur un dosage de troponine à 6 heures d'intervalle, cet intervalle peut être réduit à 3 h grâce à l'utilisation de la troponine ultra-sensible [10] [11]. L'intérêt d'un cycle de dosage de troponine est due au fait qu'il existe d'une part un décalage entre l'occlusion d'une coronaire dont le début est marqué par l'apparition de la douleur et l'élévation de la troponine : on parle de « troponine aveugle » [12] et d'autre part la présence de faux positifs dus à l'élévation de la troponine dans d'autres pathologies. Il est donc nécessaire de réaliser plusieurs prélèvements afin de savoir s'il s'agit d'une « élévation chronique » ou d'un événement aigu.

Cette démarche diagnostique est chronophage car il faut répéter les dosages sanguins et maintenir la surveillance des patients. De plus, elle contribue à l'aggravation de l'engorgement des services d'urgences et est à l'origine d'un surcoût financier [13] [14].

L'intérêt d'un outil de diagnostic, plus rapide, permettant de faire sortir les patients indemnes, est d'autant plus pertinent qu'il existe un lien significatif entre le temps d'hospitalisation, la survenue de décès, la survenue d'événements cardiovasculaires et les indices d'engorgements aux urgences [15] [16].

Cet outil doit être fiable et rapide car il met en jeu le pronostic vital. En effet la mortalité des patients atteints d'un infarctus du myocarde non diagnostiqué est deux fois plus élevée que ceux ayant été hospitalisés [17]. Dans le cas d'une troponine positive au cours d'un NSTEMI, la prise en charge des patients est agressive en faisant intervenir des bêtabloquants, de l'héparine, des agents antiplaquettaires et une coronarographie [18]. Tout retard dans le diagnostic de SCA augmente le risque de complications et réduit le bénéfice de la reperfusion.

Contexte de l'étude

On comprend ainsi l'intérêt d'un marqueur biologique fiable et sensible pour confirmer ou infirmer de manière précoce le diagnostic de SCA afin de permettre une prise en charge thérapeutique adaptée.

Les valeurs de troponine s'élèvent au minimum 4 h après la nécrose myocardique [10] [11]. Il est donc nécessaire d'avoir un marqueur qui s'élève plus précocement avant la constitution des dommages myocardiques afin d'avoir un diagnostic rapide et ainsi de réduire la morbi-mortalité liée aux SCA.

Le SCA entraîne, comme toutes les affections graves de l'organisme, un stress endogène puissant. La voie du stress endogène est représentée par l'arginine vasopressive. Cette voie présente de multiples intérêts pour le diagnostic et le pronostic de plusieurs affections graves.

L'arginine vasopressive est stockée au niveau de la neuro-hypophyse et est libérée dans la circulation sanguine en cas de stress physiologique puissant. Cette hormone est éliminée de manière rapide rendant sa mesure difficile et rarement reproductible. Néanmoins, on sait mesurer de manière fiable la partie C-terminale de la pro-hormone de l'arginine vasopressive : la copeptine produite en quantité équimolaire. Une étude a montré la bonne corrélation entre la copeptine et la vasopressine permettant ainsi d'explorer cette voie dans la pratique courante [19].

La copeptine reflète donc la production de l'arginine vasopressive et par conséquent l'intensité du stress endogène subi [20] [21]. La physiopathologie de la sécrétion de la copeptine est indépendante de la nécrose cellulaire cardiaque et implique une réponse endocrinienne au stress cellulaire ce qui explique son élévation très précoce.

En 2007, dans l'étude LAMP, il a été montré que les patients avec un IDM présentaient un taux de copeptine significativement plus élevé [22]. De plus la copeptine s'élève dans les 40 minutes suivant l'infarctus du myocarde et le taux le plus élevé de copeptine est atteint dans les 3 à 4h après l'apparition de la douleur [23]. Son principal inconvénient est son manque de spécificité. En effet l'étude de *Bhandari SS et al* [42] a montré que le niveau de copeptine augmentait avec le sexe masculin, une fonction rénale altérée et un index de masse corporelle élevé. Par la suite, la copeptine a démontré son intérêt pronostic dans plusieurs affections sévères : sepsis [24], les affections respiratoires graves [25] [26] et l'AVC [27] [28]. C'est pourquoi l'utilisation de la copeptine dans le cadre d'une SCA est couplée avec la troponine pour être plus spécifique.

Plusieurs études dont l'étude APACE [29] ont montré qu'un dosage unique de copeptine associé à un dosage de troponine permet l'exclusion rapide et précise des SCA chez les patients souffrant de douleur thoracique typique [30] avec une valeur prédictive négative proche de 99.7 % [31] [29].

D'après ces recherches, la répétition des dosages de troponine ne serait plus utile pour éliminer le diagnostic d'infarctus du myocarde chez le patient présentant une valeur négative de troponine et de copeptine permettant ainsi de réduire la durée de séjour aux urgences de 74 %, et des coûts de l'ordre de 30% par rapport à un algorithme utilisant une cinétique de troponine [32].

La question est de savoir si l'association copeptine/troponine est un meilleur indicateur que la cinétique de la troponine pour exclure le diagnostic de NSTEMI chez le patient présentant une douleur thoracique au SAU de Pellegrin et de Saint-André.

Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude diagnostique est d'évaluer si l'utilisation du couple troponine/Copeptine permet d'éliminer rapidement et avec certitude le diagnostic de SCA sans modification du segment-ST dans le service des urgences de Pellegrin et de Saint-André.

Les objectifs secondaires étudiés au cours de cette étude sont multiples: confirmer le diagnostic positif de NSTEMI, évaluer le taux de patients admis pour douleur thoracique qui auraient pu quitter le service plus rapidement, et enfin, permettre un meilleur triage des urgences.

2° MATERIELS ET METHODES

Type d'étude

Nous avons mené une étude diagnostique prospective, observationnelle multicentrique en aveugle, au sein d'un service d'accueil des urgences non cardiologiques de L'hôpital Pellegrin et de l'hôpital Saint André à Bordeaux.

Population de l'étude

Les patients ont été recrutés au sein du service ambulatoire des urgences de l'hôpital de Pellegrin et de l'hôpital Saint André à partir du mois de juillet 2013, sur une période de 4 mois.

Les patients inclus correspondaient aux patients majeurs et affiliés à un régime de sécurité sociale qui ont exprimé une douleur thoracique évocatrice d'un infarctus du myocarde, datant de moins de 6 heures, pour laquelle l'électrocardiogramme ne montrait pas de modification du segment du ST ou d'un bloc de branche gauche d'allure récent.

Les différents patients qui présentaient l'ensemble des critères d'inclusion ont été recrutés de manière prospective dans l'étude par les médecins urgentistes en charge des patients.

Les critères d'exclusion étaient le refus de participation exprimé par le patient, les patients présentant une insuffisance rénale terminale connue évaluée selon la formule de Cockcroft, soit une clairance inférieure à 30ml/min.

Les critères de non inclusion étaient une détresse vitale associée (trouble de l'hémodynamique, détresse respiratoire) ou un trouble neurologique récent, mais aussi lorsque le patient présentait une pathologie infectieuse.

Les patients qui exprimaient une douleur thoracique depuis plus de 6 heures au moment de l'admission n'ont pas été inclus.

La population de l'étude correspondait à l'ensemble des patients qui habituellement font l'objet d'un dosage de deux troponines à 6 heures d'intervalle.

