



HAL
open science

Intérêt de la copeptine dans le diagnostic du diabète insipide central

Timothé Fendelert

► **To cite this version:**

Timothé Fendelert. Intérêt de la copeptine dans le diagnostic du diabète insipide central. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04425032

HAL Id: dumas-04425032

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04425032v1>

Submitted on 29 Jan 2024

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.

IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

NANTES UNIVERSITE
UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

ANNÉE 2023

N°

Thèse
pour le
Diplôme d'Etat
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par
Timothé Fendelert

Présentée et soutenue publiquement le 16 octobre 2023

Intérêt de la copeptine dans le diagnostic du diabète insipide central

Présidente du jury : Dr E. BIGOT-CORBEL, Pharmacien biologiste MCU-PH, UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, CHU de Nantes

Directrice de thèse : Dr K. BACH, Pharmacien biologiste MCU-PH, UFR de Médecine, CHU de Nantes

Membres du jury :

Dr D. DRUI, Médecin endocrinologue PH, CHU de Nantes

Dr C. SALAUD, Médecin neurochirurgien MCU-PH, UFR de Médecine, CHU de Nantes

Pr D. MASSON, Pharmacien biologiste PU-PH, UFR de Médecine, CHU de Nantes

Dr E. SAMARUT, Médecin neurochirurgien PHU, UFR de Médecine, CHU de Nantes

REMERCIEMENTS

Au Docteur Kalyane Bach, ma directrice de thèse, qui m'a fait confiance et m'a proposé ce travail. Cela m'a permis de contribuer à valider une méthode utile pour améliorer la prise en charge du diabète insipide. Merci de m'avoir accompagné à la réalisation de ce travail.

Au Docteur Edith Bigot-Corbel, qui m'honore en acceptant de présider mon jury.

Au Professeur Damien Masson, que je remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury et pour m'avoir apporté son aide précieuse au cours de ce travail. Je tiens également à le remercier pour son accueil au sein du laboratoire de Biochimie et pour sa pédagogie tout au long de mes trois semestres passés dans son service.

Au Docteur Céline Salaud, que je remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury et d'apporter son expertise chirurgicale à ce travail.

Au Docteur Edouard Samarut, que je remercie également d'avoir accepté de faire partie de mon jury et d'apporter son expertise chirurgicale.

Au Docteur Delphine Drui, que je remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury et d'apporter son expertise médicale.

A mes parents, qui m'ont toujours apporté leur soutien et qui ont cru en moi lorsque j'ai entrepris mes études de pharmacie il y a maintenant neuf ans de cela.

A mes frères et sœur, que je remercie pour les moments partagés ensemble. Notre complicité et les liens que nous gardons malgré la distance me tiennent à cœur.

A mes grands-parents, présents ou disparus, que je remercie pour leur amour et tout ce qu'ils ont pu m'apporter au cours de ces années.

A tous mes amis, ceux que j'ai pu rencontrer dans ma première jeunesse au collège et au lycée à Douai; Quentin, Sullivan, Florentin, Valentin, Johan (j'espère que tu as pu découvrir la Nouvelle-Calédonie). Je remercie aussi tous ceux que j'ai connus à la faculté à Lille et avec qui j'ai apprécié les soirées d'intégration et les voyages : Hadrien, Clément, Anthony, Florian, Germain, Adeline, Quentin, Marie. Merci à Adeline et Quentin (encore vous) pour les bons moments qu'on a pu partager pendant cette année en coloc. J'espère que chacun d'entre vous s'épanouit dans la

carrière qu'il a choisi et j'espère vous revoir bientôt. Merci à Yann de m'avoir partagé ses connaissances botaniques et ses petites leçons de philosophie autour d'une bière pendant ces trois années.

A tous les internes de biologie que j'ai eu le plaisir de connaître au cours de mon internat à Nantes. Je remercie Victor et Clément avec qui j'ai commencé mon internat et avec qui j'ai eu le plaisir de travailler pendant trois semestres. Merci à Manon et Victor (encore toi) pour ce voyage à La Réunion et toutes nos randonnées sous le soleil et la pluie à dix milles kilomètres du CHU. Merci à Yacine pour son accueil quand je suis arrivé en tant que jeune interne et pour nos voyages à La Réunion et en Grèce, ton audace et ton goût pour l'aventure me surprennent encore. Je remercie aussi évidemment l'équipe grecque : Romain, Clément, Johan, Pierre-Olivier et Yacine (encore toi) avec qui ces dix jours dans les Cyclades ont été une bouffée d'oxygène avant de terminer le marathon de la thèse. Merci également à tous les techniciens et tous les biologistes du laboratoire qui m'ont formé et qui ont partagé leurs connaissances pendant mon internat.

Enfin, merci à toutes les autres personnes que j'ai pu croiser, avec qui j'ai pu partager du temps et qui ont contribué, d'une manière ou d'une autre, à faire ce que je suis aujourd'hui.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABREVIATIONS	7
LISTE DES FIGURES	9
LISTE DES TABLEAUX	11
I. INTRODUCTION	13
II. GENERALITES	14
A) Diabète insipide.....	14
1. Diabète insipide central.....	14
2. Diabète insipide néphrogénique.....	16
3. Diabète insipide gestationnel.....	17
4. Diabète insipide adipsique.....	17
5. Traitement.....	18
B) Présentation clinique et complications du diabète insipide.....	19
1. Syndrome polyuro-polydipsique.....	19
2. Hypernatrémie.....	20
C) Hormone antidiurétique	21
1. Structure.....	21
2. Synthèse et libération.....	22
3. Effets biologiques.....	25
4. Apport insuffisant de l'ADH dans le diagnostic du diabète insipide.....	27
D) Copeptine.....	29
1. Structure.....	29
2. Techniques de dosage de la copeptine.....	29
3. Valeurs normales.....	31

4. Diagnostic différentiel entre diabète insipide central et diabète insipide néphrogénique.....	32
5. Evaluation de la copeptinémie après une chirurgie hypophysaire.....	34
E) Tests dynamiques.....	37
1. Test de restriction hydrique.....	37
a. Test de restriction hydrique standard.....	37
b. Test de restriction hydrique avec intégration du dosage de copeptine.....	39
2. Test à l'arginine.....	41
3. Test de charge sodée.....	43
4. Test au glucagon.....	45
F) Copeptine : valeurs normales et seuils proposés dans la littérature.....	47
III. OBJECTIF DU TRAVAIL ET MATERIELS ET METHODES.....	48
A) Objectif du travail.....	48
B) Patients.....	48
C) Techniques de dosage.....	48
D) Validation de méthode.....	50
E) Statistiques.....	51
IV. RÉSULTATS.....	52
A) Validation de méthode.....	52
1. Répétabilité.....	52
2. Reproductibilité.....	52
3. Comparaison de méthode.....	53
a. Comparaison des copeptinémies obtenues entre le CHU de Nantes et le CHU de Montpellier..	53
b. Comparaison des copeptinémies obtenues entre les tubes secs et les tubes héparinés.....	55
B) Diagnostic prédictif du diabète insipide central après neurochirurgie.....	56

1. Population étudiée.....	56
2. Copeptinémie pré-chirurgicale et post-chirurgicale.....	58
3. Application des seuils prédictifs de diabète insipide après chirurgie hypophysaire décrits dans la littérature.....	59
4. Test au glucagon.....	60
V. DISCUSSION ET CONCLUSION.....	62
BIBLIOGRAPHIE.....	66
ANNEXES.....	70

LISTE DES ABREVIATIONS

ADH : Antidiuretic Hormone

AVP : Arginine Vasopressin

DIDMOAD : Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy and Deafness

WFS : Wolframin ER Transmembrane Glycoprotein

AVPR : Arginine Vasopressin Receptor

ATP : Adénosine Triphosphate

AQP : Aquaporine

GSK : Glycogène Synthase Kinase

HELLP : Hemolysis Elevated Liver Enzymes Low Platelet

ENaC : Epithelial Sodium Channel

NCC : Sodium-Chlore Channel

LCS : Liquide Cérébrospinal

TRPV : Transient Receptor Potential Vanilloïd

AMPc : Adénosine Monophosphate cyclique

PKA : Protéine Kinase A

UT : Urea Transporter

NKCC : Sodium Potassium Chlore Channel

CRH : Corticotropin Releasing Hormone

ACTH : AdrenoCorticoTropic Hormone

RIA : RadiImmunoAssay

LIA : Luminescent Immunoassay

TRACE : Time Resolved Amplified Cryptate Emission

ELISA : Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay

VPP : Valeur Prédicative Positive

VPN : Valeur Prédicative Négative

TSH : Thyroid Stimulating Hormone

HGH : Human Growth Hormone

LOQ : Limit of Quantification

LOD : Limit of Detection

CV : Coefficient de Variation

CQI : Contrôle Qualité Interne

ROC : Receiver Operating Characteristic

EFLM : European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

SFBC : Société Française de Biologie Clinique

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure peptidique de la desmopressine

Figure 2 : Représentation schématique du gène AVP, de la prépro-vasopressine et de son clivage

Figure 3 : Structure peptidique de l'ADH

Figure 4 : Représentation schématique de la synthèse, du transport et du stockage de l'ADH

Figure 5 : Variation de la concentration plasmatique en ADH en fonction de l'osmolalité plasmatique

Figure 6 : Schéma de l'activation par l'ADH des récepteurs V2 des cellules du canal collecteur rénal

Figure 7 : Schéma des effets biologiques de l'ADH au niveau du néphron

Figure 8 : Séquence peptidique de la copeptine

Figure 9 : Discordances entre les techniques TRACE et LIA

Figure 10 : Evolution de l'ADH en fonction de la copeptinémie

Figure 11 : Seuil de copeptinémie basale permettant de différencier un diabète insipide néphrogénique d'un diabète insipide central et d'une polydipsie

Figure 12 : Copeptinémie post-chirurgicale selon le groupe de patients (DI et non DI) et selon le temps attendu pour effectuer le prélèvement (moins de 12 heures et moins de 24 heures)

Figure 13 : Seuil de copeptinémie post-chirurgicale à 3,4 pmol/L permettant d'exclure le risque de développer un diabète insipide

Figure 14 : Evolution de la copeptinémie lors d'une restriction hydrique

Figure 15 : Copeptinémie à la fin d'un test de restriction hydrique en population pédiatrique

Figure 16 : Seuil de copeptine à 3,5 pmol/L permettant de différencier un diabète insipide central d'une polydipsie primaire

Figure 17 : Copeptinémie après charge sodée

Figure 18 : Evolution de la copeptinémie au cours d'un test au glucagon

Figure 19 : Copeptinémie 150 minutes après l'injection de glucagon

Figure 20a : Droite de régression

Figure 20b : Diagramme des différences

Figure 20c : Limites de suivi

Figure 21a : Droite de régression

Figure 21b : Diagramme des différences

Figure 21c : Limites de suivi

Figure 22 : Evolution de la copeptinémie avant et après la chirurgie hypophysaire, chez tous les patients

Figure 23 : Diagnostic différentiel du diabète insipide central par le test au glucagon

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Etiologies d'un diabète insipide central

Tableau 2 : Etiologies d'un diabète insipide néphrogénique

Tableau 3 : Etiologies d'une hypernatrémie

Tableau 4 : Effets biologiques de l'ADH selon le type de récepteur et la localisation

Tableau 5 : Performances diagnostiques de la technique de dosage d'ADH par RIA

Tableau 6 : Concentrations en ADH, natrémie et osmolalité plasmatique chez les sujets sains

Tableau 7 : Valeurs des paramètres analytiques pour chaque technique

Tableau 8 : Copeptinémie, natrémie et osmolalité plasmatique chez les adultes sains, valeurs données en médiane

Tableau 9 : Valeurs de copeptine, de natrémie et d'osmolalité plasmatique en situation basale selon la pathologie

Tableau 10 : Copeptinémie post-chirurgicale selon le groupe de patients

Tableau 11 : Performances diagnostiques des seuils à 2,5 pmol/L et 30 pmol/L

Tableau 12 : Copeptinémie avant et après chirurgie hypophysaire (DI et non DI)

Tableau 13 : Interprétation d'un test de restriction hydrique

Tableau 14 : Valeurs de copeptine et d'osmolalité urinaire lors d'un test de restriction hydrique

Tableau 15 : Valeurs de natrémie, d'osmolalité urinaire et de copeptine au début et à la fin d'un test de restriction hydrique

Tableau 16 : Valeurs de natrémie, d'osmolalité plasmatique et de copeptine (au début et à la fin du test)

Tableau 17 : Résultats de copeptinémie, de natrémie et d'osmolalité plasmatique après charge sodée

Tableau 18 : Résultats de copeptinémie, de natrémie et d'osmolalité plasmatique et de glycémie lors d'un test au glucagon

Tableau 19 : Interprétation des seuils de copeptinémie pour les tests dynamiques et les dosages de copeptine basale ou après chirurgie hypophysaire et techniques de dosages utilisées

Tableau 20 : Paramètres analytiques du Kryptor annoncés par le fournisseur

Tableau 21 : Résultats de l'essai de répétabilité

Tableau 22 : Résultats de l'essai de reproductibilité

Tableau 23 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients ayant bénéficié d'une chirurgie hypophysaire (avant chirurgie)

Tableau 24 : Valeurs des paramètres biologiques après la chirurgie

Tableau 25 : Performances diagnostiques du seuil de copeptinémie à 2,5 pmol/L, en post-chirurgie hypophysaire

Tableau 26 : Performances diagnostiques du seuil de copeptine à 3,4 pmol/L, en post-chirurgie hypophysaire

Tableau 27 : Evolution des valeurs biologiques chez un patient ayant bénéficié d'un test dynamique au glucagon

Tableau 28 : Evolution des valeurs biologiques chez un patient ayant bénéficié d'un test dynamique au glucagon

Tableau 29 : Evolution des valeurs biologiques chez un patient ayant bénéficié d'un test dynamique au glucagon

I. INTRODUCTION

Le diabète insipide est une pathologie rare mais contraignante et impactante dans la vie quotidienne des sujets atteints. Il est caractérisé par une diurèse importante et par des urines diluées. Il peut être lié soit à un défaut de synthèse partielle ou totale de l'hormone anti-diurétique (ADH), soit à une perte de sensibilité rénale, partielle ou totale, aux effets antidiurétiques de l'ADH. Il peut se compliquer d'une déshydratation aiguë. Le diabète insipide est caractérisé principalement par un syndrome polyuro-polydipsique plus ou moins associé à des troubles hydro-électrolytiques pouvant se manifester par une hypernatrémie et une hyperosmolalité plasmatique. Quatre types de diabète insipide sont décrits : le diabète insipide central, le diabète insipide néphrogénique, le diabète insipide gestationnel et le diabète insipide adipsique. La prévalence du diabète insipide dans la population générale est estimée à 1/25000 (1). Le diabète insipide gestationnel concerne environ 5 grossesses sur 100000 (2). Quant au diabète insipide adipsique, quelques cas sont décrits dans la littérature scientifique mais sa prévalence est difficile à estimer.

Il est difficile de diagnostiquer formellement un diabète insipide et de pouvoir déterminer son origine uniquement à partir de critères cliniques. Le dosage de l'ADH n'est pas très informatif du fait de la fragilité de cette molécule et des contraintes techniques liées à son dosage. Le diagnostic de certitude actuel est le test de restriction hydrique qui s'avère être contraignant à mettre en place puisqu'il nécessite une hospitalisation et une surveillance accrue du patient pendant plusieurs heures. La recherche d'une alternative diagnostique plus simple et pratique à mettre en œuvre semble donc nécessaire. C'est pourquoi, la copeptine semble être un paramètre de choix pour étayer le diagnostic du diabète insipide puisqu'elle est un marqueur biologique de la sécrétion endogène de l'ADH. La copeptine et l'ADH sont sécrétées de manière stoechiométrique puisqu'elles proviennent toutes les deux de la pré-provasopressine, elle-même codée par le gène AVP (Arginine Vasopressin).

II. GENERALITES

A) Diabète insipide

Le diabète insipide recouvre différentes entités, il est dit central si son origine est un défaut de sécrétion d'ADH par la post-hypophyse, il est néphrogénique s'il est lié à une perte de sensibilité des récepteurs rénaux à l'ADH. Il peut aussi se développer chez les femmes enceintes du fait d'un mécanisme de dégradation enzymatique de l'ADH. Par ailleurs, des formes rares de diabète insipide adipsique potentiellement létales sont également décrites. Il se caractérise par une polyurie sans polydipsie, le mécanisme physiopathologique étant lié à une atteinte des osmorécepteurs de l'hypothalamus qui régulent la sensation de soif (3).

Le diabète insipide peut être partiel ou complet. Le diabète insipide partiel est essentiellement caractérisé par une polyurie hypotonique et une polydipsie, l'équilibre hydro-électrolytique étant maintenu avec une osmolalité plasmatique normale ainsi qu'une volémie correcte grâce à la sensation de soif et les apports hydriques qui compensent cette perte en eau. La forme complète est caractérisée par des symptômes plus sévères puisque les patients peuvent présenter une déshydratation globale et une hypernatrémie ainsi qu'une hyperosmolalité plasmatique importantes (4).

1. Diabète insipide central

Le diabète insipide central est caractérisé par un déficit de synthèse partiel ou total de l'ADH. Ce défaut de synthèse peut être lié à une atteinte hypothalamique et une lésion des neurones vasopressinergiques. Une atteinte hypophysaire peut aussi être responsable d'un diabète insipide central de deux manières. La première étant une atteinte des neurones de la post-hypophyse entraînant un défaut de libération de l'ADH contenus dans ceux-ci. La deuxième étant une lésion de l'anté-hypophyse qui impacte les vaisseaux du système porte de l'anté-hypophyse qui stockent l'ADH (3). Le déficit central est le plus souvent d'origine acquise. Il existe aussi des formes congénitales (moins de 10%). Dans la plupart des formes congénitales, il s'agit d'une mutation du gène AVP et 70 mutations ont été identifiées. La mutation la plus fréquente, retrouvée dans plus de 90% des cas, engendre une forme autosomique dominante de la maladie (4). Toutefois une forme autosomique récessive rare existe également et celle-ci a été décrite dans quatre familles (5, 6). Par ailleurs, une forme liée à l'X a été décrite au sein d'une famille (7). Le diabète insipide central congénital peut

aussi être associé au syndrome Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy and Deafness (DIDMOAD), aussi connu sous le nom de syndrome de Wolfram. Il s'agit d'une maladie neurodégénérative transmise sur un mode autosomique récessif et qui se caractérise par un diabète insipide central, un diabète de type 1, une surdité neurosensorielle et une atrophie optique bilatérale. Elle est liée à une mutation du gène WFS1 (Wolframin ER Transmembrane Glycoprotein) (3).

L'origine du diabète central acquis est une atteinte de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Les formes idiopathiques sont parmi les plus fréquentes, elles peuvent représenter jusqu'à 50% des cas. Les formes acquises peuvent être consécutives à une chirurgie hypophysaire ou à un traumatisme crânien. Un adénome hypophysaire, sécrétant ou non, est également susceptible d'induire un diabète insipide. Il peut aussi s'agir d'une origine néoplasique (craniopharyngiome, méningiome, gliome, germinome), infectieuse (tuberculose méningée, toxoplasmose cérébrale, méningite), auto-immune (infundibuloneurohypophysite, neuro-hypophysite à IgG4, lupus érythémateux systémique) ou vasculaire (syndrome de Sheehan, hémorragie sous arachnoïdienne). Un granulome hypophysaire doit également être recherché (sarcoïdose, histiocytose). Enfin, une malformation du système nerveux peut aussi en être la cause (syndrome de la selle turcique vide, hypoplasie hypophysaire, dysplasie septo-optique, agénésie du corps calleux) (3). Les étiologies du diabète insipide central sont présentées dans le tableau 1.

