



HAL
open science

La Copeptine chez l'enfant : aide à la démarche diagnostique devant un syndrome polyuro-polydipsique et description de normes pédiatriques

Laura Bonnet

► To cite this version:

Laura Bonnet. La Copeptine chez l'enfant : aide à la démarche diagnostique devant un syndrome polyuro-polydipsique et description de normes pédiatriques. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03279278

HAL Id: dumas-03279278

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03279278>

Submitted on 25 Aug 2021

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.

La Copeptine chez l'enfant : Aide à la démarche diagnostique devant un syndrome polyuro-polydipsique et description de normes pédiatriques.

T H E S E

Présentée et publiquement soutenue devant

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES
DE MARSEILLE**

Le 25 Juin 2021

Par Madame Laura BONNET

Née le 21 juillet 1992 à Aix-En-Provence (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PÉDIATRIE

Membres du Jury de la Thèse :

Madame le Professeur REYNAUD Rachel

Président

Monsieur le Professeur TSIMARATOS Michel

Assesseur

Madame le Docteur MARQUANT Emeline

Directeur

Monsieur le Docteur FROMONOT Julien

Assesseur

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	:	Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

Asseseurs :

➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	:	Pr. Jean-Michel VITON
------------------	---	------------------------------

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1^{er} cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2^{ème} cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DEVRED Philippe
	ALDIGHERI René		DJIANE Pierre
	ALESSANDRINI Pierre		DONNET Vincent
	ALLIEZ Bernard		DUCASSOU Jacques
	AQUARON Robert		DUFOUR Michel
	ARGEME Maxime		DUMON Henri
	ASSADOURIAN Robert		ENJALBERT Alain
	AUFFRAY Jean-Pierre		FAUGERE Gérard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		FAVRE Roger
	AZORIN Jean-Michel		FIECHI Marius
	BAILLE Yves		FARNARIER Georges
	BARDOT Jacques		FIGARELLA Jacques
	BARDOT André		FONTES Michel
	BERARD Pierre		FRANCES Yves
	BERGOIN Maurice		FRANCOIS Georges
	BERLAND Yvon		FUENTES Pierre
	BERNARD Dominique		GABRIEL Bernard
	BERNARD Jean-Louis		GALINIER Louis
	BERNARD Jean-Paul		GALLAIS Hervé
	BERNARD Pierre-Marie		GAMERRE Marc
	BERTRAND Edmond		GARCIN Michel
	BISSET Jean-Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BLANC Bernard		GAUTHIER André
	BLANC Jean-Louis		GERARD Raymond
	BOLLINI Gérard		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BONGRAND Pierre		GIUDICELLI Sébastien
	BONNEAU Henri		GOUDARD Alain
	BONNOIT Jean		GOUIN François
	BORY Michel		GRILLO Jean-Marie
	BOTTA Alain		GRIMAUD Jean-Charles
	BOTTA-FRIDLUND Danielle		GRISOLI François
	BOURGEADE Augustin		GROULIER Pierre
	BOUVENOT Gilles		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BOUYALA Jean-Marie		HASSOUN Jacques
	BREMOND Georges		HEIM Marc
	BRICOT René		HOUEL Jean
	BRUNET Christian		HUGUET Jean-François
	BUREAU Henri		JAQUET Philippe
	CAMBOULIVES Jean		JAMMES Yves
	CANNONI Maurice		JOUVE Paulette
	CARTOUZOU Guy		JUHAN Claude
	CAU Pierre		JUIN Pierre
	CHABOT Jean-Michel		KAPHAN Gérard
	CHAMLIAN Albert		KASBARIAN Michel
	CHARPIN Denis		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CHARREL Michel		LACHARD Jean

CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLAVERIE Jean-Michel
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
CURVALE Georges
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DELPERO Jean-Robert
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert

LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul

MM MICHOTEY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert

VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020

M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021

Honoris causa

1967	
MM. les Professeurs	DADI (Italie) CID DOS SANTOS (Portugal)
1974	
MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne) T.A. LAMBO (Suisse)
1975	
MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.) Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
1976	
MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique) Z.J. BOWERS (U.S.A.)
1977	
MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.) C.GIBBS (U.S.A.) J. DACIE (Grande-Bretagne)
1978	
M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
1980	
MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.) R.D. ADAMS (U.S.A.)
1981	
MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.) M. SCHOU (Danemark) M. AMENT (U.S.A.) Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) S. REFSUM (Norvège)
1982	
M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)
1985	
MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.) KLINSMANN (R.D.A.)
1986	
MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.) T. MUNSAT (U.S.A.) LIANA BOLIS (Suisse) L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987	
M. le Professeur	P.J. DYCK (U.S.A.)
1988	
MM. les Professeurs	R. BERGUER (U.S.A.) W.K. ENGEL (U.S.A.) V. ASKANAS (U.S.A.) J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.) A. DAVIGNON (Canada) A. BETTARELLO (Brésil)
1989	
M. le Professeur	P. MUSTACCHI (U.S.A.)
1990	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)

D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs

M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur
Sir

T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric
ALIMI Yves	COSTELLO Régis
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine
AMBROSI Pierre	COWEN Didier
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas
ASTOUL Philippe	DA FONSECA David
ATTARIAN Shahram	DAHAN-ALCARAZ Laetitia
AUDOUIN Bertrand	DANIEL Laurent
AUQUIER Pascal	DARMON Patrice
AVIERINOS Jean-François	DAVID Thierry
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel
BARLOGIS Vincent	DENIS Danièle
BARTHET Marc	DISDIER Patrick
BARTOLI Christophe	DODDOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel	DRANCOURT Michel
BARTOLI Michel	DUBUS Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DUFFAUD Florence
BASTIDE Cyrille	DUFOUR Henry
BENSOUSSAN Laurent	DURAND Jean-Marc
BERBIS Philippe	DUSSOL Bertrand
BERBIS Julie	EBBO Mikael
BERDAH Stéphane	EUSEBIO Alexandre
BEROUD Christophe	FABRE Alexandre
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas
BLAISE Didier	FELICIAN Olivier
BLIN Olivier	FENOLLAR Florence
BLONDEL Benjamin	FIGARELLA/BRANGER Dominique
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane
BOYER Laurent	GABERT Jean
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad
BRUE Thierry	GAUDART Jean
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANEL/REY Brigitte
CHARREL Rémi	GRANVAL Philippe
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques
CHINOT Olivier	GUEDJ Eric

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues
<i>PANUEL Michel Surnombre</i>	ROCH Antoine
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard
PAROLA Philippe	ROLL Patrice
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique
PELLISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien
PETIT Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle
PHAM Thao	SCAVARDA Didier
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCHLEINITZ Nicolas
PIQUET Philippe	SEBAG Frédéric
PIRRO Nicolas	SIELEZNEFF Igor
POINSO François	SIMON Nicolas
RACCAH Denis	STEIN Andréas
RANQUE Stéphane	TAIEB David
<i>RAOULT Didier Surnombre</i>	THOMAS Pascal
REGIS Jean	THUNY Franck
REYNAUD/GAUBERT Martine	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
REYNAUD Rachel	TRIGLIA Jean-Michel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	TROPIANO Patrick
RICHERI Raphaëlle	TSIMARATOS Michel

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal retraite mars 2021
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GEN

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent
GUYS Jean-Michel Surnombre
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
HOUVENAEGHEL Gilles
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François détachement
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LECHEVALLIER Eric
LEGRE Régis
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MANCINI Julien
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MILLION Matthieu
MOAL Valérie
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
NGUYEN Karine
OLIVE Daniel
OLLIVIER Matthieu
OUAFIK L'Houcine
OVAERT-REGGIO Caroline
PADOVANI Laetitia

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

TURRINI Olivier

VALERO René

VAROQUAUX Arthur Damien

VELLY Lionel

VEY Norbert

VIDAL Vincent

VIENS Patrice

VILLANI Patrick

VITON Jean-Michel

VITTON Véronique

VIEHWEGER Heide Elke détachement

VIVIER Eric

XERRI Luc

AHERFI Sarah	ELDIN Carole	PAULMYER/LACROIX Odile
ANGELAKIS Emmanouil (<i>disponibilité</i>)	FAURE Alice	PESENTI Sébastien
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOLETTI Jean- Marc	RADULESCO Thomas
BEGE Thierry	FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie
BELIARD Sophie	FROMNOT Julien	ROBERT Philippe
BENYAMINE Audrey	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	SECQ Véronique (<i>disponibilité</i>)
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGARDE Stanislas	ZATTARA/CANNONI Hélène
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUCONSEIL Pauline	NINOVE Laetitia	
DUFOUR Jean-Charles	NOUGAIREDE Antoine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
 CALVET-MONTREDON Céline
 FORTE Jenny
 JANCZEWSKI Aurélie
 NUSSLI Nicolas
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle

THERY Didier

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

**ESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH) *disponibilité*

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)

LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH) *Surnombre*

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE) *retraite mars 2021*
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale
ET Technologies de Communication 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)
MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU-PH)
OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPANO Patrick (PU-PH)

ROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702 CANCÉROLOGIE ; RADIOTHERAPIE