La durée du recrutement a été calculée sur la base des données du laboratoire de Pellegrin qui a réalisé pour les urgences 4786 dosages de troponine au cours des 6 derniers mois. Sachant que 15% de ces patients ont bénéficié d'une cinétique de troponine, cela représente 718 patients. En considérant que 80 % d'entre eux arrivent dans les 6 heures suivant le début de la douleur, cela représente 574 patients.

L'effectif de la cohorte attendue était de 200 patients pour des raisons techniques et pratiques.

Par conséquent la durée du recrutement devait s'étendre sur 1 mois et demi à 2 mois.

L'étude a été menée conformément aux principes de la déclaration d'Helsinki et a été soumise pour accord au comité d'éthique local. Tous les patients ont fourni leur consentement libre et éclairé.

Déroulement de l'étude et données recueillies

Les données recueillies sur les patients inclus ont été multiples :

Tout d'abord au moment de l'inclusion, les données démographiques de la population (âge, sexe, antécédents), le mode de recours au SAU (régulation par le 15 en SAMU, en ambulance, ou par les propres moyens du patient), et enfin le mode de prise en charge au SAU (ZSTCD, UHCD) ont été relevés.

En consultation, les patients ont subi un interrogatoire. Les données anamnestiques (heure de présentation aux urgences, du début de la douleur, de la prise en charge médicale, des prélèvements sanguins et de la sortie des urgences) ont été relevées. Les patients ont par la suite bénéficié d'un examen clinique médical avec la mesure de la pression artérielle, le suivi d'oxymétrie de pouls associé à la réalisation d'un électrocardiogramme standard à 12 dérivation (ECG) suivi par l'analyse du médecin urgentiste ainsi que par un cardiologue si le médecin en charge du dossier l'avait jugé nécessaire.

Tous les ECG ont été analysés sur la base des recommandations actuelles.

Les dosages de copeptine ont été réalisés, *a posteriori*, et n'ont donc pas modifié la prise en charge des patients.

A la fin de la consultation, plusieurs examens complémentaires biologiques ont été réalisés et leurs résultats recueillis, tels que la fonction rénale (clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft), la formule sanguine, les marqueurs de syndromes inflammatoires (CRP, PCT), le bilan hépatocellulaire, le bilan de coagulation (TP, TCA) mais surtout le dosage de la première troponine (h0) et de la copeptine.

Lors du premier prélèvement, un aliquot de plasma a été préparé au laboratoire pour la réalisation du dosage de la copeptine à la fin de l'étude.

Six heures après le premier dosage de la troponine, un deuxième dosage a été réalisé selon les recommandations internationales et celles du protocole normalisé en interne.

Il n'y a donc pas eu de prélèvement sanguin supplémentaire pour le dosage de la copeptine.

Le laboratoire a rendu les résultats des dosages de troponine dans les délais habituels, il n'y avait pas modification de la prise en charge des patients.

Les attitudes diagnostiques et thérapeutiques ne différaient pas de la prise en charge habituelle.

En cas de doute, les patients ont bénéficié, à l'appréciation du médecin responsable, d'un avis cardiologique auprès du cardiologue de garde.

Des examens complémentaires radiologiques (radio de thorax) ont été aussi réalisés.

Le devenir des patients a été relevé, horaire de sortie du SAU, décision d'hospitalisation ainsi que le diagnostic de sortie du SAU.

Dans un deuxième temps, tous les patients ont été rappelés par un technicien d'étude clinique qui a commencé les rappels 30 jours après la première inclusion.

Le patient a été appelé au numéro et dans la tranche horaire qui aura été indiquée comme « à privilégier » le jour de l'inclusion.

En l'absence de réponse, le technicien n'a pas laissé de message sur le répondeur mais cependant de nouveaux appels ont été faits vers les différents numéros à chacune des tranches horaires prévues sur les 3 jours suivant le premier appel.

Le technicien a interrogé les patients sur les différents items : une récurrence de la douleur (de temps en temps, toutes les semaines, tous les jours) et s'ils ont rencontré leur médecin généraliste ou un cardiologue et quels examens complémentaires ont été réalisés à la suite de l'épisode douloureux (épreuve d'effort, coronarographie, ETT, holter-ECG, TDM thoracique) avec leurs résultats et le diagnostic final.

Le patient peut à tout moment décider d'arrêter de répondre. Il ne sera dès lors pas comptabilisé pour les questions auxquelles il n'aura pas répondu.

Tableau 1 synthèse des données recueillies chez les patients inclus

Durée	Donnée
A l'admission t0	Examen clinique, ECG, radio de thorax, NFS, plaquettes, CRP, PCT, urée, créatinine, troponine, copeptine.
T6	troponine
Rappel à 1 mois	récidive de la douleur, consultation en médecine générale ou cardiologique, résultat d'épreuves d'effort, holter, coronarographie, ETT, diagnostic retenu à 1 mois.

Les variables à recueillir pour l'étude ont été incluses dans le logiciel informatique utilisé dans le service. Il n'y a pas eu de document supplémentaire à remplir.

Le protocole de l'étude est disponible en annexe.

Tous les dosages de copeptine ont été réalisés, *a posteriori*, dans un laboratoire extérieur au CHU. Ils n'ont donc pas influencé la prise en charge des patients.

Le choix de la réalisation, *a posteriori*, est guidé par le principe de conditionnement et de conservation des kits de dosage de la copeptine sur le Kryptor[®].

La réalisation de ce protocole a nécessité le transport des échantillons vers un site disposant d'un Kryptor Compact + localisé à Nîmes et dépendant du laboratoire Thermo-Fisher - Brahms.

Les prélèvements ont dû être aliquotés et congelés pour conservation en vue de la réalisation de l'analyse en différé. En accord avec les recommandations du fournisseur, la limite de détections de technique est fixée à 12 pmol/l.

Méthodes d'évaluation

Le critère de jugement principal était la capacité du couple copeptine/troponine à éliminer un syndrome coronarien aigu.

Le diagnostic de syndrome coronarien aigu a été défini dans cette étude par la présence d'un dosage de troponine positif à l'admission et/ou 6 heures après, ou bien la présence d'un évènement cardiovasculaire dans les 30 jours suivant la consultation aux urgences.

L'objectif principal de cette étude était de confirmer la capacité d'exclusion du syndrome coronarien aigu du couple copeptine/troponine pour la population fréquentant les SAU non cardiologiques des CHU de Bordeaux (Pellegrin et Saint-André).

Des objectifs secondaires ont été établis :

Le premier était de confirmer la performance diagnostique de la stratégie troponine-copeptine à l'admission versus celle de la stratégie troponine seule à l'admission et à la 6ème heure après l'admission.

Le second était d'évaluer la possibilité de raccourcir les délais de prise en charge des patients au SAU.

Le troisième était d'évaluer l'intérêt médico-économique de ce biomarqueur dans l'exclusion d'un syndrome coronarien aigu.

Analyse statistique

Les données concernant le patient (âge, sexe, date et heure du début de la douleur, date et heure de l'admission, heure du premier et du second prélèvements sanguins, valeurs des dosages) sont saisies et traitées dans le logiciel EpiInfo.

Les variables quantitatives ont été représentées par la moyenne, l'écart-type ou la médiane et les étendues inter-quartiles. Les données ont été comparées par un test de Student ou, lorsque les conditions d'application du test n'étaient pas remplies, par un test de Kruskal-Wallis. Les variables qualitatives sont exprimées en effectifs et pourcentages. Elles ont été comparées avec un test du chi-2 ou de Fisher lorsque les conditions d'application n'étaient pas remplies.

Les taux de troponine et de copeptine seront également recueillis et mis en corrélation avec le diagnostic établi à la sortie des urgences et à J30, dans le but d'établir des courbes ROC avec détermination des sensibilités, spécificités, VPP et VPN de chacun des marqueurs mais également de l'association des deux biomarqueurs.