Formes acquises	Formes congénitales
<ul style="list-style-type: none"> • Traumatisme, chirurgie • Néoplasie (craniopharyngiome, méningiome, germinome) • Vasculaire (infarctus artère communicante antérieure, hémorragie cérébrale) • Granulome (sarcoïdose, histiocytose) • Infection (méningite, tuberculose cérébrale, encéphalite) • Auto-immune (infundibuloneurohypophysite, neuro-hypophysite à IgG4, lupus érythémateux systémique) • Malformation (syndrome de la selle turcique vide, hypoplasie hypophysaire, dysplasie septo-optique, agénésie du corps calleux) 	<ul style="list-style-type: none"> • Mutation autosomique dominante (gène AVP) • Mutation autosomique récessive (gène AVP ou gène WFS1) • Mutation liée à l'X (gène non connu)

Tableau 1 : Etiologies d'un diabète insipide central (1)

2. Diabète insipide néphrogénique

Le diabète insipide néphrogénique résulte d'une insensibilité des récepteurs de l'ADH, appelés Arginine Vasopressin Receptor 2 (AVPR2), au niveau des cellules principales du tube collecteur rénal. Du fait de l'insensibilité de ces récepteurs à l'ADH, les Aquaporines 2 (AQP2) ne peuvent pas migrer au niveau de la membrane apicale des cellules principales et réabsorber l'eau de la lumière du tube collecteur vers le cytoplasme des cellules principales. Il existe des formes congénitales par mutation du gène AVPR2 (mutation liée à l'X) qui représente 90% des formes congénitales et dont la prévalence est estimée à 8,8 cas pour un million. Environ 250 mutations du gène AVPR2 ont été identifiées. Des mutations du gène AQP2 sont aussi responsables de la maladie. Il existe plus de 60 mutations de ce gène (mutations autosomiques récessives et dominantes) (1).

Concernant les formes acquises, une origine iatrogène en est souvent à l'origine. Les médicaments pouvant être incriminés sont les suivants : lithium, amphotéricine B, cisplatine, tolvaptan (inhibiteur des récepteurs à l'ADH). Le lithium est fréquemment mis en cause, en effet, 19% des patients traités présentent un diabète insipide néphrogénique. Cela étant attribuable à une diminution de l'expression des AQP2 par le lithium par un mécanisme d'inhibition de la glycogène synthase kinase 3 (GSK3). Une insuffisance rénale ou une néphropathie (amylose, sarcoïdose, polykystose rénale, néphrocalcinose) peuvent aussi en être responsables (1). Les étiologies du diabète insipide néphrogénique sont présentées dans le tableau 2.

Formes acquises	Formes congénitales
<ul style="list-style-type: none">• Iatrogénie (lithium, amphotéricine B, cisplatine, tolvaptan)• Néphropathie (amylose, sarcoïdose, polykystose rénale)• Hypercalcémie (néphrocalcinose)	<ul style="list-style-type: none">• Mutation liée à l'X (gène AVPR2)• Mutation autosomique récessive ou dominante (gène AQP2)

Tableau 2 : Etiologies d'un diabète insipide néphrogénique (1)

3. Diabète insipide gestationnel

Le diabète insipide gestationnel concerne 5 grossesses sur 100000 (2). Il existe différents mécanismes physiopathologiques. Tout d'abord le syndrome de Sheehan, caractérisé par une hémorragie de la délivrance induisant une nécrose pituitaire par hypoperfusion est une cause de diabète insipide central acquis en post-partum. Un autre mécanisme peut être responsable d'un diabète insipide gestationnel. Lors de la grossesse, la concentration plasmatique en vasopressinase d'origine placentaire augmente naturellement. La vasopressinase étant une aminopeptidase qui lyse l'ADH, la sécrétion d'ADH en regard croît également afin de maintenir une homéostasie. Cependant, chez les patientes présentant un diabète insipide central ou néphrogénique infraclinique pré-existant, cette homéostasie peut être rompue et le diabète insipide peut être exacerbé. Lors de la grossesse, la vasopressinase peut augmenter de manière pathologique par l'intermédiaire de deux mécanismes, le premier étant une synthèse excessive rencontrée lors d'une grossesse multiple. Le deuxième mécanisme étant une diminution de la dégradation de la vasopressinase par le foie, cette situation pouvant être rencontrée dans un contexte de syndrome d'hémolyse, de cytolysse hépatique et thrombopénie (HELLP syndrome) ou de stéatose hépatique aiguë gravidique (8).

4. Diabète insipide adipsique

Dans les cas de diabète insipide adipsique, l'absence de sensation de soif malgré la polyurie, liée à une dégradation conjointe des osmorécepteurs de l'hypothalamus et des neurones vasopressinergiques, conduit également à une hypernatrémie et une déshydratation globale pouvant être létales. Une centaine de cas seulement ont été décrits dans le monde ces quarante dernières années. Alshoomi et coll. ont publié le cas clinique d'un enfant de 2 ans atteint d'un gliome diffus de bas grade touchant l'hypothalamus et les voies optiques chez qui une craniectomie et une neurochirurgie ont été pratiquées afin de réduire la tumeur. Il a ensuite présenté une polyurie ainsi qu'une hypernatrémie avec un pic d'osmolalité plasmatique à 355 mOsmol/kg sans jamais ressentir une sensation de soif. Il a été traité par desmopressine par voie sublinguale et par soluté de réhydratation (9).

Une neurochirurgie visant à traiter un anévrisme de l'artère communicante antérieure peut aussi entraîner un diabète insipide adipsique. En effet, cela peut engendrer une hypoperfusion de l'hypothalamus, entraînant ainsi une diminution de la synthèse de l'ADH. L'hypoperfusion de l'hypothalamus peut également compromettre la fonction des osmorécepteurs et la régulation de la sensation de soif (10).

5. Traitement

Le traitement du diabète insipide central qui résulte d'un déficit quantitatif en ADH consiste en un traitement hormonal substitutif par l'administration de desmopressine qui est un analogue synthétique de l'ADH activant spécifiquement les récepteurs V2. En comparaison de l'ADH, la desmopressine est dépourvue du groupement amine associé à la cystéine ce qui lui confère une demi-vie de 6 à 8 heures, celle de l'ADH étant de 25 minutes. De plus, la L-arginine est remplacée par la D-arginine ce qui permet à la desmopressine de n'avoir aucun effet vasopresseur. Elle s'administre par voie orale, par voie nasale ou par voie parentérale. Chez les patients atteints d'un diabète insipide central partiel, une seule prise quotidienne avant le coucher suffit, ceci permet d'éviter les nycturies et les réveils nocturnes. Toutefois, chez ceux atteints d'un diabète insipide complet, le nombre de prises doit être augmenté à deux ou trois fois par jour (3). Les effets indésirables sont peu nombreux, le plus redouté étant l'hyponatrémie favorisée par la prise d'alcool ou une hydratation importante. Ainsi chez les sujets avec diabète insipide central traités par desmopressine, l'incidence d'une hyponatrémie modérée (131-134 mmol/L) est de 27% et celle d'une hyponatrémie sévère (< 130 mmol/L) est de 15%. L'hyponatrémie est à surveiller car elle peut conduire à un oedème cérébral lorsqu'elle survient brutalement (11). La figure 1 présente la structure peptidique de la desmopressine.

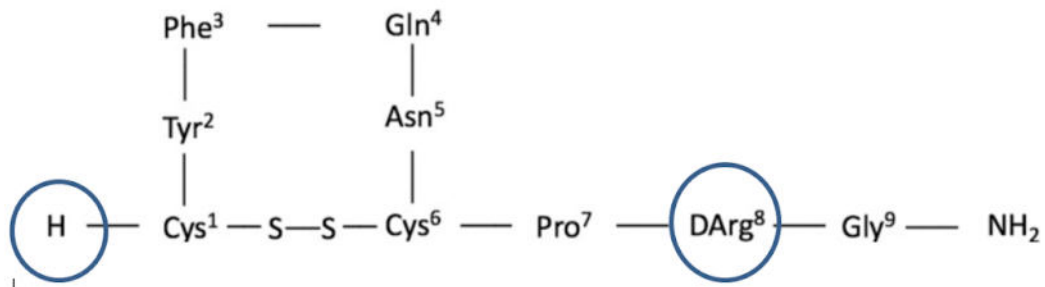


Figure 1 : Structure peptidique de la desmopressine, les différences structurales avec l'ADH sont entourées (3)

La desmopressine n'étant pas efficace pour le traitement du diabète insipide néphrogénique, la prise en charge de ce dernier est essentiellement axée sur un régime diététique adapté. En l'occurrence un régime hyposodé doit être conduit afin de limiter l'augmentation de la natrémie et un apport en eau doit être suffisant pour compenser les pertes. Chez les patients traités par lithium, une lithiémie maintenue à 0,8 mEq/L permet de limiter la polyurie. Un traitement par amiloride

inhibe le canal épithélial à sodium (ENaC), ainsi le lithium pénètre moins dans les cellules, ce qui permet aux AQP2 d'être exprimées. L'hydrochlorothiazide a montré une efficacité dans le traitement du diabète insipide néphrogénique puisqu'en inhibant le co-transporteur Sodium-Chlore (NCC), il diminue la réabsorption du sodium par le tubule distal. Suite à l'hyponatrémie, la volémie plasmatique diminue et le système rénine-angiotensine-aldostérone s'active, induisant une réabsorption de sodium et d'eau par le tubule proximale ce qui diminue la diurèse (12).

B) Présentation clinique et complications du diabète insipide

1. Syndrome polyuro-polydipsique

Le syndrome polyuro-polydipsique est caractérisé chez l'adulte par une polyurie (50 mL/kg/24h) et une polydipsie au moins égale à 3 litres d'eau par jour (13). Chez les nouveau-nés, les cliniciens évoquent la polyurie à partir de 150 mL/kg/24h, alors que chez les enfants de moins de 2 ans, la polyurie correspond à une diurèse supérieure à 100 mL/kg/24h (14).

La polydipsie primaire doit être différenciée d'un diabète insipide. Elle est définie par un syndrome polyuro-polydipsique avec une sécrétion normale d'ADH ainsi qu'une activité antidiurétique rénale fonctionnelle. Il s'agit d'une prise excessive et pathologique de boissons entraînant une diminution physiologique de l'ADH. C'est un trouble retrouvé dans un contexte de pathologies psychiatriques et qui peut concerner les patients avec un trouble neurodéveloppemental (autisme, retard mental), ceux avec des troubles psychotiques (schizophrénie, trouble bipolaire) et chez les patients souffrant d'une polydipsie psychogène (dépression, anxiété, trouble obsessionnel compulsif, anorexie mentale). L'incidence chez les sujets schizophrènes est estimée entre 11% et 20% et chez 3% à 6% d'entre eux, ce trouble peut conduire à une hyponatrémie symptomatique (natrémie < 125 mmol/L) voire à une intoxication à l'eau (natrémie < 120 mmol/L). Il existe deux mécanismes physiopathologiques qui expliquent ce trouble chez les patients schizophrènes. Tout d'abord, les osmorécepteurs situés au niveau des organum circumventriculaires et qui régulent la sensation de soif et la sécrétion d'ADH en fonction de l'osmolalité plasmatique, ont un seuil d'activation qui est diminué. Par ailleurs, le volume de l'hippocampe antérieur est diminué, or il s'agit d'un organe qui inhibe le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus et la sécrétion d'ADH (15).

2. Hypernatrémie

L'hypernatrémie est caractérisée par une natrémie supérieure à 145 mmol/L. Elle entraîne une hyperosmolalité plasmatique supérieure à 300 mOsmol/kg et induit un mouvement d'eau du secteur intracellulaire vers le secteur extracellulaire provoquant ainsi une déshydratation intracellulaire. Cette déshydratation entraîne un certain nombre de signes cliniques. Chez l'enfant l'hypernatrémie se manifeste par des symptômes neurologiques tels que l'insomnie ou la léthargie voire un coma dans les cas les plus graves. D'autres signes cliniques peuvent être constatés comme une hyperpnée ou une myasthénie. Chez les adultes, l'hypernatrémie se caractérise essentiellement par une myasthénie, une soif intense et des troubles neurologiques (confusion, coma. La gravité des symptômes apparaît généralement à partir d'une natrémie supérieure à 160 mmol/L (16).

L'hypernatrémie peut trouver son origine dans une perte d'eau nette ou un déficit d'apport hydrique par hypodipsie. Les pertes d'eau peuvent se faire par voies cutanée (brûlures, sueurs profuses), gastro-intestinale (diarrhées, vomissement), respiratoire (hyperventilation, polypnée). Dans ce cas, la réponse rénale normale est la concentration des urines (rapport osmolalité urinaire / osmolalité plasmatique supérieur à 1). Une perte d'origine rénale peut aussi en être la cause. Il peut s'agir, comme cela a été évoqué, d'un diabète insipide, caractérisé par une polyurie hypotonique (rapport osmolalité urinaire / osmolalité plasmatique inférieur à 1); le diabète insipide pouvant être d'origine centrale ou néphrogénique. Mais il peut également s'agir d'un contexte de polyurie osmotique (osmolalité urinaire supérieure à 300 mOsmol/kg), rencontré lors d'un diabète sucré lorsque la glycémie devient supérieure à 10 mmol/L ou lors d'une intoxication au mannitol ou à l'urée. Enfin, une diurèse massive après désobstruction rénale ou après administration de diurétiques de l'anse peuvent aussi déclencher une perte d'eau d'origine rénale (16).

L'hypernatrémie peut également être induite par un apport massif en sodium. Il existe dans ce cas plusieurs étiologies; il peut s'agir d'une cause iatrogène par apport d'un soluté hypertonique de chlorure de sodium ou de bicarbonate de sodium, d'une nutrition entérale hypertonique voire d'une dialyse hypertonique. Un syndrome de Cushing ou un hyperaldostéronisme primaire peuvent aussi provoquer une hypernatrémie en induisant une rétention hydrosodée par effet minéralocorticoïde (17). Les causes possibles d'une hypernatrémie sont décrites dans le tableau 3.

Perte en eau	<ul style="list-style-type: none"> • Hypodipsie • Pertes cutanées (brûlure, transpiration) • Pertes respiratoires (polypnée) • Pertes digestives (vomissements, diarrhées) • Diabète insipide • Polyurie osmotique (glucose, urée, mannitol) • Diurétiques • Désobstruction rénale • Fièvre
Trouble endocrinien (rétention hydrosodée par effet minéralocorticoïde)	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome de Cushing • Hyperaldostéronisme primaire
Apport de sodium	<ul style="list-style-type: none"> • Perfusion (bicarbonate de sodium, chlorure de sodium) • Dialyse hypertonique • Nutrition entérale hypertonique

Tableau 3 : Etiologies d'une hypernatrémie (16,17)

Le traitement d'une hypernatrémie dépend de la vitesse d'installation de celle-ci. Le risque de corriger trop rapidement une hypernatrémie aiguë est la démyélinisation osmotique conduisant à une encéphalopathie (dysarthrie, dysphagie, tétraparésie). La correction trop rapide d'une hypernatrémie chronique est caractérisée par un risque de développer un oedème cérébral. Une hypernatrémie qui s'est installée en quelques heures doit être traitée par une perfusion de glucose à 5% associée à une hémodialyse. Une hypernatrémie apparue depuis 24 heures à 48 heures doit être corrigée à la vitesse de 2 mmol/L/heure. Enfin, une hypernatrémie installée depuis plus de 48 heures doit être corrigée à la vitesse de 0,3 mmol/L/heure chez l'enfant et de 0,5 mmol/L/heure chez l'adulte (soit 10 mmol/jour) (18).

C) Hormone antidiurétique

1. Structure

Le gène AVP situé sur le bras court du chromosome 20 (20p13) code pour la pré-provasopressine qui elle-même est lysée en plusieurs hormones parmi lesquelles l'ADH, la copeptine et la neurophysine II. Ces hormones sont donc sécrétées simultanément et de manière stoechiométrique en réponse à une hyperosmolalité, une hypovolémie ou une diminution de la pression artérielle (19). La figure 2 représente le gène AVP et le clivage de la prépro-vasopressine.

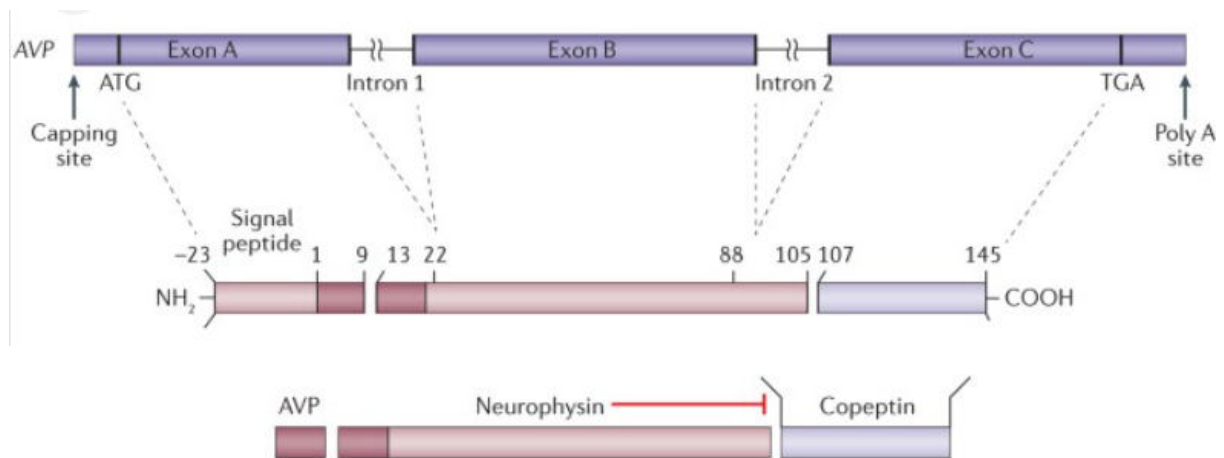


Figure 2 : Représentation schématique du gène AVP, de la prépro-vasopressine et de son clivage (19)

L'ADH est une hormone constituée d'une séquence cyclique de 6 acides aminés reliée par un pont disulfure et d'une chaîne latérale de 3 acides aminés (19). La figure 3 présente la structure peptidique de l'ADH.

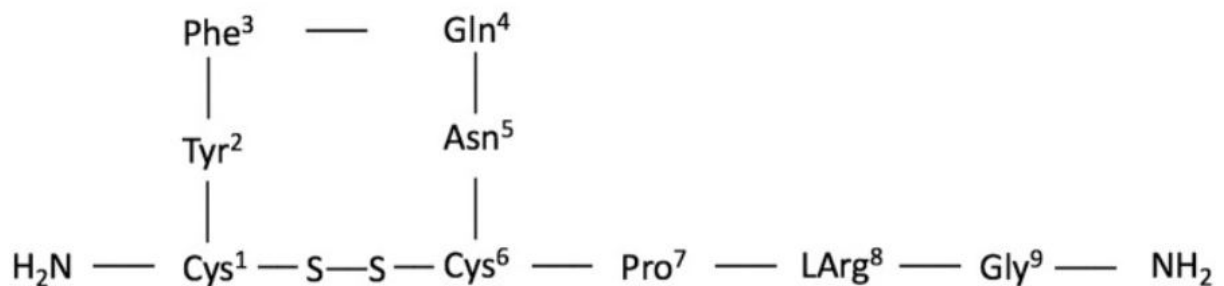


Figure 3 : Structure peptidique de l'ADH (3)

2. Synthèse et libération

Il existe deux voies de synthèse de l'ADH. L'ADH est produite par les neurones des noyaux paraventriculaires et supraoptiques de l'hypothalamus et elle est ensuite transportée et stockée au niveau des axones de la post-hypophyse. Elle est aussi synthétisée par les neurones parvocellulaires de l'hypothalamus, puis transportée et stockée au niveau des capillaires du système porte de l'antéhypophyse. Une fois dans la circulation plasmatique sa demi-vie est courte (25 minutes) car elle est rapidement dégradée par les vasopressinases hépatiques et rénales voire placentaires chez la

femme enceinte (19). La figure 4 représente schématiquement l'hypothalamus, l'antéhypophyse et la post-hypophyse ainsi que la synthèse, le transport et le stockage de l'ADH.

