

Diagnostic role of copeptin in patients presenting with chest pain in the emergency room

Role diagnostique de la coceptine chez les patients présentant une douleur thoracique aux urgences

[Christian Folli^{a, ,}](#)
[Dario Consonni^a](#)
[Marzia Spessot^b](#)
[Laura Salvini^c](#)
[Marta Velati^d](#)
[Guido Ranzani^e](#)
[Rita Maiavacca^f](#)
[Valter Monzani^a](#)

introduction

La douleur thoracique est un symptôme fréquent conduit les patients aux urgences. Copeptine, le fragment C-terminal de l'arginine-vasopressine, est un marqueur de situations stressantes. Des études récentes ont montré que les niveaux normaux de copeptine combinés avec la troponine normale permettent+ d'écarter le diagnostic de syndrome coronarien aigu (SCA). Dans cette obtique , étude prospective multicentrique, nous avons évalué si les niveaux négatifs de copeptine combinés avec la troponine négative (Tn-T) peut correctement éliminer le diagnostic de SCA et aussi d'autres causes mortelles de douleur thoracique.

2. Matériels et méthodes

Il s'agissait d'une étude prospective, multicentrique, qui a débuté en mai 2010 étalée sur une période de six mois. Cette étude contenait 472 patients des salles d'urgence de cinq hôpitaux de Milan, en Italie.

L'étude a inclus des patients âgés de 18 ans ou plus souffrant de douleurs thoraciques a commencé dans les précédents 8 h, sauf ceux avec une insuffisance rénale chronique nécessitant une hemodialyse. et ceux qui ont un mauvais pronostic (espérance de vie inférieure à 24 heures à l'arrivée à ER). Tous les patients ont bénéficié à leur arrivée d'une évaluation clinique complète, y compris un électrocardiogramme à 12 dérivations (ECG) et des tests sanguins (y compris Tn-T), tandis que d'autres tests (radiographie, échographie, scanner) et une évaluation cardiologique ont été effectués selon le jugement du médecin et les protocoles hospitaliers..

- Les valeurs de copeptine ont été déterminés dans l'échantillon de sang obtenu à l'admission dans les 8 h de l'apparition des symptômes, selon la cinétique du biomarqueur. Le diagnostic final a été établi chez tous les patients en fonction de données cliniques, radiographiques et de laboratoire sur la base des lignes directrices et, le cas échéant, d'un consensus entre les médecins des urgences et des cardiologues.

Des échantillons de sang pour la mesure de copeptine (BRAHMS AG, Henningsdorf, Allemagne) ont été prélevés dans des tubes avec l'éthylènediamine acide tétra-acétique de potassium, centrifugé, le plasma a été congelé à - 80 ° C puis analysés comme décrit précédemment. Une valeur limite de <14 pmol / L a été considéré comme la limite inférieure normale pour copeptine, comme indiqué par le fabricant. Marqueurs myocardiques, y compris la créatine kinase et la troponine par dosage de troisième génération, ont été mesurées conformément aux instructions du fabricant.

résultats

-

L'âge moyen des 472 patients (64,6% des hommes) était de 60,1 ans. Les facteurs de risque cardiovasculaire ont été rapportés dans le tableau 1. Selon le diagnostic de sortie de la salle d'urgence, les patients ont été divisés en sous-groupes suivants: ACS, la vie en danger non ACS maladies (dissection aortique, l'embolie pulmonaire, œdème pulmonaire aigu, insuffisance cardiaque, péricardite, sepsis sévère, pneumothorax) et –maladies non mortelles (causes bénignes de douleur thoracique). Les patients atteints de SCA ont été subdivisés en SCA ST₊, SCA ST₋ et angor instable.