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony (PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
PADOVANI Laetitia (PH-PH)
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
TABOURET Emeline (MCU-PH)

BONELLO Laurent (PU-PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE VISCÉRALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
GUERIN Carole (MCU-PH)
MEGE Diane (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402 CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERRROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) détachement
DARIEL Anne (MCU-PH)
FAURE Alice (MCU-PH)
PESENTI Sébastien (MCU-PH)

FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503 CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)
 DODDOLI Christophe (PU-PH)
 FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
 MACE Loïc (PU-PH)
 THOMAS Pascal (PU-PH)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004

CASANOVA Dominique (PU-PH)
 LEGRE Régis (PU-PH)
 BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
 AMABILE Philippe (PU-PH)
 BARTOLI Michel (PU-PH)
 BOUFI Mourad (PU-PH)
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
 PIQUET Philippe (PU-PH)
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)
 VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
 KRAHN Martin (PU-PH)
 LEVY Nicolas (PU-PH)
 NGYUEN Karine (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

TOGA Caroline (MCU-PH)
 ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
 LUCAS Guillaume (MAST)
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
 MELLINAS Marie (MAST)
 ROMAN Christophe (MAST)
 TRINQUET Laure (MAST)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre
 BRETELLE Florence (PU-PH)
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
 COURBIERE Blandine (PU-PH)
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 CUNY Thomas (MCU PH)

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BERBIS Julie (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

IMMUNOLOGIE 4703

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

BARTOLI Christophe (PU-PH)
 LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 MILLION Matthieu (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

ELDIN Carole (MCU-PH)

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

KERBAUL François (PU-PH) détachement
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
 VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)
 EBBO Mikael (PU-PH)
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) retraite au 25/09/2012 (MOAL Valérie (PU-PH)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) DUFOUR Henry (PU-PH)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/10/2012) FUENTES Stéphane (PU-PH)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DAVID Thierry (PU-PH)

DENIS Danièle (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

BAILLY Daniel (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

RICHIERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

RHUMATOLOGIE 5001

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PANUEL Michel (PU-PH) surnombre

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

HERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4801

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

REMERCIEMENTS

Au Professeur Rachel Reynaud, pour son enseignement exceptionnel depuis l'externat qui m'a donné goût à l'endocrinopédiatrie et ses précieux conseils.

Au Docteur Emeline Marquant, pour son encadrement hors du commun, son soutien et son aide colossale.

Au Professeur Michel Tsimaratos, pour son accueil toujours bienveillant et ses bons conseils.

Au Docteur Julien Fromonot, pour sa gentillesse et sa précieuse base de données.

A Alexandre Fabre, pour ses gâteaux et son accompagnement depuis le début de l'internat.

A ma famille, pour leur soutien depuis toujours et leur présence à mes côtés.

A Sylvie Osika pour m'avoir donné le goût de la pédiatrie.

A Anna et Lou pour ces P1 endiablées.

Au Docteur Thery pour m'avoir fait découvrir la médecine de ville.

A Camille et Marjo pour leurs sous-colles du tonnerre.

A Caro et Constance, pour tous ces bons moments jusqu'au bout du monde.

A Cécile pour nos petites séances de squash qui défoulaient tant.

A Irène et Jean-Pierre pour le cadre idyllique qu'ils nous ont offert pendant un mois et leur cuisine de chef étoilé.

A Wero et Jess pour leur équipe de folie en néon.

A l'équipe médicale et paramédicale de Toulon pour leur accueil et la super ambiance de travail.

A l'équipe du 16 pour leur encadrement et leurs bons soins pour chouchouter leurs internes.

A l'ensemble de mes co-internes qui m'auront accompagné durant l'internat, vous avez tous été géniaux.

A l'ensemble des médecins qui m'ont encadré pendant ces quatre dernières années, à la passion de la pédiatrie qu'ils ont sue me transmettre.

Enfin à Antoine, mon premier relecteur, pour sa présence à mes côtés et sa capacité à me faire repousser mes limites.

SOMMAIRE

Résumé en français	2
Résumé en anglais	3
Introduction	4
Objectifs	7
Matériel et méthode	7
Résultats	9
Discussion	11
Conclusion	14
Références	15
Figures et Annexes.....	18
Abréviations.....	27
Article en anglais pour soumission.....	28

Copeptine chez l'enfant : Aide à la démarche diagnostique devant un syndrome polyuro-polydipsique et description de normes pédiatriques

Le syndrome polyuro-polydipsique (SPUPD) est fréquent en pédiatrie. Après élimination d'un diabète sucré, la démarche diagnostique doit permettre de différencier diabète insipide central (DIC), néphrogénique (DIN), ou polydipsie primaire (PP). L'hormone anti-diurétique (ADH) est trop instable *in vitro* pour être dosée de façon fiable dans les valeurs basses (DIC et PP). Le dosage de la copeptine, peptide issu du clivage de la pré-pro-ADH, secrété de façon équimolaire à l'ADH, et stable *in vitro* est un nouvel outil utilisé chez l'adulte dans ce contexte. Chez l'enfant, peu de données concernant l'utilisation de ce dosage sont rapportées. Le test de restriction hydrique est alors nécessaire au diagnostic, nécessitant une hospitalisation car potentiellement dangereux.

L'objectif principal était de déterminer le seuil basal de copeptine pour discriminer DIC et PP devant un SPUPD de l'enfant. L'objectif secondaire était de décrire les valeurs d'une population pédiatrique témoin.

Ont été inclus rétrospectivement les patients âgés de 2 mois à 18 ans ayant bénéficié d'un dosage de copeptine entre 2015 et 2020 à l'Hôpital Timone enfants. Ce dosage avait été réalisé de manière concomitante à la réalisation d'un ionogramme le matin à jeun lors d'une programmation d'explorations en hôpital de jour. Après exclusion des facteurs confondants, 278 dosages de copeptine ont été étudiés, 238 témoins et 40 patients avec SPUPD.

Ce groupe comprenait 21 DIC, 3 DIN et 16 PP avec un taux moyen de de 1,72 pmol/l, 55,2 pmol/l et 15,7pmol/l respectivement. Chez les témoins, les valeurs de copeptine 5^e-95^e p étaient comprises entre 2,53 et 21,03 pmol/l, elles étaient significativement plus hautes chez les garçons, mais sans corrélation avec l'âge, le stade pubertaire ou l'IMC. Un seuil de copeptine basale supérieur à 3,53 pmol/l permettait d'éliminer un DIC (sensibilité 100%, spécificité de 87,4%, $p < 0,001$).

En pédiatrie, la copeptine, paramètre biochimique facilement dosable, est un nouvel outil utile au diagnostic étiologique d'un SPUPD. Il devrait contribuer à réduire le nombre de restriction hydrique à visée diagnostique.

Copeptin assays in children for the differential diagnosis of polyuria-polydipsia syndrome and a description of normal values

Abstract

Polyuria-polydipsia syndrome (PPS) is a common presentation in pediatrics. After excluding of diabetes mellitus, the differential diagnosis includes central diabetes insipidus (CDI), nephrogenic diabetes insipidus (NDI), and primary polydipsia (PP). Antidiuretic hormone (ADH), which is lacking in diabetes insipidus, is too unstable in vitro to be reliably assayed. Copeptin, a cleavage peptide of pre-pro-ADH and secreted in equimolar amounts as ADH is stable in vitro and is a new tool used in adults to avoid water deprivation tests. The data on its use in children are sparse.

The primary objective of this study was to determine a baseline copeptin threshold to discriminate between central diabetes insipidus and primary polydipsia in children with PPS. The secondary objective was to measure copeptin concentrations in a control group of children.

Patients aged between 2 months and 18 years who had a copeptin assay at La Timone University Hospital (Marseille, France) between April 2015 and September 2020 were retrospectively included. After excluding confounding factors, 278 assays were analyzed, 238 in the control group and 40 from patients with PPS. This group included 21 CDI, 3 NDI, and 16 PP with mean copeptin levels of 1.72, 55.2 et 15.7 pmol/l respectively. The 5th–95th copeptin percentile range in the control group was 2.53–21.03 pmol/L. Copeptin levels lower than 3.53 pmol/L were diagnostic of CDI with 100% sensitivity and 87.4% specificity ($p < 0.001$).

Copeptin, an easily quantifiable biomarker, is a new tool for the diagnostic workup of PPS. It should reduce the number of diagnoses by water deprivation.

Introduction

Le syndrome polyuro-polydipsique (SPUPD) est un motif fréquent de consultation en pédiatrie. Le premier diagnostic à éliminer est le diabète sucré par argument de fréquence (prévalence de 19.1 pour 100 000 en France (1)). Il est ensuite nécessaire de suivre une démarche rigoureuse afin de différencier les principaux diagnostics (diabète insipide central ou DIC, diabète insipide néphrogénique ou DIN et polydipsie primaire ou PP) et ainsi proposer une prise en charge thérapeutique adaptée.

