

Activité sérique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine pendant la circulation extracorporelle chez l'Homme.

par M. E. FAYMONVILLE *, R. LARBUISSON *, M. RADERMECKER **,
R. LIMET ***, J. FOURNY *** et M. LAMY *.

* *Service d'Anesthésiologie, Hôpital de Bavière, Université de Liège ;*

** *Institut de Médecine, Hôpital de Bavière, Université de Liège ;*

*** *Service de Chirurgie Cardiaque, Hôpital de Bavière,
Université de Liège.*

(reçue le 15 février 1983).

Summary. — Serum activity of angiotensin converting enzyme (ACE) were measured during extra-corporeal circulation in five patients undergoing aorto-coronary bypass surgery. We observed a significant decrease of serum ACE levels in the absence of pulmonary circulation, suggesting that in man the lungs were the major source of circulating ACE. An effective extra-pulmonary liberation of ACE could take place during cardiopulmonary bypass. The levels of serum ACE increased with pulmonary recirculation, but preoperative levels were not reached 24 h later.

Résumé. — L'activité sérique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) a été mesurée chez 5 patients au cours de pontages aorto-coronaires sous circulation extracorporelle (CEC). On observe une diminution nette de l'activité d'ECA, en l'absence de circulation pulmonaire ; cette observation tend à confirmer que, chez l'Homme, les poumons sont la source principale d'ECA circulante. Une libération d'ECA extra-pulmonaire pourrait se faire pendant la suppression de la circulation pulmonaire ; la reperfusion pulmonaire entraîne une augmentation de l'activité enzymatique sérique. Toutefois, après 24 h, les valeurs mesurées en préopératoire ne sont pas encore atteintes.

L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), une peptidyl-dipeptidase, est localisée préférentiellement dans la paroi endothéliale des capillaires et tout particulièrement dans le poumon, où elle transforme l'angiotensine I (A_I) en angiotensine II (A_{II}) et inactive la bradykinine (1 à 7).

La relation entre l'enzyme liée aux tissus et l'enzyme circulant dans le sang, n'est pas clairement définie ; on pense que l'enzyme circulante proviendrait de l'endothélium vasculaire (8, 9).

On sait que, chez l'animal, le poumon est le site principal de conversion d'A_I en A_{II} (10, 11). Chez l'Homme, Biron et coll. (12) ont montré la conversion d'A_I en A_{II} au niveau de la circulation pulmonaire en se basant sur l'effet presseur d'A_{II} enregistré après injection d'A_I au niveau de l'artère pulmonaire. Favre et coll. (13), Nagaoka et coll. (14) ont étudié, par dosage radioimmunologique, l'activité rénine plasmatique, A_I et A_{II} chez l'Homme pendant la circulation extracorporelle. Ils ont montré une activation du système rénine-angiotensine et une conversion extrapulmonaire d'A_I en A_{II}.

Afin de mieux comprendre le rôle du poumon dans la régulation des taux sanguins d'ECA, nous avons mesuré l'activité sérique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine avant, pendant et après la suppression de la circulation pulmonaire chez des patients opérés sous CEC.

Sujets et Méthodes. — Cette étude préliminaire porte sur 5 hommes (âge moyen : 55 ans, extrêmes : 50-67 ; poids moyen : 74 kg, extrêmes : 60-86), sans antécédents autres que cardiaques, opérés le matin de pontages aorto-coronaires sous circulation extracorporelle (CEC) à débit non pulsatile. La biologie préopératoire est normale.

TABLEAU I.

N° prélèvement	Moment du prélèvement
P ₁	Patient calme, au repos, position couchée.
P ₂	Après l'induction de l'anesthésie, patient au respirateur, stable hémodynamiquement.
P ₃	Après ouverture du sternum.
P ₄	Début de la circulation extracorporelle (CEC), cœur en fibrillation.
P ₅	Sous CEC, après clampage aortique.
P ₆	Sous CEC, avant le réchauffement du patient.
P ₇	Sous CEC, le cœur a repris une activité mécanique et les poumons sont reperfusés.
P ₈	Sortie de CEC.
P ₉	15 minutes après l'arrêt de CEC.
P ₁₀	Fin de l'opération cardiaque.
P ₁₁	Le lendemain matin, patient détubé, en respiration spontanée.

L'anesthésie est réalisée à l'aide de diazepam, morphine, pancuronium, protoxyde d'azote. Les patients sont intubés et ventilés avec le respirateur Servo 900 B. Sont monitorisées : l'activité électrique cardiaque, les pressions artérielles systématiques, veineuse centrale et artérielles pulmonaires, la diurèse et la température. La durée moyenne de CEC est de 153 minutes (extrêmes : 58-200 mn).

