

**Académie d'Orléans –Tours  
Université François-Rabelais**

**FACULTE DE MEDECINE DE TOURS**

**Année 2015**

**N°**

**Thèse**

**Pour le**

**DOCTORAT EN MEDECINE**

**Diplôme d'Etat**

**Par**

*Mademoiselle DOYEN Vaiiti  
Née le 20 Juillet 1987 à Papeete*

**Présentée et soutenue publiquement le Jeudi 24 Septembre 2015**

TITRE

**Intérêt potentiel de la Copeptine aux urgences, pour prédire la survenue d'évènements indésirables à 30 jours, devant une douleur thoracique sans signe d'ischémie myocardique à l'électrocardiogramme.**

Jury

**Président de Jury : Monsieur le Professeur ANGOULVANT**  
**Membres du jury : Monsieur le Professeur PAGES**  
**Monsieur le Professeur RUSCH**  
**Monsieur le Docteur LARIBI Said**

**Académie d'Orléans – Tours**  
**Université François-Rabelais**  
**Faculté de Médecine de TOURS**

*DOYEN Vaiiti*

50 pages – 2 tableaux – 1 figure

**RESUME :**

**Objectif :** Cette étude a pour but de montrer l'intérêt potentiel du dosage de la Copeptine aux urgences, pour prédire la survenue d'événements indésirables (décès et/ou syndrome coronarien aigu) dans les 30 jours, chez des patients coronariens ou non, se présentant pour une douleur thoracique avec un électrocardiogramme sans signe d'ischémie myocardique récente.

**Matériels et Méthodes :** Il s'agit d'une étude en soins courants, prospective, mono centrique et observationnelle réalisée au service d'accueil des urgences de l'hôpital de Bourges. Ont été inclus les patients majeurs avec une douleur thoracique de moins de douze heures, et un électrocardiogramme sans signe d'ischémie myocardique récente. Un dosage de la copeptine et de la troponine T hs ont systématiquement été réalisés dès la prise en charge du patient. Les patients inclus ont été recontactés par téléphone 30 jours après leur passage aux urgences pour apprécier la survenue ou non d'événement indésirable (décès et/ou syndrome coronarien aigu), qui constituait le critère de jugement principal.

**Résultats :** Soixante-huit patients ont été inclus sur la période d'étude de 11 mois. Parmi les 9 patients qui ont présenté un événement indésirable dans les 30 jours, plus de la moitié avait une copeptine supérieure à 30 pmol/L ( $p = 0,01$  ; IC 95% 3,08 – 202,9).

**Conclusion :** Il semble qu'un résultat négatif de copeptine, avec un seuil de 30 pmol/l, puisse prédire l'absence de survenue d'événement indésirable dans les 30 jours suivant le passage aux urgences des patients se présentant pour une douleur thoracique avec un ECG sans signe d'ischémie myocardique récent.

## TITLE :

Potential interest of Copeptin in emergency room, to predict the occurrence of adverse event in 30 days, for chest pain without evidence of myocardial ischemia on the electrocardiogram.

## ABSTRACT :

**Objective :** This study aims to demonstrate the potential value of copeptin in the emergency room, to predict adverse outcome (death and/or acute coronary syndrome) within thirty days, in patients with chest pain without evidence of recent myocardial ischemia in the electrocardiogram.

**Methods :** This is a prospective observational study, in a single-center Emergency Department. This study was performed in the emergency department at the hospital of Bourges. Included patients were more than 18 years, presenting with chest pain of less than twelve hours, and an electrocardiogram without evidence of recent myocardial ischemia. An assay for copeptin and troponin T hs were systematically performed at admission. Included patients were contacted by telephone thirty days after their ED visit to assess occurrence of adverse event, which was the primary end point.

**Results :** Sixty-eight patients were included in the study period. Of the 9 patients who experienced an adverse event within thirty days, more than half had a copeptin higher than 30 pmol/l ( $p = 0,01$  ; CI 95% 3,08 – 202,9).

**Conclusions :** It seems that a copeptin below 30 pmol/l, is associated with the absence of adverse events within thirty days after ED visit in patients with chest pain without evidence of recent myocardial ischemia in the electrocardiogram.

**Mots clés :**

- Douleur thoracique
- Copeptine
- ECG sans signe d'ischémie myocardique récente
- Troponine T hs
- Evénement indésirable

**Key words :**

- Chest pain
- Copeptin
- ECG without recent myocardial ischemia evidences
- Troponin T hs
- Adverse event

**Jury :**

Président : Monsieur le Professeur ANGOULVANT  
Membres : Monsieur le Professeur PAGES  
Monsieur le Professeur RUSCH  
Monsieur le Docteur LARIBI Said

**Date de la soutenance :** Jeudi 24 Septembre 2015

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS  
**FACULTE DE MEDECINE DE TOURS**

**DOYEN**

Professeur Patrice DIOT

**VICE-DOYEN**

Professeur Henri MARRET

**ASSESEURS**

Professeur Denis ANGOULVANT, *Pédagogie* Professeur Mathias  
BUCHLER, *Relations internationales* Professeur Hubert LARDY, *Moyens*  
– *relations avec l'Université* Professeur Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ,  
*Médecine générale* Professeur François MAILLOT, *Formation Médicale*  
*Continue* Professeur Philippe ROINGEARD, *Recherche*

**SECRETAIRE GENERALE**

Madame Fanny BOBLETER

\*\*\*\*\*

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966 *Directeur de l'Ecole de*  
*Médecine - 1947-1962* Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-  
1972 Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994 Professeur Jean-Claude  
ROLLAND – 1994-2004 Professeur Dominique PERROTIN – 2004-2014

**PROFESSEURS EMERITES**

Professeur Alain AUTRET Professeur Catherine BARTHELEMY  
Professeur Jean-Claude BESNARD Professeur Patrick CHOUTET  
Professeur Etienne DANQUECHIN-DORVAL Professeur Guy GINIES  
Professeur Olivier LE FLOCH Professeur Etienne LEMARIE Professeur  
Chantal MAURAGE Professeur Léandre POURCELOT Professeur  
Michel ROBERT Professeur Jean-Claude ROLLAND

## **PROFESSEURS HONORAIRES**

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON –  
P. BARDOS - J. BARSOTTIA. BENATRE - Ch. BERGER – J. BRIZON -  
Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI. P. FAUCHIER -  
B. GRENIER – A. GOUAZE – M. JAN – J.-P. LAMAGNERE - F.  
LAMISSE – J. LANSAC – J. LAUGIER - G. LELORD - G. LEROY - Y.  
LHUINTRE - M. MAILLET - Mlle C. MERCIER – J. MOLINE - Cl.  
MORAINE - J.P. MUH - J. MURAT - Ph. RAYNAUD – JC. ROLLAND –  
Ch. ROSSAZZA - Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J. SANTINI - D.  
SAUVAGE – J. THOUVENOT - B. TOUMIEUX - J. WEILL.

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

MM. ALISON Daniel.....Radiologie et Imagerie médicale  
ANDRES Christian.....Biochimie et Biologie moléculaire  
ANGOULVANT Denis.....Cardiologie  
ARBEILLE Philippe .....Biophysique et Médecine nucléaire  
AUPART Michel.....Chirurgie thoracique et cardiovasculaire  
BABUTY Dominique .....Cardiologie  
BALLON Nicolas .....Psychiatrie ; Addictologie  
Mme BARILLOT Isabelle .....Cancérologie ; Radiothérapie  
MM. BERNARD Louis .....Maladies infectieuses ; maladies  
tropicales  
BEUTTER Patrice.....Oto-Rhino-Laryngologie  
BINET Christian .....Hématologie ; Transfusion  
BODY Gilles.....Gynécologie et Obstétrique  
BONNARD Christian.....Chirurgie infantile  
BONNET Pierre .....Physiologie  
Mme BONNET-BRILHAULT Frédérique .....Physiologie  
MM. BOUGNOUX Philippe .....Cancérologie ; Radiothérapie  
BRILHAULT Jean .....Chirurgie orthopédique et traumatologique  
BRUNEREAU Laurent .....Radiologie et Imagerie médicale  
BRUYERE Franck.....Urologie  
BUCHLER Matthias .....Néphrologie  
CALAIS Gilles .....Cancérologie ; Radiothérapie  
CAMUS Vincent .....Psychiatrie d'adultes  
CHANDENIER Jacques.....Parasitologie et Mycologie  
CHANTEPIE Alain .....Pédiatrie  
COLOMBAT Philippe .....Hématologie ; Transfusion  
CONSTANS Thierry.....Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du  
vieillessement  
CORCIA Philippe .....Neurologie  
COSNAY Pierre .....Cardiologie  
COTTIER Jean-Philippe .....Radiologie et Imagerie médicale  
COUET Charles.....Nutrition  
DANQUECHIN DORVAL Etienne.....Gastroentérologie ; Hépatologie  
DE LA LANDE DE CALAN Loïc.....Chirurgie digestive  
DE TOFFOL Bertrand.....Neurologie  
DEQUIN Pierre-François .....Thérapeutique ; médecine d'urgence