Le diabète insipide central est dû à une absence ou insuffisance de sécrétion d'hormone anti diurétique (ADH). L'ADH est synthétisée dans les noyaux paraventriculaires de l'hypothalamus puis transportée par voie axonale jusqu'à l'hypophyse postérieure où elle est stockée puis sécrétée sous l'influence de deux stimuli : l'hypovolémie et/ou hyperosmolarité (2). Elle joue un rôle majeur dans l'osmorégulation via son action sur le récepteur V2 situé au niveau de la membrane basolatérale du tube collecteur du rein. L'activation de ce récepteur entraîne l'insertion de canaux aquaporine 2 le long de la membrane cellulaire apicale permettant la réabsorption de l'eau (2). Les taux d'ADH dans le sang sont très instables du fait d'une demi-vie courte de l'ordre de 25 minutes (3), rendant leur interprétation très difficile .

La copeptine est une hormone peptidique composée de 39 acides aminés formant le fragment C-terminal de la pré-pro-vasopressine qui lors de son clivage entraîne la libération concomitante de l'ADH de façon équimolaire (4). Sa concentration sanguine est beaucoup plus stable que celle de l'ADH avec une demi-vie *in vivo* de 25 à 45 minutes et une stabilité *in vitro* jusqu'à 14 jours selon les conditions de conservation. Son dosage sanguin est donc beaucoup plus fiable (5). Il repose sur une technique immunologique avec l'utilisation d'anticorps dirigés contre la séquence 132-164 de la pro-vasopressine, correspondant à la partie C-terminale du précurseur. La détection du complexe antigène/anticorps peut être réalisée par immunoluminométrie type sandwich (un anticorps fixant et un anticorps traceur) ou bien par immunofluorescence (transfert d'énergie au contact des deux anticorps avec la copeptine) (4). Cela permet un rendu du résultat en quelques heures seulement, à partir d'un petit volume de sang (50 µl), avec un seuil de détection faible rendant possible l'analyse sur sérum dilué.(5) Le dosage de copeptine est utilisé depuis une dizaine d'année dans différentes

indications, notamment comme marqueur prédictif de morbidité en situation de stress chez l'adulte (6–10). En effet la réponse physiologique au stress entraîne une activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien avec libération de Corticotropin Releasing Hormone (CRH) par les neurones parvocellulaires du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus stimulant la libération de l'Adrénocorticotropin Hormone (ACTH) par l'anté-hypophyse puis la stimulation du cortex surrénalien avec production de cortisol. L'ADH exerce une action potentialisatrice sur cet axe corticotrope (9). Le dosage de copeptine varie également en fonction du sexe (5,11,12), de la fonction rénale (11,13) et de l'Indice de Masse Corporelle (IMC)(14) ; le taux de copeptine est plus élevé chez les enfants en situation d'obésité (15,16). Depuis 2006, des normes ont été établies chez l'adulte et sont comprises entre 1 et 13,8 pmol/l (5,11).

Le dosage de copeptine est devenu un outil diagnostique du SPUPD depuis 2011 (17) notamment avec l'établissement d'un seuil basal > 20 pmol/l pour la confirmation du diabète insipide néphrogénique (18,19). Cependant, les valeurs basales de copeptine dans les contextes de diabète insipide central et polydipsie primaire se chevauchent largement, ne permettant pas de pouvoir, à elles seules, discriminer ces deux diagnostics. Chez l'adulte, l'utilisation du test de restriction hydrique ou d'une perfusion de sérum salé hypertonique reste nécessaire, permettant de poser le diagnostic de diabète insipide central si la valeur de copeptine reste inférieure à 4,9 pmol/l (19). Chez l'enfant, le test de restriction hydrique est souvent mal toléré, avec un risque de déshydratation potentiellement sévère et la nécessité d'une surveillance hospitalière (20). Il n'existe que peu d'études évaluant le dosage de copeptine en population pédiatrique, avec des effectifs réduits. Tuli et *al.* ont étudié en 2018 15 enfants présentant un SPUPD, dont 12 présentant un hypopituitarisme avec ou sans diabète insipide et 53 témoins (21). Parmi les 15 enfants présentant un SPUPD, 1 présentait un diabète insipide néphrogénique, 6 une polydipsie primaire et 8 un diabète insipide central. Le dosage de copeptine était réalisé à l'état basal pour 4 enfants présentant d'emblée une hypernatrémie (> 145 mmol/L) et, après test de restriction hydrique pour les onze autres enfants. Trois seuils étaient retenus : une copeptinémie supérieure à 20 pmol/l en faveur d'un diabète insipide néphrogénique, une valeur inférieure à 2,2 pmol/l orientait vers un diabète insipide central, et enfin une valeur comprise entre 5 et 20 pmol/l indiquait une polydipsie primaire. Entre 2,2 et 5 pmol/l, une analyse conjointe

de l'osmolarité urinaire , permettait de différencier la polydipsie primaire (osmolarité urinaire supérieure à 700 mOsm) du diabète insipide central (inférieure à 300 mOsm). Cependant le faible effectif ne permet pas de pouvoir valider ces seuils pour un usage en pratique clinique. Dans la population témoin de 53 patients, l'analyse des 40 patients sains sans restriction hydrique montrait des valeurs entre 2,4 et 8,6 pmol/l. On retrouve les mêmes données dans les populations témoins de plusieurs études pédiatriques étudiant la copeptine dans diverses pathologies (22,23).

Objectifs

L'objectif principal de notre étude était de déterminer le seuil de copeptine basale discriminant diabète insipide central et polydipsie primaire face à un SPUPD de l'enfant. L'objectif secondaire était de décrire les dosages de copeptine d'une population pédiatrique témoin sans polyuro-polydipsie.

Matériel et méthode

Il s'agissait d'une étude monocentrique rétrospective descriptive. Les patients âgés de 2 mois à 18 ans consultant en service de Pédiatrie Multidisciplinaire de l'Hôpital de la Timone Enfants au CHU de Marseille (Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille) ayant bénéficié d'un dosage de copeptine ultrasensible entre avril 2015 et septembre 2020 ont été inclus de manière rétrospective. Les prélèvements étaient réalisés le matin avant la prise du petit déjeuner et adressés au laboratoire de biochimie de l'hôpital de la Timone.

Le dosage de copeptine était réalisé : a) face à une symptomatologie de polyuro-polydipsie dans le groupe SPUPD, b) de façon systématique pour le groupe témoin. La population témoin était composée d'enfants ne présentant pas de polyuro-polydipsie et hospitalisés dans le service afin de réaliser des explorations programmées en lien avec leur pathologie. Le dosage de copeptine était alors réalisé sur le même tube que celui prélevé pour dosage des paramètres biochimiques standards en soins courants.

Le diagnostic de diabète insipide central était confirmé La poursuite d'une diurèse, l'absence de concentration des urines (osmolarité urinaire < 800 mosmol), l'augmentation de la natrémie et/ou la perte de poids lors d'un test de restriction hydrique lorsque les conditions clinico-biologiques le permettaient.. Dans le cas contraire, un test thérapeutique avec administration de desmopressine était réalisé dans un contexte de forte suspicion face à un faisceau d'arguments clinico-biologiques (signes de déshydratation avec hyperosmolarité sanguine et osmolarité urinaire effondrée) ou radiologiques (anomalie de la région hypophysaire). Le diagnostic de polydipsie primaire était confirmé par un pouvoir de concentration des urines normal

après test de restriction hydrique (osmolarité urinaire > 800 mosmol et arrêt de la diurèse) sans administration de desmopressine.

Les informations clinico-biologiques suivantes ont été recueillies à partir du dossier patient informatisé, après accord du délégué de protection des données, conformément au règlement général sur la protection des données : âge au moment du prélèvement, sexe, stade pubertaire selon Tanner, IMC avec définition de percentiles selon l'âge, présence ou non d'un syndrome polyuro-polydipsique, présence ou non de comorbidités, motif d'hospitalisation, ionogramme sanguin et urinaire avec calcul de l'osmolarité.

Analyses statistiques

Les variables quantitatives sont présentées en moyenne et comparées entre les groupes en utilisant les t-tests et les tests de Mann–Whitney. Les valeurs de p rapportées sont celles des t-tests sauf si désaccord entre les deux tests et qu'un test de Shapiro-Wilk indique que les valeurs ne sont pas distribuées de façon normale. Les variables qualitatives sont présentées en pourcentage et comparées entre les groupes par les tests de Chi2. Le seuil de significativité étant défini par $p < 0,05$

Résultats

Durant la période étudiée, 459 dosages de copeptine ont été réalisés chez 335 enfants. Les prélèvements réalisés à d'autres moments que le matin avant le petit déjeuner ont été exclus (non à jeun ou après un test de restriction hydrique) (n=124). Les patients présentant des critères confondants tels que diabète sucré, dysthyroïdie non équilibrée, uropathie, insuffisance rénale avec DFG < 60 ml/min/1,73 m², troubles ioniques (dysnatrémie < 135 mmol/l ou > 145 mmol/l, dyskaliémie < 3 mmol/l ou > 5 mmol/l, dyscalcémie corrigée < 2,2 mmol/l ou > 2,6 mmol/l), syndrome inflammatoire biologique avec CRP > 5 mg/l et insuffisance hépatique ont également été exclus (n=57). Au total, 278 prélèvements ont été analysés. La population globale était composée de 131 filles (47,1%) et 147 garçons (52,9%) avec un âge moyen de 10 ans et 6 mois [2mois -18 ans], et comprenait 238 témoins et 40 SPUPD. (Figure 1).