On utilise un oxygénateur à membrane de type Travenol TMO. Le débit de perfusion est de 2,4 l/min/m² de surface corporelle, pour maintenir une pression artérielle moyenne entre 50 et 90 mm Hg. Pen-

dant la CEC, l'hématocrite est abaissée à 25 % et la température œsophagienne à 25°C. Au moment du clampage aortique, les coronaires sont perfusées par le liquide de cardioplégie dit de Sint Thomas (15).

PRÉLÈVEMENTS DES ÉCHANTILLONS SANGUINS. — La Commission d'Ethique de l'Hôpital a donné son accord pour l'étude. A onze moments différents (P₁ à P₁₁) (tableau I), nous avons prélevé du sang veineux au niveau de la veine cave supérieure et du sang artériel au niveau de l'artère radiale et, pendant la CEC, au niveau de l'oreillette gauche. Le sang est centrifugé immédiatement après prélèvement et le sérum congelé d'emblée à -20°C.

DOSAGE DE L'ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE. — Le dosage de l'ECA sérique est pratiqué selon la technique de Cushman et Cheung (16) modifiée par Lieberman (17). Le principe de ce dosage consiste à mesurer par spectrophotométrie la quantité d'acide hippurique libérée à partir d'un substrat, l'hippuryl-histidine-leucine, en

TABLEAU II.

Taux moyens d'ECA au niveau de l'artère, de la veine et de l'oreillette gauche, à chaque moment du prélèvement.

N° de prélèv.	Taux moyen d'ECA (U/ml) (*)			P. art. moy. mm Hg	Hématocrite moyen en %
	Artère radiale	Veine cave supérieure	Oreillette gauche		
P ₁	—	27,4 ± 6,2	—	84 ± 10,6	43 ± 3
P ₂	22,8 ± 6,9	21 ± 8,6	—	75,2 ± 5	41 ± 2
P ₃	25 ± 6,1	20,4 ± 4,5	—	90 ± 12	39 ± 1,5
P ₄	7,6 ± 7,5	17,9 ± 7,7	5,1 ± 3	50 ± 13	25 ± 2
P ₅	12,4 ± 11	7,8 ± 4,9	10,5 ± 7,3	68 ± 16	27 ± 1
P ₆	11,2 ± 5,4	10,8 ± 2,5	13,8 ± 4,2	71 ± 8	29 ± 1
P ₇	11,5 ± 5,1	16,4 ± 3,8	13,3 ± 5,3	82 ± 18	29 ± 2,5
P ₈	13,7 ± 7,1	20,6 ± 8,2	16,6 ± 3,7	89 ± 8	29 ± 2,5
P ₉	19 ± 7	20,5 ± 7,1	—	86 ± 9	31 ± 2,5
P ₁₀	17,2 ± 6,5	21,3 ± 4,8	—	88 ± 10	33 ± 4
P ₁₁	19,5 ± 5,6	17,9 ± 5,8	—	89 ± 3	36 ± 5

(*) Les valeurs sériques d'ECA mentionnées dans ce tableau correspondent aux taux sériques mesurés et corrigés en fonction de l'hématocrite de départ, pour chaque patient.

présence du sérum des patients. Le taux moyen de l'ECA sérique est, dans notre laboratoire, de 22 ± 6 U/ml chez des sujets normaux (18). A chaque prélèvement, les taux d'ECA mesurés ont été corrigés en fonction de l'hématocrite de départ pour chaque patient. Ainsi, nous tenons compte de l'hémomodilution qui survient au cours de l'opération (tableau II).

STATISTIQUE. — Les moyennes sur les taux d'ECA sont faites pour chaque moment de prélèvement. Elles sont analysées par le test t de Student pour les groupes appariés. Une différence est considérée comme significative si $p \leq 0,05$.

Résultats. — L'activité moyenne d'ECA dans le sang veineux, est au départ (P_1) de $27,4 \pm 6,2$ U/ml chez les 5 patients.

La figure 1 montre les variations de l'activité ECA moyenne dans le sang artériel avant (P_2, P_3), pendant (P_4 à P_8) et après CEC (P_9 à P_{11}). Les taux moyens fluctuent entre 22,8 U/ml et 25 U/ml avant la suppression de la circulation pulmonaire (P_2 - P_3).

La mise sous CEC (P_4) diminue très significativement le taux moyen d'ECA à 7,6 U/ml ($p \leq 0,004$). Pendant la CEC (P_5 - P_8), les taux d'ECA augmentent progressivement à 11,2 U/ml, mais de façon statistiquement non significative. La reperfusion pulmonaire (P_7) n'influence pas le taux de l'enzyme qui reste à 11,5 U/ml.