Les analyses statistiques ont été menées avec le logiciel SAS (v9.4, SAS Institute ©).

3° Résultats

Caractéristiques de la population

Dans cette étude prospective réalisée entre juillet et septembre 2013 au sein des unités d'urgence non cardiologiques du CHU de Bordeaux, sites Pellegrin et Saint André, 153 patients majeurs ont été inclus car ils présentaient, d'une part une douleur thoracique de moins de 6 h évoquant une possible origine coronarienne, et d'autre part un électrocardiogramme sans modification du segment ST ni bloc de branche récent. Parmi les 153 patients recrutés 37 n'ont pas été inclus car il manquait les données pour répondre au critère de jugement principal : en effet le rappel à 1 mois n'a pas pu être recueilli car les patients n'ont pas répondu ou ont donné des numéros erronés, les données recueillies pour ces patients n'ont pas été incluses dans l'étude. A noter qu'au sein des patients exclus, 23 n'ont pas bénéficié d'un cycle de troponine, et que 8 n'ont pas eu de dosage de copeptine.

Diagramme de flux

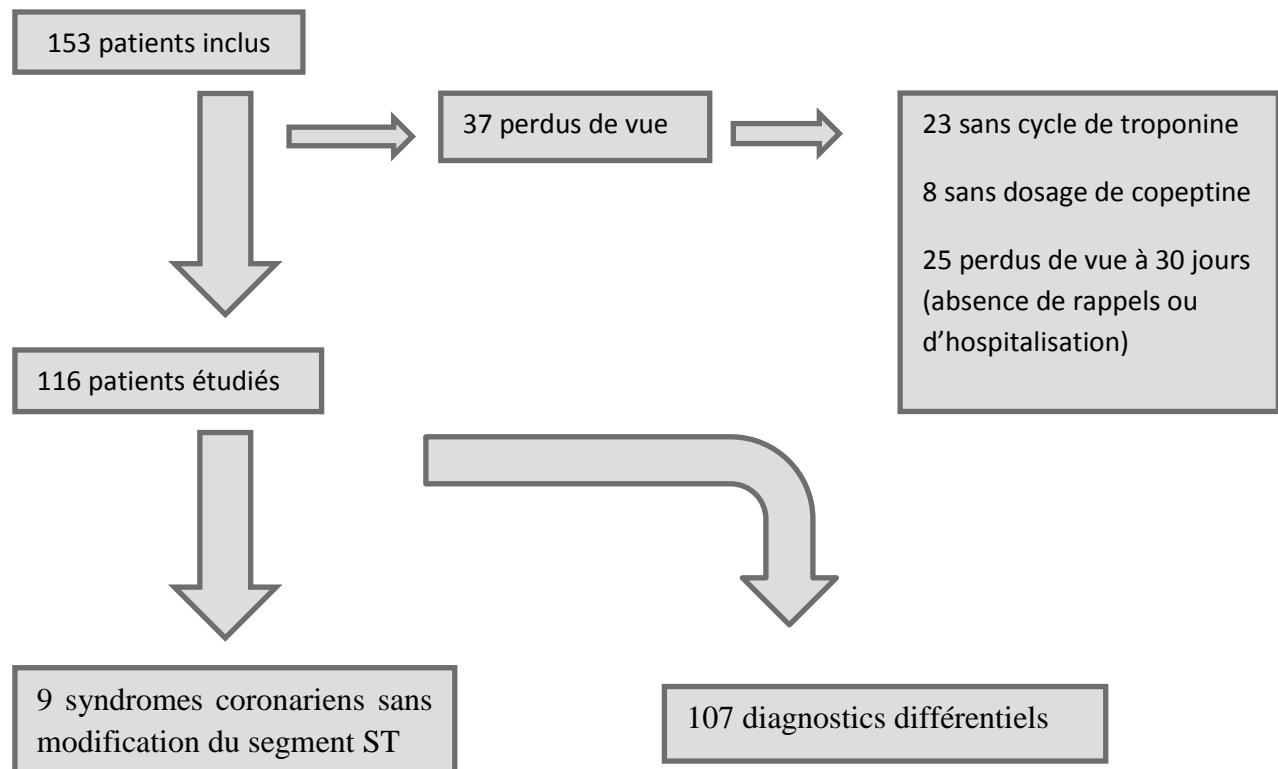


Tableau 2 : Les caractéristiques des 116 patients inclus synthétisées dans le tableau

		population	syndrome coronarien sans modification du segment ST	autres diagnostics	p-value
Total		116	9 (7.75%)	107 (92.24%)	
Age (années)	médiane (EIQ)	52 (43-67)	55 (53-58)	51 (42-67)	0,22
Sexe	Masculin	56 (48,3%)	5 (55,6%)	51 (47,7%)	0,74
	Féminin	60 (51,7%)	4 (44,4%)	56 (52,3%)	
Centre hospitalier	Pellegrin	31(26,72%)	0	31 (28,97%)	0,11
	Saint-André	85 (73,28%)	9 (100%)	76 (71,03%)	
Mode de transport	Non médicalisé	20 (17,24%)	1 (11,11%)	19 (17,76%)	0,21
	Propre moyen	23 (19,83%)	0	23 (21,50%)	
	Médicalisé	73 (62,93%)	8 (88,89%)	65 (60,75%)	
Délai de prise en charge	Délai entre début de la douleur et l'admission, médiane, EIQ en heures	2,21 (1,33 -3,45)	2,59 (2,32-3,48)	2,13 (1,29-3,43)	0,22
	Délai entre l'admission et l'évaluation médicale, médiane, EIQ en minutes	19,50 (7,00- 37,00)	12,00 (5,00-30)	20,00 (7,00-39,00)	0,53
	Délai entre admission et la réalisation du premier prélèvement médiane EIQ en minutes	44,49 (27,36-59,04)	47,95 (29,95-49,96)	43,9 (27,96-59,90)	0,86
	Délai entre le début de la douleur et le premier prélèvement médiane EIQ en heures	3,19 (2,16-4,34)	3,40 (3,00-4,29)	3,07 (2,16-4,41)	0,47
	temps passé aux urgences, médianes, IQR, heures	6,5 (8,34- 4,48)	3,21 (1,56-5,06)	6,74 (4,99-8,54)	<10-3