Parmi les 40 enfants présentant un SPUPD, 21 (53%) présentaient un diabète insipide central, 16 (40%) une polydipsie primaire et 3 (8%) un diabète insipide néphrogénique. Les 3 enfants présentant un diabète insipide néphrogénique, une fille âgée de 5 ans et deux garçons de 6 mois et 17 ans, présentaient un taux de copeptine supérieur à 30 pmol/l (31,1, 100,8 et 33,7 pmol/l respectivement). La valeur moyenne de copeptine des 16 enfants atteints de polydipsie primaire était de 15,7 pmol/l [1,8 -155]. Les 21 enfants avec diagnostic de diabète insipide central, présentaient une valeur moyenne de copeptine de 1,72 pmol/L [< 0,7-3,47]. Les deux populations « polydipsie primaire » et « diabète insipide central » étaient comparables pour tous les paramètres étudiés hormis l'âge et la natrémie (Tableau 1). En effet les patients présentant une polydipsie primaire étaient significativement plus jeunes (3.1 vs. 9.6 ans, p< 0,001), et la natrémie était significativement plus élevée dans le groupe diabète insipide central (142.6 vs. 139.4 mmol/L, p<0,001). La copeptine était significativement plus basse dans le groupe diabète insipide central (p < 0,001). (Figure 2)

Au sein de la population témoin, la moyenne d'âge était de 10,3 ans [2 mois -18 ans], avec un sex-ratio à 1 (118 filles et 120 garçons). Les caractéristiques détaillées de ce groupe sont présentées dans le tableau 2. La valeur de copeptine moyenne était de 11,09 pmol/l [1,6 - 201 pmol/l], avec un intervalle 5^e -95^e percentile entre 2,53 et 21,3 pmol/L. La copeptine était significativement plus haute chez les garçons que chez les

filles (14,4 vs 7,7 ; $p=0,001$). On ne retrouvait pas de corrélation entre le taux de copeptine et l'âge, le stade pubertaire et l'IMC. Il n'y avait pas non plus de différence significative selon les sous-groupes de pathologie présentées par ces patients : obésité (63%), endocrinopathie (28,6%), maladie neurologique (3,4%), pathologie gastro-entéro-hépatologique (5%). (figure 3)

La comparaison des valeurs de copeptine des patients ayant un diabète insipide central et des témoins permettait de définir une valeur seuil de copeptine basale $\leq 3,53$ pmol/l permettant de diagnostiquer un diabète insipide central avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 87,4% ($p < 0,001$). Une valeur seuil $\leq 1,07$ pmol/l était associée à une spécificité de 100% mais avec une moindre sensibilité (28,6%) (Figure 4 - Tableau 3). Ces deux groupes de patients étaient comparables pour l'âge, le sexe et le stade pubertaire mais une différence significative était observée pour la natrémie ($p = 0,029$), l'osmolarité urinaire ($p = 0,034$), l'osmolarité sanguine ($p = 0,002$), la protidémie ($p = 0,001$) ainsi que l'IMC ($p = 0,014$).

Il n'y avait pas de différence significative du taux de copeptine entre les enfants de la population témoin et ceux groupe polydipsie primaire ($p = 0.6$). deux populations différaient seulement par l'IMC ($p = 0.002$). (tableau comparatif en annexe)

Discussion

Le syndrome polyuro-polydipsique est un symptôme fréquent en pédiatrie mais la démarche diagnostique après avoir éliminé un diabète sucré, se limite aujourd'hui à la réalisation d'un test de restriction hydrique, souvent mal toléré. Le dosage de la copeptine est aujourd'hui utilisé en pratique courante chez l'adulte, mais peu rapporté en population pédiatrique. Notre étude portant sur 278 enfants représente la plus grande série pédiatrique rapportée à ce jour à notre connaissance. Son objectif était de définir des valeurs seuils de copeptine utiles au diagnostic étiologique en présence d'une polyuro-polydipsie et de décrire des valeurs normales chez des enfants témoins.

Au sein de la population témoin, nous confirmons que les valeurs normales basses au 5ème percentile de copeptine sont de 2,5-2,6 pmol/l en accord avec les études de Tuli comprenant 40 (21) puis 128 enfants témoins dans une étude plus récente (16). (Tableau 3). En revanche la mesure d'une valeur très élevée de copeptine pour cinq patients au sein de notre groupe témoin amène à une augmentation de la valeur au 95^e percentile à 21,3 pmol/L, ce qui se situe bien au-delà de celle rapportée au préalable(16,21). Ces 5 enfants ayant une valeur de copeptine > 30 pmol/l ne présentaient pas de diabète insipide néphrogénique ou d'autre antécédent pouvant expliquer cette valeur. L'un, un présentait un syndrome de Noonan avec déficit somatotrope, trois une obésité avec IMC supérieur à l'IOTF 30 (International Obesity Task Force), et le dernier un surpoids avec grande taille constitutionnelle. On ne retrouvait pas de caractéristiques entre ces enfants les discriminant du reste de la population et susceptibles d'augmenter la valeur du dosage. Un biais important de notre étude est celui du recrutement de la population témoin parmi les patients pris en charge dans un service hospitalier de pédiatrie, présentant donc une pathologie sous-jacente.

Conformément aux données de la littérature concernant la population adulte (11), notre étude a montré une variation significative des valeurs de copeptine selon le sexe, plus élevées chez les garçons, mais sans différence liée à l'âge. Cela renforce la notion de taux similaires de copeptine chez les adultes et les enfants.

Nous ne retrouvons dans notre étude de relation entre l'IMC et la valeur de la copeptine statistiquement significative contrairement aux deux études précédentes de Rothermel et al en 2018 et Tuli et al en 2020 (15,16). La prévalence nationale du surpoids et de l'obésité chez l'enfant et l'adolescent entre 5 et 16 ans est de 17% (24), contre 58,9% dans notre population témoin. Cette surreprésentation de la population obèse résulte d'un biais de sélection puisque la population témoin était issue de patients suivis dans un service de pédiatrie multidisciplinaire comprenant un centre spécialisé d'obésité pédiatrique. De la même manière, la proportion élevée de patients présentant un diabète insipide central par rapport à la polydipsie primaire peut également s'expliquer par un biais de recrutement au sein de notre service spécialisé dans la prise en charge des pathologies hypophysaires pédiatriques.

Au sein de la population présentant un SPUPD, les taux de copeptine élevés chez les trois enfants atteints de diabète insipide néphrogénique sont en accord avec les données de la littérature (17–19,21).

Un seuil de copeptine basale supérieur à 3,53 pmol/l dans ce groupe permettait d'exclure tous les diabètes insipides centraux. A l'inverse, un seuil inférieur à 1,07 pmol/L permettait d'éliminer l'ensemble des polydipsies primaires et ainsi de diagnostiquer un diabète insipide central sans avoir recours à un test de restriction hydrique. Entre ces 2 valeurs, la spécificité et la sensibilité insuffisantes du dosage de copeptine imposeraient tout de même la réalisation d'un test de restriction hydrique dans l'attente de nouvelles méthodes diagnostiques plus précises. Dans ce contexte d'autres marqueurs biologiques tels que la natrémie, l'osmolarité sanguine et/ou urinaire ou la protidémie, qui étaient statistiquement différentes

entre les groupes diabète insipide central et polydipsie primaire, pourraient être utilisés pour affiner le diagnostic. L'élaboration d'un score composite intégrant un faisceau d'arguments biologiques permettrait ainsi de confirmer ou infirmer un diabète insipide central avec plus de puissance ou bien de raccourcir la durée du test de restriction et en réduire les risques.

De nouvelles pistes sont en cours d'exploration qui pourraient venir compléter ces dosages basaux de copeptine pour affirmer ou non la présence d'un diabète insipide central, sans avoir recours à une restriction. Ainsi, la réalisation d'un test de stimulation à l'arginine (25) permettrait en l'absence d'élévation réactionnelle de la copeptine

d'orienter vers un diabète insipide central. Son utilisation en pratique clinique reste cependant à définir.

Conclusions

La copeptine, paramètre biochimique rapidement dosable et stable, apparaît être un nouvel outil particulièrement utile au diagnostic étiologique d'un SPUPD en pédiatrie. Dans notre étude, une valeur basale de copeptine mesurée le matin à jeun supérieur à 3.5 pmol/L permet d'éliminer un diabète insipide central. Tandis qu'un taux inférieur à 1 pmol/l permet de poser ce diagnostic en évitant la réalisation d'un test de restriction hydrique dans les deux cas. Une étude prospective menée sur un nombre d'enfants plus important, indemne de toute pathologie permettrait de valider des valeurs normales chez l'enfant de façon robuste et l'utilisation généralisée de la mesure de la copeptine en pratique clinique.