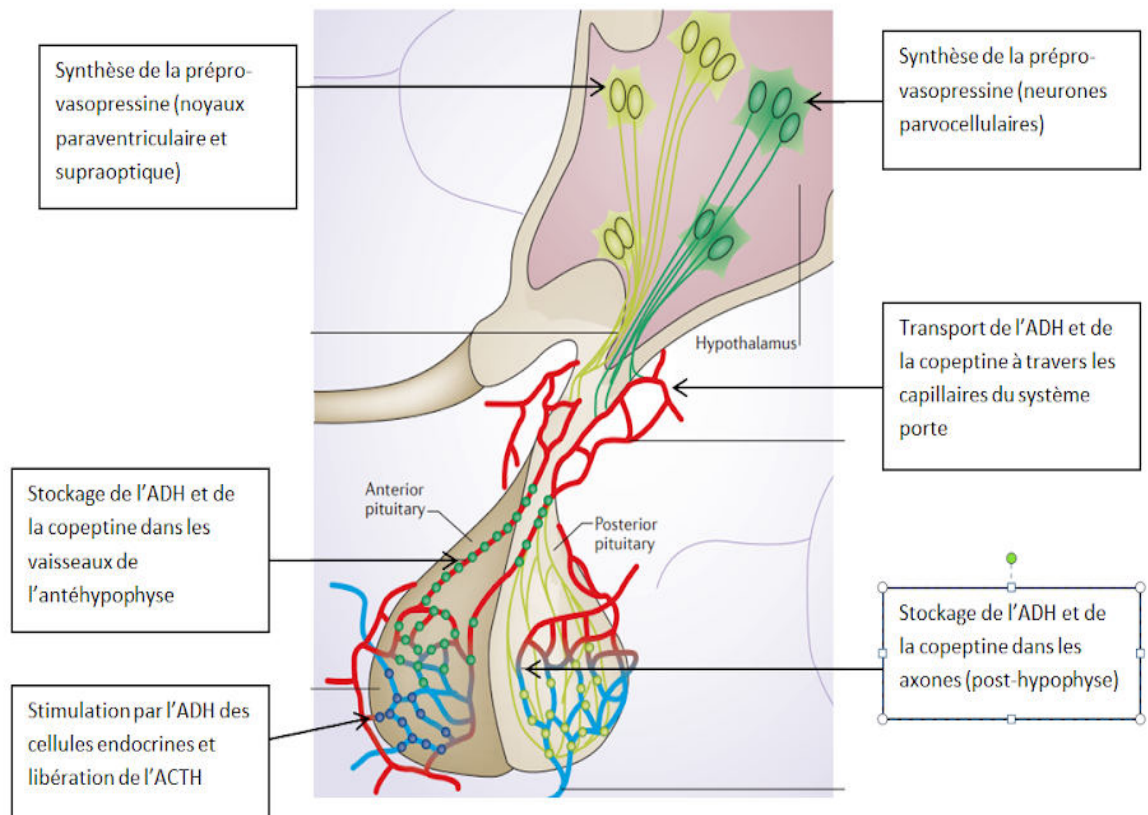


Figure 4 : Représentation schématique de la synthèse, du transport et du stockage de l'ADH (19)

La sécrétion d'ADH est majoritairement régulée par les variations de l'osmolalité plasmatique, en l'occurrence elle augmente en cas d'hyperosmolalité (20). La relation entre l'ADH et l'osmolalité plasmatique est linéaire et la sécrétion d'ADH est stimulée dès lors que l'osmolalité plasmatique atteint un seuil de 285 mOsmol/kg, comme cela est montré dans la figure 5 (21).

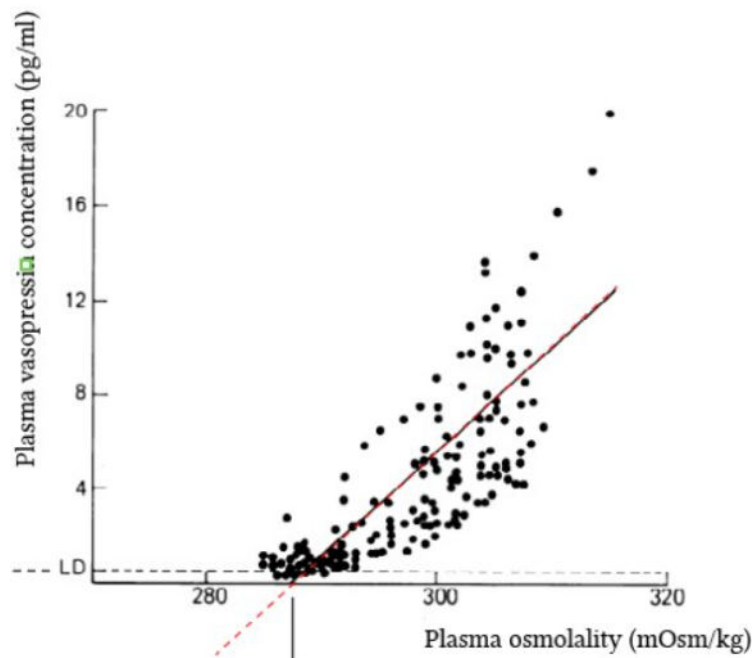


Figure 5 : Variation de la concentration plasmatique en ADH en fonction de l'osmolalité plasmatique (21)

Les neurones de l'organum vasculare de la lame terminale, un des organum circumventriculaires, situé au niveau du troisième ventricule, sont équipés d'osmorécepteurs. Ils sont sensibles à l'osmolalité plasmatique ainsi qu'à l'osmolalité du liquide cébrospinal (LCS) et sont intégrés à la barrière hémato-encéphalique. Ces osmorécepteurs sont munis de canaux ioniques au sodium, Transient Receptor Potential Vanilloid channel 1 (TRPV1), qui se dépolarisent lorsque la concentration intracellulaire en sodium augmente. Dès lors que l'osmolalité plasmatique atteint un seuil de 285 mOsmol/kg, les neurones se dépolarisent et ceci a pour effet de libérer l'ADH de la post-hypophyse. La sécrétion d'ADH étant corrélée positivement avec l'osmolalité plasmatique, plus l'osmolalité plasmatique augmente et plus la sécrétion d'ADH est importante (20). Par ailleurs, une osmolalité plasmatique au-delà du seuil de 285 mOsmol/kg induit également l'activation de l'organum subfornical, l'un des organum circumventriculaires, situé lui aussi au niveau du troisième ventricule. Il est pourvu d'osmorécepteurs qui, une fois activés, déclenchent la sensation de soif (22).

Bien que l'osmorégulation soit le principal facteur de régulation de la sécrétion d'ADH, d'autres moyens de régulation non osmotiques existent aussi. La volémie plasmatique et la pression artérielle exercent un rôle puisque une hypovolémie et une diminution de la pression artérielle entraînent une sécrétion d'ADH. Les neurones de l'organum vasculare de la lame terminale et ceux de l'organum subfornical étant sensibles aux signaux des barorécepteurs des artères périphériques

(23). Les catécholamines en activant les récepteurs adrénergiques centraux permettent également de libérer l'ADH (20).

3. Effets biologiques

L'ADH active 3 récepteurs : V1a, V1b (ou V3) et V2, dont la localisation et les effets sont résumés dans le tableau 4.

Type de récepteur (localisation)	Effets
<ul style="list-style-type: none"> • V1a (cellules musculaires lisses, corticosurrénale) 	<ul style="list-style-type: none"> • Vasoconstriction • Libération d'aldostérone • Libération de cortisol
<ul style="list-style-type: none"> • V2 (canal collecteur du néphron, branche ascendante de Henlé) 	<ul style="list-style-type: none"> • Exocytose des AQP2 (réabsorption d'eau) • Activation des transporteurs : UT A1 et UT A3, ENaC, NKCC2 (réabsorption de sodium et d'urée)
<ul style="list-style-type: none"> • V1b (ou V3) (hypothalamus, antéhypophyse) 	<ul style="list-style-type: none"> • Libération de la CRH • Libération de l'ACTH

Tableau 4 : Effets biologiques de l'ADH selon le type de récepteur et la localisation (20, 24, 25, 26, 27, 28)

L'ADH régule la sécrétion du cortisol de trois manières. Tout d'abord en activant les récepteurs V1b hypothalamiques, elle induit la sécrétion de la Corticotropin Releasing Hormone (CRH). L'ADH contenue dans les capillaires du système porte de l'antéhypophyse permet la libération de l'adrénocorticotrophine (ACTH) via l'activation des récepteurs V1b de l'antéhypophyse (20, 24). Enfin, elle stimule directement la sécrétion de cortisol via l'activation du récepteur V1a situé au niveau de la corticosurrénale (25).

L'étude d'Aoyagi et coll. indique que l'ADH contribue à la régulation de la pression artérielle et au maintien de l'hémodynamique. En effet, en activant les récepteurs V1a situés au niveau des cellules musculaires lisses, elle induit une vasoconstriction et augmente la sensibilité du baroréflexe artériel. De plus, par l'activation de ces mêmes récepteurs, elle stimule la libération directe d'aldostérone contenu dans la glande corticosurrénale et stimule le système-rénine-angiotensine-aldostérone. Les effets minéralocorticoïdes de l'aldostérone conjugués

aux effets antidiurétiques et vasoconstricteurs de l'ADH entraînent de fait une augmentation de la pression artérielle (26).

En activant le récepteur V2, récepteur couplé à une protéine G situé sur les cellules principales du canal collecteur au niveau du néphron, l'ADH active une adénylyl-cyclase qui produit de l'Adénosine Monophosphate cyclique (AMPc) à partir de l'Adénosine Triphosphate (ATP). L'AMPc active à son tour une Protéine Kinase A (PKA) qui phosphoryle les vésicules intracellulaires contenant les AQP2. Cette phosphorylation des vésicules aboutit à l'exocytose des AQP2 qui migrent au niveau de la membrane luminale des cellules principales du canal collecteur. Les AQP2 permettent une réabsorption d'eau au sein du cytoplasme des cellules principales et les AQP3 et AQP4 situées au niveau de la membrane basolatérale permettent de diriger ce flux d'eau vers le compartiment sanguin, cela induit une concentration de l'urine primaire (27). Ce mécanisme est décrit dans la figure 6.

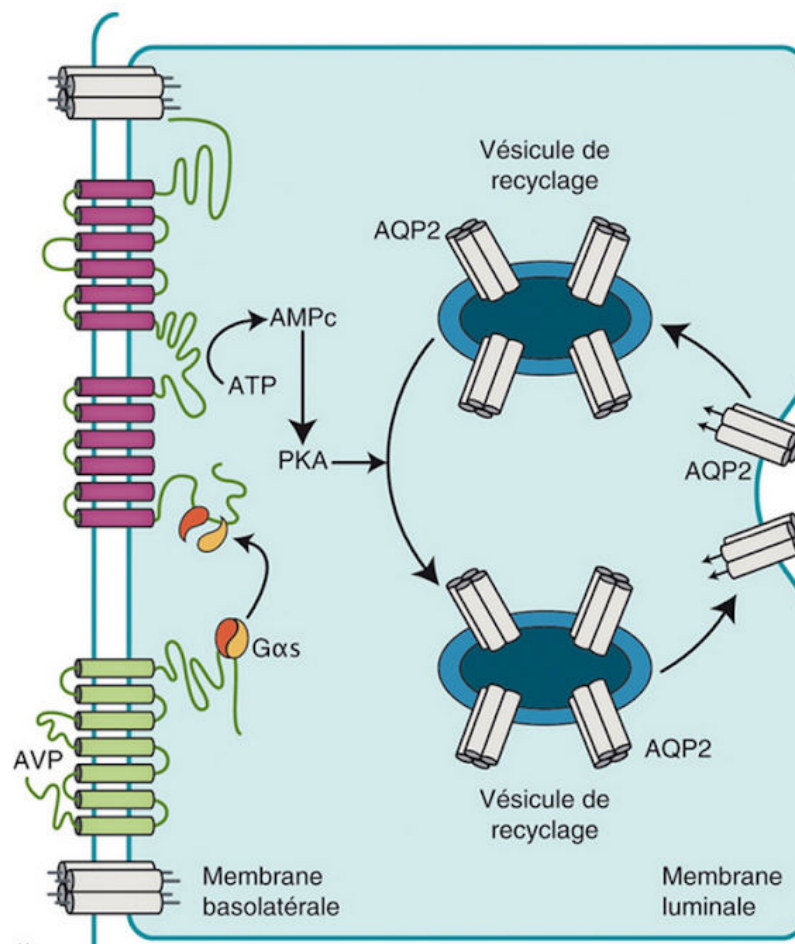


Figure 6 : Schéma de l'activation par l'ADH des récepteurs V2 des cellules du canal collecteur rénal (27)

Par ailleurs, l'ADH exerce d'autres rôles au niveau rénal. En activant les récepteurs V2, elle permet la réabsorption de l'urée du canal collecteur vers l'interstitium médullaire en augmentant la perméabilité des Urea Transporter (UT) A1 et A3 (24, 28). En activant les récepteurs V2, elle permet l'activation du canal ENaC et la réabsorption du sodium du canal collecteur vers l'interstitium médullaire. En outre, en activant les récepteurs V2 de la branche ascendante de Henlé, l'ADH permet d'activer les Cotransporteurs Sodium-Potassium-Chlore 2 (NKCC2) et permet ainsi la réabsorption du sodium vers l'interstitium médullaire. Ces mécanismes permettent de créer un gradient osmotique entre le néphron et l'interstitium médullaire et de concentrer l'urine (24). Les effets biologiques de l'ADH au niveau du néphron sont représentés dans la figure 7.

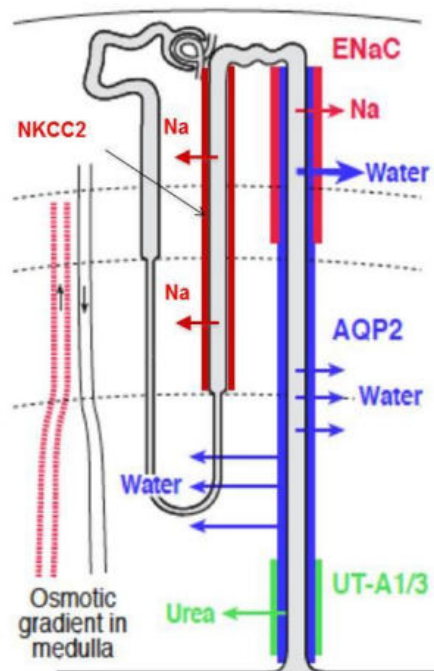


Figure 7 : Schéma des effets biologiques de l'ADH au niveau du néphron (24)

4. Apport insuffisant de l'ADH dans le diagnostic du diabète insipide

L'ADH est dosée par une technique de radioimmunoanalyse (RIA) compétitive. Cette technique repose sur l'utilisation d'anticorps dirigés contre l'ADH et d'ADH radiomarquée à l'iode 125. L'ADH radiomarquée est en compétition avec l'ADH plasmatique que l'on cherche à doser et le signal

radioactif est inversement proportionnel à la concentration en ADH plasmatique. Cette technique est chronophage puisqu'elle nécessite une étape préalable de purification par une méthode chromatographique puis une incubation du milieu réactionnel pendant 24 heures. De plus, l'ADH doit être acheminée rapidement au laboratoire une fois prélevée car, dans le sang total, elle reste stable moins de 2 heures à température ambiante et moins de 6 heures si elle est conservée à +4°C (29).

Fenske et coll. ont déterminé les concentrations plasmatiques d'ADH chez 91 volontaires sains dont la natrémie et l'osmolalité plasmatique étaient normales, à l'aide d'une technique RIA développée par l'équipe de Robertson et coll. dont les performances sont décrites dans le tableau 5 (30). Cette étude a permis de montrer qu'en situation normale, les valeurs d'ADH se situent entre 0,5 pg/mL et 6,1 pg/mL (tableau 6) (31). Bien qu'en théorie l'ADH puisse représenter un marqueur biologique intéressant pour explorer un diabète insipide, les nombreuses contraintes techniques liées à son dosage et sa fragilité sont dissuasives pour son utilisation en routine.

Limite de détection	0,5 pg/mL
Coefficient de variation (répétabilité)	7% (ADH > 5 pg/mL) 13% (ADH [1-5] pg/mL)
Coefficient de variation (reproductibilité)	17,5% (ADH = 2,5 pg/mL)

Tableau 5 : Performances diagnostiques de la technique de dosage d'ADH par RIA
(30)

ADH (pg/mL)	1,4 (0,5-6,1)
Natrémie (mmol/L)	140 (135-147)
Osmolalité plasmatique (mOsmol/kg)	288 (270-306)

Tableau 6 : Concentrations en ADH, natrémie et osmolalité plasmatique chez les sujets sains, valeurs données en moyenne (étendue) (31)

D) Copeptine

1. Structure

La copeptine (figure 8) est un peptide constitué de 39 acides aminés constituant la partie C-terminale de la prépro-vasopressine. Elle est donc de ce fait libérée en quantité stoechiométrique à l'ADH (32). La copeptine reste stable pendant 24 heures à température ambiante sur sang total, ce qui permet de s'affranchir des contraintes pré-analytiques rencontrées avec l'ADH (29).



Figure 8 : Séquence peptidique de la copeptine (32)

2. Techniques de dosage de la copeptine

Il existe trois techniques de dosage différentes pour la copeptine dont les valeurs de performances analytiques sont présentées dans le tableau 7. La technique Luminescent Immunoassay (LIA) BRAHMS CT-proAVP LIA (Thermo Scientific, Hennigsdorf, Allemagne) est une technique sandwich utilisant deux anticorps se liant à la copeptine dont l'un d'entre eux est couplé à un luminophore. Le signal lumineux émis est proportionnel à la concentration en copeptine et celui-ci est mesuré par un luminomètre (Berthold Technologies, Vilvoorde, Belgique) (33).

La technique d'immunofluorescence BRAHMS Copeptin proAVP KRYPTOR (Thermo Scientific, Hennigsdorf, Allemagne) repose sur la technologie Time Resolved Amplification Cryptate Emission (TRACE) (33). L'automate KRYPTOR Compact PLUS est celui utilisé au laboratoire d'hormonologie du CHU de Nantes.

Enfin il existe une technique immunoenzymatique sandwich dite technique Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) qui utilise deux anticorps se liant à la copeptine, dont l'un d'entre eux est couplé à une enzyme. Le changement de couleur du milieu réactionnel en lien avec la réaction

enzymatique est mesuré par un spectrophotomètre. Cependant, cette technique ELISA n'est utilisée que dans le domaine de la recherche. Il existe plusieurs kits fournis par des laboratoires différents, avec une variabilité dans les valeurs de performances analytiques. Le kit Human Copeptin ELISA (Thermo Scientific, Hennigsdorf, Allemagne), utilisé dans la plupart des études, présente des performances analytiques inadaptées à la pratique clinique (33).

	LIA	TRACE	ELISA
LOD (pmol/L)	0,4	0,7	4,7
LOQ (pmol/L)	2,3	2,7	7,8
CV répétabilité	5% (copeptinémie = 2 pmol/L)	10,7% (copeptinémie = 2,7 pmol/L) 5% (copeptinémie = 4,6 pmol/L) 1,4% (copeptinémie = 21,6 pmol/L)	< 10%
CV reproductibilité	10% (copeptinémie = 2,5 pmol/L)	17,5% (copeptinémie = 2,1 pmol/L) 9,8% (copeptinémie = 4,6 pmol/L) 4,7% (copeptinémie = 45,9 pmol/L)	< 10%
Domaine de mesure (pmol/L)	0,4 - 1200	0,7 - 500	7,8 - 497,5

Tableau 7 : Valeurs des paramètres analytiques pour chaque technique (LOD : limite de détection, LOQ : limite de quantification, CV : coefficient de variation) (33)

Sailer et coll. ont comparé les résultats obtenus avec les 3 techniques. Ils ont montré que les concentrations de copeptine n'étaient pas comparables entre elles, comme le montre la figure 9. Les valeurs normales et les seuils établis avec la technique BRAHMS CT-proAVP LIA ne peuvent pas être utilisés avec la technique BRAHMS Copeptin proAVP KRYPTOR (33).