Table 1

Baseline patients characteristics across diagnostic groups. STEMI = ST elevation myocardial infarction; NSTEMI = non ST elevation myocardial infarction; UA = unstable angina

	STEMI		NSTEMI		UA		Lethal diseases		Other		Total		p value ^a
	N/Mean	%/SD	N/Mean	%/SD	N/Mean	%/SD	N/Mean	%/SD	N/Mean	%/SD	N/Mean	%/SD	
Total	28	(100)	28	(100)	43	(100)	13	(100)	360	(100)	472	(100)	
Male	19	(68)	21	(75)	34	(79)	10	(77)	221	(61)	305	(65)	0.10
Age (years)	63.6	(13.7)	69.6	(12.0)	65.3	(12.9)	68.8	(18.4)	58.2	(15.4)	60.1	(15.4)	0.0001
Body mass index (kg/m ²)	25.8	(6.4)	27.1	(3.8)	27.1	(3.3)	27.2	(8.2)	26.5	(5.2)	26.5	(5.1)	0.11
Risk factors													
Hypertension	13	(46)	23	(82)	32	(74)	7	(54)	171	(48)	246	(52)	<0.001
Diabetes mellitus	6	(21)	8	(29)	12	(28)	1	(8)	36	(10)	63	(13)	0.001
Former smoker	2	(7)	11	(39)	16	(37)	4	(31)	70	(19)	103	(22)	0.54
Current smoker	9	(32)	3	(11)	6	(14)	4	(31)	84	(23)	106	(22)	0.01
Dyslipidemia	8	(29)	11	(39)	17	(40)	3	(23)	126	(35)	165	(35)	0.75
Clinical history													
Coronary artery disease	5	(18)	14	(50)	24	(56)	3	(23)	96	(27)	142	(30)	<0.001
Acute Myocardial Infarction	3	(11)	13	(46)	11	(26)	2	(15)	60	(17)	89	(19)	0.001
Revascularization	5	(18)	10	(36)	15	(35)	2	(15)	66	(18)	98	(21)	0.03
Chest pain at presentation													
Typical	24	(86)	22	(79)	38	(88)	9	(69)	137	(38)	230	(49)	<0.001
Atypical	4	(14)	6	(21)	5	(12)	4	(31)	223	(62)	242	(51)	
Other symptoms at presentation													
Neurovegetative symptoms	10	(36)	7	(25)	10	(23)	3	(23)	69	(19)	99	(21)	0.31
Syncope	3	(11)	0	(0)	0	(0)	1	(8)	10	(3)	14	(3)	0.06
Dyspnea	2	(7)	5	(18)	7	(16)	3	(23)	67	(19)	84	(18)	0.62
Palpitation	0	(0)	1	(4)	2	(5)	0	(0)	42	(12)	45	(10)	0.07
Cardiovascular signs													
Systolic blood pressure (mm Hg)	142.8	(25.8)	142.1	(21.8)	149.1	(27.9)	132.8	(27.7)	141.7	(22.7)	142.2	(23.6)	0.47
Diastolic blood pressure (mm Hg)	83.7	(20.0)	79.3	(12.8)	80.3	(16.3)	75.0	(18.6)	81.0	(14.0)	80.8	(14.7)	0.75
Heart rate (bpm)	72.2	(16.8)	89.4	(29.4)	74.1	(14.7)	90.3	(24.9)	79.4	(17.2)	79.4	(18.5)	0.01
Minutes from pain to blood sample	152.4	(103.2)	158.0	(91.2)	162.6	(92.5)	247.9	(140.2)	183.8	(104.4)	180.3	(104.4)	0.08

Values are presented as N (%) for categorical variables or mean (SD) for quantitative variables.

^a From chi square (categorical variables) or Mann-Whitney U test (continuous variables).

- À la sortie des urgences ; 0,28 (5,9%) patients ont été diagnostiqués avec un IDM, 28 (5,9%) avec SCA ST, 43 (9,1%) avec angor instable 13 (2,8%) à des maladies potentiellement mortelles (y compris la dissection aortique, l'embolie pulmonaire , œdème aigu pulmonaire, péricardite, sepsis sévère), et 360 (76,2%) à d'autres conditions, qui comprenait 165 causes bénignes de douleurs à la poitrine (fibrillation auriculaire, une crise hypertensive, une myocardite, une maladie de la valve aortique, le reflux gastro-intestinale, la pneumonie, BPCO, fumée -comme les maladies, les douleurs musculo-squelettiques, anxiété) et 195 conditions bénignes mais non précisées. Un seul patient est décédé avec IDM . Les principales caractéristiques cliniques des patients dans les 5 groupes de diagnostic sont présentés dans le tableau 1.