Références

1. Piffaretti C, Mandereau-Bruno L, Guilmin-Crepon S, Choleau C, Coutant R, Fosse-Edorh S. Trends in childhood type 1 diabetes incidence in France, 2010–2015. *Diabetes Res Clin Pract.* mars 2019;149:200-7.
2. Robertson GL. The use of vasopressin assays in physiology and pathophysiology. *Semin Nephrol.* juill 1994;14(4):368-83.
3. Fenske WK, Schnyder I, Koch G, Walti C, Pfister M, Kopp P, et al. Release and Decay Kinetics of Copeptin vs AVP in Response to Osmotic Alterations in Healthy Volunteers. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 févr 2018;103(2):505-13.
4. Balanescu S, Kopp P, Gaskill MB, Morgenthaler NG, Schindler C, Rutishauser J. Correlation of Plasma Copeptin and Vasopressin Concentrations in Hypo-, Iso-, and Hyperosmolar States. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 avr 2011;96(4):1046-52.
5. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Assay for the Measurement of Copeptin, a Stable Peptide Derived from the Precursor of Vasopressin. *Clin Chem.* 1 janv 2006;52(1):112-9.
6. Morgenthaler NG, Müller B, Struck J, Bergmann A, Redl H, Christ-Crain M. Copeptin, a stable peptide of the arginine vasopressin precursor, is elevated in hemorrhagic and septic shock. *Shock Augusta Ga.* août 2007;28(2):219-26.
7. Katan M, Fluri F, Morgenthaler NG, Schuetz P, Zweifel C, Bingisser R, et al. Copeptin: a novel, independent prognostic marker in patients with ischemic stroke. *Ann Neurol.* déc 2009;66(6):799-808.
8. Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, Laule K, Freidank H, Morgenthaler NG, et al. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 30 juin 2009;54(1):60-8.
9. Katan M, Christ-Crain M. The stress hormone copeptin: a new prognostic biomarker in acute illness. *Swiss Med Wkly.* 2010;140:w13101.
10. Katan M, Morgenthaler N, Widmer I, Puder JJ, König C, Müller B, et al. Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, correlates with the individual stress level. *Neuro Endocrinol Lett.* juin 2008;29(3):341-6.
11. Bhandari SS, Loke I, Davies JE, Squire IB, Struck J, Ng LL. Gender and renal function influence plasma levels of copeptin in healthy individuals. *Clin Sci Lond Engl* 1979. févr 2009;116(3):257-63.
12. Morgenthaler NG, Struck J, Jochberger S, Dünser MW. Copeptin: clinical use of a new biomarker. *Trends Endocrinol Metab TEM.* mars 2008;19(2):43-9.

13. Roussel R, Fezeu L, Marre M, Velho G, Fumeron F, Jungers P, et al. Comparison between copeptin and vasopressin in a population from the community and in people with chronic kidney disease. *J Clin Endocrinol Metab.* déc 2014;99(12):4656-63.
14. Enhörning S, Bankir L, Bouby N, Struck J, Hedblad B, Persson M, et al. Copeptin, a marker of vasopressin, in abdominal obesity, diabetes and microalbuminuria: the prospective Malmö Diet and Cancer Study cardiovascular cohort. *Int J Obes* 2005. avr 2013;37(4):598-603.
15. Rothermel J, Kulle A, Holterhus P-M, Toschke C, Lass N, Reinehr T. Copeptin in obese children and adolescents: relationships to body mass index, cortisol and gender. *Clin Endocrinol (Oxf).* déc 2016;85(6):868-73.
16. Tuli G, Munarin J, Tessaris D, Einaudi S, Matarazzo P, de Sanctis L. Distribution of plasma copeptin levels and influence of obesity in children and adolescents. *Eur J Pediatr.* janv 2021;180(1):119-26.
17. Fenske W, Quinkler M, Lorenz D, Zopf K, Haagen U, Papassotiriou J, et al. Copeptin in the differential diagnosis of the polydipsia-polyuria syndrome--revisiting the direct and indirect water deprivation tests. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 2011;96(5):1506-15.
18. Timper K, Fenske W, Kühn F, Frech N, Arici B, Rutishauser J, et al. Diagnostic Accuracy of Copeptin in the Differential Diagnosis of the Polyuria-polydipsia Syndrome: A Prospective Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab.* juin 2015;100(6):2268-74.
19. Fenske W, Refardt J, Chifu I, Schnyder I, Winzeler B, Drummond J, et al. A Copeptin-Based Approach in the Diagnosis of Diabetes Insipidus. *N Engl J Med.* 2 août 2018;379(5):428-39.
20. Miller M, Dalakos T, Moses AM, Fellerman H, Streeten DH. Recognition of partial defects in antidiuretic hormone secretion. *Ann Intern Med.* nov 1970;73(5):721-9.
21. Tuli G, Tessaris D, Einaudi S, Matarazzo P, Sanctis LD. Copeptin role in polyuria-polydipsia syndrome differential diagnosis and reference range in paediatric age. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;88(6):873-9.
22. Schiel R, Perenthaler TJ, Steveling A, Stein G. Plasma copeptin in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in comparison to healthy controls. *Diabetes Res Clin Pract.* août 2016;118:156-61.
23. Du J-M, Sang G, Jiang C-M, He X-J, Han Y. Relationship between plasma copeptin levels and complications of community-acquired pneumonia in preschool children. *Peptides.* juill 2013;45:61-5.
24. Szego E. ESTEBAN, Étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition 2014-2016. Volet Nutrition. Chapitre Corpulence. *SANTE PUBLIQUE Fr.* 2016;64 supplement 4:S175.

25. Winzeler B, Cesana-Nigro N, Refardt J, Vogt DR, Imber C, Morin B, et al. Arginine-stimulated copeptin measurements in the differential diagnosis of diabetes insipidus: a prospective diagnostic study. *The Lancet*. août 2019;394(10198):587-95.

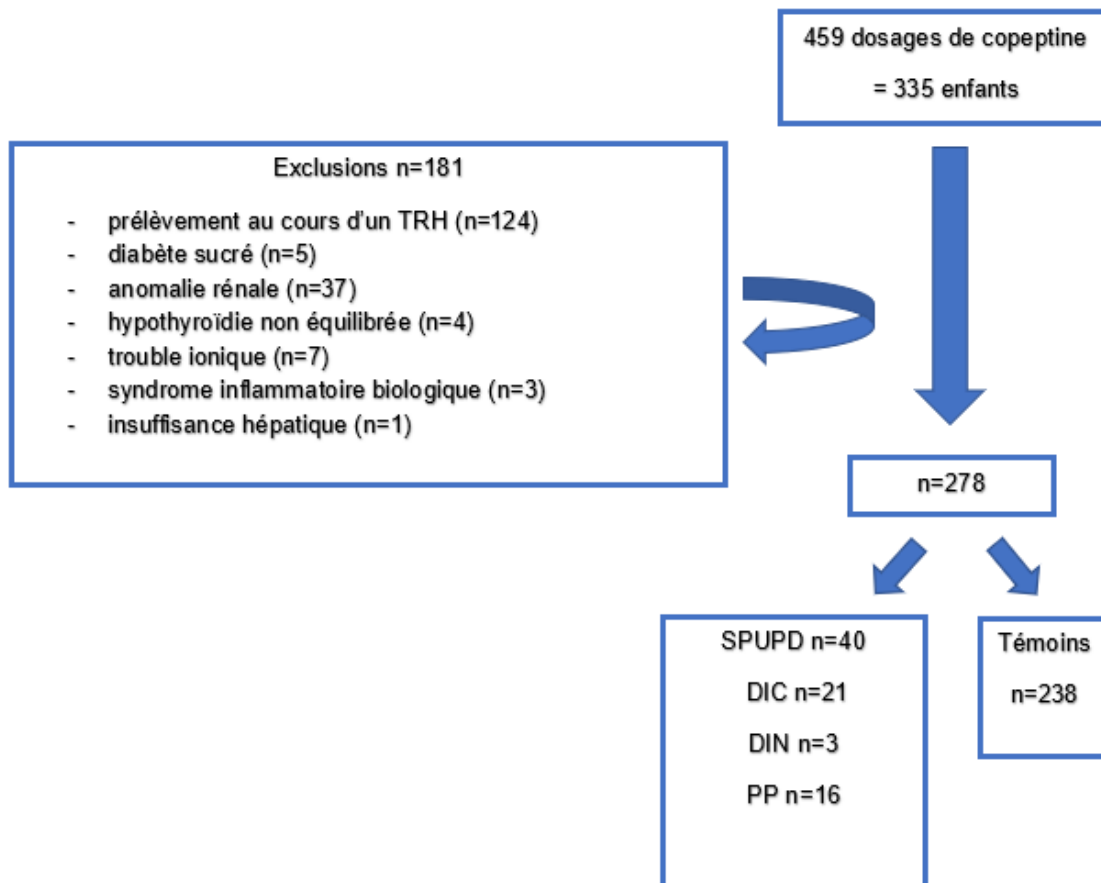


Figure 1 : Diagramme de flux – TRH : test de restriction hydrique, SPUPD : syndrome polyuro-polydipsique, DIC : diabète insipide central, DIN : diabète insipide néphrogénique, PP : polydipsie primaire