Après 15 minutes d'arrêt de CEC (P_9), le taux moyen d'ECA remonte à 19 U/ml ($p \leq 0,012$). Les valeurs d'ECA trouvées après l'opération (P_{10}) et le lendemain matin (P_{11}) sont à 17,2 et 19,5 U/ml.

La figure 2 montre les variations des taux moyens d'ECA au niveau veineux dans les différents prélèvements. De 27,4 U/ml (P_1), l'ECA diminue à 21 U/ml ($p \leq 0,02$) après l'induction de l'anesthésie et mise au respirateur (P_2). Au début de la CEC (P_4), on n'observe qu'une diminution faible, non significative, du taux d'ECA ; mais, au cours de la CEC (P_5), celui-ci descend à 7,8 U/ml ($p \leq 0,03$).

La reperfusion pulmonaire (P_7) augmente l'activité ECA à 16,4 U/ml. A la fin de la CEC (P_8) et 15 minutes après l'arrêt de celle-ci (P_9), les taux de l'enzyme sont à 20,5 U/ml. Le taux moyen d'ECA 24 h après l'intervention reste moins élevé qu'au départ ($p \leq 0,03$).

En comparant les taux moyens d'ECA au niveau artériel, veineux et auriculaire gauche, nous constatons que ceux-ci ne sont pas statistiquement différents chez nos 5 patients sauf lors de la mise sous CEC (P_4) où le taux veineux est de 17,9 U/ml et le taux auriculaire gauche de 5,1 U/ml ($p \leq 0,045$). Il en va de même au moment de la reperfusion pulmonaire (P_7) où les taux moyens d'ECA sont de 11,5 U/ml et 16,4 U/ml respectivement dans le sang artériel et veineux ($p \leq 0,009$).

Discussion. — Cette étude, réalisée chez l'homme sous CEC, montre une chute importante de l'activité ECA dans le sang artériel dès la suppression de la circulation pulmonaire. Ceci semble bien confirmer que l'ECA circulante provient essentiellement du poumon. Les taux d'ECA trouvés au niveau veineux au début de la CEC sont statistiquement plus élevés que ceux trouvés au niveau auriculaire gauche ou artériel au même moment. Cette différence pourrait s'expliquer par une hémodilution plus marquée au niveau artériel ou, plus probablement, par un retard d'équilibration entre sang artériel et veineux. D'après nos résultats, une destruction d'ECA au niveau de la CEC elle-même

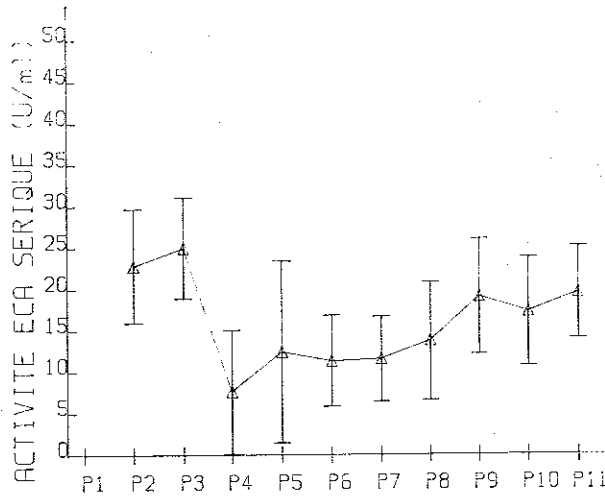


FIG. 1.

Activité sérique artérielle moyenne (en U/ml) d'ECA, avec déviation standard, chez 5 patients à chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle. Les moments de prélèvement P₂ à P₁₁ sont définis dans le tableau I.

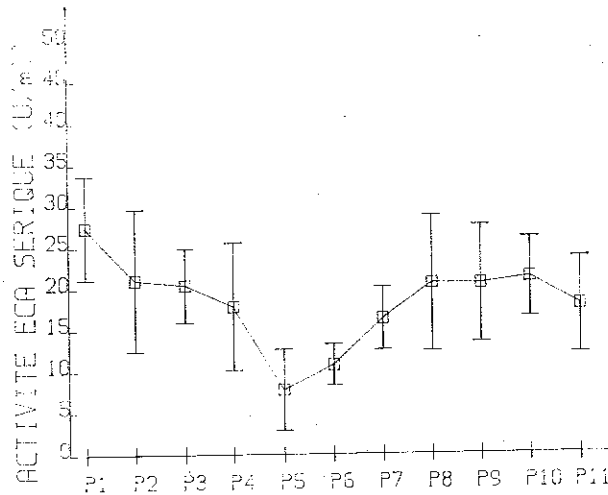


FIG. 2.