Données clinique a l'admission	FC bat/min	70,5 (63,0-83,0)	67 (62-86)	72 (63-83)	0,74
	PAS mmhg	129,0 (116,5-147,0)	121 (105-123)	130 (118-147)	0,10
	PAD				0,07
	Présomption clinique de SCA noter de 1 à 10 , médiane, EIQ	4 (3,0-5,5)	7 (6-8)	4 (3-5)	<10-2
Caractéristiques ECG	normal	77 (66,96%)	3 (33,33%)	74 (69,81%)	0,002
	anomalies non spécifiques	33 (28,70)	3 (33,33%)	30 (28,30%)	
	Sous décalages du segment ST	5 (4,35%)	3 (33,33%)	2 (1,98%)	
Hospitalisation	oui	23 (19,83%)	9 (100%)	14 (13,08%)	<10-3
	non	93 (80,17%)	0	93 (86,92%)	
Données biologiques	MDRD, médiane, EIQ	95 (79 -110)	48,97 (45,77-112,59)	97,28 (81,03-110,83)	0,10
	CRP, médiane, IQR	2,25 (1,00-5,50)	4,7 (1,9-66,7)	2,0 (0,9-5,3)	0,02
Valeur de la Troponine	A l'admission médiane EIQ	0,01 (0,01-0,02)	0,13 (0,09-0,38)	0,01 (0,01-0,01)	<10-4
	A h 6	0,01 (0,01-0,02)	0,29 (0,27-1,35)	0,01 (0,01-0,02)	<10-4
Résultat du cycle de troponine	Positif	14 (12,07%)	9 (100%)	5 (4,67%)	<10-4
	Négatif	102 (87,93%)	0	102 (95,33%)	
Valeur de la Copeptine	A l'admission médiane EIQ	5,6 (3,08-11,79)	22,86 (6,13-35,18)	5,27 (2,99-10,70)	0,02
Résultat Copeptine	Copeptine positive	29 (25%)	6 (66,67%)	23 (21%)	0,007
	Copeptine négative	87 (75%)	3(33,33%)	84 (78,50%)	
Résultat du couple Troponine/Copeptine	couple Troponine Copeptine positif	34 (29,31%)	9 (100%)	25 (23,36%)	<10-4
	couple troponine Copeptine négatif	82 (70,69%)	0	82 (76,64%)	
Radio	oui	96 (85,71%)	9 (100%)	87 (84,47%)	0,35
	non	16 (14,29%)	0	16 (15,53%)	
Avis cardio	oui	35 (32,11%)	9 (8,26%)	26 (25,71%)	<10-4
	non	74 (67,89%)	0	74 (74,29%)	

Performances diagnostiques du couple troponine/copeptine

Le diagnostic de syndrome coronarien aigue sans modification du segment ST a été posé pour 9 patients.

Les puissances diagnostiques sont représentées par l'aire sous la courbe ROC (Figure 1). Les résultats pour les dosages de troponine, de copeptine et du dosage couplé de la troponine et de la copeptine sont résumés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Puissance diagnostique de la troponine initiale de la troponine à H6, du cycle de troponine et du couple troponine/copeptine.

	sensibilité	spécificité	valeur prédictive positive	valeur prédictive négative	performance diagnostique
Troponine initiale	66,67%	97,41%	66,67%	97,41%	0,9792
Cinétique de la troponine	100%	87,9%	39,13%	100%	0,9803
Copeptine	66,67%	75%	17,14%	96,67%	0,7342
Couple troponine et copeptine	100%	82,6%	42%	100%	0,9740

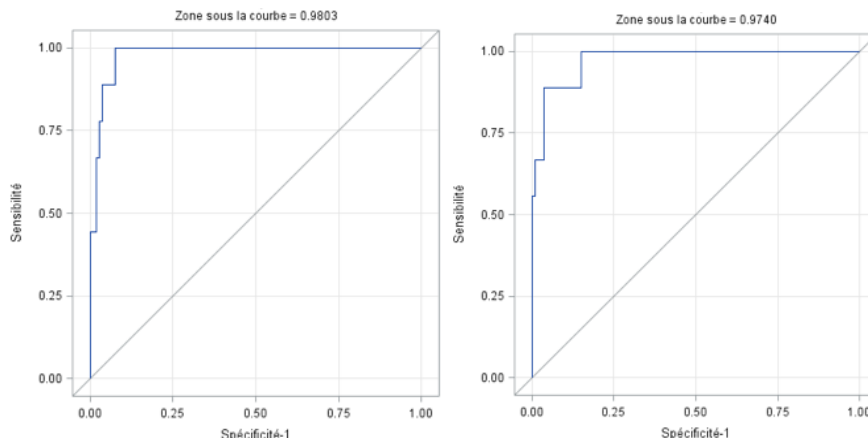
La sensibilité et la valeur prédictive négative de la cinétique de la troponine sont respectivement de 100% et 100%.

La sensibilité et la valeur prédictive négative de la copeptine seule sont respectivement de 67% et 96,67%.

Le dosage combiné de la troponine et de la copeptine a la même sensibilité et la valeur prédictive négative de 100% qu'une cinétique de troponine beaucoup plus longue à réaliser.

Pour une cinétique de troponine, la puissance diagnostique dans notre étude est de (0,98). Celle-ci n'est pas augmentée par le dosage de la copeptine seule (0,73) ni par le dosage couplé de la troponine et de la copeptine (0,97). Cependant aucun événement d'ordre cardiovasculaire n'a été retrouvé à J-30 chez les patients qui avaient une copeptine négative.

Figure 1 : Aire sous la courbe ROC du Cycle de troponine et du couple Troponine/Copeptine



Courbe ROC cycle de troponine

Courbe ROC Couple troponine /Copeptine

Concernant les 9 patients qui avaient un syndrome coronarien sans modification du segment ST, tous avaient une troponine initiale positive. Parmi ces 9 patients, 6 avaient une copeptine positive.

Nous avons observé que 23 patients ont eu une copeptine positive en l'absence de syndrome coronarien ST moins, les diagnostics retenus pour ces patients ont été : d'une part pour les diagnostics cardiologiques :

- 1 péricardite,
- 1 angor fonctionnel sur fibrillations auriculaire,
- 1 embolie pulmonaire,
- 1 œdème aigu du poumon,
- 1 myocardite,
- 1 hémopéricarde

d'autre part pour les diagnostics non cardiologiques :

- 3 patients présentant une douleur d'origine digestive (GEA, cholécystite)
- 11 douleurs thoraciques pariétales aspécifiques,
- 1 sepsis sévère,
- 1 névralgie cervicale brachiale,
- 1 décompensation de bronchite chronique obstructive,

Tableau 4: répartition des patients avec une copeptine positive en l'absence de SCA (faux positif) en fonction du diagnostic

DIAGNOSTIC	CARDIOLOGIQUE	NON CARDIOLOGIQUE	TOTAL
NOMBRES	6	17	23

Les diagnostics chez 84 patients sans syndrome coronarien aigu et avec une copeptine négative étaient :

-pour les diagnostics cardiologiques :

4 angors fonctionnels sur fibrillation auriculaire,

-pour les diagnostics non cardiologiques :

12 patients présentant une douleur psychogène sur manifestation d'anxiété,

1 patient présentant une douleur d'origine digestive (reflux gastro-œsophagien)

64 avec douleurs thoraciques pariétales aspécifiques,

1 cancer pulmonaire,

1 décompensation de bronchite chronique obstructive,

1 effet secondaire du CHAMPIX® Varénicline.

Tableau 5 : répartition des patients sans syndrome coronarien aigu et sans élévation de la Copeptine en fonction du diagnostic.

DIAGNOSTIC	CARDIOLOGIQUE	NON CARDIOLOGIQUE	TOTAL
NOMBRES	4	78	84

De plus ,14 patients ont réalisé des tests d'ischémie myocardique dans les 30 jours qui ont suivi leur consultation aux urgences. Les résultats de ces examens n'ont pas révélé de signe d'ischémie myocardique.

Concernant le délai de prise en charge des patients nous avons observé que le temps moyen pour la réalisation du premier bilan était de 44.49 (IQR 27.36-59.04) minutes et que la durée de prise en charge aux urgences des patients sans syndrome coronarien est de 6.74 (IQR 4.99-8.54) heures.

Donc, si les patients sortaient avec l'ensemble des résultats à la suite d'un seul bilan, cela représenterait une économie de temps de 4 heures.

4° Discussion

L'identification précoce des patients à risque de syndrome coronarien aigu, dans une population de patients aux urgences présentant une douleur thoracique non spécifique est essentielle mais cette sélection est difficile [33].

Les patients présentant un SCA doivent bénéficier d'une thérapeutique rapide et agressive [34].