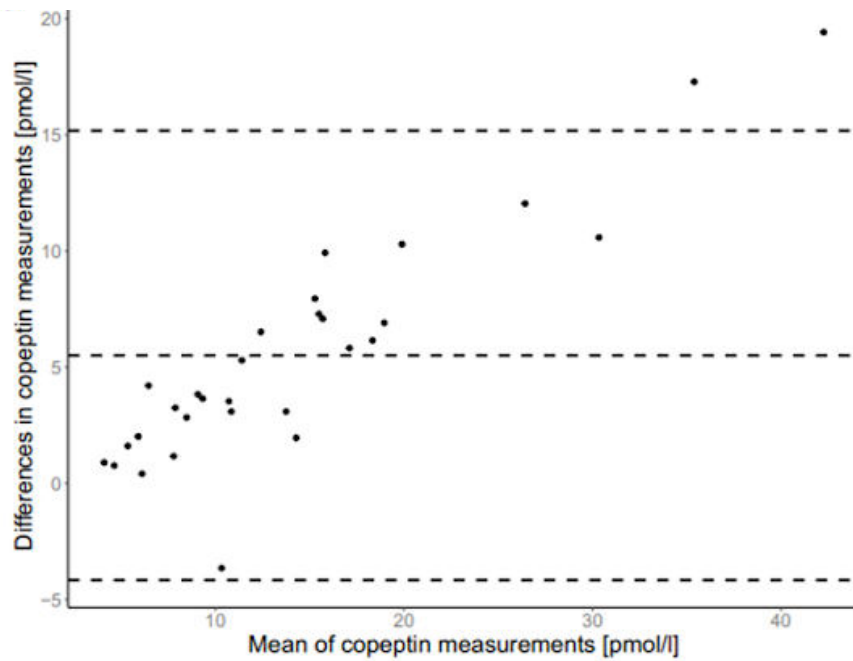


Figure 9 : Discordances entre les techniques TRACE et LIA; axe des abscisses = copeptinémie avec technique TRACE, axe des ordonnées = différences de copeptinémie entre LIA et TRACE (33)

3. Valeurs normales

L'équipe de Morgenthaler a mesuré la copeptine plasmatique chez 359 adultes sains en utilisant la technique BRAHMS CT-proAVP LIA et établi des valeurs normales entre 1,0 pmol/L et 13,8 pmol/L (34). Une autre étude ayant constitué une cohorte de 40 enfants sains (moyenne d'âge = 9,9 ans) a déterminé des valeurs comprises entre 2,4 pmol/L et 8,6 pmol/L en utilisant la même technique (35).

Il existe peu d'études ayant utilisé la technique BRAHMS Copeptin proAVP KRYPTOR pour déterminer les valeurs normales de copeptine. Une étude ayant utilisé cette technique a montré une valeur de copeptine médiane à 5,2 pmol/L (écart interquartile : [3,3-10,9] pmol/L) chez 50 adultes sains en situation d'hydratation normale (tableau 8) (36). En population pédiatrique, l'équipe de Winzeler a déterminé une valeur de copeptine médiane à 4,3 pmol/L (écart interquartile : [3,2-6,0] pmol/L) chez 42 enfants sains (moyenne d'âge = 8,5 ans), sans publier les valeurs obtenues pour l'ionogramme plasmatique (36).

Copeptinémie (pmol/L)	5,2 [3,3-10,9]
Natrémie (mmol/L)	141 [139-141]
Osmolalité plasmatique (mOsmol/kg)	291 [287-294]

Tableau 8 : Copeptinémie, natrémie et osmolalité plasmatique chez les adultes sains, valeurs données en médiane (écart interquartile) (36)

Morgenthaler et coll. ont étudié la corrélation entre la concentration plasmatique en copeptine et celle en ADH et montré une bonne corrélation entre les deux paramètres (coefficient de corrélation de Spearman = 0.78), comme cela est montré dans la figure 10 (34).

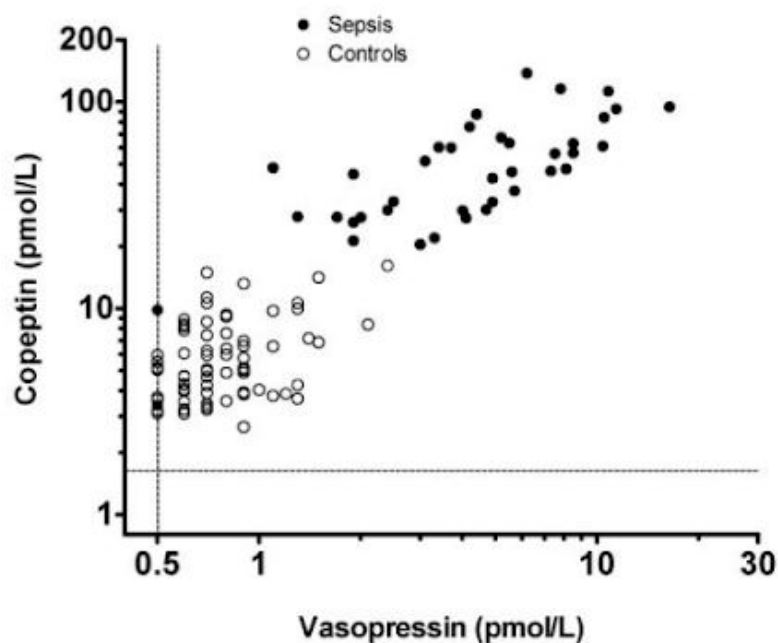


Figure 10 : Evolution de l'ADH en fonction de la copeptinémie (34)

4. Diagnostic différentiel entre diabète insipide central et diabète insipide néphrogénique

Une étude regroupant 55 patients âgés de plus de 18 ans (27 diabète insipide central, 18 polydipsie primaire, 10 diabète insipide néphrogénique) a déterminé la valeur de copeptinémie basale avec la technique BRAHMS CT-proAVP LIA. Ils ont également déterminé la natrémie et l'osmolalité plasmatique, comme indiqué dans le tableau 9 (37).

	DIC complet (n = 11)	DIC partiel (n = 16)	PP (n = 18)	DIN partiel (n = 4)	DIN complet (n = 6)
Copeptinémie (pmol/L)	0,7 - 3,4	0,9 - 5,1	0,9 - 13,5	21,4 - 26,6	38,7 - 117,0
Natrémie (mmol/L)	142,0 (141,5 - 146,0)	140,5 (138,0 - 143,0)	139,5 (138,5 - 141,0)	141 (140,0 - 141,5)	147,5 (145,0 - 149,5)
osmolalité plasmatique (mOsmol/kg)	298,0 (291 - 303,5)	288,5 (281,0 - 292,5)	289,5 (286,0 - 299,0)	300,0 (298,5 - 301,0)	331,5 (316,0 - 342,0)

Tableau 9 : Valeurs de copeptine, de natrémie et d'osmolalité plasmatique en situation basale selon la pathologie, valeurs données avec la médiane (écart interquartile) sauf la copeptinémie (étendue) (DIC = Diabète insipide central, PP = Polydipsie primaire, DIN = Diabète insipide néphrogénique) (37)

Ainsi cette étude propose un seuil de copeptinémie basale égale à 21,4 pmol/L pour différencier le diabète insipide néphrogénique des autres étiologies (spécificité et sensibilité = 100%), comme cela est représenté dans la figure 11 (37).

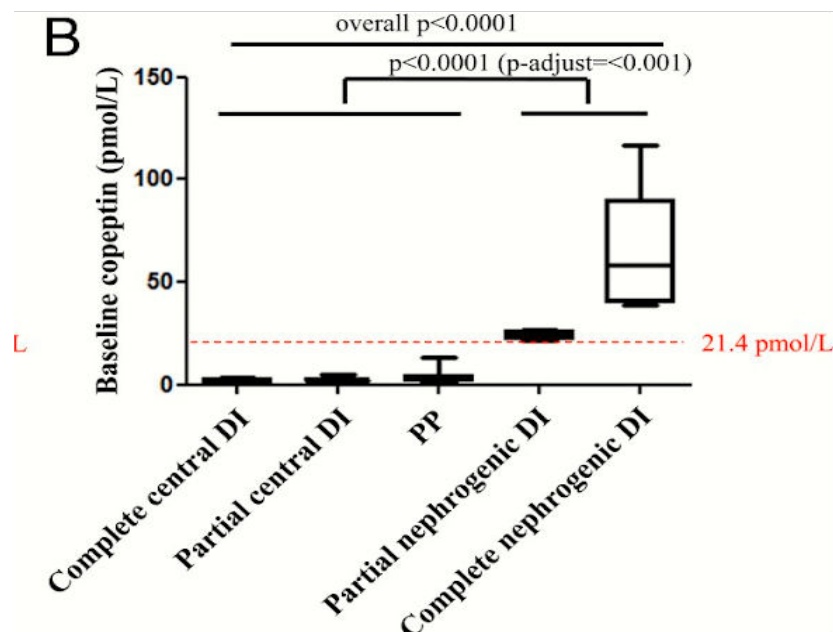


Figure 11 : Seuil de copeptinémie basale permettant de différencier un diabète insipide néphrogénique d'un diabète insipide central et d'une polydipsie primaire (37)

Les données concernant la population pédiatrique sont plus erratiques. Une étude marseillaise menée à l'hôpital de la Timone (étude non publiée et transmise par l'auteur) propose deux seuils de copeptinémie basale discriminant les différents types de diabète insipide. Elle regroupe 40 jeunes patients atteints d'un syndrome polyuro-polydipsique. D'après cette étude, un seuil de copeptinémie basale à 1,1 pmol/L chez un enfant présentant un syndrome polyuro-polydipsique permet d'orienter vers un diabète insipide central (sensibilité = 28,6% et spécificité = 100%) tandis qu'un seuil à 3,5 pmol/L permet d'exclure un diabète insipide central (sensibilité = 100% et spécificité = 87,4%).

5. Evaluation de la copeptinémie après une chirurgie hypophysaire

Une étude prospective multicentrique incluant 205 patients ayant bénéficié d'une chirurgie hypophysaire s'est intéressée à l'intérêt de la copeptine pour prédire un diabète insipide central post-chirurgical. La copeptine était dosée la veille de l'opération et dans les 24 heures suivant celle-ci, avec la technique BRAHMS CT-proAVP LIA. Le diabète insipide était diagnostiqué selon ces critères : syndrome polyuro-polydipsique (seul critère obligatoire) plus ou moins associé à : natrémie > 145 mmol/L, osmolalité plasmatique > 295 mOsmol/kg, osmolalité urinaire < 200 mOsmol/kg. Le diabète insipide apparaissait entre 1 et 4 jours après le temps opératoire, 6,8 % des patients avaient développé un diabète insipide central permanent et 13,4% des patients n'avaient développé qu'une forme transitoire. Le diabète insipide transitoire s'exprimant cliniquement dès le premier jour suivant l'opération et, au plus tard, jusqu'au neuvième jour après l'opération. Les valeurs de natrémie et d'osmolalité plasmatique n'ont pas été communiquées. En situation pré-chirurgicale, chez l'ensemble des patients, la copeptinémie moyenne était égale à 3,6 pmol/L (étendue : 2,4 pmol/L à 5,7 pmol/L). Les copeptinémies pré-opératoire et post-opératoire sont décrites dans le tableau 10 (38).

	DI	Non DI
Copeptinémie (pmol/L)	2,9 [1,9 - 7,9]	10,8 [5,2 - 30,4]

Tableau 10 : Copeptinémie post-chirurgicale selon le groupe de patients, valeurs données en médiane (écart interquartile) (38)

A la lumière de ces résultats, une copeptinémie inférieure à 2,5 pmol/L permettrait de prédire le risque de développer un diabète insipide central après une chirurgie hypophysaire avec une valeur prédictive positive (VPP) de 81%. Une copeptinémie supérieure à 30 pmol/L permettrait

d'exclure ce risque avec une valeur prédictive négative (VPN) de 95%. Les performances diagnostiques de ces seuils sont indiquées dans le tableau 11 (38).

	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
2,5 pmol/L	44%	97%	81%	84%
30 pmol/L	94%	35%	32%	95%

Tableau 11 : Performances diagnostiques des seuils à 2,5 pmol/L et 30 pmol/L (38)

Par ailleurs, cette étude démontre que les performances diagnostiques de ce seuil de copeptinémie à 2,5 pmol/L ne variaient pas entre les prélèvements effectués dans les 24 heures après la chirurgie par rapport à ceux effectués dans les 12 heures après la chirurgie (38). La figure 12 illustre l'étendue des valeurs de copeptinémie post-chirurgicale entre les groupes de patients.

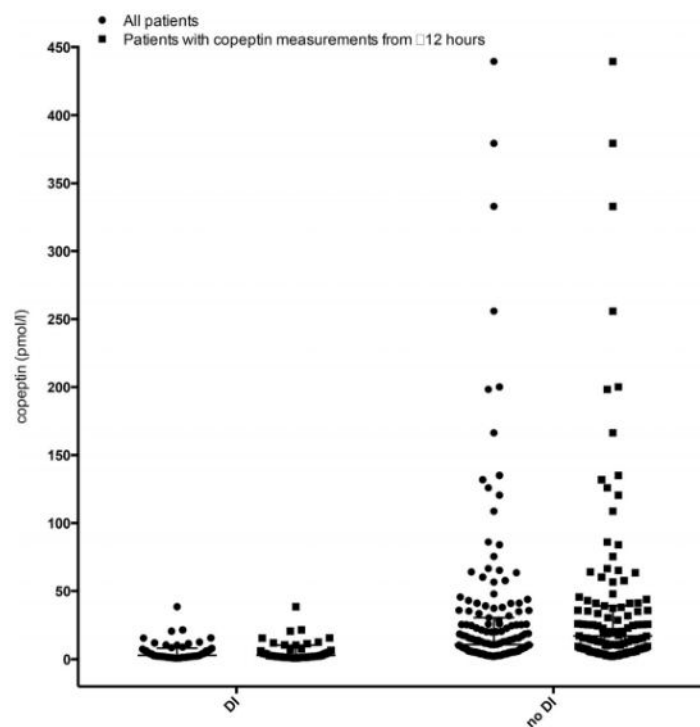


Figure 12 : Copeptinémie post-chirurgicale selon le groupe de patients (DI et non DI) et selon le temps attendu pour effectuer le prélèvement (moins de 12 heures et moins de 24 heures)) (38)

Une étude similaire menée chez 82 patients et utilisant la même technique de dosage confirme ces données et a permis de montrer qu'une valeur de copeptinémie inférieure à 2,5 pmol/L après une chirurgie dans la région en regard de la selle turcique est associée à un fort risque de développer un diabète insipide central. La différence étant que cette étude considère qu'une valeur de copeptinémie supérieure à 20 pmol/L après la chirurgie permet d'exclure le risque de développer un diabète insipide central acquis avec une VPN à 100% (39).

Rostom et coll. ont inclus 78 patients atteints d'une lésion hypophysaire et opérés par voie transsphénoïdale. Leur équipe a dosé la copeptine pré opératoire et dans les 24 heures après la chirurgie en utilisant la technique BRAHMS Copeptin proAVP KRYPTOR (tableau 12). Le diagnostic de diabète insipide reposait sur la présence d'un syndrome polyuro-polydipsique (supérieur à 3L par jour) associé à des arguments biologiques : hypernatrémie (> 145 mmol/L), hyperosmolalité plasmatique (> 295 mOsmol/kg) et osmolalité urinaire inadaptée (rapport osmolalité urinaire / osmolalité plasmatique inférieur à 1). L'incidence du diabète insipide post-chirurgical était égale à 14,1%. Il était permanent chez 9% des patients (plus de 3 mois) et était transitoire chez 5,1% d'entre eux (moins de 7 jours). Les valeurs de natrémie et d'osmolalité plasmatique n'ont pas été communiquées (40).

	DI	Sans DI
Copeptine pré-chirurgicale (pmol/L)	2,8 [2,3-4,4]	3,2 [2,6-5,5]
Copeptine post-chirurgicale (pmol/L)	2,3 [1,9-2,8]	3,6 [2,5-6,2]

Tableau 12 : Copeptinémie avant et après chirurgie hypophysaire (DI et non DI), valeurs données avec la médiane (écart interquartile) (40)

Leur équipe a proposé un seuil de copeptinémie post-chirurgicale à 3,4 pmol/L permettant d'exclure le risque de développer un diabète insipide acquis avec une VPN de 97,4% (sensibilité = 91%, spécificité = 55,2%), si le prélèvement est effectué dans les 24 heures après le temps opératoire (figure 13) (40).

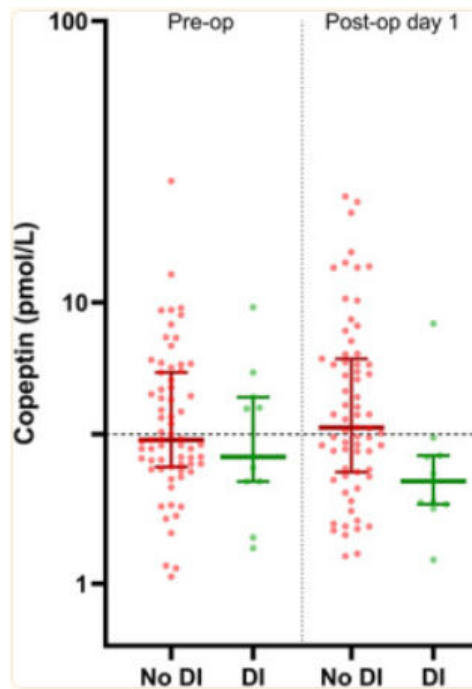


Figure 13 : Seuil de copeptinémie post-chirurgicale à 3,4 pmol/L permettant d'exclure le risque de développer un diabète insipide (VPN = 97,4%) (40)

E) Tests dynamiques

1. Test de restriction hydrique

a. Test de restriction hydrique standard

A l'heure actuelle le diagnostic du diabète insipide repose en première intention sur les signes cliniques et les troubles hydro-électrolytiques. Le test de confirmation est le test de restriction hydrique basé sur une étude de Miller et coll datant de 1970 et incluant 36 patients (41).

Le patient est en restriction hydrique pendant 16 heures, l'osmolalité urinaire, l'osmolalité plasmatique et la natrémie sont surveillées régulièrement. La réponse physiologique étant la concentration des urines, si l'osmolalité urinaire dépasse 800 mOsmol/kg alors le diagnostic est une polydipsie primaire. Si les urines restent diluées malgré l'arrêt des apports hydriques et que l'osmolalité urinaire demeure inférieure à 300 mOsmol/kg, alors un diabète insipide est diagnostiqué (central ou néphrogénique). Toutefois, le test de restriction hydrique a une faible performance diagnostique pour établir le diagnostic différentiel entre le diabète insipide central partiel et la polydipsie primaire, lorsque l'osmolalité urinaire se situe entre 300 mOsmol/kg et 800 mOsmol/kg (sensibilité = 54%, spécificité = 88%).

Si l'osmolalité urinaire est inférieure à 800 mOsmol/kg alors une injection de desmopressine est réalisée afin de mesurer la variation de l'osmolalité urinaire. Les paramètres de surveillance sont les suivants : poids, pression artérielle, natrémie, osmolalités plasmatique et urinaire. L'épreuve est interrompue lorsque la natrémie devient supérieure à 145 mmol/L, en cas d'hypotension artérielle (diminution de la pression artérielle moyenne de plus de 15%) ou si la perte de poids est supérieure à 3% du poids total. Toutefois, ces critères peuvent varier selon les centres. Le tableau 13 présente la manière d'interpréter le test de restriction hydrique.

