



CRÉATINE KINASE MB/ (CK-MB)

Utilisation prévue

L'analyse i-STAT® CK-MB est un test de diagnostic *in vitro* pour la mesure quantitative de la masse de créatine kinase MB dans les échantillons de sang total ou de plasma. Le dosage de la CK-MB peut servir d'aide pour le diagnostic et le traitement de l'infarctus du myocarde (IM).

Explication de la méthode

La cartouche d'analyse i-STAT CK-MB utilise un dosage par la méthode ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbant Assay) à deux sites. Les anticorps spécifiques pour un déterminant antigénique unique à la sous-unité CK-MB, qui par conséquent ne lient pas CK-MM ou CK-MB, se trouvent sur un capteur électrochimique fabriqué sur une puce de silicium. Un conjugué anticorps/enzyme de phosphatase alcaline spécifique à un déterminant antigénique sur la sous-unité B de la créatine kinase est également déposé à un autre endroit de la puce de silicium du capteur. La spécificité de l'anticorps conjugué à la sous-unité B permet à ce conjugué de reconnaître CK-MB et CK-BB, mais non CK-MM. L'échantillon de sang total ou de plasma est mis en contact avec les capteurs ce qui permet au conjugué d'enzyme de se dissoudre dans l'échantillon. La CK-MB dans l'échantillon devient marqué par la phosphatase alcaline et est capturé à la surface du capteur électrochimique pendant une période d'incubation de trois minutes environ. L'échantillon est retiré des capteurs par lavage, ainsi que le conjugué d'enzyme en excès. Dans le liquide de lavage se trouve un substrat pour l'enzyme de la phosphatase alcaline. L'enzyme liée au sandwich anticorps/antigène/anticorps clive le substrat, libérant un produit détectable par électrochimie. Le capteur électrochimique (ampérométrique) mesure ce produit enzymatique qui est proportionnel à la concentration de CK-MB dans l'échantillon.

Contenu

Chaque cartouche i-STAT CK-MB comporte un orifice de remplissage, des capteurs permettant de détecter la CK-MB comme décrit ci-dessus et tous les réactifs nécessaires à l'analyse. La cartouche contient un tampon et des conservateurs. Une liste des réactifs est donnée ci-dessous :

| Ingrédient réactif | Origine biologique | Quantité minimale |
|---|-----------------------------|-------------------|
| Conjugué anticorps/phosphatase alcaline | IgG murine : Intestin bovin | 0,013 µg |
| IgG | IgG caprine : IgG murine | 4 µg |
| Phosphate aminophényle de sodium | Non applicable | 0,9 mg |
| Héparine | Intestin porcin | 0,45 IU |

Traçabilité métrologique

L'analyse de dosage de la créatine kinase-MB (CK-MB) du i-STAT System mesure la concentration en quantité de matière de créatine kinase-MB dans le plasma ou dans la fraction plasmatique du sang total veineux (en ng/mL) pour un diagnostic *in vitro*. Les valeurs de créatine kinase-MB affectées aux contrôles du i-STAT System sont définies à partir de l'instrument de calibrage de l'American Association of Clinical Chemists (CK-MB humaine recombinante AACCC de Seradyn Inc.) pour la normalisation des dosages de masse de la créatine kinase. Les matériaux de calibrage et les solutions de contrôle du i-STAT System sont validés pour utilisation uniquement avec le i-STAT System et les valeurs affectées ne sont pas forcément utilisables avec d'autres méthodes. Pour plus d'informations sur la traçabilité métrologique, s'adresser à Abbott Point of Care Inc.

Gamme limite

Le test i-STAT CK-MB donne des valeurs comprises entre 0 et 150 ng/mL ($\mu\text{g/L}$). Les échantillons dépassant les gammes limites seront indiqués par le message « >150,0 ng/mL » qui s'affiche sur l'écran de l'analyseur.

Gamme de référence

Les échantillons de sang entier et de plasma prélevés sur 161 donneurs apparemment en bonne santé ont été analysés deux fois à l'aide de trois lots différents de cartouches i-STAT CK-MB. La gamme de résultats 0 à 95 % a donné des résultats compris entre 0 ng/mL ($\mu\text{g/L}$) et 3,5 ng/mL ($\mu\text{g/L}$).

Remarque : Chaque établissement doit déterminer sa propre gamme de référence pour l'analyse du i-STAT CK-MB.

