

CREATINE-KINASE ET ISOENZYMES

DEFINITION ET SYNONYMES

La créatine-kinase (CK) encore appelée créatine-phosphokinase (CPK) est une enzyme localisée dans le cytosol ou les mitochondries des cellules. Elle catalyse la réaction de phosphorylation de la créatine par l'ATP en créatine phosphate (créatine + ATP ↔ créatine-phosphate + ADP). Elle est présente dans de nombreux tissus de l'organisme: majoritairement dans les muscles squelettiques et le muscle cardiaque. On la trouve aussi dans d'autres organes, comme le cerveau, le rein, le tractus gastro-intestinal. La CK est une molécule de 360 acides aminés, formée d'un dimère de 2 sous-unités: M (*muscular*) et B (*brain*). Il existe 3 isoenzymes de la CK issues de la combinaison de ces sous-unités : la CK-BB (ou CK-1), la CK-MB (ou CK-2) et la CK-MM (ou CK-3). Les macro-CK sont d'autres formes d'isoenzymes dites «atypiques» : la macro-CK de type 1 est un complexe formé de CK-BB liée à une IgG (ou plus rarement de CK-MM liée à une IgA) dont la signification pathologique est mal connue. La macro-CK de type 2 est constituée de CK mitochondriale polymérisée et se rencontre dans certaines néoplasies.

BIOPATHOLOGIE

La CK intervient dans la contraction musculaire par des échanges de phosphates dans les tissus. La localisation tissulaire des isoenzymes est variable : la CK-BB est présente dans le cerveau mais aussi dans le tractus gastro-intestinal, le système respiratoire, la vessie; elle est aussi très présente chez le fœtus. La CKMB est retrouvée en grande proportion dans le muscle cardiaque tandis que la CK-MM est très largement représentée dans le muscle strié squelettique. Les isoenzymes CK-MM et CK-MB sont présentes dans le sérum à l'état physiologique.

isoenzymes	proportion sérique chez un sujet normal
CK-MM	> 95 % de la CK totale
CK-MB	< 5 % de la CK totale
CK-BB	indétectable

INDICATIONS DU DOSAGE

- Diagnostic et surveillance d'un infarctus du myocarde (CK et CK-MB). Myopathies, en particulier la forme de Duchenne (CK et CK-MM).
- Myosites et dermatomyosites (CK et CK-MM).

- Certaines affections du système nerveux central (SNC) avec rupture de la barrière hémato-méningée (CK-BB). Certaines pathologies cancéreuses (CK-BB et macro-CK).

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT

La mesure de l'activité de la CK se fait sur sérum de préférence, mais est possible sur plasma hépariné. Le temps de pose du garrot doit être court. Les prélèvements hémolysés sont à proscrire.

La séparation et le dosage des isoenzymes de la CK se font sur sérum en évitant les échantillons hémolysés.

■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

Age et sexe ?

Origine ethnique ?

Grossesse ?

Effort physique intense récent (moins de 3 jours) ?

Prise de médicaments administrés en intramusculaire pouvant interférer avec le dosage de la CK ?

■ CONSERVATION ET TRANSPORT

La conservation de la CK est difficile car l'enzyme est instable et perd très vite son activité. La conservation de la CK est de 24 heures à température ambiante, et de 10 jours environ à + 4 °C. La stabilité des isoenzymes est variable ; elle dépend essentiellement des techniques employées.

METHODES DE DOSAGE

De la CK totale : la détermination de l'activité CK sérique totale se fait par cinétique enzymatique. Le principe utilise la déphosphorylation de la créatine-phosphate couplée à d'autres réactions auxiliaires aboutissant à la formation de NADPH. La mesure de la production de NADPH par minute se fait par spectrophotométrie à 340 nm. La technique de référence est proposée par l'*International Federation of Clinical Chemistry* (IFCC). Toutes les techniques commercialisées sont automatisées et utilisent des réactifs prêts à l'emploi.

Séparation des isoenzymes : elle se fait par électrophorèse sur gel d'agarose à pH alcalin avec révélation colorimétrique des fractions. Elle permet la révélation des isoenzyme physiologiques (CK-MM et CK-MB), mais également d'isoenzymes atypiques de type macro-CK. La macro CK de type 1 se repère par sa migration électrophorétique située entre la bande CK-MB et la bande CKMM, tandis que la macro-CK de type 2 se retrouve au niveau de la CK-MM.