	DIC (N=21)	PP (N=16)	p
Âge			< .001 ^a
Moyenne (DS)	9.6 (4.6)	3.1 (3.8)	
Min. - Max.	1.1 - 17.4	0.2 - 14.7	
Sexe			.12 ^b
Male	12 (57%)	13 (81%)	
IMC			.12 ^a
Moyenne (DS)	19.6 (8.3)	16.0 (1.7)	
Min. - Max.	12.6 - 48.9	13.6 - 19.4	
Centile			.59 ^a
Moyenne (DS)	51.1 (38.4)	43.9 (36.2)	
Min. - Max.	0.1 - 99.8	1.4 - 99.4	
Na			< .001 ^a
Moyenne (DS)	142.6 (2.6)	139.4 (1.9)	
Min. - Max.	137.0 - 145.0	135.0 - 142.0	
Osm U			.91 ^a
Moyenne (DS)	347.9 (310.6)	361.9 (269.2)	
Min. - Max.	73.0 - 1031.0	57.0 - 850.0	
Osm S			.08 ^a
Moyenne (DS)	293.6 (10.2)	288.5 (4.9)	
Min. - Max.	275.0 - 322.0	279.0 - 302.0	
Protéines			.42 ^a
Moyenne (DS)	70.0 (7.1)	67.9 (7.2)	
Min. - Max.	56.0 - 81.0	56.0 - 80.0	

^atest t

^btest du χ^2

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques et biochimiques des populations diabète insipide central (DIC) et polydipsie primaire (PP), Age en années, IMC en kg/m², Centile IMC en %, Natrémie (Na) en mmol/l, Osmolarité Urinaire (Osm U) en mOsm, Osmolarité sanguine (OsmS) en mOsm, Protéinémie en g/l

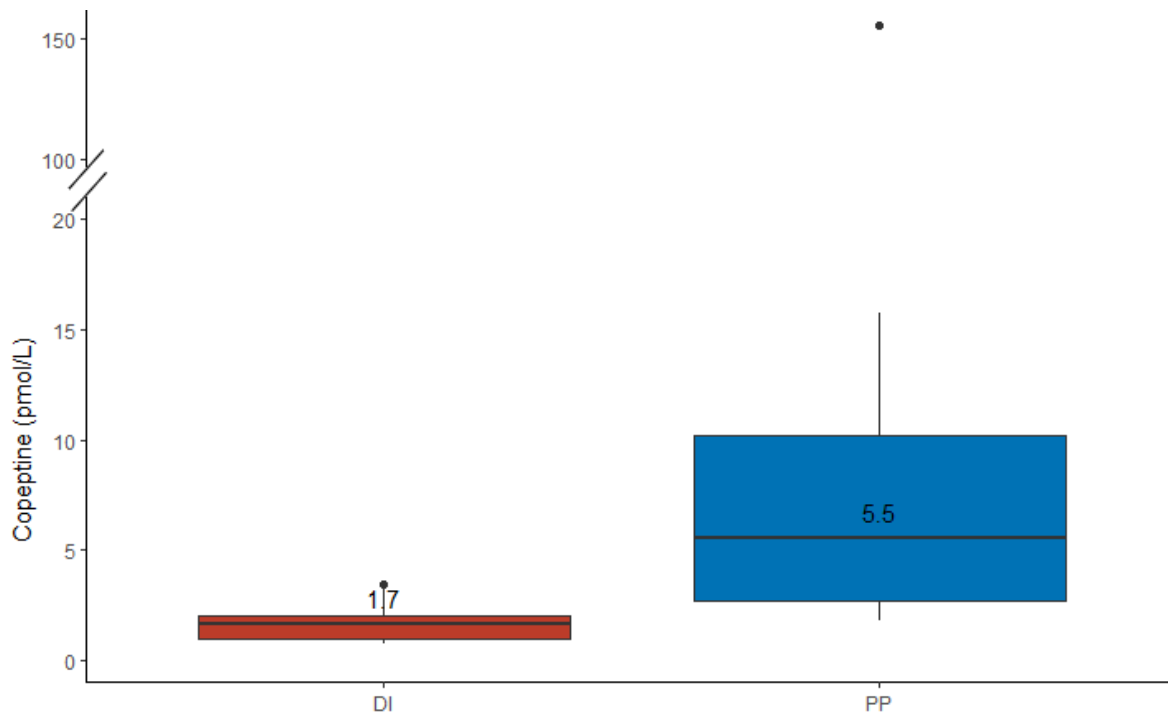


Figure 2 : distribution de la copeptine dans le diabète insipide central (DI) en orange et dans la polydipsie primaire (PP) en bleu, copeptine en pmol/l, la ligne horizontale représentant la médiane, les rectangles les écarts interquartiles

Témoins n= 238	Moyenne (Ecart type) *	Min-Max
Age (ans)	10,3 (4,09) *	0,33-18
Sex-ratio	1	
Non pubère (%)	91	
IMC (kg/m2)	24,8 (7,14) *	12-42,2
Centile IMC (%)	79,1 (33,44) *	0,1-99,9
IMC > 97eme percentile (%)	58,9	
Index d'Insulinorésistance (HOMA) > 2,4 (%)	37,8	
Natrémie (mmol/l)	139,7 (2,03) *	135-145
Osmolarité sanguine (mOsm)	285,7 (7,7) *	262-323
Osmolarité urinaire (mOsm)	753,8	133-1132
Protidémie (g/l)	75 (5,1) *	54-89
Motif de consultation ** :	- Obésité (n=150)	63%
	- Endocrinopathie (n=68)	28,6%
	- Maladie neurologique (n=8)	3,4%
	- Maladie de l'appareil digestif (n=12)	5%

** *détail des pathologies en annexe*

Tableau 2 : Caractéristiques de la population témoin

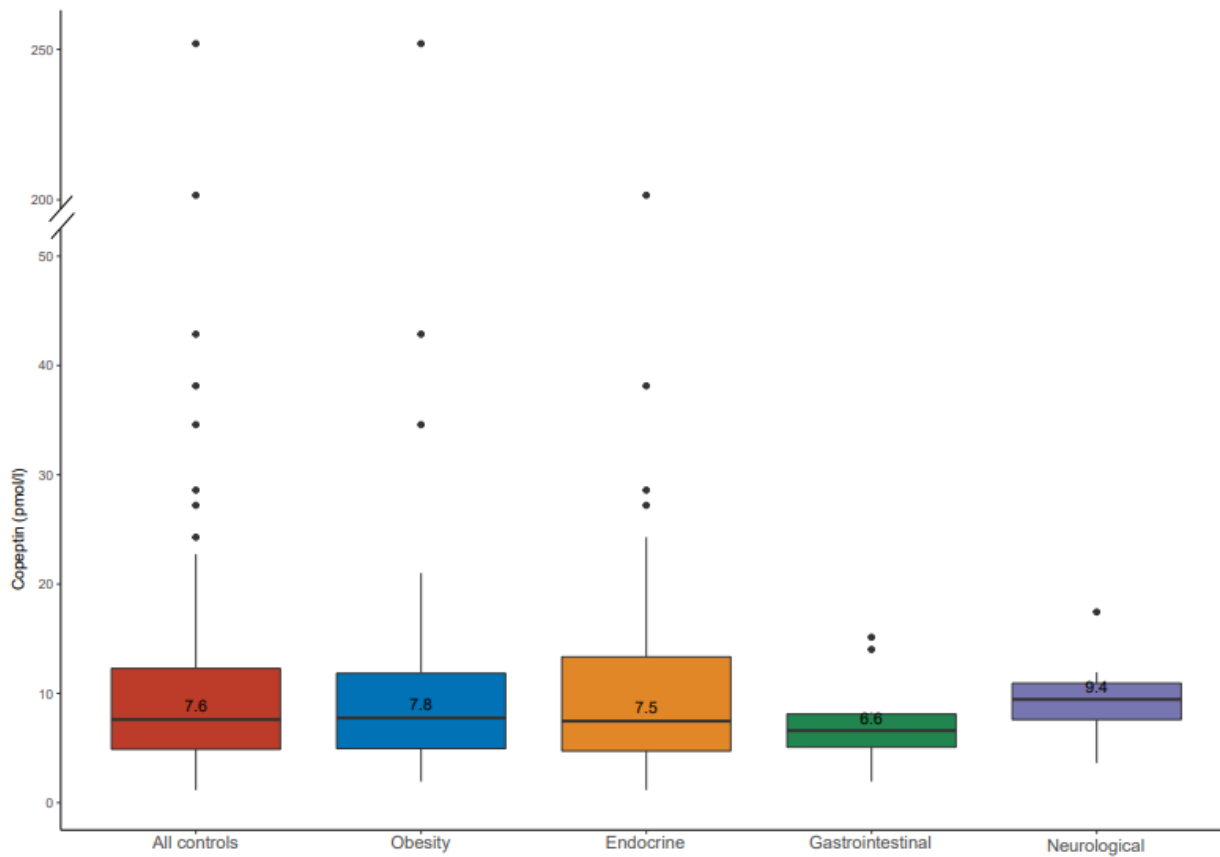
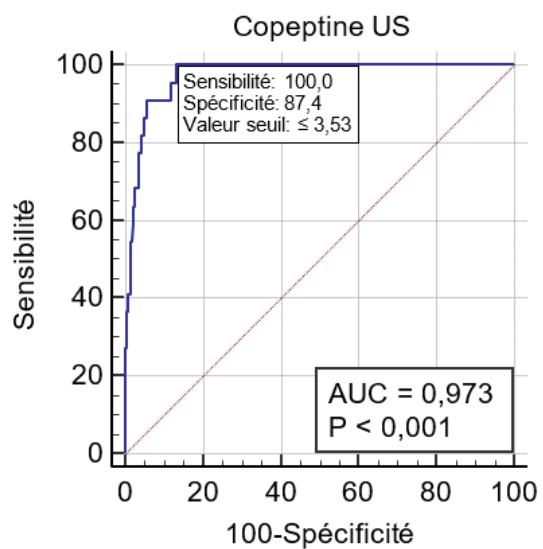