DESTRIEUX Christophe.....Anatomie  
 DIOT Patrice .....Pneumologie  
 DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague... Anatomie & Cytologie pathologiques  
 DUMONT Pascal .....Chirurgie thoracique et cardiovasculaire  
 EL HAGE Wissam .....Psychiatrie adultes  
 FAUCHIER Laurent .....Cardiologie  
 FAVARD Luc.....Chirurgie orthopédique et traumatologique  
 FOUQUET Bernard .....Médecine physique et de Réadaptation  
 FRANCOIS Patrick .....Neurochirurgie  
 FROMONT-HANKARD Gaëlle .....Anatomie & Cytologie pathologiques  
 FUSCIARDI Jacques .....Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ;  
 médecine d'urgence  
 GAILLARD Philippe .....Psychiatrie d'Adultes  
 GYAN Emmanuel.....Hématologie ; thérapie cellulaire  
 GOGA Dominique.....Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie  
 GOUDEAU Alain.....Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière  
 GOUPILLE Philippe .....Rhumatologie  
 GRUEL Yves.....Hématologie ; Transfusion  
 GUERIF Fabrice .....Biologie et Médecine du développement et de  
 la reproduction  
 GUILMOT Jean-Louis.....Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire  
 GUYETANT Serge.....Anatomie et Cytologie pathologiques  
 HAILLOT Olivier.....Urologie  
 HALIMI Jean-Michel.....Thérapeutique ; médecine d'urgence  
 (Néphrologie et Immunologie clinique)  
 HANKARD Régis .....Pédiatrie  
 HERAULT Olivier .....Hématologie ; transfusion  
 HERBRETEAU Denis .....Radiologie et Imagerie médicale  
 Mme HOMMET Caroline.....Médecine interne, Gériatrie et Biologie du  
 vieillissement  
 MM. HUTEN Noël .....Chirurgie générale  
 LABARTHE François .....Pédiatrie  
 LAFFON Marc.....Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ;  
 médecine d'urgence  
 LARDY Hubert .....Chirurgie infantile  
 LASFARGUES Gérard.....Médecine et Santé au Travail  
 LAURE Boris.....Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie  
 LEBRANCHU Yvon.....Immunologie  
 LECOMTE Thierry .....Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
 LESCANNE Emmanuel .....Oto-Rhino-Laryngologie  
 LINASSIER Claude.....Cancérologie ; Radiothérapie  
 LORETTE Gérard .....Dermato-Vénéréologie  
 MACHET Laurent.....Dermato-Vénéréologie  
 MAILLOT François.....Médecine Interne  
 MARCHAND-ADAM Sylvain .....Pneumologie  
 MARRET Henri .....Gynécologie et Obstétrique  
 MARUANI Annabel .....Dermatologie  
 MEREGHETTI Laurent .....Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière  
 MORINIERE Sylvain .....O.R.L.  
 MULLEMAN Denis.....Rhumatologie  
 PAGES Jean-Christophe .....Biochimie et biologie moléculaire

PAINTAUD Gilles.....Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique  
 PATAT Frédéric .....Biophysique et Médecine nucléaire  
 PERROTIN Dominique .....Réanimation médicale ; médecine d'urgence  
 PERROTIN Franck .....Gynécologie et Obstétrique  
 PISELLA Pierre-Jean.....Ophtalmologie  
 QUENTIN Roland .....Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière  
 REMERAND Francis.....Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale  
 ROBIER Alain .....Oto-Rhino-Laryngologie  
 ROINGEARD Philippe .....Biologie cellulaire  
 ROSSET Philippe .....Chirurgie orthopédique et traumatologique  
 ROYERE Dominique.....Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction  
 RUSCH Emmanuel.....Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention  
 SALAME Ephrem.....Chirurgie digestive  
 SALIBA Elie.....Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction  
 Mme SANTIAGO-RIBEIRO Maria .....Biophysique et Médecine Nucléaire  
 MM. SIRINELLI Dominique.....Radiologie et Imagerie médicale  
 THOMAS-CASTELNAU Pierre .....Pédiatrie  
 Mme TOUT AIN Annick .....Génétique  
 MM. VAILLANT Loïc .....Dermato-Vénérologie  
 VELUT Stéphane.....Anatomie  
 WATIER Hervé.....Immunologie.

### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

Mme LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie .....Médecine Générale

### **PROFESSEURS ASSOCIES**

MM. LEBEAU Jean-Pierre .....Médecine Générale  
 MALLET Donatien.....Soins palliatifs  
 POTIER Alain.....Médecine Générale  
 ROBERT Jean .....Médecine Générale

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mme ANGOULVANT Théodora.....Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique : addictologie  
 M. BAKHOS David .....Physiologie  
 Mme BERNARD-BRUNET Anne .....Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication  
 M. BERTRAND Philippe .....Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication  
 Mme BLANCHARD Emmanuelle .....Biologie cellulaire  
 BLASCO Hélène .....Biochimie et biologie moléculaire  
 M. BOISSINOT Éric .....Physiologie  
 Mme CAILLE Agnès .....Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication  
 M. DESOUBEAUX Guillaume.....Parasitologie et mycologieMme DUFOUR

Diane .....Biophysique et Médecine nucléaire  
 M. EHRMANN Stephan .....Réanimation médicale  
 Mme FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie..Anatomie et Cytologie pathologiques  
 M. GATAULT Philippe.....Néphrologie  
 Mmes GAUDY-GRAFFIN Catherine.....Bactériologie - Virologie ; Hygiène  
 hospitalière  
 GOUILLEUX Valérie .....Immunologie  
 GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....Biostatistiques, Informatique médical et  
 Technologies de Communication  
 MM. HOARAU Cyrille.....Immunologie  
 HOURIOUX Christophe .....Biologie cellulaire  
 Mmes LARTIGUE Marie-Frédérique .....Bactériologie - Virologie ; Hygiène  
 hospitalière  
 LE GUELLEC Chantal .....Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie  
 clinique  
 MACHET Marie-Christine .....Anatomie et Cytologie pathologiques  
 MM. PIVER Eric .....Biochimie et biologie moléculaire  
 ROUMY Jérôme.....Biophysique et médecine nucléaire in vitro  
 Mme SAINT-MARTIN Pauline .....Médecine légale et Droit de la santé  
 MM. SAMIMI Mahtab .....Dermatologie  
 TERNANT David.....Pharmacologie – toxicologie  
 Mme VALENTIN-DOMELIER Anne-Sophie..Bactériologie – virologie ; hygiène  
 hospitalière  
 M. VOURC'H Patrick.....Biochimie et Biologie moléculaire

### **MAITRES DE CONFERENCES**

Mme ESNARD Annick .....Biologie cellulaire  
 M. LEMOINE Maël .....Philosophie  
 Mme MONJAUZE Cécile .....Sciences du langage - Orthophonie  
 M. PATIENT Romuald .....Biologie cellulaire

### **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE**

Mmes HUAS Caroline.....Médecine Générale  
 RENOUX-JACQUET Cécile .....Médecine Générale  
 M. ROBERT Jean .....Médecine Générale

### **CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA**

M. BOUAKAZ Ayache.....Directeur de Recherche INSERM – UMR  
 INSERM 930  
 Mmes BRUNEAU Nicole .....Chargée de Recherche INSERM – UMR  
 INSERM 930  
 CHALON Sylvie.....Directeur de Recherche INSERM – UMR  
 INSERM 930  
 MM. CHARBONNEAU Michel.....Directeur de Recherche CNRS – UMR  
 CNRS 7292  
 COURTY Yves.....Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM  
 1100  
 GAUDRAY Patrick .....Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS

7292  
 GILOT Philippe ..... Chargé de Recherche INRA – UMR INRA  
 1282  
 GOUILLEUX Fabrice ..... Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS  
 7292  
 Mmes GOMOT Marie ..... Chargée de Recherche INSERM – UMR  
 INSERM 930  
 GRANDIN Nathalie ..... Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS  
 7292  
 HEUZE-VOURCH Nathalie..... Chargée de Recherche INSERM – UMR  
 INSERM 930  
 MM. KORKMAZ Brice..... Chargé de Recherche INSERM – UMR  
 INSERM 1100  
 LAUMONNIER Frédéric..... Chargé de Recherche INSERM - UMR  
 INSERM 930  
 LE PAPE Alain ..... Directeur de Recherche CNRS – UMR  
 INSERM 1100  
 Mme MARTINEAU Joëlle ..... Chargée de Recherche INSERM – UMR  
 INSERM 930  
 MM. MAZURIER Frédéric..... Directeur de Recherche INSERM – UMR  
 CNRS 7292  
 MEUNIER Jean-Christophe..... Chargé de Recherche INSERM – UMR  
 INSERM 966  
 RAOUL William..... Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS  
 7292  
 Mme RIO Pascale..... Chargée de Recherche INSERM – UMR  
 INSERM 1069  
 M. SI TAHAR Mustapha..... Directeur de Recherche INSERM – UMR  
 INSERM 1100