Le but de notre travail était de démontrer la valeur ajoutée de l'association du couple copeptine/troponine par rapport à la cinétique de la troponine pour l'exclusion du diagnostic de syndrome coronaire aigu sans modification du segment-ST chez le patient présentant une douleur thoracique dans un service d'urgence.

L'objectif principal était d'évaluer si l'utilisation du couple copeptine/troponine permettait d'éliminer rapidement et avec certitude le diagnostic de SCA sans modification du segment-ST, dans le service des urgences de Pellegrin et de Saint-André.

C'est au moyen d'une étude prospective chez l'ensemble des patients qui ont présenté des symptômes évocateurs de syndrome coronarien aigu aux urgences que nous avons étudié la performance diagnostique du couple de marqueurs biologiques combinant la copeptine marqueur de stress endogénique et de la troponine marqueur de nécrose myocardique.

Concernant nos résultats, la prévalence du syndrome coronarien aigu sans modification du segment ST au SAU de Pellegrin et de Saint-André était comparable à celle d'autres services d'urgences, ce qui nous a permis de valider notre cohorte [35] [36].

L'incidence dans notre étude du syndrome coronarien aigu sans modification du segment ST est de 7%, ce résultat est conforme à d'autres recherches [29] [31] [37] [38].

Le résultat principal et son implication majeure :

Nous avons conclu que la réalisation conjointe du dosage de la copeptine et de la troponine permettait d'exclure le diagnostic de syndrome coronarien sans élévation du segment ST de manière précoce et précise, grâce une valeur prédictive négative de 100 %.

Concernant le délai de prise en charge des patients, nous avons observé qu'avec une sortie possible à la suite d'un seul bilan biologique cela représenterait une économie de temps de 4 heures.

Sur le plan pronostic aucun événement d'ordre cardiovasculaire n'est survenu chez les patients avec une copeptine négative.

En comparaison, les valeurs prédictives négatives de la troponine seule, mesurée à l'admission et 6 heures après, sont respectivement 97.41%, 100%.

L'ajout de la copeptine ne modifie pas la VPN ni la sensibilité, par rapport à la cinétique de la troponine mais entraîne une baisse de la spécificité de 82%, versus 87% pour la cinétique cycle de la troponine.

La performance diagnostique du couple copeptine/troponine (0,97) est inférieure mais comparable celle de la cinétique de la troponine (0,98). Cela peut s'expliquer par le choix du cycle comme gold standard de cette étude.

La valeur prédictive négative forte, grâce à l'ajout de la copeptine au bilan initial des patients se présentant aux urgences avec une douleur thoracique non spécifique, permet une prise de décision bien plus rapide quant à l'orientation des malades.

Dans la pratique générale cela se traduirait par un temps de séjour fortement réduit aux urgences, de l'ordre de 3 à 4 heures pour plus de 75% des patients se présentant aux urgences avec une douleur thoracique.

La première mesure de troponine présente une faible valeur diagnostique avec comme conséquences des implications cliniques et économiques non négligeables.

Des études antérieures aux Etats-Unis ont estimé le coût supplémentaire à plus d'un milliard de dollars chaque année [39] et [40].

Dans notre étude 23 patients ont eu une copeptine positive en l'absence de SCA. Ce manque de spécificité se retrouve dans d'autres études.

L'étude de *Bhandari SS et al* [41] démontre que la valeur de la copeptine augmente en fonction du sexe masculin, de la fonction rénale et aussi du fait d'un index de masse corporelle élevé.

Ce manque de spécificité justifie l'utilisation d'un dosage combiné de plusieurs marqueurs.

Validité de nos résultats par rapport aux autres études

De nombreuses études ont démontré la supériorité du dosage de la troponine sur divers autres marqueurs pour la détection de l'infarctus du myocarde [42], [43] et [44].

Le développement récent de méthodes de détection de la troponine de haute sensibilité permet de mesurer des concentrations qui sont 10 fois plus faibles que celles précédemment réalisées ([45] et [46]).

Le diagnostic d'un syndrome coronarien sans modification du segment ST : (NSTEMI) repose sur deux dosages de troponine à 6 heures d'intervalle.

L'intérêt d'un double dosage de la troponine à 6 h d'intervalle réside dans le fait qu'il existe un décalage entre l'occlusion d'une coronaire dont le début est marqué par l'apparition de la douleur et l'élévation de la troponine : on parle de « troponine aveugle ». [12].

La physiopathologie de la sécrétion de la copeptine est indépendante de la nécrose cellulaire cardiaque et implique une réponse endocrinienne au stress cellulaire et par conséquent son élévation est plus précoce.

Nos résultats sont concordants avec les données de Keller et al [47]. Cette étude multicentrique, sur une cohorte plus importante incluant les syndromes coronariens avec modification du segment ST retrouve une amélioration de la VPN à 98,4% pour le dosage couplé copeptine/troponine contre une VPN de 95% pour le dosage de troponine seule.

L'étude BIC 8 [48] va plus loin dans la démonstration de l'utilisation du couple copeptine/troponine. En effet, c'est la première étude interventionnelle multicentrique randomisée qui a inclus 892 patients.

Cette étude évalue le risque de la sortie précoce des patients souffrant de douleur thoracique. Les critères d'inclusion correspondaient comme dans notre étude à l'ensemble des patients qui se sont présentés aux urgences pour une douleur thoracique. Ceux-ci ont subi une évaluation clinique poussée (Examen clinico-biologie + ECG). Les patients qui avaient une première troponine négative ont été randomisés en deux groupes.

Le premier groupe a bénéficié d'une prise en charge conventionnelle avec la réalisation d'une cinétique de troponine.

Le deuxième groupe a bénéficié d'un dosage immédiat de la copeptine.

Le critère de jugement principal de l'étude BIC 8 était la survenue d'événements cardiovasculaires à 30 jours.

Les auteurs ne retrouvent pas de différence significative entre les deux groupes concernant le critère de jugement principal.

Cette étude fournit la preuve que grâce à la sélection clinique des patients à faible risque et à risque intermédiaire de syndrome coronarien, la combinaison de la troponine négative et copeptine négative au cours du bilan initial permet d'identifier les patients qui peuvent être pris en charge de manière ambulatoire.

L'analyse des critères secondaires montre que ce nouvel arbre décisionnel est efficace aussi sur la réduction du temps de séjour à l'hôpital.

Suite à l'essai interventionnel BIC-8, la société européenne de cardiologie reconnaît l'innocuité et l'efficacité de la copeptine et recommande son utilisation systématique comme biomarqueur pour exclure un IDM en combinaison avec la troponine

Des méta-analyses ont évalué la valeur ajoutée de la copeptine au dosage de troponine dans le diagnostic d'infarctus du myocarde.

Dans une méta-analyse comprenant 15 études très hétérogènes, *Raskovalova et al.* ont montré que l'ajout de la copeptine augmente significativement la sensibilité du dosage conventionnel et du dosage ultra-sensible de troponine. Cependant, la copeptine entraîne une baisse significative de la spécificité quel que soit le dosage de troponine utilisé [49].

Dans une méta-analyse similaire puisque composée de 14 études, *Lipinski et al* trouvent des résultats comparables. Ils démontrent que l'ajout de la copeptine au dosage de troponine conventionnelle améliore la précision diagnostique globale par rapport à la troponine conventionnelle seule (0,91 [IC 95% :0,89-0,94] versus 0,86 [IC 95% :0,82-0,90], respectivement, $p=0,02$).

Par contre, ceci n'est plus vrai avec le dosage ultra-sensible (0,92 [IC 95% :0,88-0,95] versus 0,91 [IC 95% :0,87-0,94], respectivement, $p=0,71$) [50].