Figure 3 : distribution de la copeptine dans la population témoin et selon les sous-groupes de pathologie : All controls : population témoin, Obesity : Obésité, Endocrine : endocrinopathie, Gastrointestinal : pathologie de l'appareil digestif, Neurological : maladie neurologique, Médiane précisée par ligne horizontale au centre du graphique, rectangles, espaces interquartiles



Copeptine (pmol/l)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
≤ 1,07	28,6	100
≤ 1,17	28,6	99,5
≤ 1,90	61,9	97,0
≤ 2,54	90,5	94,9
≤ 3,34	95,2	89,0
≤ 3,53	100	87,4

Figure 4 : Courbe ROC sensibilité/spécificité de la copeptine basale pour discriminer un diabète insipide central par rapport à la population témoin

	<i>Tuli et al 2018</i>	<i>Tuli et al 2020</i>	<i>Présente étude</i>
Effectif témoins	40	128	238
Normes de copeptine (pmol/l)	2,4-8,6	2,7-13,1	2,61-21
Effectif SPUPD	15	-	40
Effectif total	55	128	278
Seuil de copeptine (pmol/l) éliminant un DIC	> 3,5 (Se 75%-Sp 83,3%)	-	> 3,53 (Se 100%-Sp 87,4%)

Tableau 3 : comparaison des résultats de seuil de copeptine entre notre étude et les deux études pédiatriques antérieures (16,21), SPUPD : syndrome polyuro-polydipsique, DIC : diabète insipide central, Se : sensibilité, Sp : spécificité

Annexe 1 : Motifs de consultation dans la population témoins, classés en sous-groupe de pathologies

Endocrinopathies N= 68

Retard Statural	46
Déficit somatotrope	6
Puberté précoce	6
Adénome hypophysaire	3
Kyste suprasellaire	3
Hypophysite	1
Hypothyroïdie supplémentée	1
Aménorrhée primaire	1
Anorexie	1

Maladies neurologiques N = 8

Epilepsie	3
Maladie du métabolisme	2
Trouble du neurodéveloppement	2
Dermatomyosite	1

Maladie de l'appareil digestif N= 12

Douleurs abdominales	2
Reflux gastro-œsophagien	2
Gastrite	1
Achalasie	1
Cholestase	3
Cavernome porte	1
Stéatose hépatique	1
Allergie Protéines Lait de Vache	1

Annexe 2 : *Tableau comparatif des populations diabète insipide central, polydipsie primaire et témoins*

	Diabète insipide central n= 21 (moyenne)	Polydipsie primaire n=16 (moyenne)	Témoins n=238 (moyenne)
Age (années)	9,58	3,1	10,2
Sexe masculin (%)	57,1	81	50
Non pubère (%)	87	100	91
IMC (kg/m ²)	18,7	16	24,6
Centile IMC (%)	44,4	43,9	78,6
IMC > 97eme percentile (%)	14,3	6,8	58,9
Natrémie (mmol/l)	143	139	139
Osmolarité sanguine (mOsm)	294	288	285
Osmolarité urinaire (mOsm)	347	361	715
Protidémie (g/l)	70	67	74
Copeptine (pmol/l)	1 ,72	15,7	11,2

Listes des abréviations :

ACTH : AdrénoCorticoTropin Hormone

ADH : Hormone anti-diurétique

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CRH : Corticotropin Releasing Hormone

IMC : Indice de masse corporelle

IOTF : International Obesity Task Force

SPUPD : Syndrome polyuro-polydipsique

Copeptin assays in children for the differential diagnosis of polyuria-polydipsia syndrome and a description of normal values

Short title: copeptin in children's polyuria-polydipsia

L.Bonnet, E.Marquant, J.Fromonot, I.Hamouda, J.Berbis, A. Godefroy, M. Vierge, M. Tsimaratos, R.Reynaud

Aix Marseille Univ, APHM, INSERM, MMG, Hôpital la Timone Enfants, Department of Pediatrics, Marseille, France

Acknowledgments: Aderem to finance the translation work. This article was translated by Paul Guerry (Green Grow Scientific)

Abstract

Objectives: Polyuria-polydipsia syndrome (PPS) is a common presentation in children but the differential diagnosis rests on burdensome water deprivation tests. The aims of this study were to determine a copeptin threshold to distinguish patients with central diabetes insipidus from those with primary polydipsia and to estimate the normal range of copeptin concentrations in children.

Design: Single-center retrospective descriptive study.

Patients: Two hundred and seventy-eight children aged 2 months to 18 years who consulted for PPS (N = 40) or other reasons (control group, N = 238) at La Timone University Hospital in Marseille, France, between April 2015 and September 2019 and had a copeptin assay.

Measurements: Ultrasensitive copeptin assays on blood samples.

Results: Among the children with PPS, the mean copeptin concentrations were 1.72, 55.2 and 15.7 pmol/l in those with central diabetes insipidus (N=21), nephrogenic diabetes insipidus (N=3), and primary polydipsia (N=16), respectively. Copeptin levels lower than 3.53 pmol/l were diagnostic of central diabetes insipidus with 100% sensitivity and 87.4% specificity ($p < 0.001$). The 5th–95th copeptin percentile range in the control group was 2.53–21.03 pmol/L. Copeptin levels were significantly higher in boys than in girls but there was no association with age, pubertal stage, BMI, or the reason for consulting.

Conclusions: Our results indicate copeptin assays may be valuable in the differential diagnosis of PPS in children. Larger prospective studies are required to establish their accuracy in everyday clinical practice.

Keywords: child, copeptin, diabetes insipidus, polydipsia, polyuria, pediatric, reference values

Introduction

Polyuria-polydipsia syndrome (PPS) is a common reason for consultation in children. The most common diagnosis to exclude is diabetes mellitus (with a prevalence of 19.1 per 100000 children in France).⁽¹⁾ A rigorous diagnostic procedure is then required to differentiate between the other principal causes (central diabetes insipidus, nephrogenic diabetes insipidus, and primary polydipsia) and adopt the most appropriate treatment strategy.

Antidiuretic hormone (ADH), which is absent or deficient in central diabetes insipidus, cannot be used as a biomarker because its concentration in the blood is very unstable and its half-life is only about 25 min,⁽²⁾ making plasma ADH levels difficult to interpret. Copeptin, a peptide hormone released with ADH in equimolar amounts,⁽³⁾ is more stable, and concentration measurements are more reliable.⁽⁴⁾

Chemiluminescence or immunofluorescence assays yield results in just a few hours on very small (50 µl) blood samples, with a detection threshold low enough to allow the analysis of diluted serum.^(3,4)

Copeptin measurements have been used for several years for various indications, notably in adults as a predictive marker of morbidity in situations of physiological et psychological stress.^(5–9) Copeptin levels also vary by sex,^(4,10,11) renal function,^(10,12) and body mass index (BMI),⁽¹³⁾ with concentrations seeming to be elevated in children with obesity.^(14,15) The normal range in adults was determined in 2006^(4,10), between 1 and 13 pmol/L. Copeptin has been used as a diagnostic tool for PPS since 2011, with a baseline level > 20 pmol/l being diagnostic of nephrogenic diabetes insipidus.^(16,17) However, baseline copeptin levels in patients with central diabetes insipidus and primary polydipsia largely overlap and cannot be used by themselves to differentiate the two diagnoses. Water deprivation or hypersaline infusion tests are still required, with copeptin levels below 4.9 pmol/l after either of the two supporting a diagnosis of central diabetes insipidus.⁽¹⁷⁾

In children, water deprivation tests are often poorly tolerated, with a risk of potentially severe dehydration and the need for intra-hospital monitoring.⁽¹⁸⁾ The use of copeptin in children has only been evaluated in a few small studies.^(15,19–21) Normal copeptin

levels, measured without water deprivation have been found to range from about 2.4 pmol/l to either 8.6 pmol/l (19) or 13.1 pmol/l.(15) Similar values have been reported in the control groups of several other pediatric studies evaluating copeptin in various pathologies.(20,21) However, the small number of patients considered means these thresholds are too uncertain to use in clinical practice.

The primary objective of this study was to determine a discriminating baseline copeptin level to differentiate between central diabetes insipidus and primary polydipsia in children with PPS. The secondary objective of the study was to measure copeptin levels in a control group of children without PPS.

Materials and methods

Study design

This was a single-center retrospective descriptive study of all patients aged 2 months to 18 years who consulted in the multidisciplinary pediatrics department of La Timone University Hospital (Marseille, France) between April 2015 and September 2020 and whose copeptin levels were measured by ultrasensitive assay.

