

## Interets de la determination de l'activite de la CK et de la CK MB comme facteurs diagnostique et predictif dans l'infarctus du myocarde en Afrique par rapport aux nouveaux marqueurs

P.A. Diop<sup>1</sup>, M. Sylla-Niang<sup>2</sup>, P. Lopez-Sall<sup>2</sup>, A. Cisse<sup>2</sup>, D. Haudrechy<sup>3</sup>, A.O. Fagbemi<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université de Dakar,

<sup>2</sup>Laboratoire de Biochimie de l'Hôpital Principal de Dakar

<sup>3</sup>Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université de Dakar

### ABSTRACT

#### Interest of the determination of the enzyme activities of CK and CK-MB as diagnostic and predictive factors in myocardial infarction in African countries compared to the new cardiac markers

Sensitivity, specificity, and predictive value of creatine kinase (CPK), on of its isoenzyme MB (CK-MB), have been studied in a group of 30 patients with acute myocardial infarction admitted to the critical care unit of the Principale Hospital in Dakar (Senegal). Upon admission (about 2 hours after pain onset) sensitivities were 67% (CK-MB) and 74% (CPK); sensitivity increased to 82% in the time span of a day, and reached its peak value within 48 hours. For CPK, the positive predictive value was 74%, the negative predictive value was 89%. The determination of CPK and of CK-MB enzyme activities may be of some advantage in countries with limited resources, where measurements of troponins, myoglobin and CK-MB(mass) are not available.

### RESUME'

Chez 30 malades atteints d'infarctus du myocarde et admis au service de réanimation de l'hôpital Principal de Dakar (Sénégal), nous avons étudié la sensibilité, la spécificité et la valeur prédictive de la créatine kinase (CPK) et de son isoenzyme MB (CK-MB). A l'admission qui correspond aux premières heures de la douleur (environ 2 heures), une sensibilité moyenne mais suffisante est obtenue avec la CK-MB (67%) alors qu'elle est de 74% pour la CPK. La sensibilité passe à 82% au bout d'un jour et devient maximale en 48 heures. La valeur prédictive positive pour la CPK est de 74% et celle négative de 89%. La détermination de l'activité enzymatique de la CKP et de la CK MB peut présenter un avantage certain dans nos pays à faible ressource à cause de la non accessibilité des techniques de dosage des troponines, de la myoglobine ou de la CK masse.

### INTRODUCTION

La nécrose myocardique a pour conséquence la libération dans la circulation sanguine des protéines myocardiques contenues dans le cytoplasme (créatine kinase, lactate deshydrogénase, aminotransférases). Ces protéines sont en voie d'être supplées par d'autres protéines dépourvues d'activité enzymatique comme le complexe des troponines, la CK masse ou la myoglobine. Quelques uns seulement sont utilisables, en pratique clinique, pour le diagnostic de l'infarctus du myocarde.

Parmi les marqueurs myocardiques qui ont une bonne cardiospécificité et une bonne stabilité dans le sang, on trouve essentiellement des marqueurs enzymatiques tels que la créatine kinase (CPK) et son isoenzyme MB (CK-MB) qui sont toujours explorés dans notre pays (Sénégal) et d'une façon générale en Afrique de l'Ouest

Cependant toutes ces enzymes n'ont pas la même sensibilité, ni la même spécificité encore moins les mêmes

valeurs prédictives pour le suivi et l'évolution de cette affection en milieu hospitalier.

Nous avons travaillé dans un hôpital d'un pays en voie de développement et nous nous proposons de calculer ces paramètres pour la CPK et la CK-MB dans le but d'orienter les cliniciens pour une meilleure prise en charge biologique de cette urgence médicale.

Actuellement, les dosages immunologiques des troponines, de la myoglobine, et de la CK masse ne sont pas pratiqués du fait de leur coût élevé et du faible pouvoir d'achat des populations.

### MALADES ET METHODES

#### Groupe d'étude

Notre étude prospective porte sur 30 malades (27 hommes et 3 femmes) dont l'âge moyen est de 54,8 ans (extrêmes 29 et 84 ans), admis en réanimation à l'hôpital

Principal de Dakar. Ces malades sont atteints d'infarctus du myocarde dont 21 de topographie antérieure et 9 de topographie postérieure.