## **CHARGES D'ENSEIGNEMENT**

### ***Pour la Faculté de Médecine***

Mme BIRMELE Béatrice ..... Praticien Hospitalier  
 M. BOULAIN Thierry ..... Praticien Hospitalier  
 Mme CRINIÈRE Lise ..... Praticien Hospitalier  
 M. GAROT Denis ..... Praticien Hospitalier Mmes MAGNAN Julie  
 ..... Praticien Hospitalier  
 MERCIER Emmanuelle ..... Praticien Hospitalier

### ***Pour l'Ecole d'Orthophonie***

Mme DELORE Claire ..... Orthophoniste  
 MM. GOUIN Jean-Marie ..... Praticien Hospitalier  
 MONDON Karl ..... Praticien Hospitalier  
 Mme PERRIER Danièle ..... Orthophoniste

### ***Pour l'Ecole d'Orthoptie***

Mme LALA Emmanuelle ..... Praticien Hospitalier  
 M. MAJZOUB Samuel..... Praticien Hospitalier  
 (éthique médicale) (CSCT) (endocrinologie) (sémiologie) (sémiologie) (CSCT)

# SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,  
de mes chers condisciples  
et selon la tradition d'Hippocrate,  
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur  
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,  
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux  
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira  
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas  
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,  
je rendrai à leurs enfants  
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime  
si je suis fidèle à mes promesses.  
Que je sois couvert d'opprobre  
et méprisé de mes confrères si j'y manque.

# REMERCIEMENTS

---

A Dady et Mam, vous avez toujours été présents à mes cotés, dans les moments joyeux, comme dans les moments difficiles, même à 20 000 km ... Vous avez toujours cru en moi même dans les moments où je doutais de tout. Je ne vous en remercierai jamais assez.

A mon âme sœur, tu as toujours su être là pour moi, pour supporter mes états d'âme et pour me porter toujours plus loin... Même si tu ne trouvais pas toujours les mots, tu étais avec moi sans jamais lâcher prise. Merci à l'infini.

A Papy, tu es parti trop vite... j'espère que tu es fier de moi, de là où tu es.

A Mamy, merci d'avoir toujours cru en moi et merci pour tes éternels sourires d'encouragements.

A ma famille à Tahiti et en Métropole,

A ma marraine Pascale, tu as toujours une attention pour moi. Merci pour ton soutien.

A ma 2<sup>ème</sup> famille, mes amis tahitiens-bordelais, Elo&Billy, Vaite&Clyde, Heirani&Gio, Reau&Kev's, les sphinx... et tous ceux que j'oublie.

A mes co-internes, Sanaa, Anabelle, Antoine, Marion, LuLu, Odile, Bathou, Zahida, Vidjay, Charlotte, Eloi... Merci d'avoir tous marqué mes années d'internat, à votre façon.

## **A toute l'équipe des urgences du CH de Bourges**

Merci pour votre participation et implication. Veuillez recevoir mes plus sincères remerciements.

## **A Mme le Docteur Emmanuelle Plantin-Carrenard**

Merci pour votre implication dans ce travail. Je vous en suis reconnaissante.

## **A Mme Le Docteur Emmanuelle GOT, Laboratoire de Biochimie du CHR d'Orléans**

Merci de m'avoir permis de mener à bien mon travail. Veuillez recevoir mes plus sincères remerciements.

**A mon directeur de thèse, Monsieur le Dr Said LARIBI**

Merci d'avoir pris le temps de m'écouter et de donner de l'importance à mon travail, en m'aidant au moment où j'en avais besoin. Vous avez toute ma plus sincère reconnaissance.

**Au Président du Jury, Monsieur le Professeur Denis ANGOULVANT**

Vous avez accepté de présider cette thèse. Veuillez recevoir mes plus sincères remerciements.

**Aux membres du Jury, Messieurs les Professeurs Emmanuel RUSCH et Jean-Christophe PAGES**

Vous avez accepté de juger ce travail. Veuillez recevoir mes plus sincères remerciements.

# TABLE DES MATIERES

---

<b>PARTIE 1 : ETAT DES LIEUX DES CONNAISSANCES .....</b>	<b>15</b>
<b>1. La douleur thoracique aux urgences .....</b>	<b>16</b>
<b>2. Copeptine et exclusion du SCA ST+ .....</b>	<b>17</b>
<b>PARTIE 2 : COPEPTINE ET SURVENUE D'EVENEMENTS INDESIRABLES DANS LES 30 JOURS.....</b>	<b>18</b>
<b>1. Introduction .....</b>	<b>19</b>
<b>2. Matériels et méthodes .....</b>	<b>20</b>
2.1 Type d'étude .....	20
2.2 Population étudiée .....	20
2.3 Recueil de données .....	21
2.4 Déroulement de l'étude .....	21
2.5 Diagnostic final.....	22
2.6 Ethique et consentement des patients .....	22
2.7 Critère de jugement principal .....	23
2.8 Analyse statistique .....	23
<b>3. Résultats .....</b>	<b>24</b>
3.1 Analyse des patients inclus.....	26
3.2. Troponine, copeptine et survenue d'événement indésirable dans les 30 jours .....	29
<b>4. Discussion.....</b>	<b>32</b>
<b>5. Conclusion.....</b>	<b>37</b>
<b>6. Bibliographie.....</b>	<b>38</b>
<b>PARTIE 3 : ANNEXES .....</b>	<b>41</b>
Annexe 1 : FICHE PATIENT : PROTOCOLE COPEPTINE 2014 .....	42
Annexe 2 : Fiche laboratoire .....	44
Annexe 3 : FICHE EXPLICATIVE POUR UNE THESE DE MEDECINE GENERALE 2014 - 2015.....	45
Annexe 4 : FORMULAIRE DE CONSENTEMENT .....	46

# **PARTIE 1 :**

## **état des lieux des connaissances**

# 1. La douleur thoracique aux urgences

La douleur thoracique correspond à 5-10% de l'activité d'un Service d'Accueil des Urgences (SAU). Après évaluation des douleurs thoraciques, 20% sont des Infarctus du Myocarde (IDM), et 80% des patients présentent une pathologie non coronarienne. La prise en charge de ces patients aux urgences dure de 3 à 9 heures principalement pour un cycle de Troponine [2], [3].

En France, d'après le projet EpiDoulTho de 2012 [17], environ 90% des patients se présentant dans un SAU auront une pathologie non coronarienne à l'issue d'une cinétique de troponine.

De plus, environ 70% des élévations de la troponine ne sont pas en relation avec un IDM : myocardite, rhabdomyolyse, embolie pulmonaire, insuffisance cardiaque aiguë, cardiopathie, valvulopathie ... [18], [19].

Il reste donc important d'interpréter le résultat de troponine en fonction du contexte clinique, notamment l'âge [22] – qui augmente le seuil de la Troponine Ultrasensible - le sexe [22], [21], et les variations physiologiques inter individuelles [20]

## 2. Copeptine et exclusion du SCA ST+

La copeptine, peptide de 39 acides aminés, correspond à la partie C-Terminale du précurseur de la vasopressine (AVP ou ADH). C'est une molécule très stable in vivo (environ 7 heures), qui est libérée en quantité équimolaire à l'AVP avec une très bonne corrélation avec l'AVP.

La copeptine reflète donc indirectement l'AVP, tout en étant stable et avec un dosage automatisé facile et rapide à réaliser.

La synthèse du précurseur de la vasopressine (proAVP) se fait au niveau de l'hypothalamus sous l'effet d'un stimulus tel qu'une chute de pression artérielle, une modification de l'osmolalité, ou un stress physiologique (exemple de l'IDM). Il s'ensuit le clivage du proAVP en AVP et copeptine, puis le transport axonal de la copeptine qui est donc sécrétée immédiatement dans la circulation sanguine.

La copeptine joue un rôle dans l'IDM : elle correspond à un marqueur de stress endogène via l'AVP, et est donc libérée dans le sang dans des proportions très importantes instantanément après l'apparition des symptômes.

Le niveau de preuve de l'utilité de la copeptine aux urgences, dans la douleur thoracique avec suspicion de SCA (syndrome coronarien aigu) et ECG non contributif, est déjà élevé. En accord avec les études observationnelles mono-centriques françaises et internationales (APACE [2] [3]), prospectives multicentriques (CHOPIN [15]), les méta-analyses [16], et l'étude interventionnelle BIC 8 de 2013 [1], l'utilisation du dosage combiné de la copeptine et de la troponine dès l'admission au SAU pour exclure le diagnostic d'IDM est sûre, efficace et rapide, avec une VPN (Valeur Prédictive Négative) > 98% chez des patients coronariens.