Interprétation clinique

Le dosage de la CK-MB peut aider au diagnostic d'un infarctus du myocarde (IM) ou d'une récurrence et dans la détermination de la taille de l'infarctus.

Pour une utilité optimale dans le diagnostic, le marqueur cardiaque doit être spécifique aux tissus cardiaques, être rapidement libéré dans le sang avec une relation proportionnelle directe entre l'étendue de la blessure myocardique et le niveau mesuré du marqueur et persister dans le sang pendant une période de temps assez longue pour fournir une fenêtre de temps de diagnostic commode¹.

La créatine kinase (CK) est une enzyme dimère que l'on trouve essentiellement dans le cerveau et dans les tissus musculaires. Il existe trois isoformes de la créatine kinase : BB, MM et MB. L'isoforme BB se trouve essentiellement dans le cerveau. Les muscles squelettiques contiennent essentiellement de l'isoforme MM, avec des traces de MB (estimation : de 1 à 4 % de l'activité CK). Les muscles cardiaques contiennent aussi essentiellement l'isoforme MM, mais des quantités plus élevées de MB, en général autour de 20 % de l'activité CK². Le sérum des individus en bonne santé contient en général l'isoforme MM et une petite quantité de l'isoforme MB. La CK-MB peut être libérée dans le sang par plusieurs facteurs, notamment la blessure d'un muscle squelettique ou une lésion myocardique.

L'augmentation de la CK-MB dans le sang intervient entre 4 et 6 heures après un infarctus du myocarde (IM). La concentration atteint un pic au bout de 24 heures environ et revient en ligne de base au bout de 36 à 72 heures. Comme le niveau de CK-MB n'est pas spécifiquement cardiaque, un test unique ne suffit pas pour diagnostiquer un infarctus du myocarde (IM). Un IM est en général diagnostiqué sur la base d'un schéma d'analyses CK-MB prélevées à des intervalles de 3 heures sur une période de 6 à 9 heures ou à des intervalles de 6 à 8 heures sur une période de 24 heures.

Bien que les troponines spécifiquement cardiaques, la troponine I (cTnI) et la troponine T (cTnT) soient désormais considérées comme des marqueurs biochimiques de choix dans l'évaluation des syndromes coronaires aigus (SCA), y compris l'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST, l'infarctus du myocarde sans élévation du segment ST et l'angine instable, la CK-MB peut aussi être utilisée comme marqueur secondaire pour aider au diagnostic de l'infarctus du myocarde et à la mesure du degré de nécrose myocardique. Comme des niveaux faibles de CK-MB peuvent être détectés dans le sang de personnes saines, toute valeur CK-MB au-dessus du 95^{ème} centile peut indiquer un certain degré de nécrose myocardique¹. Chaque établissement doit instaurer sa propre gamme de référence pour sa population de patients et cette plage doit être utilisée pour déterminer une limite appropriée indicatrice de

l'infarctus du myocarde aigu (IMA).

Le document consensuel de l'European Society of Cardiology / American College of Cardiology note que dans le paramètre clinique de récurrence d'infarctus, la CK-MB peut être plus utile pour surveiller l'IM que la troponine cardiaque I (cTnI) ou la troponine cardiaque T (cTnT) parce qu'elle reste élevée pendant seulement 2 à 4 jours après un IM, contre 5 jours au maximum pour la cTnI ou 10 jours pour la cTnT^{3,4,5,6,7}. Des études cliniques ont également démontré une relation étroite entre l'étendue de la lésion du myocarde (taille de l'infarctus) après un IM et les augmentations de concentrations de CK-MB dans le sérum⁸. De même, des corrélations significatives ont été observées entre la taille de l'infarctus estimé par CK-MB et l'échocardiographie ventriculaire gauche⁸.

D'autres conditions entraînant des lésions musculaires squelettiques (accidents, traumatismes contondants, brûlures graves et exercice physique extrême) ou des troubles myopathiques, comme la myocardite, qui ne sont pas secondaires à la maladie ischémique des artères coronaires peuvent également conduire à des lésions du myocarde ou des muscles squelettiques et peuvent provoquer des élévations dans les concentrations plasmatiques de la CK-MB. Ces conditions doivent être prises en compte lors de l'interprétation des résultats et le niveau de CK-MB doit être utilisé en conjonction avec les symptômes cliniques, les signes, l'historique du patient et les modifications de l'ECG^{1,9}.