D'après ces méta-analyses, et en particulier celle de *Lipinski et al*, l'intérêt de la copeptine réside dans le fait qu'elle permet l'exclusion plus rapide du diagnostic d'infarctus. Cela se traduit par une augmentation de la valeur prédictive négative: elle est de 93% pour le dosage conventionnel

et 96,2% pour le dosage ultra-sensible; si on ajoute la copeptine, elle passe respectivement à 97% et 98,2% [50].

Raskovalova et al ont montré que chez les patients sans modification ECG à l'admission et une probabilité pré-test d'infarctus du myocarde intermédiaire, la probabilité d'avoir un SCA avec un dosage ultra-sensible de troponine et de copeptine négatif était de 1,2%.

Atouts de notre étude

L'un des atouts de notre étude réside dans l'inclusion de patients à faible probabilité pré-test, c'est-à-dire à faible risque d'infarctus au vu de l'anamnèse, de l'examen clinique et de l'ECG 4/10 (IQR : 3-5,5).

Ce risque faible de syndrome coronarien aigu a été évalué par le clinicien en charge du patient sur une échelle de 1 à 10.

En effet la probabilité post-test d'avoir un SCA dépend de la probabilité pré-test et du rapport de vraisemblance du dosage.

L'avantage du rapport de vraisemblance, par rapport à une valeur prédictive, est qu'il ne se modifie pas en fonction du contexte clinique. Par conséquent, la différence entre les probabilités post test est plus prononcée lorsque la probabilité pré-test est faible d'après le théorème de Bayes. Nous avons donc décidé de ne pas inclure les patients présentant un syndrome coronarien avec une modification du segment ST, c'est à dire à forte probabilité d'infarctus du myocarde, car ils pouvaient influencer le résultat de la performance diagnostique. [51]

Un autre atout de la méthode est la stratégie de rappel du patient à 30 jours pour connaître le devenir de celui-ci : évolution au domicile, événements cardiovasculaires, consultation spécialisée, réalisation d'examens complémentaires.

Limites de l'étude

L'inconvénient majeur du protocole de recherche est dû au mode de prélèvement et à la réalisation, *a posteriori*, du dosage sur du plasma congelé.

D'une part, la réalisation du dosage est éloignée de la réalité quotidienne d'un service d'urgences. Et d'autre part, peu d'études ont apporté la preuve de la non dégradation du marqueur à partir d'un échantillon congelé.

Une autre limite est qu'il n'existe pas de gold standard pour l'élimination de diagnostic de syndrome coronaire aigu sans modification du segment-ST.

Une autre imprécision concerne l'heure du début de la douleur. Cependant, si cela limite l'interprétation des résultats, cela reflète aussi la difficulté à identifier clairement le début de la douleur dans un service d'urgences.

Il existe un biais de sélection car l'inclusion des patients se présentant aux urgences avec une douleur thoracique n'a pas été exhaustive durant la période de l'étude.

Limites de l'utilisation de la copeptine

Contrairement aux idées reçues, le problème actuel de la copeptine n'est pas lié uniquement à son manque de spécificité car elle est aussi à l'origine d'un certains nombres de faux négatifs.

Dans notre étude, dans le groupe SCA, 3 patients avaient une copeptine à l'admission inférieure au seuil diagnostique de 12 pmol/L. Cela peut s'expliquer par le fait que nous avons inclus les angors instables dans notre étude.

Le rôle possible de la Copeptine dans la détection de l'angor instable pourrait être limité selon *Reichlin et al.* [30]. En effet ils ont observé un taux de Copeptine similaire chez les patients souffrant d'angor instable et de douleur thoracique non cardiologique et d'après eux l'angor instable n'entraîne pas un stress endogène suffisant pour déclencher la sécrétion de la vasopressine [25]. La copeptine n'apporte pas d'élément supplémentaire pour le diagnostic

d'angor instable, alors que son pronostic est aussi défavorable que celui du syndrome coronarien sans modification du segment ST. C'est pour cela que les recommandations de la ESC de 2012 préconisent la réalisation d'une imagerie de stress devant un patient à faible risque avec une suspicion de SCA, ne présentant plus de douleur et avec un ECG et des bio marqueurs normaux [18].

Comme pour toutes les nouvelles stratégies et thérapies interventionnelles, il sera d'un intérêt majeur d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de cette stratégie dans des conditions normales et avec un plus grand nombre de patients.

5° Conclusion

Impact de l'utilisation du couple copeptine/troponine (fiable, rapide)

Les cliniciens peuvent utiliser la nouvelle stratégie du couple de marqueurs biologiques copeptine/troponine comme test fiable permettant d'exclure le diagnostic de SCA sans modification du segment ST chez tous les patients présentant un risque faible de SCA aux urgences mais surtout comme test rapide réduisant l'engorgement des services ambulatoires d'urgences. Ce test permet de réserver de l'espace et des ressources pour les patients plus gravement malades et aussi de limiter l'utilisation de traitement inadapté en l'absence de SCA. De plus une prise en charge plus courte réduit potentiellement les risques liés à l'hospitalisation, au stress et à l'anxiété. Enfin, la combinaison de ces deux tests permettrait de réduire les dépenses de santé.

Recommandations d'utilisation de la Copeptine

A la suite de nos recherches, le potentiel de ce marqueur a incité le Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux à s'équiper de l'automate permettant le dosage en routine de la copeptine

En 2015, les dosages combinés de la copeptine et de la troponine ont été recommandés [52] par la société européenne de Cardiologie (European Society of Cardiology, ESC) comme moyen rapide d'exclure un IDM, en particulier en cas d'utilisation de dosage de troponine conventionnelle [53] [54] [55].

Cela correspond à une recommandation de classe 1A selon le système de classification des recommandations basées sur les publications et les méta-analyses scientifiques.

Bibliographies:

[1]. Mockel, M., Searle, J., Muller, R., Slagman, A. C., Storchmann, H., Oestereich, P., ... & Somasundara, R. (2011, January). Chest pain and its relation to acute coronary syndrome (ACS) in the Emergency Department (ED). In *AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE* (Vol. 183, pp. 731-731). 61 BROADWAY, FL 4, NEW YORK, NY 10006 USA: AMER THORACIC SOC.

[2]. Ferretti-Picco, E., Govciyan, S., Claessens, Y. E., & Levraut, J. (2013). Épidémiologie des douleurs thoraciques prises en charge dans le service des urgences du centre hospitalier universitaire de Nice. *Annales françaises de médecine d'urgence*, 3(6), 347-352.

[3]. Montassier, E., Batard, E., Gueffet, J. P., Trewick, D., & Le Conte, P. (2012). Outcome of chest pain patients discharged from a French emergency department: a 60-day prospective study. *The Journal of emergency medicine*, 42(3), 341-344.

[4]. Glover, C. L., Benink, E., Tudor, G., Aldag, J., & Smith, M. (2000). Outcome analysis of chest pain patients discharged from the ED—A pilot study. *The American journal of emergency medicine*, 18(7), 779-783

[5]. Haute autorité de santé (consulté le 15/02/2013). Dossier de presse : infarctus du myocarde [en ligne]. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_532116/infarctus-du-myocarde

[6]. Danchin, N., Puymirat, E., Aissaoui, N., Adavane, S., & Durand, E. (2010, December). Épidémiologie des syndromes coronaires aigus en France et en Europe. In *Annales de cardiologie et d'angiologie* (Vol. 59, pp. S37-S41). Elsevier Masson.

[7]. Antman, E., Bassand, J. P., Klein, W., Ohman, M., Sendon, J. L. L., Rydén, L., & Tendera, M. (2000). Myocardial infarction redefined—a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction: the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. *Journal of the American College of Cardiology*, 36(3), 959-969.