**PARTIE 2 :**  
**Copeptine et survenue**  
**d'évènements indésirables**  
**dans les 30 jours**

# 1. INTRODUCTION

Le dosage de la Copeptine tend à avoir pour principal but l'amélioration du tri des patients se présentant aux urgences et souffrant de douleurs thoraciques. En effet, il en découle la perspective de réduire la durée de séjour aux urgences pour douleur thoracique, et donc de faire sortir - plus rapidement - des Urgences un plus grand nombre de patients qu'avec la stratégie habituelle qui réside en un cycle de troponine, en s'assurant de l'absence de survenue d'événement indésirable à distance (ré-hospitalisation, récurrence de douleur thoracique, revascularisation en urgence, décès).

L'objectif de notre étude est donc d'évaluer l'intérêt potentiel de la copeptine aux urgences, pour prédire la survenue d'événements indésirables dans les 30 jours, chez des patients coronariens ou non, tout risque cardiovasculaire confondu, ayant une douleur thoracique avec ECG sans signe d'ischémie myocardique.

## **2. MATERIELS ET METHODES**

### **2.1 Type d'étude**

Il s'agit d'une étude en soins courants, prospective, mono centrique, observationnelle. Elle a été réalisée au service d'accueil des urgences de l'hôpital de Bourges (Centre Hospitalier Jacques Cœur), du 2 juin 2014 au 28 avril 2015.

### **2.2 Population étudiée**

Ont été inclus les patients de plus de 18ans, avec une douleur thoracique de moins de douze heures, et un ECG sans signe d'ischémie myocardique récente.

Ont été exclus les patients avec une douleur thoracique de plus de douze heures, des signes ECG récents d'ischémie myocardique (sus décalage du segment ST, bloc de branche gauche non connu, onde Q pathologique, onde T négative pathologique), une grossesse en cours, une chirurgie cardiaque ou traumatisme thoracique de moins de 4 semaines, des signes patents d'insuffisance cardiaque, une toxicomanie, une insuffisance rénale sévère (Clairance créatinine < 30 ml/min).

## **2.3 Recueil de données**

Les données ont été recueillies en utilisant un questionnaire standardisé, non anonymisé, à partir des bases de données des urgences du CH de Bourges et des dossiers d'hospitalisation des patients (annexe 1). Les données des patients ont été anonymisées lors de l'analyse des résultats et la rédaction de la thèse.

## **2.4 Déroulement de l'étude**

Prise en charge du patient avec douleur thoracique selon la stratégie habituelle : interrogatoire, examen clinique, ECG 12 ou 18 dérivations, +/- radio thoracique, bilan biologique comprenant au minimum une troponine T hs (Ultra Sensible) et une copeptine.

La 1<sup>ère</sup> troponine T hs et la copeptine ont été obligatoirement prélevées dans le même temps, sur 2 tubes différents. Le tube « copeptine » a été envoyé avec le reste du bilan au laboratoire du CH de Bourges, puis congelé à  $-20^{\circ}$  Celsius pour constituer une sérothèque.

Le dosage de la troponine T hs STAT était réalisé au laboratoire du CH de Bourges par électro-chimi-luminescence « ECLIA » sur les analyseurs ELECSYS et COBAS e.

Le dosage de la copeptine était, dans un second temps, réalisé au laboratoire de biochimie du CHR d'Orléans, à l'aide de kits « BRAHMS copeptin KRYPTOR » fournis par le laboratoire Thermofisher BRAHMS.

Le seuil de sensibilité fonctionnelle de la copeptine était de 14 pmol/l, le seuil de détection était à 4,8 pmol/l, celui de la troponine T hs à 14 ng/l.

## **2.5 Diagnostic final**

Le diagnostic final des patients inclus aux urgences était établi par l'urgentiste en charge du dossier du patient. Leur orientation, vers le domicile, l'UHCD, ou un service de l'hôpital de Bourges, ne dépendait pas de la concentration de copeptine (la valeur de la copeptine n'étant pas connue de l'urgentiste car dosée a posteriori).

Au minimum 1 mois après leur passage aux urgences, les patients ont été recontactés par téléphone pour évaluer leur devenir et la survenue d'événements indésirables.

Le dossier patient était complété lors de cet entretien téléphonique avec la recherche de facteurs de risque cardiovasculaires, et de traitements cardiovasculaires.

## **2.6 Ethique et consentement des patients**

L'étude a reçu l'accord de l'Espace de Réflexion Ethique de la Région Centre (ERERC) (numéro du projet : 2015017).

Dans un premier temps, une fiche explicative et un consentement écrit étaient associés à chaque questionnaire, aux urgences. Malheureusement, les fiches de consentement n'ont pas été remises aux patients inclus lors de leur passage aux urgences.

Par conséquent, en plus du recueil des consentements oraux (lors des appels téléphoniques), une fiche de consentement était envoyée par voie postale à chacun patient inclus puis récupérée (annexe 4).

## **2.7 Critère de jugement principal**

La survenue d'événements indésirables (décès et/ou syndrome coronarien aigu) dans les 30 jours suivant le passage aux urgences constituait le critère de jugement principal.

## **2.8 Analyse statistique**

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du système SAS. Les variables qualitatives ont été analysées avec le test exact de Fischer. Les variables quantitatives ont été analysées avec le test de Wilcoxon, compte tenu du petit effectif de la population étudiée. Les variables sont exprimées en médiane (avec intervalle interquartile).

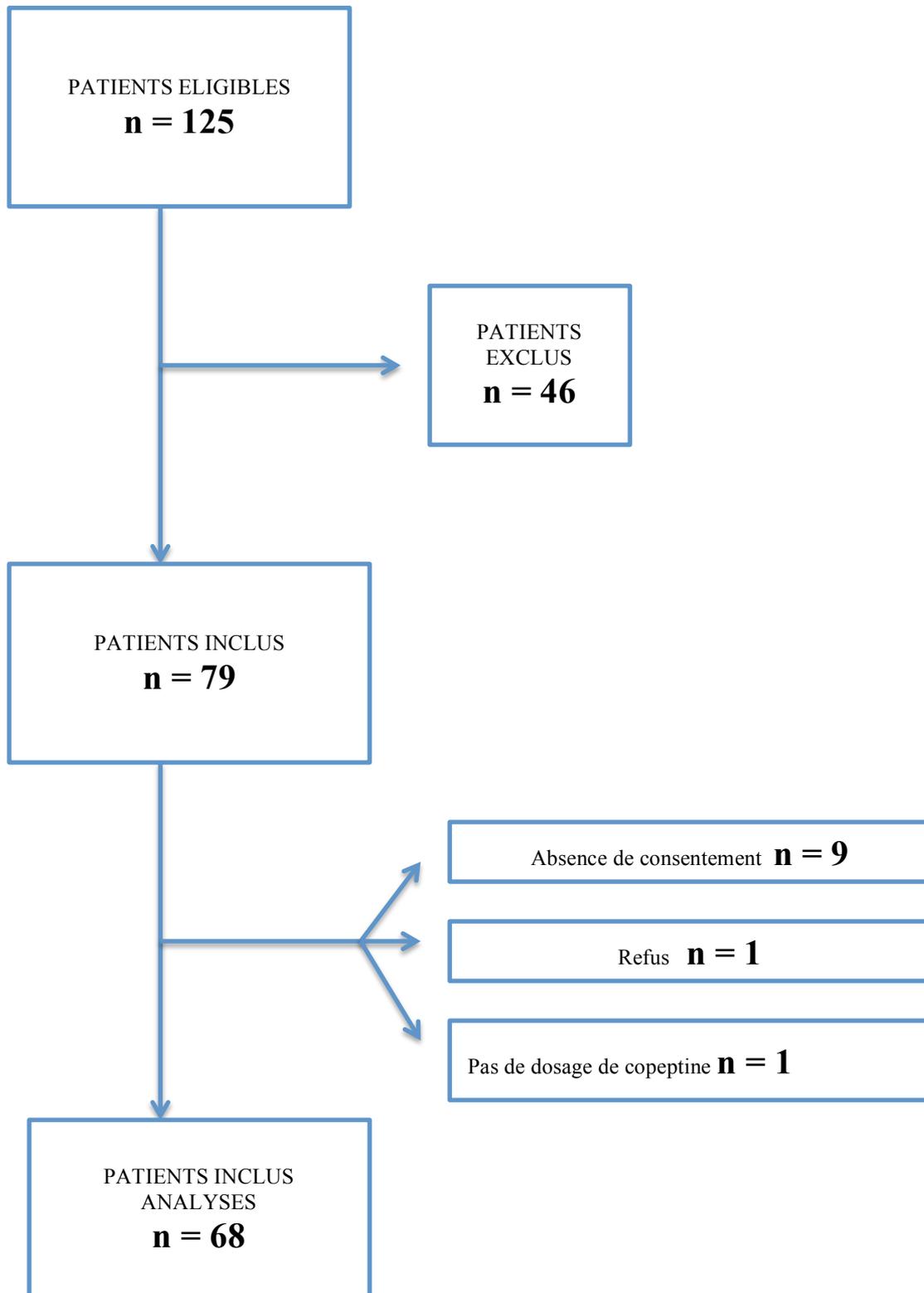
Une valeur de  $p < 0,05$  bilatérale a été retenue comme seuil de significativité.