- Les valeurs de copeptine étaient significativement plus élevées chez les patients atteints de SCA et dans ceux d'autres maladies mortelles que chez ceux avec des causes bénignes de douleurs à la poitrine (Tableau 2 et Fig. 1). Dans le sous-groupe de patients atteints de SCA, les valeurs de copeptine étaient généralement normales et ne différaient pas de celles observées chez les patients ayant des causes bénignes de douleurs à la poitrine (Fig. 1).

Table 2

Copeptin levels (pmol/L) at presentation across diagnostic groups.

	STEMI	NSTEMI	UA	Life threatening diseases	Other
Mean	1022	342	150	33.2	15.7
Standard deviation	193.3	59.5	300	30.0	43.7
Median	39.4	15.3	82	32.0	7.3
Min	4.8	4	4	4.8	4
Max	915.0	298.5	203	100.2	568.4
p value ²	<0.0001	0.0001	0.34	0.004	[Reference]

Abbreviations: STEMI = ST elevation myocardial infarction; NSTEMI = non ST elevation myocardial infarction; UA = unstable angina.

² From Mann-Whitney test, using the group Other as reference.

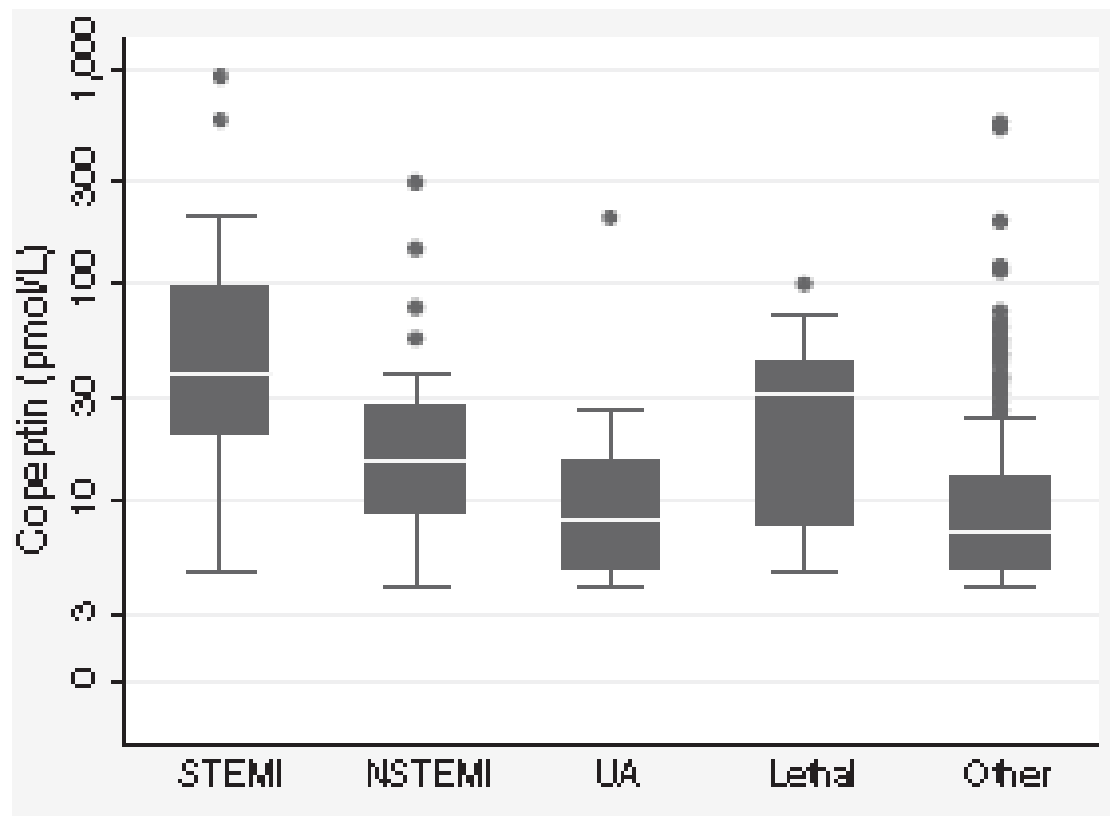