[8]. Keller T. Copeptin Improves Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(19).

[9]. Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyz E, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(9):868-77.

[10]. Dawson C, Bengler JR, Bayly G. Serial high-sensitivity troponin measurements for the rapid exclusion of acute myocardial infarction in low-risk patients. *Emerg Med J.* 2012 Jul 31.

[11]. Tobias Reichlin, M.D., Willibald Hochholzer, M.D., Stefano Bassetti, M.D and al. Early Diagnosis of Myocardial Infarction with Sensitive Cardiac Troponin Assays *N Engl J Med* 2009; 361:858-867 August 27, 2009 DOI: 10.1056/NEJMoa0900428

[12]. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *New England Journal of Medicine.* 2009;361(9):858-67.

[13]. Forberg, J. L., Henriksen, L. S., Edenbrandt, L., & Ekelund, U. (2006). Direct hospital costs of chest pain patients attending the emergency department: a retrospective study. *BMC emergency medicine*, 6(1), 1.

[14]. Goodacre, S., & Calvert, N. (2003). Cost effectiveness of diagnostic strategies for patients with acute, undifferentiated chest pain. *Emergency medicine journal*, 20(5), 429-433.

[15]. Pines, J. M., Pollack, C. V., Diercks, D. B., Chang, A. M., Shofer, F. S., & Hollander, J. E. (2009). The association between emergency department crowding and adverse cardiovascular outcomes in patients with chest pain. *Academic Emergency Medicine*, 16(7), 617-625.

[16]. Singer, A. J., Thode Jr, H. C., Viccellio, P., & Pines, J. M. (2011). The association between length of emergency department boarding and mortality. *Academic Emergency Medicine*, 18(12), 1324-1329.

[17]. Pope, J. H., Aufderheide, T. P., Ruthazer, R., Woolard, R. H., Feldman, J. A., Beshansky, J. R., ... & Selker, H. P. (2000). Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *New England Journal of Medicine*, 342(16), 1163-1170.

[18]. Hamm, C. W., Bassand, J. P., Agewall, S., Bax, J., Boersma, E., Bueno, H., & Ohman, M. (2011). ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European heart journal*, 32(23), 2999-3054.

[19]. Morgenthaler, N. G., Struck, J., Alonso, C., & Bergmann, A. (2006). Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clinical chemistry*, 52(1), 112-119.

[20]. Kruger S, Papassotiriou J, Marre R, Richter K, Schumann C, von Baum H, et al. Pro-atrial natriuretic peptide and pro-vasopressin to predict severity and prognosis in community-acquired

pneumonia: results from the German competence network CAPNETZ. *Intensive Care Med.* [Multicenter Study]. 2007 Dec;33(12):2069-78.

[21] . Masia M, Papassotiriou J, Morgenthaler NG, Hernandez I, Shum C, Gutierrez F. Midregional pro-A-type natriuretic peptide and carboxy-terminal provasopressin may predict prognosis in community-acquired pneumonia. *Clin Chem.* 2007 Dec;53(12):2193-201.

[22]. Khan, S. Q., Dhillon, O. S., O'Brien, R. J., Struck, J., Quinn, P. A., Morgenthaler, N. G., ... & Ng, L. L. (2007). C-Terminal provasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction leicester acute myocardial infarction peptide (LAMP) study. *Circulation*, 115(16), 2103-2110.

[23].Struck J, Morgenthaler N, Bergmann A. Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, is elevated in serum of sepsis patients. *Peptides.* 2005;26(12):2500-4.

[24].Guignant C, Voirin N, Venet F, Poitevin F, Malcus C, Bohe J, et al. Assessment of provasopressin and pro-adrenomedullin as predictors of 28-day mortality in septic shock patients. *Intensive Care Med.* [Research Support, Non-U.S. Gov't

[25].Kruger S, Ewig S, Kunde J, Hartmann O, Suttorp N, Welte T. Pro-atrial natriuretic peptide and pro-vasopressin for predicting short-term and long-term survival in community-acquired pneumonia: results from the German Competence Network CAPNETZ. *Thorax.* [Evaluation Studies Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010 Mar;65(3):208-14.

[26].Kruger S, Ewig S, Kunde J, Hanschmann A, Marre R, Suttorp N, et al. C-terminal provasopressin (copeptin) in patients with community-acquired pneumonia--influence of antibiotic pre-treatment: results from the German competence network CAPNETZ. *J Antimicrob Chemother.* [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2009 Jul;64(1):159-62.

[27]. Katan M, Nigro N, Fluri F, Schuetz P, Morgenthaler N, Jax F, et al. Stress hormones predict cerebrovascular re-events after transient ischemic attacks. *Neurology.* 2011;76(6):563-6.

[28]. Zhu XD, Chen JS, Zhou F, Liu QC, Chen G, Zhang JM. Detection of copeptin in peripheral blood of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care.* 2011;15(6):R288.

[29]. Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, et al. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 60-8.

[30]. Voors AA, von Haehling S, Anker SD, Hillege HL, Struck J, Hartmann O, et al. C-terminal provasopressin (copeptin) is a strong prognostic marker in patients with heart failure after an acute myocardial infarction: results from the OPTIMAAL study. *Eur Heart J.* [Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2009 May;30(10):1187-94.

- [31]. Keller, T., Tzikas, S., Zeller, T., Czyz, E., Lillpopp, L., Ojeda, F. M., & Wild, P. S. (2010). Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, 55(19), 2096-2106.
- [32]. Twerenbold, R., Reichlin, T., Reiter, M., Meissner, J., Heinisch, C., Socrates, T., & Mueller, C. (2010, September). Economic benefit of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. In *EUROPEAN HEART JOURNAL* (Vol. 31, pp. 227-228). GREAT CLARENDON ST, OXFORD OX2 6DP, ENGLAND: OXFORD UNIV PRESS.
- [33]. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med* 2000; 342:1163-70.
- [34]. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28:1598-660.
- [35]. De Winter, R. J., Koster, R. W., Sturk, A., & Sanders, G. T. (1995). Value of myoglobin, troponin T, and CK-MBmass in ruling out an acute myocardial infarction in the emergency room. *Circulation*, 92(12), 3401-3407.
- [36]. Mockel, M., Searle, J., Muller, R., Slagman, A. C., Storchmann, H., Oestereich, P & Somasundara, R. (2011, January). Chest pain and its relation to acute coronary syndrome (ACS) in the Emergency Department (ED). In *AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE* (Vol. 183, pp. 731-731). 61 BROADWAY, FL 4, NEW YORK, NY 10006 USA: AMER THORACIC SOC.
- [37] Charpentier S, Maupas-Schwalm F, Cournot M and al. Combination of copeptin and troponin assays to rapidly rule out non-ST elevation myocardial infarction in the emergency department. *Academic emergency medicine: official journal of the Society for Academic Emergency Medicine* 2012; 19(5):517-24
- [38] Eggers KM, Venge P, Lindahl B. High-sensitive cardiac troponin T outperforms novel diagnostic biomarkers in patients with acute chest pain. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 2012; 413(13-14):1135-40
- [39] Forberg JL, Henriksen LS, Edenbrandt L, et al. Direct hospital costs of chest pain patients attending the emergency department: a retrospective study. *BMC Emerg Med* 2006; 6:6.
- [40] Polanczyk CA, Kuntz KM, Sacks DB, et al. Emergency department triage strategies for acute chest pain using creatine kinase-MB and troponin I assays: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 1999; 131: 909-18.
- [41+1] Bhandari SS, Loke I, Davies JE and al. Gender and renal function influence plasma levels of copeptin in healthy individuals. *Clin Sci (Lond)*. 2009 Feb; 116(3):257-63. Doi :10.1042/CS20080140.