Groupe témoin

Le groupe témoin est formé de 30 patients, 26 hommes et 4 femmes, âgés en moyenne de 53,6 ans (extrêmes 36 et 81 ans), hospitalisés pendant la même période. Ces malades sont atteints d'affections variées:

- 29 cardiaques dont: 12 cas d'angine de poitrine, 8 cas de douleurs thoraciques atypiques, 6 cas de menace d'IDM qui se sont révélés n'être que des angors et 2 cas d'insuffisance coronarienne.

- 1 cas non cardiaque constitué d'un ulcère.

En outre aucun de ces sujets n'absorbait un médicament capable d'augmenter le taux des enzymes dont la CK et la CK MB dans le sang.

Protocole

Aucun protocole particulier n'a été établi. Nous nous sommes contentés de suivre les dossiers et éventuellement les malades, laissant aux médecins le soin de prescrire les dosages quand ils le jugeaient nécessaires. Ceci explique d'ailleurs le fait que certains dosages n'aient pas été effectués au moment de l'hospitalisation et l'irrégularité des dosages durant le séjour à l'hôpital.

Les prélèvements effectués au lit du malade sont recueillis sur héparine et amenés au laboratoire de biochimie pour les dosages.

Dosage de la créatine kinase totale

Nous avons utilisé les réactifs commercialisés par Bio Mérieux.

Principe: il repose sur la mesure indirecte de la vitesse de formation d'ATP lorsque l'enzyme est en contact avec la phosphocréatine et l'ADP (4). La créatine kinase est réactivée par la N-acétylcystéine (9).

Le seuil de positivité est fixée à 200 UI/l.

Dosage de la CK MB

Nous avons utilisé la méthode par immunoinhibition en utilisant les réactifs Bio-Mérieux.

L'activité CK totale du sérum ou du plasma résulte de l'activité des isoenzymes CK-MB et CK-MM, la contribution de l'isoenzyme BB étant normalement indétectable.

Le réactif enzyme CK-MB unitaire contient un mélange d'anticorps monoclonaux dirigés contre la sous-unité CK-M, provoquant une inhibition complète de la CK-MM et partielle pour la CK-MB. Le dosage de l'activité résiduelle (activation par la N-acétylcystéine), permet de calculer l'activité CK-MB de l'échantillon. Dans ce calcul un facteur multiplicatif de 1,8 est inclus pour tenir compte d'une inhibition de 45% de l'activité de la CK-MB par les anticorps monoclonaux (9).

Le seuil de positivité est fixée à 4% de la CK totale.

Expression des résultats

Pour chaque paramètre, après les résultats globaux, nous déterminerons: la sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives positive et négative. Les méthodes de calcul sont les suivantes (10):

Sensibilité =  $(M+ S+) / M+$

Spécificité =  $(M- S-) / M-$

Valeur prédictive positive =  $(M+ S+) / S+$

Valeur prédictive négative =  $(M- S-) / S-$

M+: nombre de sujets malades (atteints d'infarctus du myocarde)

M-: nombre de sujets non malades

S+: nombre de sujets présentant le critère étudié (augmentation de la CK MB par exemple)

S-: nombre de sujets ne présentant pas le critère étudié

M + S+: nombre de sujets présentant à la fois le critère M+ et S+

M- S-: nombre de sujets présentant à la fois le critère M- et S-.

## RESULTATS

Créatine kinase

A l'admission, sur 27 malades atteints d'IDM, 20 ont eu un résultat de CPK élevé dans le sang. En conséquence la sensibilité de ce dosage est de 74%. Dans le groupe témoin, le dosage de la CPK est positif chez 8 des 16 malades. La spécificité du dosage est donc de 50%. Sa valeur prédictive positive s'établit à 71% (20 sur 28), sa valeur prédictive négative à 53% (8 sur 15).