### 3. RESULTATS

Durant les 11 mois d'étude, 79 patients ont répondu aux critères d'inclusion, quelque soit leur risque cardio-vasculaire et leur statut coronarien.

Sur ces 79 patients, 11 ont été exclus : neuf pour absence de consentement, un pour refus de participation à l'étude et un pour absence de dosage de la copeptine (Figure 1).

**Figure 1** : effectifs de la population générale de l'étude



### **3.1 Analyse des patients inclus**

Parmi les 68 patients inclus analysés, on retrouve différents niveaux de risque cardio vasculaire - faible, intermédiaire et élevé - et notamment des patients déjà connus coronariens.

#### **Antécédents :**

Les 25 patients regroupés dans le sous groupe « Cardiopathie » présentaient différents types de cardiopathies : rythmique, ischémique avec pose de stent ou pontage aorto-coronarien, hypertensive. Sur ces 25 patients, 6 ont présenté un événement indésirable à 30 jours, dont 3 avaient une copeptine positive à l'admission (1 avec un cycle de troponine franchement positif et ECG normal, 1 avec un cycle de troponine négatif, 1 avec des valeurs de troponine intermédiaires entre 14 et 50 ng/l).

#### **Délais de la douleur thoracique :**

Sur les 68 patients analysés, nous n'avons pu recueillir la donnée « délai de la douleur thoracique » que chez 57 d'entre eux, faute d'information dans le dossier médical des urgences.

A l'admission aux urgences, sur les 36 patients ayant eu une douleur thoracique précoce (inférieure à 3 heures de la prise en charge médicale initiale), 31 n'ont pas eu d'événement indésirable dans les 30 jours et avaient une copeptine et une troponine négatives à l'admission.

A noter que pour 5 patients, la copeptine s'était révélée positive à l'admission.

## **Electrocardiogramme :**

A l'admission, 51 patients avaient un ECG normal, sans aucune anomalie électrique. 45 d'entre eux n'ont pas eu d'événement indésirable dans les 30 jours, et avaient, dans 82% des cas, une copeptine et une troponine négatives à H0.

## **Diagnostic final :**

Sur la population totale, 21 individus avaient comme diagnostic final une cause cardiaque à leur douleur thoracique (SCA troponine +, angor, péricardite), contre 47 patients avec un diagnostic final non cardiaque (anxiété, épi gastralgie, pancréatite, pneumopathie, traumatisme).

Parmi ces 21 patients, 13 n'ont pas eu d'événement indésirable dans les 30 jours, et avaient, pour 77% d'entre eux, une copeptine négative à l'admission associée à une troponine H0 négative.

**Tableau 1** : Caractéristiques générales de la population étudiée

	<b>Total n = 68</b>
<b>Homme, n</b>	38
<b>Age médiane (IQR)</b>	62 (23-91)
<b>IMC médiane (IQR)</b>	27 (18-39)
<b>PAS médiane (IQR)</b>	140 (79-206)
<b>PAD médiane (IQR)</b>	79 (39-146)
<b>FC médiane (IQR)</b>	78 (55-170)
<b>Antécédents, n</b>	
Tabac	20
HTA	38
Diabète	13
Hérédité vasculaire	29
AVC	3
Dyslipidémie	29
Cardiopathie	25
Embolie pulmonaire	3
<b>Traitements, n</b>	
Béta bloquant	19
IEC	11
Statines	18
Inhibiteur Calcique	13
Sartans	17
Antiagrégant plaquettaire	18
Trinitrine	7
<b>Délai douleur thoracique, n</b>	
0-3h	36
3h-6h	11
6h-9h	5
9h-12h	5
<b>Biologie médiane (IQR)</b>	
Natrémie	140 (133-144)
Kaliémie	4 (3,1-5,6)
NT-pro-BNP	136 (58-6314)
<b>Fonction rénale médiane (IQR)</b>	
MDRD	81 (33-198)
<b>Biomarqueurs médiane (IQR)</b>	
Troponine H0	5 (<3-56)

Troponine H3	10 (<3-1525)
Copeptine H0	6 (1-259)
<b>ECG, n</b>	
SCA	0
Fibrillation Auriculaire	3
Rythme Régulier Sinusal	51
Troubles de repolarisation	8
Bloc de branche Gauche	1
Pace Maker	2
<b>Diagnostic final, n</b>	
Cause cardiaque	20
Autre cause non cardiaque	48
<b>Devenir, n</b>	
Hospitalisation en cardiologie	10
Retour à domicile	44

*IQR*: Intervalle interquartile ; *IMC*: Indice de Masse Corporelle ; *PAS*: Pression Artérielle Systolique ; *PAD*: Pression Artérielle Diastolique ; *FC*: Fréquence Cardiaque ; *FDRCV*: Facteur de Risque cardio vasculaire ; *IEC*: Inhibiteur Enzyme de Conversion ; *SCA*: Syndrome Coronarien Aigu ; *Délai douleur thoracique*: délai entre début de la douleur thoracique et la prise en charge médicale initiale ; *Troubles de repolarisation*: anomalie pathologique onde q, segment ST, onde T.

### **3.2. Troponine, copeptine et survenue d'événement indésirable dans les 30 jours**

Parmi les 68 patients analysés, 58 patients ont été indemnes d'événement indésirable dans les 30 jours suivant leur passage aux urgences, dont plus de la moitié - 53 patients - avaient une copeptine inférieure à 30 pmol/l dès la prise en charge aux urgences (p=0,014), et 47 patients avaient une troponine à H0 inférieure à 14 ng/l (p=0,0003).

**Tableau 2 : Survenue d'événement indésirable**

	<b>Patients avec événement indésirable dans les 30 jours, n = 9</b>	<b>Patients sans événement indésirable dans les 30 jours, n = 59</b>	<b>p value</b>
<b>Homme, n</b>	8	30	
<b>Age médiane (IQR)</b>	68 (42-88)	61 (23-91)	
<b>IMC médiane (IQR)</b>	25 (23-32)	27 (18-39)	1
<b>PAS médiane (IQR)</b>	128 (79-189)	143,5 (101-206)	0,218
<b>PAD médiane (IQR)</b>	75 (39-146)	80 (53-101)	0,968
<b>FC médiane (IQR)</b>	79 (62-170)	78 (55-146)	0,803
<b>Antécédents, n</b>			
Tabac	4	16	0,375
HTA	7	31	0,223
Diabète	4	9	0,055
Hérédité vasculaire	3	26	1
AVC	0	3	1
Dyslipidémie	6	23	0,043
Cardiopathie	6	19	0,051
Embolie pulmonaire	1	2	0,283
<b>Traitements, n</b>			
Béta bloquant	5	14	0,032
IEC	1	10	1
Statines	3	15	0,373
Inhibiteur Calcique	2	11	0,647
Sartans	3	14	0,354
Antiagrégant plaquettaire	4	14	0,076
Trinitrine	1	6	0,569
<b>Délai douleur thoracique, n</b>			0,078
0-3h	5	31	
3h-6h	0	11	
6h-9h	0	5	
9h-12h	3	2	
<b>Biologie médiane (IQR)</b>			
Natrémie	140 (133-143)	140 (134-144)	0,962
Kaliémie	4 (3,8-4,7)	4 (3,1-5,6)	0,237
NT-pro-BNP	195 (93-6314)	130 (58-3108)	0,591
<b>Fonction rénale médiane (IQR)</b>			
MDRD	79 (53-101)	82 (33-198)	0,287

<b>Biomarqueurs</b>			
Troponine H0 <i>médiane (IQR)</i>	20 (12-56)	7 (<3-39)	0,001
< 14 ng/l, <i>n</i>	2	47	
>= 14 ng/l, <i>n</i>	7	11	
Troponine H3 <i>médiane (IQR)</i>	25 (12-1525)	7 (<3-39)	0,006
< 14 ng/l, <i>n</i>	2	31	
>= 14 ng/l, <i>n</i>	7	11	
Copeptine H0 <i>médiane (IQR)</i>	11 (3-203)	6 (1-260)	0,015
< 30 pmol/l, <i>n</i>	5	53	
>= 30 pmol/l, <i>n</i>	4	5	
<b>ECG, <i>n</i></b>			0,352
SCA	0	0	
Fibrillation Auriculaire	0	3	
Rythme Régulier Sinusal	6	45	
Troubles de repolarisation	2	6	
Bloc de branche Gauche	0	1	
Pace Maker	1	1	
<b>Diagnostic final, <i>n</i></b>			0,0002
Causes cardiaques	7	13	
Causes non cardiaques	3	45	
<b>Devenir, <i>n</i></b>			0,002
Hospitalisation en cardiologie	5	5	
Retour à domicile	2	42	

## 4. DISCUSSION

Beaucoup d'études internationales ont mis en exergue l'interaction de la copeptine voire du couple copeptine + troponine et l'exclusion diagnostique du SCA.