Caractéristiques de fonctionnement

Les données de précision ont été recueillies dans différents sites de la manière suivante : des doubles de chaque témoin ont été testés quotidiennement pendant une période de 20 jours pour chacun des trois lots de cartouches, soit au total 120 tests répétés. Les statistiques moyennes sont présentées ci-dessous.

Les données de comparaison de la méthode ont été recueillies conformément à la directive EP9-A2 du CLSI¹⁰. Les échantillons de sang veineux ont été prélevés dans des tubes sous vide héparinés et analysés en double sur le i-STAT System. Une portion des échantillons a été centrifugée et le plasma séparé analysé en double sur le i-STAT System et sur la méthode de comparaison dans un délai d'une heure à compter du prélèvement.

Une analyse de régression Deming¹¹ a été réalisée sur le premier double de chaque échantillon. Dans le tableau de comparaison des méthodes, n est le nombre d'échantillons dans le premier jeu de données, Sxx et Syy désignent les estimations des imprécisions en fonction des doubles de la méthode de comparaison et de la méthode i-STAT respectivement. Sy.x est l'écart type de l'estimation et r est le coefficient de corrélation*.

Compte tenu des différences de manipulation d'échantillon, de calibrage de la méthode de comparaison et de diverses variables liées au site, les comparaisons de méthodes peuvent varier d'un site à l'autre.

Les études d'interférence étaient basées sur la directive EP7-A du CLSI¹².

* Pour rappel, nous résumons l'avertissement habituel relatif à l'utilisation de l'analyse de régression : quel que soit l'analyte concerné, « si les données collectées sont issues d'une plage étroite, l'estimation des paramètres de régression est relativement imprécise et peut être faussée. Les prédictions établies sur la base de ces estimations peuvent donc se révéler non valides. »¹⁰ Le coefficient de corrélation, r, peut toutefois permettre de contourner ce problème en servant de guide dans l'évaluation du degré d'adéquation de la gamme de la méthode comparative. D'une manière générale, la plage de données peut être considérée comme adéquate si $r > 0,975$.

Données de précision (ng/mL)

| Plasma témoin | Moyenne | E-T | CV (%) |
|----------------------|----------------|------------|---------------|
| Niveau 1 | 5,9 | 0,7 | 11,9 |
| Niveau 2 | 25,8 | 2,7 | 10,4 |
| Niveau 3 | 90,1 | 9,0 | 10,0 |

Comparaison des méthodes (ng/mL)

| | Abbott AxSYM |
|------------------|---------------------|
| n | 263 |
| Sxx | 1,84 |
| Syy | 2,66 |
| Pente | 1,01 |
| Ord. à l'origine | -0,19 |
| Sy.x | 3,98 |
| Xmin | 0,04 |
| Xmax | 224 |
| r | 0,994 |

Sensibilités analytiques

La sensibilité de la méthode CK-MB est de 0,6 ng/mL, soit le plus faible niveau de CK-MB qui puisse être distingué de zéro. La sensibilité analytique est définie comme deux écarts types associés à un instrument de calibrage zéro. La sensibilité analytique a été estimée en utilisant un matériau de contrôle avec < 1 ng/mL de CK-MB pendant une étude de précision de 20 jours au cours de laquelle 3 lots séparés de cartouches de test ont été testés en double avec un groupe de six i-STAT Analyzers pour un total de 120 résultats de test.

Spécificité analytique

La méthode CK-MB est spécifique à l'isoenzyme MB de la créatine kinase. Les protéines musculaires suivantes ont été testées et un effet négligeable sur la CK-MB mesurée a été mis en évidence.

| Réactif croisé | Concentration | Réactivité croisée en pourcentage |
|-----------------------|----------------------|--|
| CK-MM (squelettique) | 10000 ng/mL | Indétectable |
| CK-BB (cerveau) | 100 ng/mL | Indétectable |

Rétablissement

La linéarité de dilution de l'analyse i-STAT CK-MB a été étudiée en utilisant des échantillons de plasma et de sang total hépariné dérivés de trois donneurs distincts. Pour chaque donneur, l'échantillon négatif CK-MB original et un échantillon en pic ont été préparés. Ce processus a donné trois échantillons de sang total positifs CK-MB qui ont été dosés en double pour chacun des trois lots de cartouches i-STAT CK-MB distincts. Ces échantillons de sang total ont ensuite été dilués avec une masse égale du sang entier sans pic et dosés en double. Le rétablissement CK-MB a été calculé à partir de ces données de sang total.