Avant injection de desmopressine	Interprétation
Osmolalité urinaire (mOsmol/kg)	
< 300	Diabète insipide complet (central ou néphrogénique)
300-800	Diabète insipide partiel (central ou néphrogénique) ou polydipsie primaire
> 800	Polydipsie primaire
Après injection de desmopressine	
Osmolalité urinaire < 300 mOsmol/kg	
Augmentation > 50%	Diabète insipide central complet
Augmentation < 50%	Diabète insipide néphrogénique complet
Osmolalité urinaire [300-800] mOsmol/kg	
Augmentation > 9%	Diabète insipide central partiel
Augmentation < 9%	Polydipsie primaire

Tableau 13 : Interprétation d'un test de restriction hydrique (41)

b. Test de restriction hydrique avec intégration du dosage de copeptine

Une étude regroupant 70 patients adultes (20 contrôles, 22 polydipsie primaire, 17 diabète insipide central partiel, 9 diabète insipide central complet, 2 diabète insipide néphrogénique) a déterminé la copeptinémie au début et à la fin d'un test de restriction hydrique avec la technique BRAHMS CT-proAVP LIA, ainsi que l'osmolalité urinaire (tableau 14) (42).

	PP	DIC-Complet	DIC-Partiel	DIN	Contrôles
Copeptine début (pmol/L)	1,7 [0,9-3,3]	1,2 [1,0-1,3]	1,8 [1,2-3,1]	32,9 [25,2-40,4]	4,2 [2,3-7,5]
Copeptine fin (pmol/L)	6,5 [5,7-10,2]	1,5 [1,2-2,3]	3,8 [3,6-5,6]	50,5 [42,1-58,2]	10,5 [6,8-13,6]
Osmolalité urinaire fin (mOsmol/kg)	683 (106)	224 (85)	503 (117)	181 (42)	1015 (246)

Tableau 14 : Valeurs de copeptine et d'osmolalité urinaire lors d'un test de restriction hydrique, valeurs données avec la médiane (écart interquartile) (début = 00h00, fin = 16h00) sauf l'osmolalité urinaire (moyenne (écart-type)) (42)

Un seuil de copeptinémie à 5 pmol/L à la fin de l'épreuve, sans injection de desmopressine, permettrait de différencier le diabète insipide central de la polydipsie primaire (sensibilité = 81%, spécificité = 96%) (42).

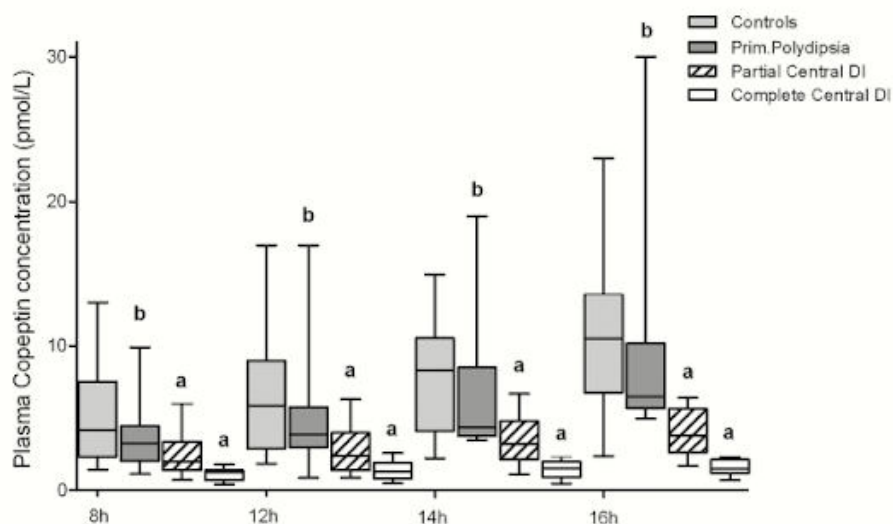


Figure 14 : Evolution de la copeptinémie lors d'une restriction hydrique (42)

Une étude a regroupé 13 patients de pédiatrie (moyenne d'âge = 6,6 ans, écart-type = 4,3) (6 polydipsie primaire, 2 diabète insipide central partiel, 4 diabète insipide central complet, 1 diabète insipide néphrogénique). Le dosage de copeptine a été effectué par technique BRAHMS CT-proAVP LIA et l'équipe a également réalisé les dosages de natrémie et d'osmolalité urinaire au début et à la fin du test (tableau 15) (35).

	PP	DIC-Complet	DIC-Partiel	DIN
Début du test				
Natrémie (mmol/L)	138,5 (1,5)	146 (2)	137,5 (7,8)	142
Osmolalité urinaire (mOsmol/kg)	294 (3,6)	252 (74,5)	294 (5,7)	297
Fin du test				
Natrémie (mmol/L)	139 (0,9)	146 (1)	145 (4,2)	149
Osmolalité urinaire (mOsmol/kg)	782 (39)	219 (39)	521 (15,6)	70
Copeptine (pmol/L)	6,7 (1,7)	2,4 (0,4)	4,6 (0,3)	106,9

Tableau 15 : Valeurs de natrémie, d'osmolalité urinaire et de copeptine au début et à la fin d'un test de restriction hydrique, valeurs données avec la moyenne (écart-type) (35)

Une valeur de copeptinémie inférieure à 3,5 pmol/L à la fin du test orienterait vers un diabète insipide central (sensibilité = 75%, spécificité = 83.3%) alors qu'une valeur supérieure à ce seuil permettrait d'évoquer une polydipsie primaire, comme cela est montré dans la figure 15 (35).

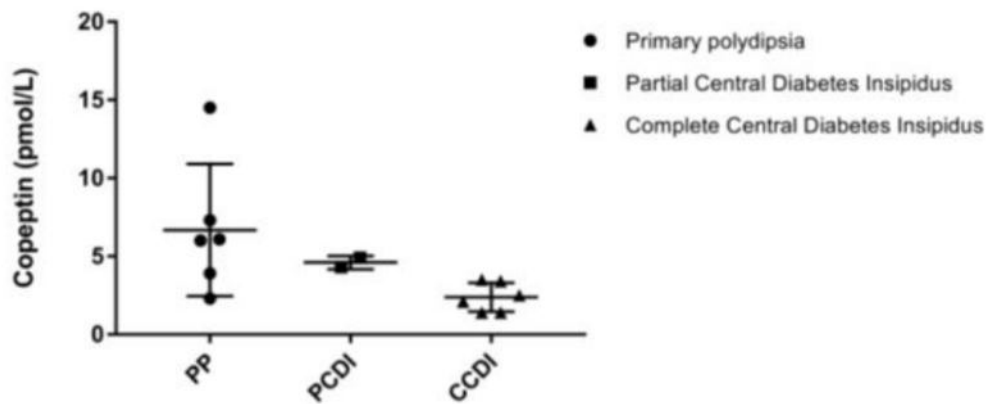


Figure 15 : Copeptinémie à la fin d'un test de restriction hydrique en population pédiatrique (35)

2. Test à l'arginine

L'arginine est connue pour stimuler l'antéhypophyse et la sécrétion des hormones de l'axe hypophysaire dont la Thyroid Stimulating Hormone (TSH), la prolactine et la Human Growth Hormone (HGH). L'équipe de Winzeler s'est intéressée au potentiel de stimulation de l'arginine vis-à-vis de la post-hypophyse et de la sécrétion de copeptine. Ils ont donc conçu un test dynamique consistant en une restriction hydrique 2 heures avant le début du test et un arrêt de la desmopressine 24 heures avant. Une injection sur 30 minutes d'arginine à la posologie de 0,5 g/kg est ensuite réalisée. La copeptine est dosée par la technique BRAHMS Copeptin proAVP KRYPTOR, en situation basale puis à 30, 45, 60, 90 et 120 minutes après l'administration d'arginine. Une cohorte de 96 patients adultes (38 diabète insipide central et 58 polydipsie primaire) a été constituée et les résultats de copeptinémie, de natrémie et d'osmolalité plasmatique (début et fin du test) sont présentés dans le tableau 16 (36).

	PP	DIC
Début du test (T0)		
Natrémie (mmol/L)	140 [139-142]	142 [140-144]
Osmolalité plasmatique (mOsmol/kg)	291 [287-293]	292 [289-296]
Copeptine (pmol/L)	3,6 [2,4-5,7]	2,1 [1,9-2,7]
Fin du test (T120)		
Natrémie (mmol/L)	140 [139-141]	143 [141-146]
Osmolalité plasmatique (mOsmol/kg)	291 [289-295]	297 [293-304]
Copeptine (pmol/L)	7,9 [5,1-11,8]	2,5 [1,9-3,1]

Tableau 16 : Résultats de natrémie, d'osmolalité plasmatique et de copeptine (au début et à la fin du test), valeurs données en médiane (écart interquartile) (36)

A la lumière de ces résultats, un seuil de copeptine à 3,8 pmol/L à 60 minutes a été défini pour différencier un diabète insipide central d'une polydipsie primaire (sensibilité = 93%, spécificité = 92%), comme le présente la figure 16 (36).

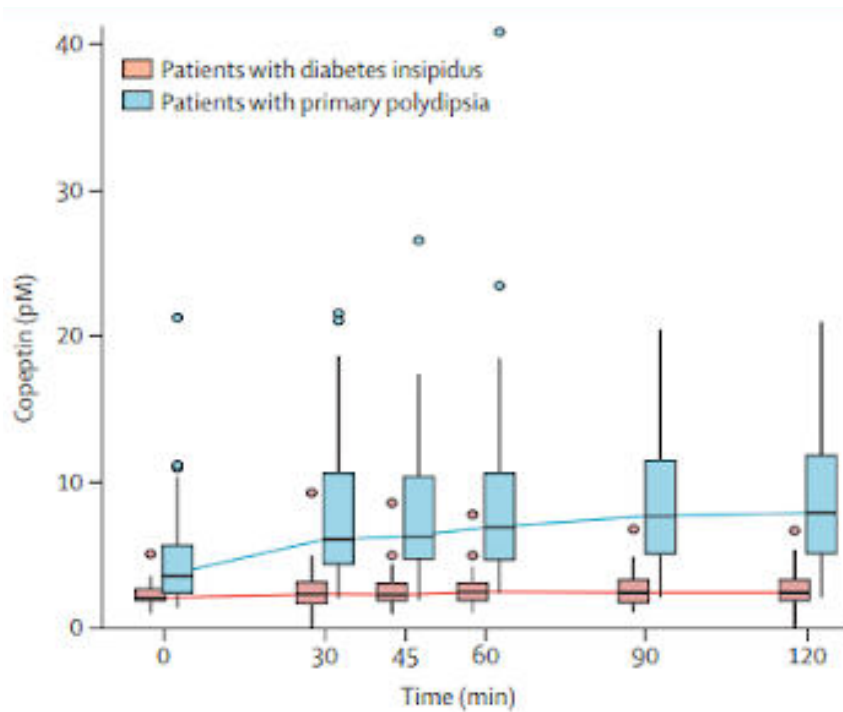


Figure 16 : Seuil de copeptine à 3,5 pmol/L à T60 permettant de différencier un diabète insipide central d'une polydipsie primaire (36)

3. Test de charge sodée

Fenske a utilisé le test de charge sodée pour établir le diagnostic différentiel entre la polydipsie primaire et le diabète insipide central. Le test de charge sodée mis en place consistait à administrer 250 mL de soluté hypertonique à 3% suivi d'une perfusion par voie intraveineuse lente (0,15 mL/kg/min) jusqu'à atteindre une natrémie à 150 mmol/L. Une cohorte de 141 patients adultes (36 diabète insipide central partiel, 23 diabète insipide central complet et 82 polydipsie primaire) a été constituée et les résultats de copeptinémie, de natrémie et d'osmolalité plasmatique (fin du test) sont présentés dans le tableau 17. La copeptine était dosée par la technique BRAHMS Copeptin proAVP KRYPTOR (43).

	DIC-Complet	DIC-Partiel	PP
Natrémie (mmol/L)	153 [150-155]	152 [150-155]	151 [149-152]
Osmolalité plasmatique (mOsmol/kg)	309 [302-316]	311 [303-318]	303 [300-309]
Copeptine (pmol/L)	2,0 [1,6-2,7]	3,7 [2,7-4,8]	20,9 [12,7-27,3]

Tableau 17 : Résultats de copeptinémie, de natrémie et d'osmolalité plasmatique après charge sodée, valeurs données en médiane (écart interquartile) (43)

Un seuil de copeptinémie à 4,9 pmol/L après charge sodée permettrait de différencier la polydipsie primaire du diabète insipide central (sensibilité = 93,2% et spécificité = 100%), comme le montre la figure 17 (43).

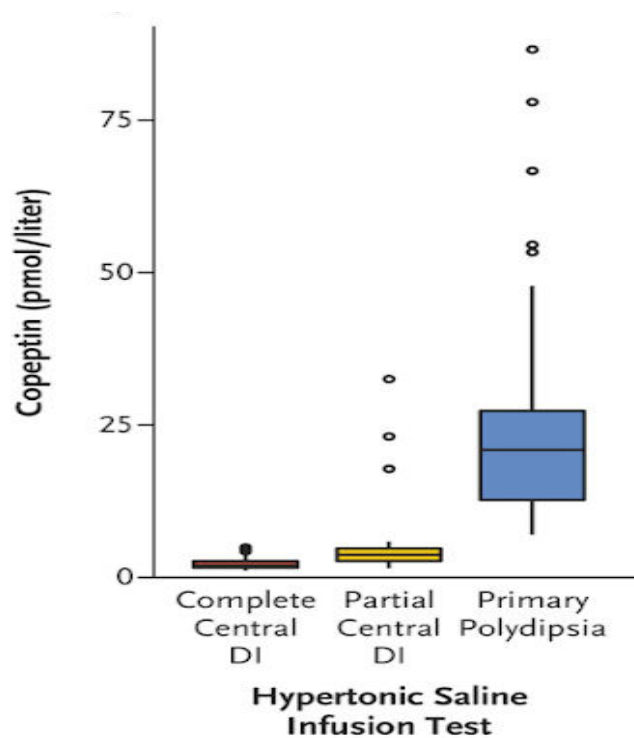


Figure 17 : Copeptinémie après charge sodée (43)

4. Test au glucagon

L'équipe de Atila et coll. a conçu un test dynamique par injection de glucagon afin de stimuler la sécrétion de coceptine. Une restriction hydrique commençait 2 heures avant le début du test et un arrêt de la desmopressine était programmé 24 heures avant. De l'ondansétron était donné 10 minutes avant le début du test. Une position semi-assise 30 minutes avant le début du test devait être respectée. La coceptine était dosée en situation basale puis à 30, 60, 90, 120, 150 et 180 minutes après l'injection d'1 mg de glucagon. L'étude a recruté 20 patients (10 diabète insipide central et 10 polydipsie primaire). Les résultats de coceptinémie (dosage par technique BRAHMS Copeptin proAVP KRYPTOR), de natrémie, d'osmolalité plasmatique et de glycémie (début du test et à T150) sont présentés dans le tableau 18 (44).

	PP	DIC
Début du test		
Natrémie (mmol/L)	141 [140-141]	143 [141-144]
Osmolalité plasmatique (mOsmol/kg)	285 [284-286]	293 [288-295]
Copeptine (pmol/L)	4,2 [2,8-4,9]	2,1 [1,8-2,3]
Glycémie (mmol/L)	4,6 [4,4-4,9]	4,8 [4,6-5,3]
T150		
Natrémie (mmol/L)	139 [138-142]	145 [143-144]
Osmolalité plasmatique (mOsmol/kg)	284 [280-287]	295 [292-301]
Copeptine (pmol/L)	20,1 [10,2-28,8]	3,0 [2,5-4,1]
Glycémie (mmol/L)	4,2 [4,1-4,6]	4,0 [3,7-4,3]

Tableau 18 : Résultats de coceptinémie, de natrémie, d'osmolalité plasmatique et de glycémie lors d'un test au glucagon, valeurs données en médiane (écart interquartile) (44)

Après injection de glucagon, la natrémie et l'osmolalité plasmatique ne variaient pas significativement entre le début et la fin du test. Le pic de concentration en coceptine était obtenu à T150, toutefois chez les sujets avec diabète insipide central aucun pic de coceptine n'était mis en évidence. La glycémie atteignait un pic à T30 pour revenir à un niveau normal à T120 (figure 18).

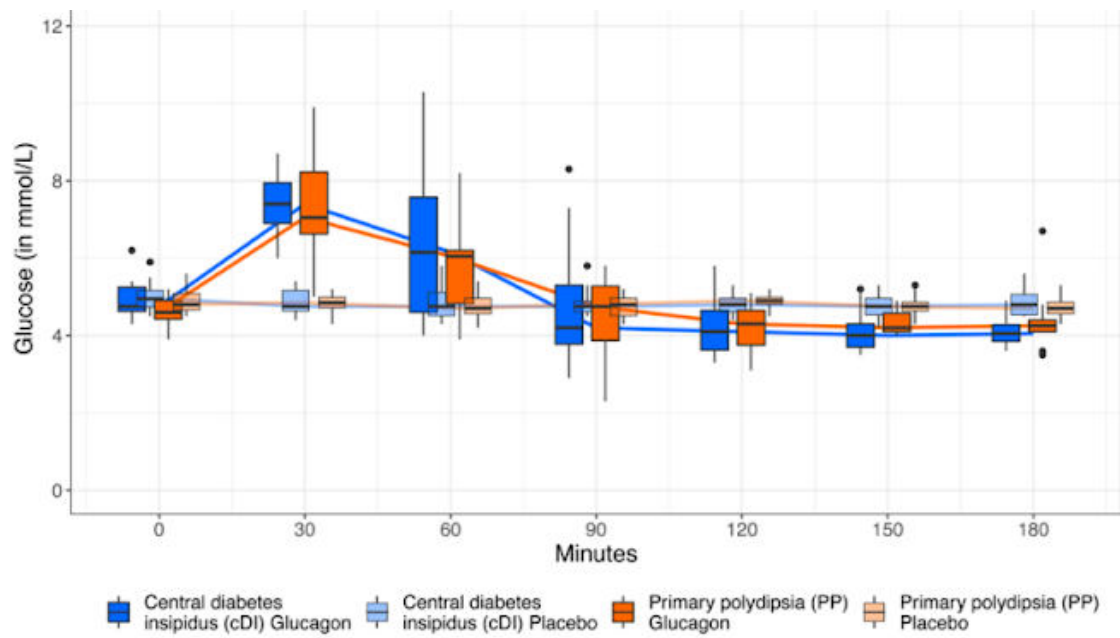


Figure 18 : Evolution de la glycémie au cours d'un test au glucagon (44)

Leur équipe a défini un seuil de copeptine à 4,6 pmol/L 150 minutes après l'administration de glucagon qui permettrait de différencier un diabète insipide central d'une polydipsie primaire (sensibilité = 100%, spécificité = 90%), comme cela est montré dans la figure 19 (44).