Fig. 1 Copeptin levels (pmol/L) at presentation in different disease groups. Box plot showing sample maximum and minimum values, lower, median and upper quartile. Abbreviations: STEMI = ST elevation myocardial infarction; NSTEMI = non ST elevation myocardial infarction; UA = unstable angina.

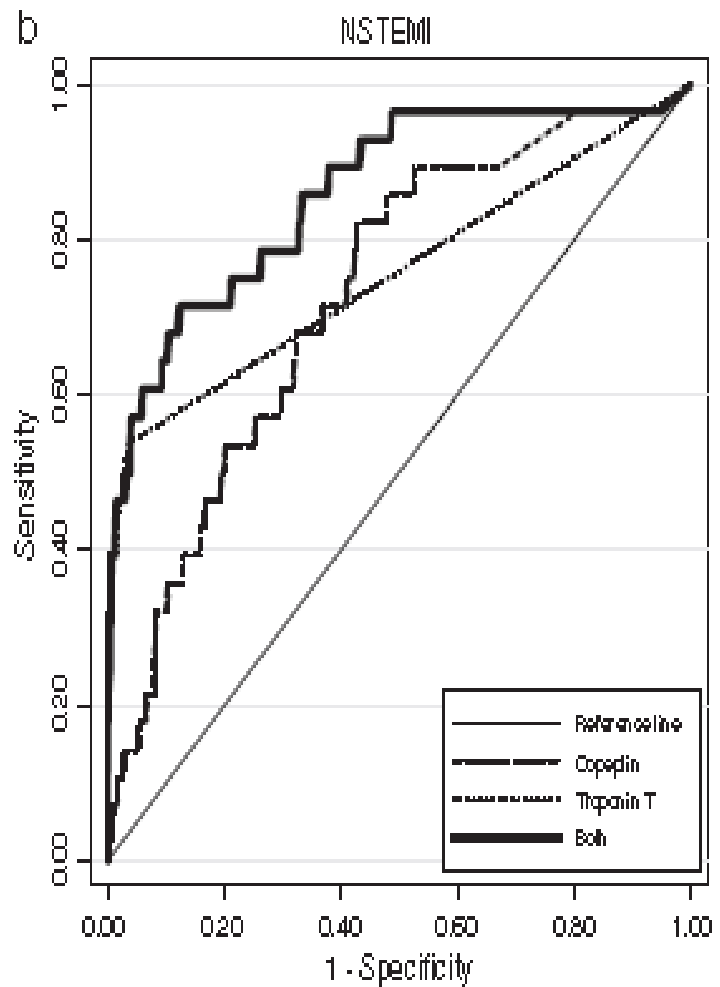
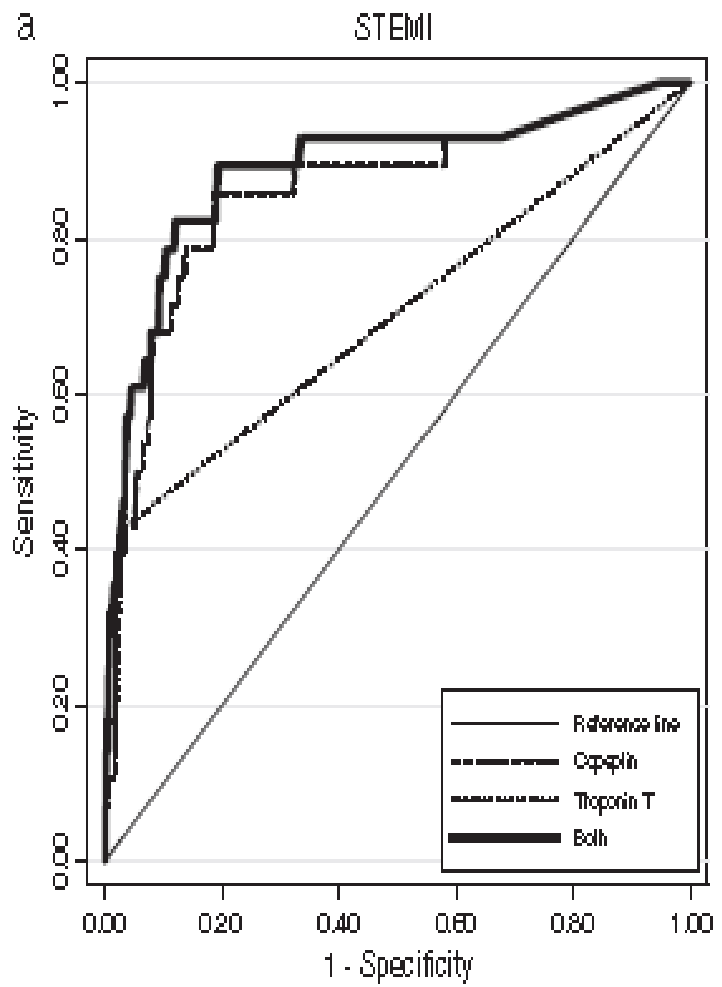
- Pour les patients atteints de SCA et potentiellement mortelles des maladies, de vastes zones sous la courbe ROC ont été trouvés pour les deux copeptine et la troponine (tableau 3). Uniquement chez les patients avec IDM ST, on a ajouté des informations de diagnostic à partir des combinaisons des deux biomarqueurs, tandis que chez les patients atteints de IDM et potentiellement mortelles des maladies les aires sous la courbe ROC pour copeptine étaient plus grandes que celles de la troponine et l'ajout de ce dernier n'a pas augmenté sensiblement les zones ROC. Les deux copeptine et la troponine étaient de peu d'aide au diagnostic chez les patients avec angor. Les courbes ROC pour copeptine, la troponine et les deux biomarqueurs en combinaison sont présentés sur la Fig. 2a-d.