Tout d'abord, Reichlin et coll. ont rapporté, dans une étude mono centrique menée aux urgences incluant 487 patients dont 81 infarctus du myocarde, que l'association copeptine et troponine I étaient bien meilleure que l'utilisation isolée de troponine I pour exclure le diagnostic de syndrome coronarien, en terme de performance diagnostique. Une copeptine < 14 pmol/l associé à une troponine  $\leq 0,01$   $\mu\text{g/l}$  permettait d'éliminer un infarctus du myocarde (sensibilité = 98,8%, valeur prédictive négative = 99,7%) [2].

Par la suite, l'étude de Keller et coll. de 2007, a permis de confirmer ces données, en incluant 1386 patients avec une douleur thoracique de moins de 3 heures. Avec quasiment les mêmes pourcentages de sensibilité et valeur prédictive négative, le couple copeptine + troponine I hypersensible permettrait d'éliminer de façon plus sûre le diagnostic d'infarctus du myocarde, que ne le ferait la troponine I seule [3].

Dans certaines études, l'apport diagnostique de la copeptine, en plus des troponines de haute sensibilité, reste discuté [5].

D'après les conclusions de l'étude menée par Meune et coll. [6], l'association troponine hypersensible et copeptine ne permet pas d'exclure un SCA : en effet, bien qu'il y est une augmentation de la VPN passant de 76,5% pour la troponine hypersensible seule, à 82,6% pour l'association troponine hypersensible et copeptine, ce résultat n'est pas statistiquement significatif. On retrouve également ce profil de résultats dans l'étude de Giannitsis et coll. (majoration de

la valeur prédictive négative : 95,8% pour la troponine ultra sensible seule contre 99,3% avec une sensibilité à 97,8%, lorsque la copeptine est associée) [7].

Les données statistiques retrouvées dans les travaux de Ray et coll., pour exclure un IDM, montre en effet un gain entre l'utilisation de la troponine conventionnelle seule et l'association troponine hypersensible + copeptine, mais ne retrouve pas de différence significative entre l'utilisation de la troponine hypersensible seule et l'association troponine hypersensible + copeptine [12].

Cependant, d'un point de vue pronostic, peu d'études montrent une interaction entre la copeptine et la survenue d'événements indésirables à moyen ou long terme.

En octobre 2012, Afzali et coll. publient une étude prospective monocentrique évaluant la valeur pronostique du couple troponine I + copeptine à moyen terme (180 jours) chez 230 patients avec une suspicion d'IDM à l'admission aux urgences. Le seuil de copeptine retenu était de 14 pmol/l. Leurs analyses ont montré que les patients ayant une valeur de copeptine > 14 pmol/l à l'admission étaient associés à un haut risque de mortalité à moyen terme, alors que les patients ayant une copeptine < 14pmol/l ne mourraient pas dans ce délai. De plus, cette valeur pronostique de mortalité à moyen terme se révélait d'autant plus significative si la copeptine était associée à la troponine à l'admission, permettant d'établir un niveau de risque de mortalité à moyen terme pour des patients suspects d'IDM [23].

L'étude interventionnelle BIC-8 de 2013 évoque la notion d'incidence d'événements indésirables majeurs (MACE) : c'est une étude multicentrique randomisée qui a inclus 902 patients à risque cardiovasculaire faible à intermédiaire (TIMI médian à 1), se présentant aux urgences pour douleurs thoraciques, et chez qui la première troponine à l'admission était négative. Après randomisation, 2 groupes de 451 patients ont été créé : un groupe ayant

bénéficié de la prise en charge habituelle avec réalisation du cycle de troponine, et un groupe ayant bénéficié du dosage de la copeptine. Si le dosage de copeptine était supérieur à 10pmol/l, ces derniers étaient traités pour IDM avec la méthode standard.

Il en résulte que l'incidence d'évènements majeurs à 30 jours est identique dans les 2 groupes (95% de patients indemnes d'événement indésirable), montrant ainsi que l'utilisation de la copeptine aux urgences, dans ce contexte de douleur thoracique, et pour cette population, est sûre [1].

Nous avons montré que 77% des patients de notre étude n'ont pas développé d'événement indésirable, ce qui se rapproche de celui retrouvé dans l'étude BIC-8 (95% de patients indemnes d'événement indésirable).

Mais nous ne pouvons pas affirmer l'existence d'une interaction entre le couple troponine + copeptine et la survenue d'événement indésirable, cette interaction n'ayant pas été testée ; toutefois, au vue des résultats recueillis, il est possible d'évoquer que le fait d'avoir à la fois une troponine et une copeptine négative à l'admission, constituerait un facteur protecteur à la survenue d'événement indésirable dans les 30 jours.

La revue de littérature de Marston et Maisel de mars 2014 montre que l'analyse de la copeptine, dans un contexte de douleur thoracique aiguë, a une valeur pronostique, en fonction de son taux sérique à l'admission, permettant ainsi de stratifier, pour chaque patient, un niveau de risque – faible, intermédiaire ou élevé – de mauvais pronostic à 6 mois. Cette analyse s'est intéressée à la population de l'étude CHOPIN menée par Maisel en 2013 (15) : 2071 patients avec une douleur thoracique ont été inclus ; 2056 patients avaient une copeptine dosée à l'admission et ont été répartis en 3 groupes en fonction du taux de copeptine (seuil de négativité à 14pmol/l) : « faible » (< 14pmol/l), « intermédiaire » (14-70 pmol/l), « élevée » (> 70pmol/l). Le critère de jugement principal était la mortalité à 6 mois toute cause confondue. Il a été mis en

évidence que les patients ayant une copeptine  $> 14\text{pmol/l}$ , et notamment ceux étant dans le groupe « copeptine élevée » étaient associés à un taux de mortalité à 6 mois significativement plus important que les patients du groupe « intermédiaire » et « faible ». Une valeur de copeptine  $> 5$  fois la normale ( $> 70\text{pmol/l}$ ) permettrait d'identifier des patients à haut risque de mauvais pronostic à 6 mois [24].

Enfin, l'étude de Balmelli et coll, de 2012, a montré, au travers d'une étude prospective multicentrique incluant 1247 patients (420 femmes et 827 hommes) avec une douleur thoracique aiguë aux urgences, que la valeur pronostique de la copeptine et du couple troponine T + copeptine, dans la mortalité à 1 an, restait similaire et toute aussi performante quelque soit le sexe du patient [25].

La population choisie dans l'étude BIC-8 était une population à faible risque cardiovasculaire : score TIMI médian à 1, troponine négative à l'admission, peu de facteurs de risque, âge moyen de 54 ans. Notre étude se porte sur une population plus éparse quant aux risques cardio vasculaire : un score TIMI médian à 1, un âge moyen de 62 ans, une troponine positive ou négative à l'admission, inclusion de patients déjà connus coronariens.

Concernant la mesure de la copeptine, nous avons utilisé le seuil de détection de  $14\text{ pmol/l}$ , comme recommandé par le laboratoire BRAHMS. Cependant, en se basant sur la littérature et notamment la récente étude BIC-8, un seuil de copeptine de  $10\text{ pmol/l}$  a été utilisé afin d'évaluer la survenue d'événement indésirable.

Dans notre étude, nous avons mis en évidence un lien statistiquement significatif entre la concentration de la copeptine et la survenue d'événement

indésirable ( $p=0,015$ ), pour un seuil à 30 pmol/l, alors qu'avec le seuil de 10 pmol/l, ce lien statistique n'est pas retrouvé ( $p=0,26$ ).

### **Limites de l'étude :**

Notre étude présente plusieurs limites. Tout d'abord, notre étude était mono centrique, l'effectif des patients inclus analysés est faible, ce qui constitue un biais, notre effectif n'étant pas représentatif de la population générale, et ce manque de puissance ne nous permet donc pas de généraliser nos résultats. De plus, compte tenu du faible échantillon de patients, nous n'avons pas pu montrer de lien statistique entre la survenue d'événement indésirable et un seuil de copeptine à 10 pmol/l, comme retrouvé dans la littérature. Nous avons donc du utiliser un seuil de 30 pmol/l pour la copeptine, pour obtenir un lien statistique, ce qui n'est pas représentatif des récentes études.

Ensuite, les patients inclus dans notre étude n'étaient pas consécutifs, ce qui constitue un biais de sélection, pouvant s'expliquer par la surcharge de travail aux urgences mais aussi la moindre implication de certains investigateurs des urgences.