Le plasma dérivé de ces trois donneurs a été combiné en masses égales, pour toutes les combinaisons de paires. Ces combinaisons ont ensuite été dosées en double pour chacun des trois lots de cartouches i-STAT CK-MB. Le rétablissement CK-MB pour chaque paire a été calculé en utilisant la moyenne des six résultats. Les pourcentages de rétablissements sont indiqués dans les tableaux ci-dessous.

Sang total

| Échantillon | Concentration (ng/mL) | Concentration diluée (ng/mL) | % rétablissement |
|-------------|--------------------------|---------------------------------|------------------|
| A | 73,24 | 40,73 | 108,7% |
| B | 8,90 | 6,07 | 101,5% |
| C | 47,74 | 26,91 | 109,3% |

Plasma

| Échantillon | Concentration (ng/mL) | Concentration diluée (ng/mL) | % rétablissement |
|-------------|--------------------------|---------------------------------|------------------|
| A | 73,24 | — | — |
| B | 8,90 | — | — |
| C | 47,74 | — | — |
| A+B | — | 42,17 | 102,7% |
| B+C | — | 30,85 | 108,9% |
| A+C | — | 63,95 | 105,7% |

Limites du test

La fréquence des résultats supprimés est influencée par la pression atmosphérique. Les taux de résultats supprimés peuvent augmenter en altitude élevée (pression atmosphérique abaissée) et peuvent devenir permanents si les tests sont effectués à plus de 2286 mètres au-dessus du niveau de la mer. Quand les résultats doivent être disponibles à tout moment, i-STAT recommande de disposer d'une autre méthode d'analyse.

Les échantillons de patients qui ont été en contact avec des animaux ou qui ont subi des procédures thérapeutiques ou diagnostiques utilisant des immunoglobulines ou des réactifs dérivés d'immunoglobulines, peuvent contenir des anticorps (HAMA, ou autres anticorps hétérophiles, par exemple) qui peuvent perturber les immunotests et produire des résultats erronés.¹³⁻¹⁹ La création de ces anticorps, sources d'interférences potentielles, en réponse à des infections bactériennes a été décrite.¹³ Bien que le présent produit contienne des réactifs qui minimise l'effet de ces substances interférantes et que les algorithmes de contrôle de la qualité ont été conçus pour détecter leurs effets, la possibilité d'une perturbation entraînant des résultats erronés doit être évaluée soigneusement dans les cas où ceux-ci ne sont pas cohérents avec les renseignements cliniques.

Les échantillons partiellement coagulés peuvent générer des résultats CK-MB élevés supérieurs à la gamme de référence ainsi que des erreurs au niveau des codes CQ. Afin d'empêcher cela, l'échantillon devra être retourné doucement au moins 10 fois afin de s'assurer que l'anticoagulant hépariné soit dissous de manière homogène, et ce dès que l'échantillon a été versé dans le tube de prélèvement hépariné.

Les échantillons présentant une hémolyse partielle peuvent provoquer une diminution de l'activité de la phosphatase alcaline, ce qui a pour résultat de diminuer la détection de CK-MB, d'accroître les bruits de fond et/ou de provoquer des codes de contrôle qualité.

Il a été prouvé qu'entre 0 et 70 % PCV, les hématocrites n'affectaient pas les résultats. Les échantillons présentant des taux d'hématocrites supérieurs à 70 % PCV tendent à augmenter l'imprécision du test et l'apparition de codes de contrôle qualité.

L'analyseur doit rester sur une surface plane, affichage vers le haut, durant l'analyse. Tout mouvement de l'analyseur au cours de l'analyse peut augmenter la fréquence de données supprimées ou d'affichage de codes de contrôle qualité. L'analyseur portatif est considéré comme se trouvant sur une surface plane lorsqu'il se trouve dans le téléchargeur/rechargeur.