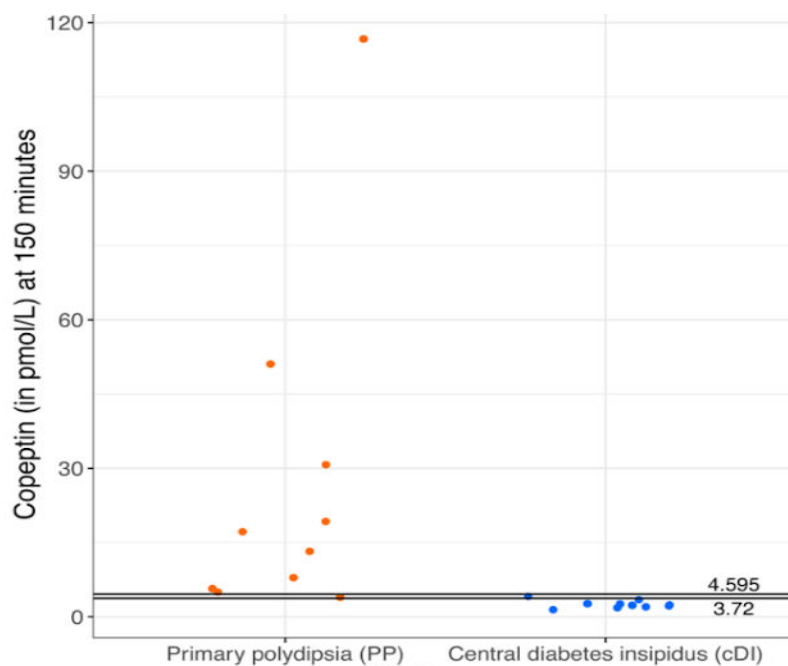


Figure 19 : Copeptinémie 150 minutes après l'injection de glucagon (44)

F) Copeptine : valeurs normales et seuils proposés dans la littérature

Concernant la copeptine, plusieurs études ont proposé des valeurs normales, des seuils décisionnels pour interpréter des tests dynamiques et des seuils permettant de prédire ou d'exclure un risque de développer un diabète insipide central après une chirurgie hypophysaire. Au vu des résultats de la littérature et de l'apport de la copeptine dans le diagnostic du diabète insipide, il semble approprié d'évaluer son utilisation en routine. Le tableau 19 résume ces données de la littérature.

	Seuil copeptine (pmol/L)	Sensibilité, spécificité	Interprétation	Technique de dosage	Référence
Après chirurgie hypophysaire	2,5	44%, 97%, VPP = 81%	si < 2,5 alors risque de DIC	LIA	38
	3,4	91%, 55% VPN = 97%	si > 3,4 alors pas de risque de DIC	TRACE	40
Test au glucagon	4,6 à T150	100%, 90%	si < 4,6 alors DIC	TRACE	44
Test à l'arginine	3,5 à T60	93%, 92%	si < 3,5 alors DIC	TRACE	36
Test de charge sodée	4,9 (natrémie à 150 mmol/L)	93%, 100%	si < 4,9 alors DIC	TRACE	43
Test de restriction hydrique	5,0 (adulte)	81%, 96%	si < 5,0 alors DIC	LIA	42
	3,5 (enfant)	75%, 83%	si < 3,5 alors DIC	LIA	35

Tableau 19 : Interprétation des seuils de copeptinémie pour les tests dynamiques et les dosages de copeptine basale ou après chirurgie hypophysaire et techniques de dosage utilisées

III. OBJECTIF DU TRAVAIL ET MATERIEL ET METHODE

A) Objectif du travail

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'intérêt du dosage de la copeptine comme marqueur diagnostique du diabète insipide central après chirurgie hypophysaire.

B) Patients

Nous avons inclus dans notre étude 30 patients du service de neurochirurgie du CHU de Nantes ayant bénéficié d'une chirurgie hypophysaire entre le 31/01/2023 et le 31/07/2023. Nous avons exclu 1 patiente qui présentait un craniopharyngiome compliqué d'un diabète insipide central. La copeptine a été dosée avant et après la chirurgie. La natrémie et l'osmolalité plasmatique ont été dosées après la chirurgie. Les données démographiques ont été recueillies (âge et sexe). Nous avons également recueilli les données cliniques suivantes : le type de lésion hypophysaire (adénome sécrétant ou non sécrétant, craniopharyngiome, kyste de Rathke, chordome), les signes cliniques (céphalées, troubles visuels, maladie de Cushing, acromégalie, insuffisance antéhypophysaire), l'apparition d'un diabète insipide en phase post-chirurgicale selon des critères cliniques (apparition d'un syndrome polyuro-polydipsique). Nous nous sommes aussi intéressés au type de chirurgie réalisée (voie transsphénoïdale ou voie ptériale).

Chez 3 patients de cette cohorte atteints d'un diabète insipide central post-chirurgical diagnostiqué sur des critères cliniques (apparition d'un syndrome polyuro-polydipsique), un test au glucagon a été réalisé au sein du service d'endocrinologie du CHU de Nantes. Après l'injection d'1 mg de glucagon, la copeptine a été dosée au début du test puis à 60, 120, 150 et 180 minutes. La natrémie et l'osmolalité plasmatique ont été dosées au début et à la fin du test.

C) Techniques de dosage

Les dosages de copeptine ont été effectués par une technique d'immunofluorescence sur l'automate BRAHMS Copeptin proAVP KRYPTOR (Thermo Scientific, Hennigsdorf, Allemagne) sur sérum et plasma hépariné. Cette technique de dosage est une technique d'immunoanalyse (technologie TRACE). Cette technologie repose sur la formation d'un complexe immunologique et d'un transfert d'énergie entre un donneur et un accepteur. L'excitation du donneur est permise grâce à un laser à azote de longueur d'onde 337 nm. Le complexe émet ensuite une émission de longueur d'onde 707 nm qui est détectée et qui constitue le signal d'immunofluorescence. Le réactif est

composé d'anticorps polyclonaux ovins conjugués au cryptate de terbium et d'anticorps polyclonaux murins conjugués avec le triéthylammonium.

Selon les données du fournisseur, il n'existe aucune interférence analytique significative. Toutefois, une thérapie par antagoniste du récepteur de l'ADH (tolvaptan) peut influencer le résultat d'analyse. La stabilité de l'échantillon sur sang total est annoncée à 24 heures à +4°C et cela correspond aux données de la littérature (29). La valeur de limite de quantification (LOQ) est annoncée à 2,7 pmol/L par le fournisseur, toutefois des valeurs de LOQ égales à 1,2 pmol/L voire 1,1 pmol/L sont proposées dans la littérature (45, 46, 47). Le tableau 20 présente les paramètres analytiques du Kryptor annoncés par Thermo Scientific.

Limite de quantification (LOQ)	2,7 pmol/L
Limite de détection (LOD)	0,7 pmol/L
Domaine de mesure	0,7 - 500 pmol/L
Coefficient de variation (CV) de la répétabilité	10,7% (copeptinémie = 2,7 pmol/L) 5% (copeptinémie = 4,6 pmol/L) 1,4% (copeptinémie = 21,6 pmol/L)
Coefficient de variation (CV) de la reproductibilité	17,5% (copeptinémie = 2,1 pmol/L) 9,8% (copeptinémie = 4,6 pmol/L) 4,7% (copeptinémie = 45,9 pmol/L)
Nature d'échantillon	sérum, plasma (héparine, EDTA)
Stabilité de l'échantillon	24 heures à +4°C (sang total)

Tableau 20 : Paramètres analytiques du Kryptor annoncés par le fournisseur

Les paramètres de biochimie générale (natrémie, kaliémie, osmolalité plasmatique et urinaire) ont été dosés avec la chaîne analytique COBAS PRO (Roche Diagnostics France, Meylan, France) sur les modules e801 et c503.

D) Validation de méthode

La validation de méthode vise à évaluer les performances analytiques d'une technique de dosage : répétabilité, reproductibilité, concordance, limites de quantification et de détection, selon les normes en vigueur établies par le Comité Français d'Accréditation (COFRAC) et en accord avec la norme ISO 15189. Notre méthode BRAHMS KRYPTOR Compact PLUS étant déjà reconnue et reposant sur des compétences techniques qu'elle a précédemment démontrées, nous avons effectué une validation de méthode de portée flexible standard.

L'essai de répétabilité est fondé sur l'analyse du même échantillon dans des conditions identiques afin de vérifier le bon fonctionnement du système analytique. La répétabilité a été effectuée sur des échantillons de contrôle ThermoFisher (lot 57178) avec $n = 20$.

L'essai de reproductibilité, ou fidélité intermédiaire, consiste à analyser le même échantillon dans des conditions différentes. La reproductibilité a été effectuée sur des échantillons de contrôles ThermoFisher (lot 57178) avec $n = 25$.

La comparaison de méthode permet de confronter une technique à valider avec une technique de référence en utilisant des échantillons de patients de manière à couvrir l'étendue du domaine physiopathologique. Les discordances, ou écarts entre les deux méthodes, doivent être comprises dans les limites de suivi définies à partir des écarts-types de la fidélité intermédiaire des méthodes à valider et de référence. Nous avons porté une attention toute particulière à la gamme de mesure située entre 1,1 pmol/L et 5 pmol/L puisqu'il s'agit d'une zone de mesure qui comprend la plupart des valeurs de seuils décisionnels proposés dans la littérature.

Nous avons comparé notre système analytique BRAHMS Kryptor avec celui du laboratoire de biochimie du CHU de Montpellier qui utilise également le BRAHMS Kryptor, pour les échantillons sur plasma hépariné. Les dosages au laboratoire d'hormonologie étant habituellement effectués sur tube sec, nous avons comparé les résultats entre le plasma hépariné et le sérum. Nous avons pour cela analysé 48 échantillons de patients (prélèvements effectués avant et après une chirurgie hypophysaire, prélèvements effectués chez des patients atteints d'un syndrome polyuro-polydipsique). L'étendue des concentrations se situait entre 1,1 pmol/L et 491,5 pmol/L. A l'issue, nous avons déterminé l'équation de la droite de régression, le diagramme des différences et les limites de suivi. Pour définir les limites de suivi, nous avons utilisé des écart-types de 0,2, 0,4 et 2 pour les valeurs respectives de 1 pmol/L, 5,2 pmol/L et 40 pmol/L.

E) Statistiques

Les moyennes, écart-types, CV, limites de suivi et équations de régression ont été calculés et modélisés grâce au logiciel Excel (Microsoft France, Issy-les-Moulineaux, France).

Les comparaisons de moyenne pour les variables quantitatives ont été faites à l'aide d'un test de Mann-Whitney grâce au logiciel XLstat (Addinsoft France, Paris, France) et les comparaisons de proportions pour les valeurs qualitatives ont été effectuées avec un test exact de Fisher via XLstat. Le coefficient de Spearman a été utilisé pour les tests de corrélation. En ce qui concerne la comparaison d'échantillons appariés, un test des rangs signés de Wilcoxon a été effectué.

IV. RÉSULTATS

A) Validation de méthode

1) Répétabilité

En l'absence de données disponibles de la part de l'European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) ou de la Société Française de Biologie Clinique (SFBC), nous avons retenu les CV annoncés par le fournisseur avec $CV \text{ répétabilité} = CV \text{ reproductibilité} * 0,75$. Les CV retrouvés sont compatibles avec ceux de la littérature : CV = 5,3% et 3% pour des concentrations respectives de 5,3 pmol/L et 99,0 pmol/L (45). Les performances mesurées sont conformes aux exigences choisies : la répétabilité est validée (tableau 21).

	CQI 1	CQI 2
Nombre	20	20
Moyenne (pmol/L)	5,4	102,8
Ecart-type	0,2	0,7
CV (%)	3,4	0,7
Étendue (min - max) (pmol/L)	5,1 - 5,8	101,6 - 104,0
CV fournisseur (%)	5	1,5
CV limite (%) (CV reproductibilité * 0,75)	7,4	3,5

Tableau 21 : Résultats de l'essai de répétabilité

2) Reproductibilité

En l'absence de données disponibles de la part de l'EFLM ou de la SFBC, nous avons retenu les CV annoncés par le fournisseur. Les CV retrouvés sont compatibles avec ceux de la littérature : CV = 7%, 4% pour des concentrations respectives de 5,3 pmol/L et 99,0 pmol/L (45). Les performances mesurées sont conformes aux exigences choisies : la reproductibilité est validée (tableau 22).

	CQI 1	CQI 2
Nombre	25	25
Moyenne (pmol/L)	5,2	100,3
Ecart-type	0,4	4,6
CV (%)	7,5	4,6
Étendue (min - max) (pmol/L)	4,6-5,8	90,0-108,8
CV fournisseur (%)	9,8	4,7
CV limite (%) (CV fournisseur)	9,8	4,7

Tableau 22 : Résultats de l'essai de reproductibilité

3) Comparaison de méthode

a. Comparaison des copeptinémies obtenues entre le CHU de Nantes et le CHU de Montpellier

En comparant nos valeurs avec celles de la technique de référence, nous pouvons constater que 4 des 7 valeurs comprises entre 1,2 pmol/L et 2,7 pmol/L ont une différence de plus de 20%. Dans cet intervalle de mesure, la différence peut représenter jusqu'à 1,3 pmol/L, soit 43%. Parmi les valeurs situées entre 2,8 pmol/L et 5,0 pmol/L, 3 des 16 valeurs ont une différence de plus de 20%. La différence peut représenter jusqu'à 0,9 pmol/L, soit 23%. Toutefois, aucune valeur de plus de 5,0 pmol/L ne diffère de plus de 20%. Les discordances entre les deux méthodes peuvent être expliquées par le fait que le laboratoire de Montpellier a fait le choix d'arrondir ses résultats à l'unité alors que notre laboratoire rend les résultats arrondis au dixième. Toutes nos valeurs sont comprises entre les limites de suivi, la comparaison de méthode est validée. Les figures 20a, 20b et 20c représentent respectivement la droite de régression, le diagramme des différences et les limites de suivi.

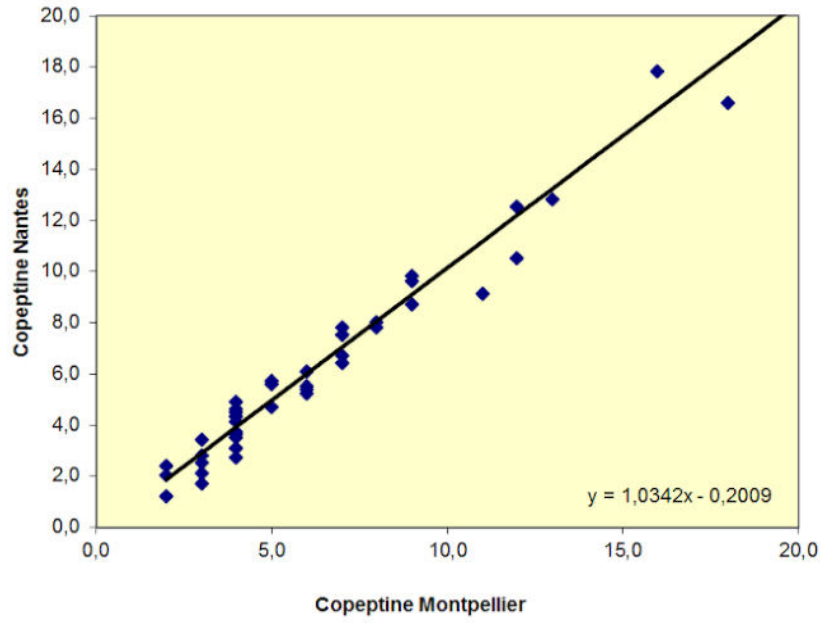


Figure 20a : Droite de régression

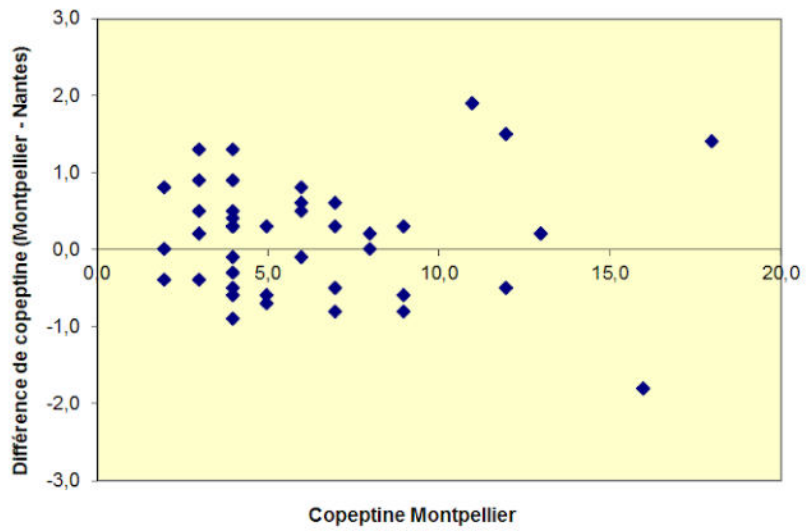


Figure 20b : Diagramme des différences

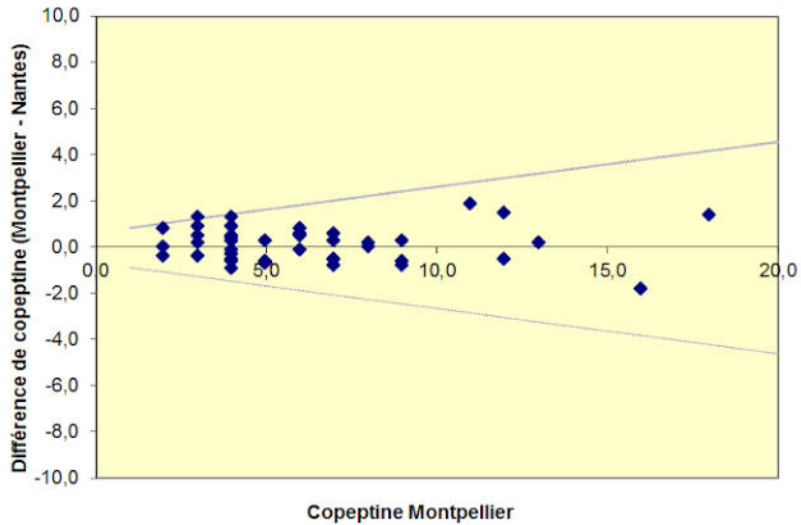


Figure 20c : Limites de suivi

b. Comparaison des copeptinémies obtenues entre les tubes secs et les tubes héparinés

En comparant nos valeurs entre les sérums et les plasmas héparinés, nous pouvons constater que 2 des 20 valeurs situées entre 2,8 pmol/L et 5,0 pmol/L ont une différence de plus de 20%. La différence peut représenter jusqu'à 1,1 pmol/L, soit 27%. Parmi les valeurs de plus de 5,0 pmol/L, 1 des 20 valeurs a une différence de 1,8 pmol/L, soit 25%. Toutes nos valeurs sont comprises entre les limites de suivi, la copeptine peut être dosée sur tube sec. Les figures 21a, 21b et 21c représentent respectivement la droite de régression, le diagramme des différences et les limites de suivi.