- [42] Katus HA, Remppis A, Neumann FJ, et al. Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation* 1991; 83:902-12.
- [43] Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Circulation* 2007; 115:e356-75.
- [44] Dekker MS, Mosterd A, van't Hof AW, et al. Novel biochemical markers in suspected acute coronary syndrome: systematic review and critical appraisal. *Heart* 2010; 96:1001-10.
- [45] Giannitsis E, Becker M, Kurz K, et al. High-sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission. *Clin Chem* 2010; 56:642—50.
- [46] Wilson SR, Sabatine MS, Braunwald E, et al. Detection of myocardial injury in patients with unstable angina using a novel nanoparticle cardiac troponin I assay: observations from the PROTECT-TIMI 30 Trial. *Am Heart J* 2009; 158:386—91.
- [47] Keller T, Tzikas S, Zeller T, et al. Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55:2096–2106
- [48] Möckel, M., Searle, J., Hamm, C., Slagman, A., Blankenberg, S., Huber, K., & Peitsmeyer, P. (2015). Early discharge using single cardiac troponin and copeptin testing in patients with suspected acute coronary syndrome (ACS): a randomized, controlled clinical process study. *European heart journal*, 36(6), 369-376.
- [49] Raskovalova, T., Twerenbold, R., Collinson, P. O., Keller, T., Bouvaist, H., Folli, C., ... & Chenevier-Gobeaux, C. (2013). Diagnostic accuracy of combined cardiac troponin and copeptin assessment for early rule-out of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*, 2048872613514015.
- [50] Lipinski, M. J., Escárcega, R. O., D'Ascenzo, F., Magalhães, M. A., Baker, N. C., Torguson, R., ... & Giannitsis, E. (2014). A systematic review and collaborative meta-analysis to determine the incremental value of copeptin for rapid rule-out of acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology*, 113(9), 1581-1591.
- [51] Diamond, G. A., & Kaul, S. (2010). How would the Reverend Bayes interpret high-sensitivity troponin?. *Circulation*, 121(10), 1172-1175.
- [52] 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute

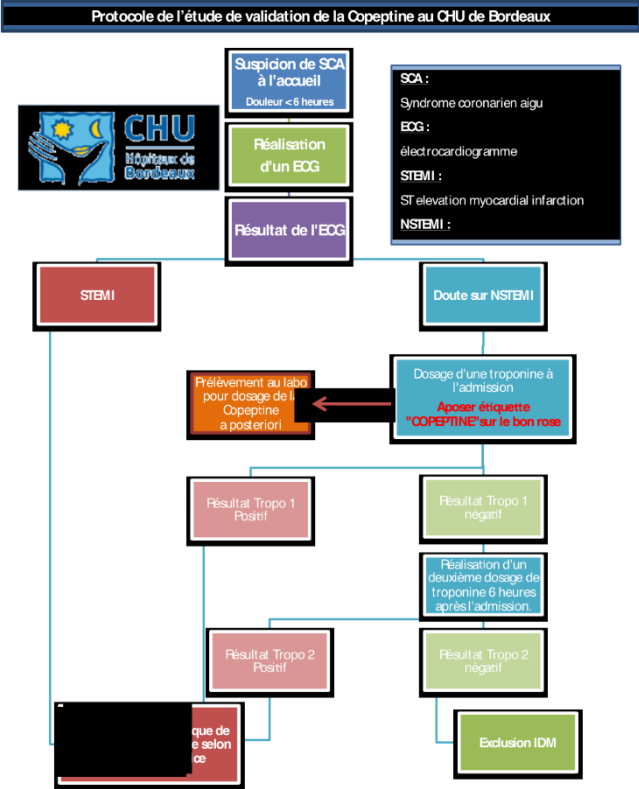
Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S. *Eur Heart J*. 2015 Aug 29. pii: ehv320.

[53] A systematic review and collaborative meta-analysis to determine the incremental value of copeptin for rapid rule-out of acute myocardial infarction. Lipinski MJ, Escarcega RO, D'Ascenzo F, Magalhaes MA, Baker NC, Torguson R, Chen F, Epstein SE, Miro O, Llorens P, Giannitsis E, Lotze U, Lefebvre S, Sebbane M, Cristol JP, Chenevier-Gobeaux C, Meune C, Eggers KM, Charpentier S, Twerenbold R, Mueller C, Biondi-Zoccai G, Waksman R. *Am J Cardiol* 2014; 113:1581–1591.

[54] Mockel M, Searle J, Hamm C, Slagman A, Blankenberg S, Huber K, Katus H, Liebetrau C, Muller C, Muller R, Peitsmeyer P, von Recum J, Tajsic M, Vollert JO, Giannitsis E. Early discharge using single cardiac troponin and copeptin testing in patients with suspected acute coronary syndrome (ACS): a randomized, controlled clinical process study. *Eur Heart J* 2015;36:369–376.

[55] Maisel A, Mueller C, Neath SX, Christenson RH, Morgenthaler NG, McCord J, Nowak RM, Vilke G, Daniels LB, Hollander JE, Apple FS, Cannon C, Nagurney JT, Schreiber D, deFilippi C, Hogan C, Diercks DB, Stein JC, Headden G, Limkakeng AT Jr, Anand I, Wu AH, Papassotiriou J, Hartmann O, Ebmeyer S, Clopton P, Jaffe AS, Peacock WF. Copeptin helps in the early detection of patients with acute myocardial infarction: primary results of the CHOPINtrial (Copeptin Helps in the early detection Of Patients with acute myocardial INfarction). *J Am Coll Cardiol* 2013;62:150–160.

7° Annexes



Remerciements

A l'issue de la rédaction de cette recherche, j'ai fait l'expérience que le travail de thèse n'est pas un exercice solitaire. Je n'aurais pu réaliser ce travail doctoral sans le soutien d'un grand nombre de personnes dont la générosité, la bonne humeur et l'intérêt manifesté à l'égard de ma recherche m'ont permis de progresser.

Je tiens à remercier mon directeur de thèse Cédric Gil-Jardiné pour la confiance qu'il m'a accordée en acceptant d'encadrer ce travail doctoral, pour ses multiples conseils et pour toutes les heures qu'il a consacrées à diriger cette recherche. J'aimerais également lui témoigner ma reconnaissance pour le soutien qu'il m'a donné malgré la distance géographique importante et sa capacité à s'adapter à cette situation particulière.

J'exprime mes remerciements à Madame le Docteur Evelyne Peuchant, rapporteur extérieur de la thèse pour sa relecture rapide et pertinente. Vos compétences dans le domaine de la biologie sont une richesse pour l'analyse de ce travail. Vos critiques constructives ont permis l'amélioration de ce travail.

Au président du jury et à l'ensemble des membres du jury. Vous me faites l'honneur de juger ce travail sans me connaître. Soyez assurés de ma profonde gratitude.

Mes remerciements vont également à Monsieur le Docteur Etienne Gommeaux pour avoir accepté la lourde tâche de la dernière relecture. Je tiens aussi à te remercier pour ton soutien.

Enfin, j'adresse toute mon affection à ma famille. En particulier à ma maman qui m'a aidé tous les jours depuis le début de l'aventure. Je te remercie pour ton soutien sans faille depuis ma naissance.

A mes sœurs Marion et Mari-Caroline pour leurs conseils tout au long de mes études.

A mon beau frère Eric pour sa bonne humeur et son attitude protectrice à mon égard.