Table 3

Areas under the receiver operating characteristic (ROC) curves for copeptin (pmol/L) and troponin T ($\mu\text{g/L}$) at presentation (from univariate logistic regression models) and for both biomarkers combined (from multiple logistic regression models) for diagnosis of different disease groups. Reference: patients with other diagnoses (benign conditions or unknown).

	STEMI	NSTEMI	UA	Life threatening diseases	Other diagnoses
Copeptin (pmol/L)					
AUC	0.85	0.73	0.54	0.75	[Reference]
p value	<0.0001	<0.0001	0.65	0.001	
Troponin T ($\mu\text{g/L}$)					
AUC	0.72	0.76	0.52	0.60	[Reference]
p value	<0.0001	<0.0001	0.37	0.001	
Both biomarkers combined					
AUC	0.89	0.85	0.58	0.76	[Reference]
p value	<0.0001	<0.0001	0.64	0.0005	

Abbreviations: AUC = area under the ROC curve; STEMI = ST elevation myocardial infarction; NSTEMI = non ST elevation myocardial infarction; UA = unstable angina.



- Comme copeptine peut être utilisée comme une stratégie de règles dans l'urgence, la valeur prédictive négative (VPN) de ce biomarqueur a été calculée en sous-groupes de patients. Lorsque l'on considère l'ensemble des maladies mortelles, l'utilisation combinée de ces deux biomarqueurs (copeptine et la troponine) a donné une valeur prédictive négative (VPN) de 85% dans l'ensemble de la population, similaire à la VPN chez les patients avec SCA(86,6%). Dans le groupe des patients avec maladies mortelles autres que Le sca, la VPN est très élevé (97,9%), établissant ainsi l'utilité de copeptine pour une stratégie de règles de départ chez les patients souffrant de douleurs thoraciques.