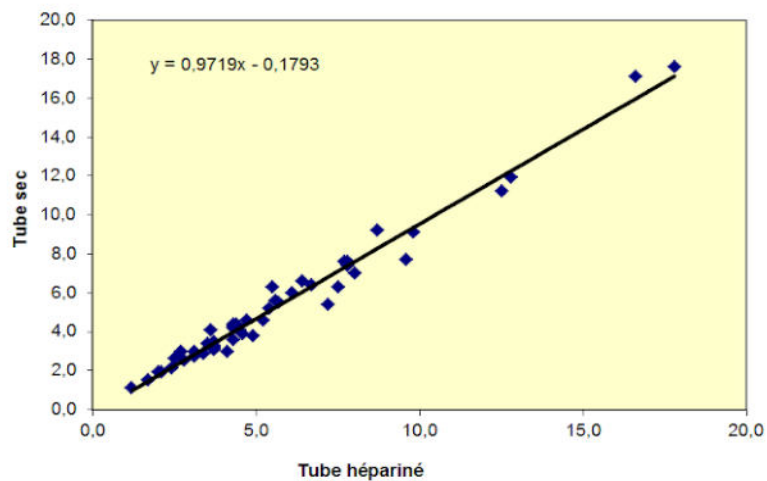


Figure 21a : Droite de régression

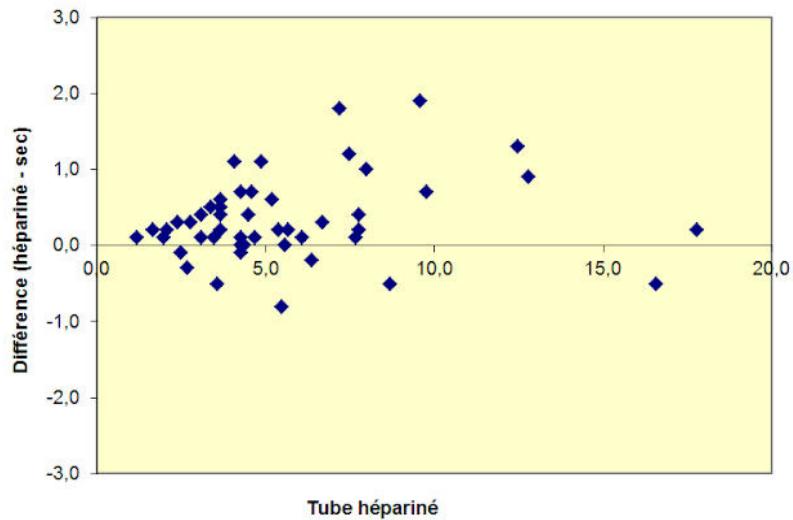


Figure 21b : Diagramme des différences

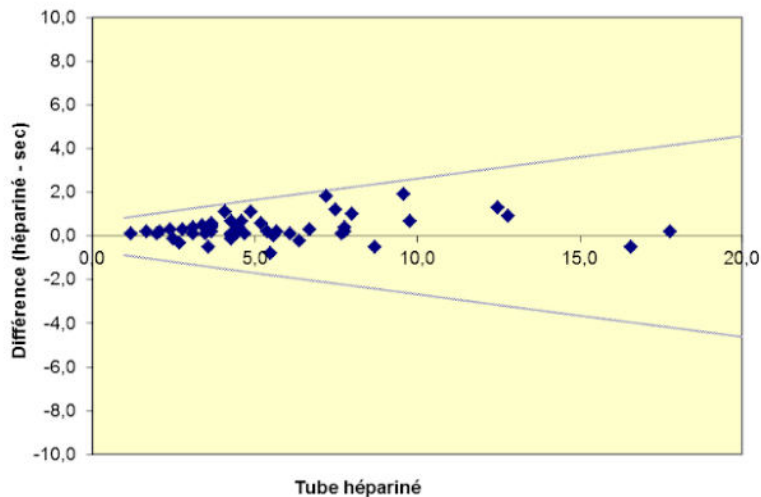


Figure 21c : Limites de suivi

B) Diagnostic prédictif du diabète insipide central après neurochirurgie

1) Population étudiée

Pendant la période étudiée, 29 patients ont bénéficié d'une chirurgie hypophysaire associée à un dosage de copeptine avant et après la chirurgie. La moyenne d'âge des patients est de 57 ans. Tous les patients ont été opérés sous endoscopie par voie transsphénoïdale sauf une patiente opérée par voie ptériale (par voie d'abord fronto-temporale). La natrémie et l'osmolalité plasmatique ont été dosés dans les 24 heures après la chirurgie. Trois dosages de copeptine ont été effectués 24 heures après la chirurgie (2 à 48 heures (3,5 pmol/L et 4,2 pmol/L) et 1 à 94 heures (2,2 pmol/L)).

Parmi ces prélèvements tardifs, 2 concernent des patients ayant développé un diabète insipide (2,2 pmol/L et 3,5 pmol/L). Par ailleurs, les patients avaient un accès à l'eau et s'hydrataient correctement avant d'effectuer les bilans biologiques. Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients sont présentées dans le tableau 23.

caractéristique	population globale	patients avec DI	patients sans DI
effectif	29	6	24
âge (années)	57	47,8	58,3
femmes	12	2	10
hommes	17	4	14
Présentation clinique			
céphalées	7	2	5
troubles visuels	16	3	13
insuffisance hypophysaire	11	3	8
maladie de Cushing	5	1	4
acromégalie	4	2	2
Type de lésion			
adénome non sécrétant	13	1	12
adénome sécrétant	11	3	8
craniopharyngiome	1	0	1
kyste de Rathke	3	2	1
chordome	1	0	1
Type de chirurgie			
endoscopie, voie transsphénoïdale	28	5	23
voie ptériale (fronto-temporale)	1	0	1

Tableau 23 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients ayant bénéficié d'une chirurgie hypophysaire (avant chirurgie)

2) Copeptinémie pré-chirurgicale et post-chirurgicale

Dans notre cohorte, 6 patients (21%) ont développé un diabète insipide post-opératoire objectivé sur la présence d'un syndrome polyuro-polydipsique. En moyenne ces patients consommaient 4,2 litres d'eau et éliminaient 5,3 litres d'urines. Le diabète insipide n'était associé à une hypernatrémie et une hyperosmolalité plasmatique que dans un seul cas, il s'agissait d'une patiente dont la natrémie a été mesurée à 147 mmol/L et l'osmolalité plasmatique à 302 mOsmol/kg.

Chez tous les patients, la copeptinémie diminue significativement entre la phase pré-opératoire et la phase post-opératoire (figure 22). Après la chirurgie, la natrémie et l'osmolalité plasmatique ne diffèrent pas entre les deux groupes, tous les patients ayant un accès libre à l'eau (tableau 15). Après l'opération chirurgicale, la copeptinémie chez les sujets atteints d'un diabète insipide est inférieure à celle des patients non atteints (tableau 24). Les 6 patients atteints d'un diabète insipide présentent ces valeurs de copeptinémie post-opératoire : 2,2 pmol/L, 2,6 pmol/L, 3,5 pmol/L, 3,6 pmol/L, 4,1 pmol/L et 4,1 pmol/L.

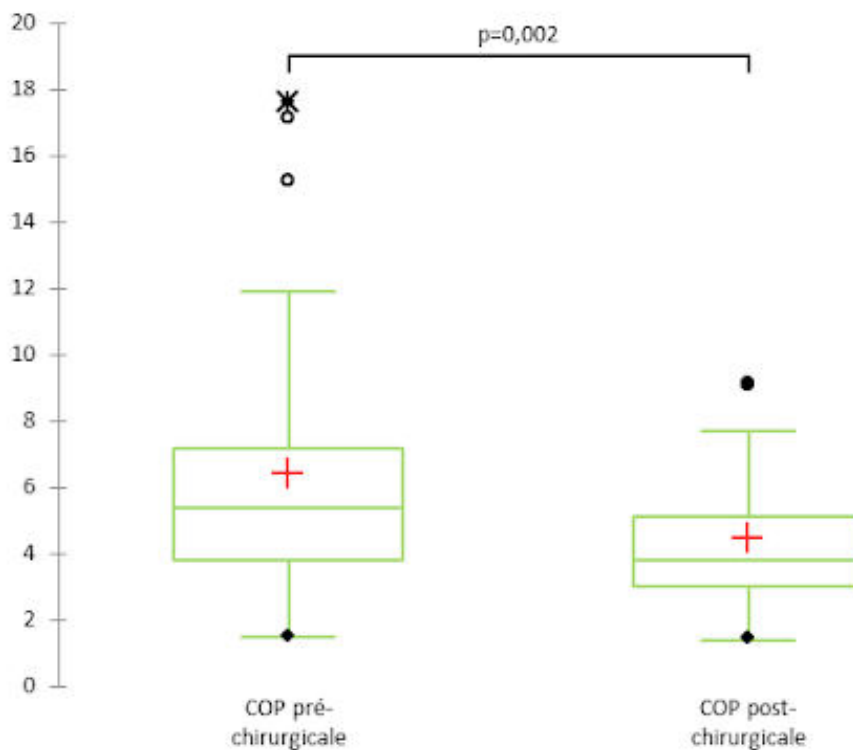


Figure 22 : Evolution de la copeptinémie avant et après la chirurgie hypophysaire, chez tous les patients

Paramètre biologique	Patients avec DI	Patients sans DI	p-value
Natrémie (mmol/L)	141 (134 - 147)	142 (138 - 148)	0,330
Osmolalité plasmatique (mOsmol/kg)	287 (273 - 302)	289 (283 - 300)	0,318
Copeptine (pmol/L)	3,4 (2,2-4,1)	4,9 (1,4-9,2)	0,05

Tableau 24 : Valeurs des paramètres biologiques après la chirurgie, moyenne (étendue)

3) Application des seuils prédictifs de diabète insipide après chirurgie hypophysaire décrits dans la littérature

Le seuil de copeptinémie post-chirurgicale à 2,5 pmol/L proposé pour prédire le risque de développer un diabète insipide avec une VPP de 81%, présente de mauvaises performances diagnostiques lorsqu'il est appliqué à notre population, comme cela est montré dans le tableau 25.

	Diabète insipide	Sans diabète insipide	Performances diagnostiques			
< 2,5	1	1	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
> 2,5	5	22	17%	96%	50%	81%

Tableau 25 : Performances diagnostiques du seuil de copeptinémie à 2,5 pmol/L en post-chirurgie hypophysaire

En ce qui concerne le seuil de copeptinémie post-chirurgicale à 3,4 pmol/L proposé pour exclure le risque de développer un diabète insipide avec une VPN de 97,4%, il présente également de mauvaises performances diagnostiques lorsqu'il est appliqué à notre population (tableau 26).

	Diabète insipide	Sans diabète insipide	Performances diagnostiques			
< 3,4	2	8	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
> 3,4	4	15	33%	65%	20%	79%

Tableau 26 : Performances diagnostiques du seuil de copeptine à 3,4 pmol/L en post-chirurgie hypophysaire

4) Test au glucagon

Parmi les 6 patients atteints d'un diabète insipide en période post-opératoire diagnostiqué sur la présence d'un syndrome polyuro-polydipsique, 3 ont bénéficié d'un test au glucagon.

Un test au glucagon a été effectué chez un patient de 49 ans opéré pour un kyste de la poche de Rathke révélé par des céphalées et des troubles visuels. En phase post-opératoire, il a présenté un syndrome polyuro-polydipsique avec une diurèse des 24 heures évaluée à 4700 mL sans hypernatrémie. Devant ce tableau un traitement par desmopressine a été instauré. Bien que la copeptinémie augmente de 75% entre le début et la fin du test, elle reste inférieure à 4,6 pmol/L à T150. Le test dynamique au glucagon permettrait donc de confirmer le diabète insipide. Le tableau 27 présente l'évolution de la copeptinémie au cours du test.

	T0	T60	T120	T150	T180
copeptine (pmol/L)	1,2	1,5	1,9	2	2,1
natrémie (mmol/L)	140				140
osmolalité plasmatique (mOsmol/kg)	296				300

Tableau 27 : Evolution des valeurs biologiques chez un patient ayant bénéficié d'un test dynamique au glucagon

Un test dynamique a été réalisé chez un patient de 38 ans opéré d'un craniopharyngiome par craniectomie (voie sous-frontale). Ce patient présentait des céphalées. En période post-opératoire il a développé une insuffisance hypophysaire touchant les axes thyroïdienne, corticotrope et gonadotrope. Il a également développé un diabète insipide objectivé devant une hypernatrémie à 149 mmol/L et un syndrome polyuro-polydipsique avec nycturie et soif vespérale. Le test au glucagon pourrait confirmer le diagnostic de diabète insipide en raison d'une copeptinémie à T150 inférieure à 4,6 pmol/L. De plus, elle diminue au cours du test et devient indétectable à T120 et T150 (tableau 28).

	T0	T60	T120	T150	T180
copeptine (pmol/L)	1,1	0,9	< 0,6	< 0,6	0,8
natrémie (mmol/L)	142				143
osmolalité plasmatique (mOsmol/kg)	301				303

Tableau 28 : Evolution des valeurs biologiques chez un patient ayant bénéficié d'un test dynamique au glucagon

Un test au glucagon a été effectué chez une patiente de 42 ans opérée d'un kyste de Rathke. Avant son opération chirurgicale, celle-ci présentait des troubles visuels. Après l'opération, un diabète insipide a été diagnostiqué devant un syndrome polyuro-polydipsique estimé à 3 litres par jour et traité par desmopressine. La natrémie et l'osmolalité plasmatique élevées étant également en faveur d'un diabète insipide. Le test au glucagon pourrait confirmer le diagnostic de diabète insipide central au vu de la copeptinémie inférieure à 4,6 pmol/L à T150. Par ailleurs, la copeptinémie évolue en plateau durant tout le test (tableau 29).

	T0	T60	T120	T150	T180
copeptine (pmol/L)	1,2	1,3	1,3	1,0	1,2
natrémie (mmol/L)	147				147
osmolalité plasmatique (mOsmol/kg)	302				308

Tableau 29 : Evolution des valeurs biologiques chez une patiente ayant bénéficiée d'un test dynamique au glucagon

V. DISCUSSION ET CONCLUSION

La stratégie diagnostique actuelle repose sur la présence d'un syndrome polyuro-polydipsique et les perturbations possibles de l'ionogramme sanguin. Le diagnostic de certitude consiste à effectuer un test de restriction hydrique. Néanmoins, son interprétation est parfois difficile et il n'est pas toujours aisé de différencier un diabète insipide partiel d'une polydipsie primaire. Selon les données de la littérature, la copeptine présenterait un intérêt dans le diagnostic du diabète insipide et son dosage pourrait constituer une alternative au test de restriction hydrique. Les objectifs de cette étude ont donc été d'effectuer, dans un premier temps, une validation de méthode de la trousse de copeptine Kryptor disponible sur le marché, conformément aux critères du COFRAC. Puis de déterminer si les seuils proposés dans la littérature pour prédire ou exclure un diabète insipide central après une chirurgie hypophysaire peuvent être appliqués dans la population de patients hospitalisés au CHU de Nantes.

Dans le cadre de la validation de méthode de notre automate Kryptor, nous avons montré que la répétabilité et la reproductibilité sont conformes aux données du fournisseur et compatibles avec les données de la littérature (45). Concernant la comparaison de méthode avec notre laboratoire de référence (CHU de Montpellier), nous avons montré des discordances, en particulier pour les valeurs situées entre 1,2 pmol/L et 2,7 pmol/L. Néanmoins cela peut s'expliquer par le fait que le laboratoire de biochimie de Montpellier arrondit ses résultats à l'unité et que nous avons choisi d'arrondir les nôtres au dixième. Toutes les valeurs de copeptine sont comprises dans les limites de suivi, nous avons donc validé notre méthode conformément aux critères du COFRAC. Les différences de copeptinémie obtenues entre les deux matrices comparées (sérum et plasma hépariné) sont également comprises dans les limites de suivi. Nous pouvons donc doser la copeptine sur tube sec ou sur tube hépariné et nous pouvons arrêter d'envoyer nos prélèvements au CHU de Montpellier. Les données indiquent que la stabilité de la copeptine sur sang total serait de 24 heures à température ambiante ou à +4°C (32). Sur sérum ou plasma hépariné, elle pourrait se conserver pendant 14 jours à +4°C ou pendant plus d'un mois à -20°C (28). Nous devons mener une étude de stabilité afin de valider ces durées de conservation.

L'étude de Sailer et coll. a montré qu'il existait des discordances entre les méthodes LIA et TRACE (33). Les études qui ont défini des valeurs normales en utilisant la technique LIA sont donc difficilement utilisables au CHU de Nantes, or celles annoncées par notre fournisseur ont été établies par cette technique. Les valeurs normales de copeptine définies en utilisant le Kryptor sembleraient

être situées entre 3,3 pmol/L et 10,9 pmol/L chez les adultes en situation d'hydratation normale (36). Elles seraient situées entre 3,2 pmol/L et 6,0 pmol/L chez les enfants, l'étude ne précisant pas les données concernant la natrémie et l'osmolalité plasmatique (36). Toutefois, ces valeurs sont exprimées en interquartile, elles ne comprennent donc que 50% de la population et excluent 25% des valeurs les plus faibles et 25% des valeurs les plus hautes. Or, les valeurs normales doivent en toute rigueur concerner la population entre 2,5 percentile et 97,5 percentile. Nous devons donc mener une étude afin d'établir des valeurs normales en respectant ce principe. Pour cela, nous allons devoir sélectionner une population âgée entre 18 et 65 ans, chez qui la natrémie et l'osmolalité plasmatique devront être normales.

Des seuils prédictifs permettant de prédire ou d'exclure un diabète insipide central après une chirurgie hypophysaire ont été proposés. Le seuil de 2,5 pmol/L, défini par technique LIA, serait capable de prédire ce risque avec une VPP de 81% (38). Néanmoins, lorsqu'il est appliqué à la population de patients du service de neurochirurgie du CHU de Nantes, ce seuil présente de mauvaises performances diagnostiques (VPP = 50%, sensibilité = 17%). Ces résultats peuvent être expliqués par plusieurs éléments, le premier étant les disparités constatées entre les techniques LIA et TRACE (33). Par ailleurs, cette valeur seuil est inférieure à la LOQ annoncée par notre fournisseur (2,7 pmol/L), ce qui implique une variation des valeurs obtenues de plus de 20%. Même si les données de la littérature indiquent que la LOQ du Kryptor pourrait être égale à 1,2 pmol/L voire 1,1 pmol/L (45, 46, 47), nous devons déterminer notre LOQ en menant une étude au laboratoire.

Le seuil à 3,5 pmol/L pour un prélèvement effectué dans les 24 heures après la chirurgie a été proposé pour exclure le risque de développer un diabète insipide (VPN = 97,4%) (40). Bien que l'étude ait utilisé le Kryptor, ce seuil présente également de mauvaises performances diagnostiques lorsqu'il est appliqué à notre population (VPN = 79%, sensibilité = 33%).

Nos patients avaient un état d'hydratation correct avec un accès libre à l'eau ce qui s'est traduit par une natrémie et une osmolalité plasmatique normales. Etant donné que ces paramètres biologiques n'ont pas été communiqués par ces deux études, il est difficile de comparer nos patients aux leurs. De plus, notre échantillon de 29 patients (6 avec diabète insipide) étant faible, il faudrait poursuivre notre étude en incluant de nouveaux patients bénéficiant d'une chirurgie hypophysaire. Il faudra effectuer deux prélèvements, avant la chirurgie et dans les 24 après celle-ci, afin de doser la copeptine ainsi que la natrémie, l'osmolalité plasmatique et l'osmolalité urinaire de manière concomitante. Le diabète insipide devra être diagnostiqué sur la base de la présence d'un syndrome polyuro-polydipsique et les patients devront être en restriction hydrique depuis au moins 2 heures avant les prélèvements. L'augmentation du nombre de patients inclus dans l'étude pourrait permettre

d'établir un seuil prédictif du diabète insipide en situation post-chirurgicale différent de ceux retrouvés dans la littérature.

Afin d'augmenter les performances diagnostiques du test de restriction hydrique chez l'adulte, un seuil de 5 pmol/L en fin d'épreuve, sans injection de desmopressine, a été proposé pour différencier le diabète insipide central de la polydipsie primaire (42). A l'instar de chez l'adulte, un seuil à 3,5 pmol/L est proposé chez l'enfant (35). Néanmoins, la sensibilité est modérée (75%) et l'étude s'est basée sur un échantillon de 13 patients seulement. Par ailleurs, ces études ont utilisé la technique LIA. Cependant, il pourrait être intéressant d'inclure un dosage de copeptine à la fin d'un test de restriction hydrique effectué au CHU de Nantes afin d'appliquer ce seuil à nos patients.