Après 24 heures d'hospitalisation, sur 30 malades, 28 ont au moins un résultat de CPK élevé pendant les premières heures. La sensibilité de ce dosage peut donc être estimée à 93%. Dans le groupe témoins, le taux de CPK a subi une augmentation modérée chez 10 des 27 malades. La spécificité du dosage est donc de 64% (17 sur 27). Sa valeur prédictive positive s'établit à 74%, sa valeur prédictive négative à 89% (17 sur 19).

Après 48 heures d'hospitalisation, la sensibilité du dosage est de 97% (29 sur 30), Sa spécificité de 61% (17 sur 27), sa valeur prédictive positive de 72,5% (29 sur 40) et sa valeur prédictive négative de 94% (17 sur 18).

Ces résultats sont résumés dans le tableau 1.

CK-MB

Le group de malade a été divisé en deux sub-groupes: P1: personnes chez qui on a réalisé au moins un dosage dans les 48 heures suivant l'admission; P2: personnes chez qui on a fait soit un dosage positif, soit au moins un dosage par jour dans les 48 heures suivant l'admission.

**Tableau 1**

*Sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positive et négative de la CPK*

| Moment          | Sensibilité (%) | Spécificité (%) | Valeur prédictive positive (%) | Valeur prédictive négative (%) |
|-----------------|-----------------|-----------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Admission       | 74              | 50              | 71                             | 53                             |
| Après 24 heures | 93              | 64              | 74                             | 89                             |
| Après 48 heures | 97              | 61              | 72.5                           | 94                             |

A l'admission, 10 des 15 malades atteints d'IDM ont eu un résultat de CK-MB élevé dans le sang. La sensibilité de ce dosage est donc de 66%. Après 48 heures: sur les 22 patients du groupe P1, 18 au moins ont eu un résultat de CK-MB élevé dans le sang. La sensibilité de ce dosage est donc de 82%. - tous les patients du groupe P2 ont eu au moins un résultat de CK-MB élevé, ce qui correspond à une sensibilité de 100% (voir tableau 2).

**Tableau 2**

*Sensibilité de la CK-MB. Par faute de patients témoins, nous n'avons pas pu établir la spécificité ni les valeurs prédictives positive et négative de la CK-MB*

| Moment               | Sensibilité (%) |
|----------------------|-----------------|
| Admission            | 67              |
| Après 24 heures - P1 | 82              |
| Après 24 heures - P2 | 100             |

## DISCUSSION

Le dosage de la CPK n'est pas très sensible à l'admission (74%). Comme l'ont montré Revenko et coll. (8), sa sensibilité dans notre étude augmente avec le temps. Ainsi, elle est de 93% après 24 heures puis de 97% après 48 heures (voir tableau II). On peut donc se fier au dosage de la créatine kinase à partir de la 24e heure suivant l'admission du malade car à ce moment, il est déjà suffisamment sensible (93%). Ce résultat n'est pas très différent de celui publié par A Grand (6) et il est en parfaite corrélation avec celui publié par Bourget et coll. (3).

Les valeurs prédictives négative et positive varient également avec le temps. Ainsi la valeur prédictive positive est de 71% à l'admission, 74% après 24 heures et 72,5% après 48 heures; la valeur prédictive négative est de 53% à l'admission, 89% après 24 heures et 94% après 48 heures. En se référant aux résultats de la 24e heure, on se rend compte que la valeur prédictive positive est la même que celle publiée par Grand A.(4) et la valeur prédictive négative n'est pas très différente de celle publiée par le même auteur.

La sensibilité de la CK-MB varie dans le temps suivant l'admission du malade. En effet, elle est 67% à l'admission et de 100% après 48 heures. Le même résultat a été rapporté par Bourget (6) et Wagner et coll. (10).

La spécificité n'a pas été calculée faute de témoins chez qui le dosage de la CK-MB a été effectué. Toutefois, le dosage de la CK-MB est beaucoup plus spécifique que celui de la CPK.

La détermination de l'activité de la CKP et de son isoenzyme MB présente des avantages analytiques par rapport aux nouveaux marqueurs comme la CK masse, la myoglobine ou le complexe des troponines. En effet, la purification des fractions libres est difficile et la stabilité faible (7).