Patients and data

Blood samples were collected in the morning before breakfast and analyzed in the hospital's biochemistry laboratory. Copeptin measurements were performed (i) in presentations of PPS or (ii) as part of routine care in the control group. The control group consisted of children seen in the department during a planned hospital stay for other pathologies unrelated to PPS. The copeptin assay was performed on the same blood sample used for standard laboratory tests.

Samples taken outside of fasting periods or during water deprivation tests were excluded, as were those taken in patients with confounding conditions (diabetes mellitus, untreated or poorly treated dysthyroidism, uropathy, renal failure with a GFR < 60 ml/min/1.73 m², electrolyte imbalance (Na < 135 mmol/l or > 145 mmol/l, K < 3 mmol/l or > 5 mmol/l, corrected Ca < 2.2 mmol/l or > 2.6 mmol/l), inflammation with CRP > 5 mg/l, and liver failure).

Central diabetes insipidus was diagnosed by ongoing diuresis, impaired urinary concentrating ability (urinary osmolality < 800 mOsm), increased serum sodium concentration and/or weight loss during a water deprivation test when it was clinically possible. If not, the diagnosis was made based on clinical and laboratory results (signs of dehydration, blood hyperosmolality and low urine osmolality) and/or imaging findings (pituitary anomaly) and a desmopressin test was directly performed in these cases. Primary polydipsia was diagnosed if the water deprivation test showed normal urinary concentrating ability (urine osmolality > 800 mOsm and absence of diuresis) without desmopressin stimulation.

The following information was collected from the patients' medical records, in accordance with data protection regulations: age at the time of the test, sex, Tanner stage, age-adjusted BMI percentile, PPS status, presence of comorbidities, reason for hospitalization, urine and blood electrolyte levels and osmolality.

Statistical analysis

Continuous variables are presented as mean (range) and were compared between groups using t-tests and Mann–Whitney tests. The p-values reported are those of the t-tests unless disagreement between the results of the two tests and a Shapiro–Wilk normality test both indicated that the data were not normally distributed. Categorical variables are presented as frequency (percentage) and were compared between groups using chi-square tests. Statistical significance was defined as $p < 0.05$.

Results

A total of 459 copeptin assays were performed in 335 children during the study period and 278 satisfied the inclusion and exclusion criteria (Figure 1).

The study group consisted of 131 girls (49.4%) and 157 boys (50.6%), with an average age of 10 years and 6 months (range, 2 months to 18 years). There were 238 patients in the control group and 40 patients in the PPS group.

Among the 40 children with PPS, 21 (53%) had central diabetes insipidus, 3 (8%) had nephrogenic diabetes insipidus, and 16 (40%) had primary polydipsia. The three children with nephrogenic diabetes insipidus, a 5-year-old girl and two boys, aged 6 months and 17 years, all had copeptin levels above 30 pmol/l (31.1, 100.8 and 33.7 pmol/l, respectively).

The mean copeptin level in the 16 patients with primary polydipsia was 15.7 pmol/l (range, 1.8 to 155 pmol/l). Among the 21 children with central diabetes insipidus, the mean copeptin concentrations was 1.72 pmol/L (range, < 0.7 to 3.47 pmol/L).

Patients with primary polydipsia and central diabetes insipidus were comparable in all considered characteristics except age and sodium levels (Table 1). Primary polydipsia patients were significantly younger on average (3.1 vs. 9.6 years, $p < 0.001$) and had lower serum sodium levels (139.4 vs. 142.6 mmol/l, $p < 0.001$). Copeptin concentrations were significantly lower in the central diabetes insipidus subgroup (1,72 vs 15,7 $p < 0.001$: Figure 2).

The characteristics of the control patients are presented in Table 2. The mean age in the control group was 10.3 years (range, 2 months to 18 years), with a roughly equal number of girls (118) and boys (120). The mean copeptin concentration was 11.09 pmol/l (range, 1.6 to 201 pmol/l; 5–95 percentile range, 2.53 to 21.3 pmol/l; Figure 2). Copeptin levels were significantly higher in boys than in girls (14,4 vs 7,7, $p = 0.001$). Copeptin levels were not correlated with age, pubertal stage, or BMI. There were no significant differences in these variables between any of the subgroups defined by type of pathology (Figure 3): obesity (150/238 patients, 63%), endocrinopathy (28.6% of patients), neurological disease (3.4%), and gastrointestinal or liver disease (5%).

Copeptin concentrations below 3.53 pmol/l were diagnostic of central diabetes insipidus with a sensitivity of 100% and a specificity of 87.4% ($p < 0.001$). With an

upper limit of 1.07 pmol/l on the other hand, the specificity was 100% and the sensitivity 28.6% (Appendix 3, Table 3).

Patients in the PPS and control groups were similar in terms of age, sex ratio and pubertal stage but differed significantly in terms of biomarkers and BMI (18 vs 25, $p = 0.014$). Copeptin levels were significantly lower in the PPS group than in the control group (7,79 vs 11,09, $p = 0.02$). Patients in the PPS group with primary polydipsia were similar to those in the control group in terms of copeptin levels (15,7 vs 11,09 $p = 0.6$), but differed significantly in terms of BMI percentiles (44 vs 79, $p = 0.002$; Table A1 in appendix).

Discussion

Polyuria-polydipsia syndrome is common in children but after excluding diabetes mellitus, the underlying cause can currently only be diagnosed by performing water deprivation tests, which are often poorly tolerated. Copeptin assays are part of standard clinical practice in adults, but rarely reported in children. The present study of 278 children is the largest reported to date. The objectives were to define copeptin thresholds for the differential diagnosis of PPS and to describe normal values in control children.

The level of the 5th copeptin percentile in the control group (2.5 pmol/l) is in agreement with the values reported by Tuli et al. (2.5–2.6 pmol/l) in studies of 40⁽¹⁹⁾ and more recently 128 children.⁽¹⁵⁾ However, the 95th copeptin percentile in our control group is much higher than reported previously for the upper limit of the normal range. This is because very high copeptin concentrations (> 30 pmol/l) were measured in five patients in the control group with no identifiable underlying cause. While these five measurements are statistical outliers, there are no clinical grounds on which to exclude them. Among these five patients, one had Noonan syndrome with growth hormone deficiency, three had obesity (with a BMI above the age-adjusted International Obesity Task Force cut-off), and one had constitutional tall stature and was overweight. We found no common characteristic distinguishing these five patients from the rest of the control group as a possible explanation for their high

copeptin levels. Indeed, one of the main limitations of the study is that patients were recruited in a pediatric hospital and therefore all had an underlying pathology.

In keeping with results in the literature,⁽¹⁰⁾ our study found that copeptin levels differed significantly between boys and girls. No significant variation with age was observed. This is consistent with the fact that copeptin levels do not seem to differ between adults and children. The three patients with nephrogenic diabetes insipidus had the highest copeptin levels, as described in the literature,^(16,17,19,22) but the values measured here are even higher than those reported previously.

Contrary to Rothermel et al.⁽¹⁴⁾ and Tuli et al.⁽¹⁵⁾ however, who found that copeptin levels were significantly higher in patients with obesity, we found not statistically significant correlation between copeptin concentrations and BMI. The prevalence of overweight and obesity in France between the ages of 5 and 16 years is 17%,⁽²³⁾ much lower than in the control group (58.9%). The overrepresentation of patients with obesity in our study group is likely due to selection bias because the children were recruited in a multidisciplinary pediatric department, with a specialist obesity unit. The fact that the department is referral center for pediatric pituitary disorders also explains why the ratio of patients with central diabetes insipidus relative to those with primary polydipsia is so high.

In our study population, a copeptin threshold of 3.53 pmol/l in children consulting for PPS would have identified all cases of central diabetes insipidus without water deprivation tests, while a lower limit of 1.07 pmol/l would have excluded all cases of primary polydipsia. Between these two values, the imperfect sensitivity and specificity of copeptin concentrations means that a water deprivation test would nevertheless have been required for diagnosis, although potentially more accurate diagnostic methods could be considered. It may indeed be interesting to complement copeptin assays with measurements of other biomarkers, such as sodium, which was found here to be significantly higher in patients with central diabetes insipidus than in those with primary polydipsia. A score based on a variety of laboratory results would strengthen the diagnosis or exclusion of central diabetes insipidus and would allow for shorter and safer water deprivation tests.

New techniques are also being investigated that may be able to complement copeptin assays to diagnose or exclude central diabetes insipidus without performing

a water deprivation test. For example, low copeptin levels after arginine stimulation (24) are indicative of central diabetes insipidus. This test remains untested in clinical practice however.

Conclusion

Copeptin, a readily quantifiable biomarker, seems to be a particularly valuable diagnostic tool in children with PPS. Based on our results, a morning fasting level greater than 3.5 pmol/l would exclude central diabetes insipidus without having to perform a water deprivation test. Similarly, a concentration below 1 pmol/l under the same conditions would be diagnostic of central diabetes insipidus. Larger prospective studies involving pathology-free children are needed to confirm these results and confirm the value of copeptin assays in everyday clinical practice.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans **aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions**. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas **usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité**.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai **jamais leur confiance** et **n'exploiterai pas le pouvoir hérité** des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. **Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers** et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.