Enfin, dans notre étude, nous ne pouvons pas affirmer l'existence d'une interaction entre le couple troponine + copeptine à l'admission, et la survenue d'événement indésirable dans les 30 jours.

## 5. CONCLUSION

Il semble qu'un résultat de copeptine inférieur à 30 pmol/l, puisse prédire l'absence de survenue d'événement indésirable dans les 30 jours suivant le passage aux urgences de patients se présentant pour une douleur thoracique avec un ECG sans signe d'ischémie myocardique récent.

L'association d'un dosage négatif de troponine T ultrasensible et de copeptine à l'admission semble être plus corrélée à la non survenue d'événement indésirable dans les 30 jours qu'un dosage négatif de la troponine ou de la copeptine pris isolément, à l'admission.

## 6. BIBLIOGRAPHIE

1. BIC-8 : Instant early rule-out using cardiac troponin and copeptine in low- to intermediate-risk patients with suspected ACS : A prospective, randomized multicenter study. Möckel M, Searle J, Hamm C, Slagman A, Blankenberg S, Huber K, Müller C, Vollert J, Giannitsis E. ESC Sept 2013.Hot line session IV.
2. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. Reichlin T et al. J Am Coll Cardiol. Jun 2009 ; 54(1):60-8. DOI 10.1016/j.jacc.2009.01.076.
3. Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction. Keller T et al. J. Am. Coll. Cardiol. May 2010 ; 55(19):2096-106. DOI 10.1016/j.jacc.2010.01.029.
4. Copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction in emergency department. Chenevier-Gobeaux C et al. Int J Cardiol. Jun 2013 ;166(1):198-204. DOI 10.1016/j.ijcard.2011.10.098.
5. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation : The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Hamm CW et al. G Ital Cardiol (Rome). Mar 2012 ; 13(3):171-228. DOI 10.1714/1038.11322.
6. Combination of copeptin and high-sensitivity cardiac troponin T assay in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a pilot study. Meune C, Zuily S, Wahbi K and al. Arch. Cardiovasc Dis. Jan 2011 ; 104(1):4-10. DOI 10.1016/j.acvd.2010.11.002.
7. Combined testing of high-sensitivity troponin T and copeptin on presentation at prespecified cutoffs improves rapid rule-out of non-ST-segment elevation myocardial infarction. Giannitsis E. and al. Clin. Chem. Oct 2011 ; 57(10):1452-5. DOI 10.1373/clinchem.2010.161265.
8. Early Diagnosis of Myocardial Infarction with Sensitive Cardiac Troponin Assays. Tobias Reichlin, et al. N Engl J Med. August 2009 ; 361(9):858-867. DOI: 10.1056/NEJMoa0900428.

9. C-terminal provasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) study. Khan SQ, Dhillon OS, O'Brien RJ, et al. *Circulation*. Apr 2007 ; 115(16):2103-10. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.685503.
10. Gender and renal function influence plasma levels of copeptin in healthy individuals. Bhandari SS et al. *Clin Sci*. Feb 2009 ; 116(3):257-63. DOI 10.1042/CS20080140.
11. High-sensitive cardiac troponin T outperforms novel diagnostic biomarkers in patients with acute chest pain. Eggers KM et al. *Clin. Chim. Acta*. Jul 2012 ; 413(13-14):1135-40. DOI 10.1016/j.cca.2012.03.011.
12. Que peut-on attendre des biomarqueurs ? Intérêts et limites en médecine d'urgence. P. Ray, Y. Freund. Le congrès médecin. Urgences vitales. SFAR 2012. Disponible sur [http://sofia.medicalistes.org/spip/IMG/pdf/Que\\_peut-on\\_attendre\\_des\\_biomarqueurs\\_interet\\_et\\_limites\\_en\\_medecine\\_d\\_urgence.pdf](http://sofia.medicalistes.org/spip/IMG/pdf/Que_peut-on_attendre_des_biomarqueurs_interet_et_limites_en_medecine_d_urgence.pdf).
13. Combined copeptin and troponin to rule out myocardial infarction in patients with chest pain and a history of coronary artery disease. Ray P et al. *Mar* 2012 ; 30(3):440-8. DOI 10.1016/j.ajem.2011.12.008.
14. Combined determination of highly sensitive troponin T and copeptin for early exclusion of acute myocardial infarction: first experience in an emergency department of a general hospital. Lotze U et al. *Vasc Health Risk Manag*. 2011 ; 7:509-15. DOI 10.2147/VHRM.S21753.
15. Copeptin helps in the early detection of patients with acute myocardial infarction: primary results of the CHOPIN trial (Copeptin Helps in the early detection Of Patients with acute myocardial INfarction). Alan Maisel et al. *J. Am. Coll. Cardiol*. Jul 2013 ; 62(2):150-60. DOI 10.1016/j.jacc.2013.04.011.
16. Diagnostic accuracy of combined cardiac troponin and copeptin assessment for early rule-out of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. Raskovalova T. et al. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. March 2014 ; 3(1):18-27. DOI : 10.1177/2048872613514015.
17. Projet épidémiologique EpiDouLTho 2012 : Epidémiologie de la douleur thoracique. Disponible sur le site [http://www.sfm.u.org/upload/50\\_recherche/2\\_iru/epidoultho.pdf](http://www.sfm.u.org/upload/50_recherche/2_iru/epidoultho.pdf)
18. Universal definition of myocardial infarction. Thygesen K. et al. *Circulation*. Nov 2007 ; 116(22): 2634-53. DOI

19. Cardiac troponin level elevations not related to acute coronary syndromes. Giannitsis E., Katus H. *Nat Rev Cardiol.* Nov 2013 ; 10(11):623-34. DOI 10.1038/nrcardio.2013.129.
20. Weekly and 90-Minute Biological Variations in Cardiac Troponin T and Cardiac Troponin I in Hemodialysis Patients and Healthy Controls. Kristin M et al. *Clinical Chemistry.* 2014 ; 60(6):834-47.
21. Normal plasma levels of cardiac troponin I measured by the high-sensitivity cardiac troponin I access prototype assay and the impact on the diagnosis of myocardial ischemia. Venge P et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* Sept 2009 ; 54(13):1165-72. DOI 10.1016/j.jacc.2009.05.051.
22. Early diagnosis of acute myocardial infarction in the elderly using more sensitive cardiac troponin assays. Reiter M. et al. *Eur. Heart J.* Jun 2011 ; 32(11):1379-89. DOI 10.1093/eurheartj/ehr033.
23. Impact of copeptin on diagnosis, risk stratification, and intermediate-term prognosis of acute coronary syndromes. Afzali D et al. *Clin Res Card.* Oct 2013 ; 102(10):755-63. DOI 10.1007/s00392-013-0583-0.
24. Copeptin provides prognostic value in patients with acute chest pain. Marston N et al. *J Am Coll Cardiol.* April 2014 ; 63(12-S). DOI 10.1016/S0735-1097(14)60058-9.
25. Comparison of the performances of cardiac troponins, including sensitive assays, and copeptin in the diagnostic of acute myocardial infarction and long-term prognosis between women and men. Balmelli C. et al. *Am. Heart J.* Jul 2013 ; 166(1):30-7. DOI 10.1016/j.ahj.2013.03.014.

# **PARTIE 3 : Annexes**

# Annexe 1 : FICHE PATIENT : PROTOCOLE COPEPTINE 2014

## A- IDENTIFICATION PATIENT

ETIQUETTE PATIENT :

Sexe :  H  F

Taille : \_\_\_ cm

Poids : \_\_\_ kg IMC : \_\_\_ kg/m<sup>2</sup>

TA : \_\_\_ / \_\_\_ mmHg

FC : \_\_\_ /min

## B- CRITERES D'EXCLUSION

Douleur thoracique atypique > 12h  OUI  NON

ECG : sus déc ST  OUI  NON

Grossesse en cours  OUI  NON

Chirurgie cardiaque ou traumatisme thoracique récent  OUI  NON

Signes d'Insuffisance cardiaque  OUI  NON

Toxicomanie  OUI  NON

Insuffisance rénale sévère Cl < 30 ml/min  OUI  NON

**SI AU MOINS 1 CRITERE D'EXCLUSION PRESENT => NE PAS CONTINUER LA FICHE**

## C- ANAMNESE

Heure de prise en charge médicale : \_\_\_ :

Principaux symptômes :

Douleur thoracique  
 Typique / serrement  
 Atypique

Dyspnée  
 Autres symptômes

Début des symptômes :

0-3 heures  3-6 heures  Heure précise : \_\_\_ : \_\_\_  
 6-9 heures  9-12 heures

ATCD syndrome coronarien :  OUI  NON

### C- FDRCV

ATCD familiaux :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
HTA :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Tabac :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Diabète :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Dyslipidémie :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON

### D- ECG

<input type="checkbox"/> ECG non disponible	<input type="checkbox"/> ECG normal ou non contributif	<input type="checkbox"/> RS <input type="checkbox"/> FA <input type="checkbox"/> Autres TDR	<input type="checkbox"/> Sus ST <input type="checkbox"/> Sous ST <input type="checkbox"/> Onde Q pathologique	<input type="checkbox"/> Onde T négatives  Si OUI, Territoires :
---	--	---	---	--

### E- BIOLOGIE

Heure <b>prélèvement</b> Troponine H0 et Copeptine : ___ : ___
Heure <b>réception</b> Troponine H0 : ___ : ___
Heure <b>prélèvement</b> Troponine H+3 : ___ : ___
Heure <b>réception</b> Troponine H+3 : ___ : ___
DFG < 30 ml / min : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON

### F- DIAGNOSTIC FINAL de l'URGENTISTE

Origine cardiaque : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> Si origine cardiaque :  <input type="checkbox"/> Syndrome coronarien aigu  <input type="checkbox"/> Troubles du rythme ( AC/FA, flutter )  <input type="checkbox"/> Autres cardiopathies	Origine pulmonaire : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	Origine digestive : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	Autres : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
---	---	--	---	--

### H- DEVENIR DU PATIENT

<u>Hospitalisation :</u> <input type="checkbox"/> Cardiologie / USIC <input type="checkbox"/> UHCD <input type="checkbox"/> Réa	<u>Sortie :</u> <input type="checkbox"/> RAD : date : ___ / ___ / ___ heure : ___ : ___ <input type="checkbox"/> Décès
--	--

## Annexe 2 : Fiche laboratoire



CENTRE HOSPITALIER Jacques Cœur  
SERVICE DE BIOLOGIE

Etiqu. Admissions : \_\_\_\_\_

DATE de la DEMANDE : \_\_\_\_\_

NOM : \_\_\_\_\_

Heure de prélèvement : \_\_\_\_\_

PRENOM : \_\_\_\_\_

Prélevé par : \_\_\_\_\_

SEXE : \_\_\_\_\_

SERVICE : \_\_\_\_\_  
URGENCES \_\_\_\_\_

DATE de N. : \_\_\_\_\_

NOM du prescripteur : \_\_\_\_\_

(champs à renseigner obligatoirement)

*PROTOCOLE CLINIQUE*

*ANALYSE SPECIALISEE*

Dosage de la COPEPTINE

Conditions de prélèvement

1 tube héparinate de Li+ (b. vert, gel séparateur)

Contact médecin : DOYEN Vaiiti (interne)

Contact Biologiste : Dr E. Plantin-Carrenard

## **Annexe 3 : FICHE EXPLICATIVE POUR UNE THESE DE MEDECINE GENERALE 2014 - 2015**

**D**ans le cadre de la préparation de ma thèse de médecine générale, vous êtes sollicités pour participer à cette étude, qui inclura 88 patients.

**E**lle consistera à évaluer l'intérêt prédictif du dosage combiné de 2 marqueurs biologiques, la troponine et la copeptine, aux urgences de Bourges, pour la survenue d'évènements indésirables (décès ou syndrome coronarien aigu) dans les 30 jours suivant la sortie des urgences, chez des patients ayant présenté une douleur thoracique avec un électrocardiogramme sans signe d'ischémie myocardique.

**L**e dosage de ces 2 marqueurs a été effectué à partir de la prise de sang qui a été prescrite lors de votre prise en charge aux urgences.

Seul 1 tube de sang supplémentaire a été prélevé pour être congelé au laboratoire de biochimie de l'hôpital de Bourges afin de constituer une sérothèque. Cette dernière a ensuite été acheminée vers le laboratoire d'Orléans pour que le dosage du marqueur « Copeptine » soit effectué.

**A** l'issue de l'analyse biologique du marqueur « Copeptine », vous serez contactés par téléphone afin de recueillir des informations sur votre devenir dans les 30 jours suivant votre sortie des urgences.

Le dossier patient sera complété lors de cet entretien téléphonique avec la recherche de facteurs de risque cardiovasculaires, et de traitements cardio-vasculaires.

**A** noter que toutes les données médicales récupérées et utilisées à votre sujet seront anonymisées lors de l'analyse des données.

**E**n plus de votre consentement oral, je vous serais gré de bien vouloir remplir et signer la **fiche de consentement** jointe, à me renvoyer (enveloppe timbrée pré-remplie jointe) datée et signée, afin que je puisse finaliser rapidement mon travail de thèse.

**J**e vous remercie par avance de votre participation à cette étude.

**S**i vous le souhaitez, vous pourrez être informés des résultats de l'étude.

Cordialement,

Mlle Vaiiti DOYEN.

Interne, CHU Tours.

## **Annexe 4 : FORMULAIRE DE CONSENTEMENT**

### ***Document constitué en application du Code de Santé Publique***

Je soussigné (e) M, Mme, Mlle (rayer les mentions inutiles) (nom, prénom)

.....  
accepte de participer à l'étude intitulée : « ***Intérêt du dosage combiné de la copeptine et de la troponine aux urgences, pour prédire la survenue d'évènements indésirables (Décès et/ou syndrome coronarien aigu) dans les 30 jours suivant la sortie des urgences, chez des patients ayant une douleur thoracique avec un électrocardiogramme sans signe d'ischémie myocardique*** », dont le CH de Bourges est le promoteur et qui m'a été proposée par Mlle Vaiiti DOYEN, interne.

J'ai lu et compris la fiche d'information qui m'a été remise.

Je suis libre de refuser de participer à cette étude.

J'accepte que le prélèvement sanguin réalisé lors de cette recherche soit utilisé à une fin scientifique.

J'accepte que les documents de mon dossier médical qui se rapportent à l'étude puissent être accessibles aux responsables de l'étude. A l'exception des personnes qui traiteront les informations dans le plus strict respect du secret médical, mon anonymat sera préservé.

J'ai bien compris que ma participation à l'étude est volontaire.

Mon consentement ne décharge en rien le médecin et le promoteur de l'ensemble de leurs responsabilités et je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Après en avoir discuté et avoir obtenu la réponse à toutes mes questions, j'accepte librement et volontairement de participer à la recherche qui m'est proposée.

L'investigateur :

Fait à TOURS Le 22/03/2015

Nom, prénom : DOYEN Vaiiti (interne)

Signature :

Personne donnant le consentement :

Fait à ..... Le ...../...../.....

Nom, prénom :

Signature :

**Ce document est réalisé en deux exemplaires originaux dont l'un doit être gardé 15 ans par l'investigateur et l'autre sera remis à la personne donnant son consentement.**

**Vu, le Directeur de Thèse**

**Vu, le Doyen  
de la Faculté de médecine de TOURS**

*Mlle DOYEN Vaiiti*

**Thèse N°**

50 pages – 2 tableaux – 1 figure

**Résumé :**

**Objectif :** Cette étude a pour but de montrer l'intérêt potentiel du dosage de la Copeptine aux urgences, pour prédire la survenue d'événements indésirables (décès et/ou syndrome coronarien aigu) dans les 30 jours, chez des patients coronariens ou non, se présentant pour une douleur thoracique avec un électrocardiogramme sans signe d'ischémie myocardique récente.

**Matériels et Méthodes :** Il s'agit d'une étude en soins courants, prospective, mono centrique et observationnelle réalisée au service d'accueil des urgences de l'hôpital de Bourges. Ont été inclus les patients majeurs avec une douleur thoracique de moins de douze heures, et un électrocardiogramme sans signe d'ischémie myocardique récente. Un dosage de la copeptine et de la troponine T hs ont systématiquement été réalisés dès la prise en charge du patient. Les patients inclus ont été recontactés par téléphone 30 jours après leur passage aux urgences pour apprécier la survenue ou non d'événement indésirable (décès et/ou syndrome coronarien aigu), qui constituait le critère de jugement principal.

**Résultats :** Soixante-huit patients ont été inclus sur la période d'étude de 11 mois. Parmi les 9 patients qui ont présenté un événement indésirable dans les 30 jours, plus de la moitié avait une copeptine supérieure à 30 pmol/L ( $p = 0,01$  ; IC 95% 3,08 – 202,9).

**Conclusion :** Il semble qu'un résultat négatif de copeptine, avec un seuil de 30 pmol/l, puisse prédire l'absence de survenue d'événement indésirable dans les 30 jours suivant le passage aux urgences des patients se présentant pour une douleur thoracique avec un ECG sans signe d'ischémie myocardique récent.

**Mots clés :**

- douleur thoracique
- Copeptine
- ECG sans signe d'ischémie myocardique récente
- Troponine T hs
- Evénement indésirable

**Jury :**

Président : Monsieur le Professeur ANGOULVANT

Membres : Monsieur le Professeur PAGES  
Monsieur le Professeur RUSCH  
Monsieur le Docteur LARIBI Said

**Date de la soutenance** : Jeudi 24 Septembre 2015

**Vu, le Directeur de Thèse**

**Vu, le Doyen  
de la Faculté de médecine de TOURS**