De plus l'hétérogénéité de réponse due aux anticorps utilisés est très sensible pour les troponines I et T et pour

la CK masse (1).

Les faux positifs analytiques sont également observés avec le dosage de la troponine au cours du cancer du foie sans signes cliniques ou histologiques de nécrose cardiaque (2).

Généralement, nos malades sont envoyés dans les hôpitaux après avoir reçu les premiers soins aux centres de santé et les premiers prélèvements arrivent au laboratoire 24 voir 48 heures plus tard. A cette date, la sensibilité diagnostique de la CKP (97%), de la CK MB (100%) est comparable à celle de la troponine et de la CK MB masse.

Le diagnostic rétrospectif reste donc dévolu à la CK MB et à la LDH, même si Zaninetta et al (11) ont montré que la concentrations de la cTnI reste élevée jusqu'au 10e jour.

Cependant pour des problèmes de disponibilité et d'accessibilité aux réactifs et aux appareils de mesure dans nos pays, la CKP et la CK MB gardent encore leur intérêt diagnostique.

Les valeurs prédictives positive et négative de la CPK et de CK MB que nous avons trouvées et qui sont comparables à celles d'autres auteurs comme GRAND A. (6), sont très évocatrices dans la prise en charge de cette pathologie qui progresse rapidement en Afrique.

Ce travail montre qu'il est nécessaire dans la prise en charge de l'IDM, de choisir les meilleurs marqueurs enzymatiques pour de nombreuses raisons dont le coût des analyses biologiques et la difficulté d'accéder à l'hôpital dans les pays en développement.

Dans l'IDM, la CK-MB semble être un bon marqueur enzymatique qui présente une bonne sensibilité et une bonne spécificité (même si nous ne l'avons pas étudiée faute de témoins).

Le dosage immunologique des nouveaux marqueurs comme la CK masse, les troponines et la myoglobine ne sont pas actuellement disponibles en analyse de routine du fait du prix élevé des anticorps spécifiques.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Apple F.S. Clinical and analytical standardization issues confronting cardiac troponin I. *Clin Chem* 1999; 45: 18-20.
2. Azzazi H.M.E., Alonsozana G.L., Jockle G.A., Christensen R.H. Elevated cardiac troponin I with no myocardial necrosis in a patient with metastatic liver tumor. *Clin Chem.*, 1997; 43: S138.
3. Bourget L., Daubert J.C. Intérêt de la myoglobine sérique dans l'infarctus du myocarde aigu. *Arch. Mal. coeur*, 1981, 74:1205-1215
4. Chapelle J.P. Marqueurs biochimiques de l'IDM. *Feuilles de biologie*, 1993, 34:25-35
5. Gerhardt W. Dosage de la créatine kinase. *Clin. Chem.*, 1982, 28: 277-283
6. Grand A., Glaizal S., Caudie C. Intérêt de la myoglobine sérique au cours de l'infarctus du myocarde récent. *Ann. Cardio. Angéio*, 1990, 39: 137-142
7. LEFEVRE G. Les troponines: aspects biologiques et cliniques. *Ann Biol Clin*, vol. 58, n°1, Janvier-Février 2000
8. Revenko I., Manchon M. Intérêt actuel de la CK MB dans le diagnostic de l'infarctus du myocarde. *Lyon Pharmaceutique*, 1993, 44 :83-90

9. Szasz G., Gruber W., Bernt G. Dosage de la CK-MB par immuno inhibition. Clin. Chem., 1976, 22:650-656
10. Wagner G.S., Roe C.R., Limberd L.E., Rosati R.A., Wallaxe A.G. The importance of identification of the myocardial specific isoenzyme of creatine phosphokinase (MB form) in the diagnostic of acute myocardial infarction. Circulation, 1973, 48: 263-268
11. Zaninotto M., Altinier S., Lachim M., Carraro P., Plebani M. Fluoroenzymometric method to measure cardiac troponin I in sera of patients with myocardial infarction. Clin Chem Acta 1998; 272: 59-67.