D'autres tests dynamiques permettant de différencier un diabète insipide central d'une polydipsie primaire et pouvant potentiellement remplacer le test de restriction hydrique sont proposés dans la littérature. Pour ces études, les dosages de copeptine ont été effectués avec le Kryptor. Le test à l'arginine permettrait de différencier les deux étiologies grâce à un seuil à 3,8 pmol/L à T60 (36). Quant à l'étude concernant le test de charge sodée, les auteurs proposent un seuil à 4,9 pmol/L à condition que la natrémie soit égale à 150 mmol/L (43). Les équipes médicales du CHU de Nantes ont choisi d'utiliser le test au glucagon. Pour ce test, il est proposé un seuil à 4,6 pmol/L à T150 pour différencier les deux étiologies (figure 23) (44). Même si le mécanisme par lequel le glucagon stimule la libération de copeptine n'est pas clairement établi, il semblerait que la corrélation entre la cinétique de la glycémie et celle de la copeptine après injection de glucagon soit forte. En effet, le glucagon entraîne un pic de glycémie puis une décroissance rapide de celle-ci et l'augmentation de la copeptinémie fait suite à cette décroissance. L'hypothalamus serait donc pourvu de récepteurs sensibles aux variations de la glycémie (48). Parmi les 3 patients atteints d'un syndrome polyuro-polydipsique en période post-opératoire et traités par desmopressine, les résultats du test au glucagon sont en faveur d'un diabète insipide et sont donc en accord avec les conclusions des cliniciens. Le seuil défini dans la littérature semblerait donc adapté. Il faudrait poursuivre l'étude et inclure de nouveaux patients afin de confirmer ces premiers résultats.

La copeptine semble donc être un marqueur biologique intéressant pour le diagnostic du diabète insipide. Cependant nous devons continuer notre étude et y inclure davantage de patients afin d'appliquer les seuils de la littérature sur un échantillon plus important. Si toutefois les performances diagnostiques de ces seuils s'avéraient toujours médiocres malgré un échantillon de patients significatif, nous pourrions établir notre propre seuil. Nous devrions également définir nos propres valeurs normales puisque celles proposées par le fournisseur n'ont pas été établies avec le Kryptor.

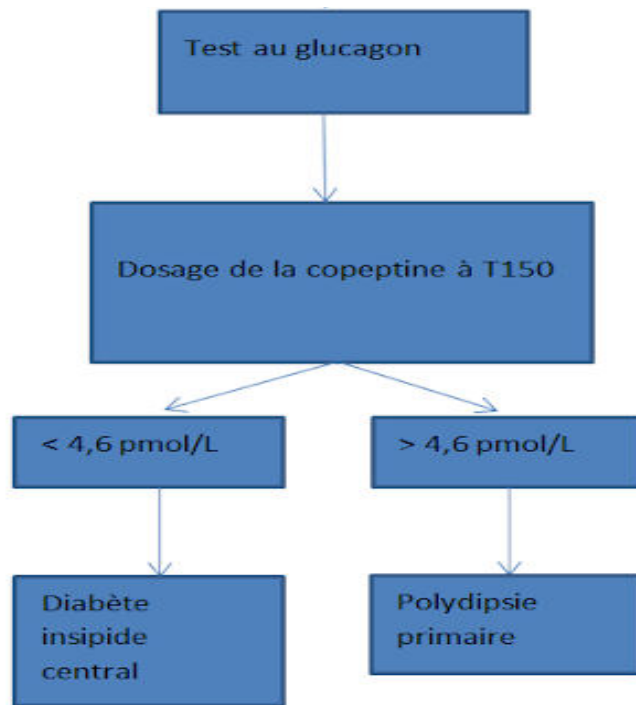


Figure 23 : Diagnostic différentiel du diabète insipide central par le test au glucagon

BIBLIOGRAPHIE

1. Christ-Crain, Mirjam, et al. "Diabetes Insipidus". *Nature Reviews. Disease Primers*, vol. 5, n° 1, août 2019, p. 54
2. Chanson, Philippe, and Sylvie Salenave. "Diabetes Insipidus and Pregnancy." *Annales d'Endocrinologie*, vol. 77, no. 2, June 2016, pp. 135–38.
3. Tomkins, Maria, et al. "Diagnosis and Management of Central Diabetes Insipidus in Adults." *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 107, no. 10, Sept. 2022, pp. 2701–15.
4. Christ-Crain, Mirjam, et Odile Gaisl. "Diabetes Insipidus". *Presse Medicale (Paris, France: 1983)*, vol. 50, n° 4, décembre 2021, p. 104093.
5. Abu Libdeh, Abdulsalam, et al. "Autosomal recessive familial neurohypophyseal diabetes insipidus: onset in early infancy". *European Journal of Endocrinology*, vol. 162, n° 2, février 2010, p. 221-26.
6. JH Christensen, H Kvistgaard, et al. "A novel deletion partly removing the AVP gene causes autosomal recessive inheritance of early-onset neurohypophyseal diabetes insipidus". *Clin. Genet*, avril 2013.
7. Habiby, Reema L., et al. "A Novel X-linked Form of Familial Neurohypophyseal Diabetes Insipidus. 386". *Pediatric Research*, vol. 41, avril 1997, p. 67-67.
8. Takeda, Ryoyu, et al. "Pregnancy-Associated Diabetes Insipidus in Japan-a Review Based on Quoting from the Literatures Reported during the Period from 1982 to 2019." *Endocrine Journal*, vol. 68, no. 4, Apr. 2021, pp. 375–85.
9. AlShoomi, Anas M., et al. "Adipsic Diabetes Insipidus in Children: A Case Report and Practical Guide." *The American Journal of Case Reports*, vol. 22, Dec. 2021, p. e934193.
10. McIver, B., et al. "Adipsic Hypothalamic Diabetes Insipidus after Clipping of Anterior Communicating Artery Aneurysm." *BMJ (Clinical Research Ed.)*, vol. 303, no. 6815, Dec. 1991, pp. 1465–67.
11. Behan, L. A., et al. "Abnormal plasma sodium concentrations in patients treated with desmopressin for cranial diabetes insipidus: results of a long-term retrospective study". *European Journal of Endocrinology*, vol. 172, n° 3, mars 2015, p. 243-50.
12. Kavanagh, Catherine, et Natalie S. Uy. "Nephrogenic Diabetes Insipidus". *Pediatric Clinics of North America*, vol. 66, n° 1, février 2019, p. 227-34.
13. Refardt, Julie, et al. "Copeptin and Its Role in the Diagnosis of Diabetes Insipidus and the Syndrome of Inappropriate Antidiuresis". *Clinical Endocrinology*, vol. 91, n° 1, juillet 2019, p. 22-32.
14. Patti, Giuseppa, et al. « Central Diabetes Insipidus in Children: Diagnosis and Management ». *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 34, n° 5, septembre 2020, p. 101440.

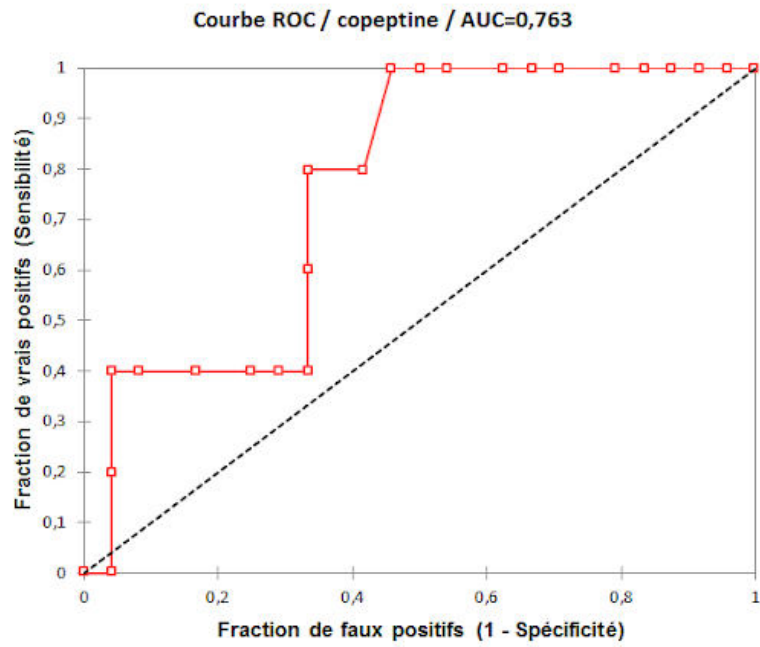
15. Ahmadi, Leeda, et Morris B. Goldman. "Primary Polydipsia: Update". *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 34, n° 5, septembre 2020, p. 101469.
16. Adrogué, H. J., and N. E. Madias. "Hyponatremia." *The New England Journal of Medicine*, vol. 342, no. 20, May 2000, pp. 1493–99.
17. Braun, Michael M., et al. "Diagnosis and Management of Sodium Disorders: Hyponatremia and Hypernatremia". *American Family Physician*, vol. 91, n° 5, mars 2015, p. 299-307.
18. Sterns, Richard H. "Disorders of Plasma Sodium--Causes, Consequences, and Correction". *The New England Journal of Medicine*, vol. 372, n° 1, janvier 2015, p. 55-65.
19. Christ-Crain, Mirjam, and Wiebke Fenske. "Copeptin in the Diagnosis of Vasopressin-Dependent Disorders of Fluid Homeostasis." *Nature Reviews Endocrinology*, vol. 12, no. 3, Mar. 2016, pp. 168–76.
20. Kanbay, Mehmet, et al. "Antidiuretic Hormone and Serum Osmolarity Physiology and Related Outcomes: What Is Old, What Is New, and What Is Unknown?" *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 104, n° 11, novembre 2019, p. 5406-20.
21. Thompson, C. J., et al. "The Osmotic Thresholds for Thirst and Vasopressin Release Are Similar in Healthy Man." *Clinical Science (London, England: 1979)*, vol. 71, no. 6, Dec. 1986, pp. 651–56.
22. Oka, Yuki, et al. "Thirst Driving and Suppressing Signals Encoded by Distinct Neural Populations in the Brain." *Nature*, vol. 520, no. 7547, Apr. 2015, pp. 349–52.
23. Goldsmith, S. R., et al. "Nonosmotic Influences on Osmotic Stimulation of Vasopressin in Humans." *The American Journal of Physiology*, vol. 252, no. 1 Pt 2, Jan. 1987, pp. H85-88.
24. Bankir, L., et al. "Vasopressin: Physiology, Assessment and Osmosensation." *Journal of Internal Medicine*, vol. 282, no. 4, Oct. 2017, pp. 284–97. *PubMed*, <https://doi.org/10.1111/joim.12645>.
25. Perraudin, V., et al. "Vasopressin Stimulates Cortisol Secretion from Human Adrenocortical Tissue through Activation of V1 Receptors." *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 76, no. 6, June 1993, pp. 1522–28.
26. Aoyagi, Toshinori, et al. "Vasopressin Regulation of Blood Pressure and Volume: Findings from V1a Receptor-Deficient Mice." *Kidney International*, vol. 76, no. 10, Nov. 2009, pp. 1035–39.
27. Morin, Denis. "[Vasopressin V2 receptor-related pathologies: congenital nephrogenic diabetes insipidus and nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis]." *Nephrologie & Therapeutique*, vol. 10, no. 7, Dec. 2014, pp. 538–46.
28. Nielsen, S., and M. A. Knepper. "Vasopressin Activates Collecting Duct Urea Transporters and Water Channels by Distinct Physical Processes." *The American Journal of Physiology*, vol. 265, no. 2 Pt 2, Aug. 1993, pp. F204-213.
29. Heida, Judith E., et al. "Comparison of Ex Vivo Stability of Copeptin and Vasopressin." *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, vol. 55, no. 7, June 2017, pp. 984–92.

30. Robertson, G. L., et al. "Development and Clinical Application of a New Method for the Radioimmunoassay of Arginine Vasopressin in Human Plasma". *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 52, n° 9, septembre 1973, p. 2340-52.
31. Fenske, Wiebke K., et al. "Release and Decay Kinetics of Copeptin vs AVP in Response to Osmotic Alterations in Healthy Volunteers". *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 103, n° 2, février 2018, p. 505-13.
32. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/71311997>
33. Sailer, Clara Odilia, et al. "Validity of Different Copeptin Assays in the Differential Diagnosis of the Polyuria-Polydipsia Syndrome." *Scientific Reports*, vol. 11, no. 1, May 2021, p. 10104.
34. Morgenthaler, Nils G., et al. "Assay for the Measurement of Copeptin, a Stable Peptide Derived from the Precursor of Vasopressin". *Clinical Chemistry*, vol. 52, n° 1, janvier 2006, p. 112-19.
35. Tuli, Gerdi, et al. "Copeptin Role in Polyuria-Polydipsia Syndrome Differential Diagnosis and Reference Range in Paediatric Age". *Clinical Endocrinology*, vol. 88, n° 6, juin 2018, p. 873-79.
36. Winzeler, Bettina, et al. "Arginine-Stimulated Copeptin Measurements in the Differential Diagnosis of Diabetes Insipidus: A Prospective Diagnostic Study". *The Lancet*, vol. 394, n° 10198, août 2019, p. 587-95.
37. Timper, Katharina, et al. "Diagnostic Accuracy of Copeptin in the Differential Diagnosis of the Polyuria-Polydipsia Syndrome: A Prospective Multicenter Study". *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 100, n° 6, juin 2015, p. 2268-74.
38. Winzeler, Bettina, et al. "Postoperative Copeptin Concentration Predicts Diabetes Insipidus After Pituitary Surgery". *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 100, n° 6, juin 2015, p. 2275-82.
39. Vanasuntorn, Amporn, et al. "Postoperative Copeptin as a Biomarker for Development of Diabetes Insipidus Following Hypothalamic-Pituitary Surgery". *Endocrine Practice: Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, vol. 27, n° 5, mai 2021, p. 463-70.
40. Rostom, Hussam, et al. "Post-Pituitary Surgery Copeptin Analysis as a "rule-out" Test for Post-Operative Diabetes Insipidus". *Endocrine*, vol. 79, n° 2, février 2023, p. 358-64.
41. Miller M, Dalakos T, et al. « Recognition of partial defects in antidiuretic hormone secretion ». *Ann Intern Med* 1970;73:721–9.
42. Fenske, Wiebke, et al. "Copeptin in the Differential Diagnosis of the Polydipsia-Polyuria Syndrome--Revisiting the Direct and Indirect Water Deprivation Tests." *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 96, no. 5, May 2011, pp. 1506–15..

43. Fenske, Wiebke, et al. "A Copeptin-Based Approach in the Diagnosis of Diabetes Insipidus". *New England Journal of Medicine*, vol. 379, n° 5, août 2018, p. 428-39.
44. Atila, Cihan, et al. "Glucagon-Stimulated Copeptin Measurements in the Differential Diagnosis of Diabetes Insipidus: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study". *European Journal of Endocrinology*, vol. 187, n° 1, mai 2022, p. 65-74.
45. Guldhaug, Nora Alicia, et al. "Week-to-Week within-Subject and between-Subject Biological Variation of Copeptin." *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, vol. 0, no. 0, Aug. 2023.
46. Jeong, Ji Hun, et al. "Performance of Copeptin for Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction in an Emergency Department Setting". *Annals of Laboratory Medicine*, vol. 40, n° 1, janvier 2020, p. 7-14.
47. Sebbane, Mustapha, et al. "Early Rule out of Acute Myocardial Infarction in ED Patients: Value of Combined High-Sensitivity Cardiac Troponin T and Ultrasensitive Copeptin Assays at Admission". *The American Journal of Emergency Medicine*, vol. 31, n° 9, septembre 2013, p. 1302-08.
48. Atila, Cihan, et al. "The Effect of Glucose Dynamics on Plasma Copeptin Levels upon Glucagon, Arginine, and Macimorelin Stimulation in Healthy Adults : Data from: Glucacop, Macicop, and CARGO Study". *Pituitary*, vol. 25, n° 4, août 2022, p. 636-44.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Courbe ROC établie à partir de notre cohorte de patients du service de neurochirurgie



ANNEXE 2 : Valeurs de copeptine plasmatique (tube hépariné) dosées au laboratoire de biochimie du CHU de Montpellier et au laboratoire de biochimie du CHU de Nantes

Montpellier	Nantes
12,0	10,5
6,0	6,1
4,0	4,3
11,0	9,1
4,0	3,7
16,0	16,6
8,0	7,8
7,0	6,4
6,0	5,5
4,0	2,7
12,0	12,5
7,0	7,8
9,0	8,7
3,0	2,8
4,0	3,1
7,0	7,5
5,0	5,7
5,0	5,6
4,0	4,5
4,0	4,3
4,0	4,9
4,0	3,7
6,0	5,2
476,0	491,5
37,0	41,8
195,0	207,6
4,0	4,6
16,0	17,8
9,0	9,6
4,0	4,1
3,0	2,5
8,0	8,0
7,0	7,5
6,0	5,4
3,0	3,4
9,0	9,8
4,0	3,1
7,0	6,7
5,0	4,7
4,0	3,6
4,0	3,5
13,0	12,6
3,0	2,1
2,0	2,4
2,0	2,0
3,0	1,7
4,0	3,7
2,0	1,2

ANNEXE 3 : Valeurs de copeptinémie pré-chirurgicale et post-chirurgicale chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie hypophysaire

COP pré-chirurgicale	COP post-chirurgicale	Diabète insipide
6	3,5	OUI
17,1	6,6	NON
7,2	6,3	NON
7,4	9,2	NON
3,7	3	NON
2,5	2,7	NON
3	2,9	NON
2,1	2,2	OUI
5,6	4,1	OUI
15,2	5,1	NON
5	3,8	NON
4,3	3,6	OUI
1,5	1,4	NON
17,6	7,7	NON
4,3	3	NON
3,8	3,2	NON
4,3	4,4	NON
5,4	3,3	NON
	7	NON
	7,6	NON
	4,2	NON
6,3	4,6	NON
2,4	2,9	NON
7,3	9,1	NON
6,4	4,6	NON
	2,6	OUI
11,9	6,6	NON
4,1	4,1	OUI
5,7	3,8	NON

Nom – Prénom : Fendelert Timothé

Titre de la thèse : Intérêt de la copeptine dans le diagnostic du diabète insipide central

Résumé de la thèse :

Depuis ces dernières années, la copeptine, peptide synthétisé et libéré en quantité stoechiométrique avec l'hormone antidiurétique (ADH), a montré son intérêt dans le diagnostic du diabète insipide. Elle peut être dosée à la fin d'un test de restriction hydrique afin d'en améliorer les performances diagnostiques ou au cours de tests dynamiques. Des seuils prédictif et d'exclusion du risque de développer un diabète insipide central après une chirurgie hypophysaire sont proposés.

Ce travail a permis de valider une méthode de dosage de la copeptine au CHU de Nantes par une technique d'immunofluorescence (trousse BRAHMS Copeptin proAVP KRYPTOR), selon les critères en vigueur. Il a également permis d'appliquer certains seuils proposés dans la littérature à une cohorte de patients du CHU de Nantes ayant bénéficié d'une chirurgie hypophysaire afin d'évaluer les performances diagnostiques. Nous avons aussi utilisé le seuil proposé pour un test dynamique au glucagon chez une cohorte de patients présentant un syndrome polyuro-polydipsique en post-chirurgie hypophysaire.

MOTS-CLÉS : COPEPTINE, DIABÈTE INSIPIDE, SYNDROME POLYURO-POLYDIPSIQUE, CHIRURGIE HYPOPHYSAIRE, TEST AU GLUCAGON, ADH, IMMUNOFLUORESCENCE

Présidente du jury : Dr E. BIGOT-CORBEL, Pharmacien biologiste MCU-PH, UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, CHU de Nantes

Directrice de thèse : Dr K. BACH, Pharmacien biologiste MCU-PH, UFR de Médecine, CHU de Nantes

Dr D. DRUI, Médecin endocrinologue PH, CHU de Nantes

Dr C. SALAUD, Médecin neurochirurgien MCU-PH, UFR de Médecine, CHU de Nantes

Pr D. MASSON, Pharmacien biologiste PU-PH, UFR de Médecine, CHU de Nantes

Dr E. SAMARUT, Médecin neurochirurgien PHU, UFR de Médecine, CHU de Nantes