- discussion

Le rôle de nouveaux biomarqueurs urgences est encore largement débattue. Copeptine est strictement liée à la réponse au stress et donc l'utilisation de ce biomarqueur a été proposé à la phase aiguë, des maladies mortelles. La combinaison d'un marqueur plus spécifique tel que la troponine cardiaque (ou Sensibilité élevée, la troponine) avec copeptine joue un rôle clé dans l'exclusion d'un diagnostic AMI [7], [8], [9], [10] et [11] . Dans cette étude, l'utilisation combinée de ces deux biomarqueurs a été évaluée chez les patients souffrant de douleurs thoraciques, une cause fréquente et souvent difficiles d'admission aux urgences. Ajout de copeptine à la troponine a confirmé l'amélioration de la précision du diagnostic chez les patients atteints d'IAM [8], [9], [10] et [11]. Parce que copeptine atteint des valeurs très élevées dans les premières heures qui suivent l'événement stressant, afin d'éviter le risque de confusion des résultats liés à la cinétique particulière du biomarqueur, seuls les patients souffrant de douleurs thoraciques dans le précédent 8 h ont été inclus dans l'étude.

- Une très forte VPN a été observée chez les patients atteints De SC avec ou sans élévation du segment ST (96,3% et 97,9% respectivement) et pour les patients atteints de maladies mortelles. D'autre part, en angor insable copeptine était normale chez la majorité des patients, ce qui réduit à 86,6% de la VPN du groupe de patients avec SCA tous .Il ya d'autres rapports entre les valeurs normales de copeptine dans les patients avec angor. Par conséquent, l'utilisation systématique de ce biomarqueur de diagnostic ne doit pas être encouragé chez tous les patients avec SCA à l'admission à l'hôpital devraient être décidées en fonction d'autres critères cliniques et anamnestiques.

- Dans un cadre des salles d'urgence, les médecins peuvent envisager d'utiliser copeptine comme biomarqueur chez les patients dont l'origine cardiaque des douleurs à la poitrine peuvent être exclus en toute sécurité selon les antécédents familiaux et personnels, les caractéristiques cliniques et ECG. Chez les sujets souffrant de douleurs thoraciques d'origine inconnue et incertaine, nous vous suggérons d'utiliser copeptine, avec les limitations liées à la cinétique (échantillon de sang prélevé dans les 8 h, dès le début des symptômes), afin d'évaluer la situation de stress du corps du patient. Par conséquent, la mesure de ce biomarqueur peut être considéré non seulement pour une stratégie de règles de départ, mais aussi comme un signe d'avertissement possible d'une maladie potentiellement mortelle.

- Les limites de cette étude est qu'elle a été réalisée dans un contexte des urgences et qu'aucun suivi pour les patients sortis de la salle d'urgence a été réalisée. En conclusion, ces résultats confirment ceux obtenus par d'autres groupes de patients atteints de SCA et de proposer une nouvelle stratégie en pratique clinique pour la prise en charge des patients admis aux urgences avec tout type de douleurs de poitrine. Mesure de copeptine peut être considéré non seulement d'une stratégie de règles dans les patients suspects de l'AMI, mais aussi comme un signe d'avertissement possible pour des maladies mortelles.

conclusion

- Copeptine, le fragment C-terminal de l'arginine-vasopressine, est une contrainte de corps marqueur.
 - Chez les patients admis aux urgences avec des douleurs thoraciques symptôme principal, les valeurs de copeptine étaient significativement plus élevés chez les patients atteints de STEMI, NSTEMI et dans ceux d'autres maladies mortelles que chez ceux ayant des causes bénignes de douleurs à la poitrine et dans ceux de l'agriculture urbaine.
 - L'utilisation combinée de la troponine et copeptine considérablement amélioré la précision diagnostique de la troponine seule fois dans les SCA (STEMI et le NSTEMI) et dans d'autres maladies mortelles.
 - Mesure de copeptine pourrait être envisagée chez les patients souffrant de douleurs thoraciques non seulement pour une stratégie de règles de départ, mais aussi comme un signe avant-coureur d'une maladie potentiellement mortelle.