Test des interférences

Lorsqu'elles sont ajoutées à un pool de plasma contenant environ 20 ng/mL d'isoenzyme MB de créatine kinase, les substances suivantes n'ont pas révélé d'effet significatif (moins de 10 %) sur la méthode CK-MB aux concentrations indiquées.

| Composé | Niveau de test ($\mu\text{mol/L}$ sauf indication contraire) |
|--------------------------|--|
| Acétaminophène | 1660 |
| Allopurinol | 294 |
| Ampicilline | 152 |
| Acide ascorbique | 227 |
| Acide acétyl-salicylique | 3330 |
| Aténolol | 37,6 |
| Caféine | 308 |
| Captopril | 23 |
| Chloramphénicol | 155 |
| Diclofénac | 169 |
| Digoxine | 6,15 |
| Dopamine | 5,87 |
| Enalaprilat | 0,86 |
| Erythromycine | 81,6 |
| Furosémide | 181 |
| Héparine de sodium | 90 U/mL |
| Ibuprofène | 2425 |
| Dinitrate d'isosorbide | 636 |
| Méthyl dopa | 71 |
| Nicotine | 6,2 |
| Nifédipine | 1156 |
| Phénytoïne | 198 |
| Propranolol | 7,71 |
| Acide salicylique | 4340 |
| Théophylline | 222 |
| Vérapamil | 4,4 |
| Warfarine | 64,9 |

Références

1. Braunwald, E, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2002, 40: 1366-1374.
2. D.W. Moss, A.R. Henderson, "Enzymes" in *Tietz Textbook of Clinical Chemistry – Second Edition*, C.A. Burtis and E.R. Ashwood, eds. (Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1994).
3. Apple FS, Murakami MA. Cardiac Troponin and Creatine Kinase MB Monitoring during In-Hospital Myocardial Reinfarction, *Clin Chem* 2005, 51(2): 460-463.
4. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000, 36: 970-1062.
5. Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction defined – a consensus document of the joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000, 36: 959-969.
6. Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, Naslund U, Apple FS, Galvani M, et al. It's time for a change to a troponin standard. *Circulation* 2000, 102: 1216-1220.
7. Newby LK, Alpert JS, Ohman EM, Thygesen K, Califf RM. Changing the diagnosis of acute myocardial infarction: implications for practice and clinical investigations. *Am Heart J* 2002, 144: 957-980.
8. Apple FS, Sharkey SW, Falahati A, Murakami MA, Mitha N, Christensen D. Assessment of left ventricular function using serum cardiac troponin I measurements following myocardial infarction. *Clinica Chimica Acta* 1998, 272: 59-67.
9. A.S. Maisel, "Point-of-Care Diagnosis and Management of Myocardial Infarction and Congestive Heart Failure" in *Principles & Practice of Point-of-Care Testing*, G.J. Kost, ed. (Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002).
10. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline – Second Edition*. CLSI document EP9-A2 [ISBN 1-56238-472-4]. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA 2002.
11. P.J. Cornbleet and N. Gochman, "Incorrect Least-Squares Regression Coefficients in Method-Comparison Analysis," *Clinical Chemistry* 25:3, 432 (1979).
12. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline*. CLSI document EP7-A [ISBN 1-56238-480-5]. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA 2002.
13. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Immunoassay Interference by Endogenous Antibodies; Proposed Guideline*. CLSI document I/LA30-P (ISBN 1-56238-633-6) Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-4898 USA, 2007.
14. Bjerner et al. Immunometric Assay Interference: Incidence and Prevention. *Clin. Chem.* 2002; 48:613.
15. Kricka, Interferences in Immunoassays - Still a Threat. *Clin. Chem.* 2000; 46:1037.
16. Schroff et al. Human anti-murine immunoglobulin responses in patients receiving monoclonal antibody therapy. *Cancer Res.* 1985; 45:879.
17. Primus et al. "Sandwich"-type immunoassay of carcinoembryonic antigen in patients receiving murine monoclonal antibodies for diagnosis and therapy. *Clin. Chem.* 1988: 34:261.
18. Nahm et al. Heteroantibody: phantom of the immunoassay. *Clin. Chem.* 1990; 36:829.
19. Boscata et al. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin. Chem.* 1988: 34:27.

i-STAT est une marque déposée du groupe de sociétés Abbott dans plusieurs pays.



Abbott Point of Care Inc.
Abbott Park, IL 60064 • USA



Emergo Europe
Prinsessegracht 20
2514 AP The Hague
The Netherlands



©2018 Abbott Point of Care Inc. All rights reserved. Printed in USA