Dosage des isoenzymes : le dosage de la CKMB par technique d'immuno-inhibition est de moins en moins utilisé car il est peu sensible et ininterprétable quand le

sérum renferme des formes atypiques de CK (isoenzyme BB et macro-CK). Il est remplacé par une méthode immunométrique pondérale automatisable, beaucoup plus sensible, où l'activité de la CK-MB est quantifiée en masse de protéines et exprimée en µg/l. Le dosage de la CK-BB est possible et se fait par immunoradiométrie.

Dosage des isoformes de la CK-MB et de la CK-MM : il se fait par séparation électrophorétique sur gel d'agarose à haut voltage (900V) avec révélation enzymatique et quantification en fluorescence. Le résultat, rapide, est obtenu en 30 minutes.

VALEURS DE REFERENCE

CK totale : les valeurs de référence varient selon les conditions expérimentales utilisées, par exemple :

à 37 °C (technique IFCC)

Femme adulte	60 - 140 U/l
Homme adulte	80 - 200 U/l

à 30 °C

Naissance, sang de cordon	70 - 580 U/l
Nouveau-nés	35 - 145 U/l
Nourrisson et enfant < 10 ans	20 - 120 U/l
Femme adulte	20 - 100 U/l
Homme adulte	20 - 200 U/l

Isoenzyme CK-MB

CK-MB activité enzymatique	10 - 20 U/l
CK-MB dosage immunométrique	< à 2 µg/l

VARIATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

■ VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES

Age : augmentation de la CK chez le nouveau-né jusqu'à 1 an. Chez l'enfant, la CK totale est plus élevée que chez l'adulte car il a souvent une activité physique supérieure.

Race : la CK totale est plus élevée chez les sujets noirs ou caucasiens.

Sexe : la CK est plus faible chez la femme que chez l'homme, en liaison avec la différence de masse musculaire.

Exercice physique : il est responsable d'une élévation de la concentration de CK pouvant aller jusqu'à 50 % de sa valeur avec un retour à la normale dans les 3 jours qui suivent l'effort. A l'inverse, la CK peut diminuer chez un sujet dont la masse musculaire est faible : personnes âgées ou alitées, états cachectiques et dans certaines pathologies invalidantes.

Grossesse : la CK diminue pendant la grossesse.

Médicaments : ils peuvent augmenter la concentration de CK s'ils sont administrés par voie intra-musculaire.

■ VARIATIONS PATHOLOGIQUES

Infarctus du myocarde (IDM) : la CK sérique augmente dans les syndromes coronariens aigus en particulier dans l'IDM. Elle s'élève entre 3 et 8 heures après le commencement de la douleur, atteint sa valeur maximale entre 22 et 26 heures pour se normaliser en 72 heures environ. Le dosage de la CK-MB est préférable à celui de la CK totale en raison de sa spécificité cardiaque supérieure. Il permet un diagnostic précoce et un suivi de l'évolution de la nécrose myocardique ; il est toutefois moins utilisé depuis la mise à disposition des dosages de troponines. La CK-MB est également augmentée après une chirurgie cardiaque. Le dosage des isoformes des isoenzymes est encore plus sensible et plus spécifique que celui de la CK-MB ; les rapports CK MM3/MM1 et CK MB2/MB1 augmentent précocement dans les 1 à 2 heures qui suivent la douleur. Par ailleurs, une augmentation du ratio des formes tissulaires sur les formes sériques traduirait une nécrose massive et rapide du myocarde.

Autres pathologies : la CK sérique est très augmentée (avec une fraction CK-MM majoritaire) au cours de certaines myopathies et en particulier dans la forme de Duchenne. Elle est élevée dans les polymyosites et dermatomyosites avec une fraction CK-MM prédominante. La CK-MM sérique est augmentée dans tous les cas de traumatismes musculaires ainsi que dans l'hypothyroïdie. La CK-BB s'élève dans certaines pathologies du SNC (traumatismes crâniens, méningites) et dans certaines pathologies néoplasiques.

POUR EN SAVOIR PLUS

- Bugugnani M.J., *Créatine kinase*, Encycl Med Biol, Elsevier Paris, 2003.
- Bugugnani M.J., *CK-isoenzymes*, Encycl Med Biol, Elsevier Paris, 2003.