Activité sérique veineuse moyenne (en U/ml) d'ECA, avec déviation standard, chez 5 patients soumis à chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle. Les moments de prélèvement P₁ à P₁₁ sont définis dans le tableau I.

est peu probable. Au cours de la CEC, l'ECA sérique augmente progressivement, ce qui suggère une libération d'ECA extra-pulmonaire. Cette observation est en accord avec les travaux de Favre et coll. (13) montrant une conversion d'A_I en A_{II} extra-pulmonaire.

Au moment de la reperfusion pulmonaire, le taux moyen de l'activité sérique d'ECA est de 11,5 U/ml au niveau artériel et de 16,4 U/ml au niveau veineux. Il y a des différences statistiquement significatives entre les taux artériels et veineux. Ceci pourrait s'expliquer, soit par une captation d'ECA circulante ou une utilisation de l'enzyme pour transformer A_I en A_{II} au niveau pulmonaire, soit par une libération dans la circulation périphérique d'ECA d'origine extra-pulmonaire, libération qui serait favorisée par la restauration d'un débit de perfusion pulsatile et par l'augmentation de la température corporelle. Les taux moyens d'ECA en postopératoire sont moins élevés qu'en préopératoire. De nombreux facteurs peuvent abaisser les taux d'ECA sanguins. Des taux faibles ont été trouvés chez des patients gravement malades et hospitalisés en unité de soins intensifs (19). Par ailleurs, l'administration de drogues tels que les agents anesthésiques, et/ou la mise au respirateur pourrait influencer le taux d'ECA circulant ; en effet, dans notre étude, nous avons trouvé des taux d'ECA statistiquement moins élevés après l'induction d'anesthésie et mise au respirateur.

En conclusion, ce travail montre, chez des patients opérés de pontages aorto-coronaires sous CEC, une chute importante de l'ECA dans le sang lors de la suppression de la circulation pulmonaire. Cette observation semble indiquer que, chez l'Homme, le poumon est le site principal de la production de l'ECA circulante. Si l'arrêt de la circulation pulmonaire persiste, on assiste à une augmentation lente et progressive de l'enzyme, suggérant l'existence d'une synthèse extra-pulmonaire d'ECA (*).

BIBLIOGRAPHIE.

1. Erdos E. G., *Circ. Res.*, 1975, 36, 247.
2. Ryan U. S., Ryan J. W., Whitaker C. & Chiu A., *Tissue and Cell*, 1976, 8, 125-145.
3. Vane J. R., The fate of angiotensin I. In : Page I. H., Bumpus F. M. (Eds). *Angiotensin (Handbook of Experimental Pharmacology, vol. 50)*, Springer Verlag 1974, 17-40.
4. Ng K. K. F. & Vane J. R., *Nature*, 1970, 225, 1142-1144.
5. Ryan J. W., Stewart J. M., Leary W. P. & Ledingham J. G., *Biochem. J.*, 1970, 120, 221-223.
6. Barret J. D. & Sambhi M. P., *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, 1971, 2, 128-145.
7. Ryan J. W., Roblero J. & Stewart J. M., *Biochem. J.*, 1968, 110, 795-797.

(*) Nous remercions les Docteurs L. Bodson et J. M. Fritschke, du Service d'Anesthésiologie de l'Université de Liège, pour leur collaboration dans l'analyse statistique des résultats de ce travail.

8. Ryan J. W., Ryan V. S. & Schulz D. R., *Biochem. J.*, 1975, 146, 497.
 9. Hayes L. W., Goguen C. A. & Cheng S. F., *Biochim. Biophys. Acta*, 1978, 82, 1147.
 10. Ng K. K. F. & Vane J. R., *Nature (Lond.)*, 1967, 216, 726-766.
 11. Ng K. K. F. & Vane J. R., *Nature (Lond.)*, 1968, 218, 144-150.
 12. Biron P., Campeau L. & David P., *Amer. J. Cardiol.*, 1969, 24, 544-547.
 13. Favre L., Vallotton M. B. & Muller A. F., *Europ. J. Clin. Invest.*, 1974, 4, 135-140.
 14. Nagaoka H., Imazeki T., Matsunaga H., Sakamoto T. & Yamada T., *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi*, 1981, Aug., 29 (8), 1316-1323.
 15. Jyngle P., Hearse D. J. & Braimbridge M. V., *J. Thorac. Cardiovascul. Surg.*, 1977, 76, 848-855.
 16. Cushman D. W. & Cheung H. S., *Biochem. Pharmacol.*, 1971, 20, 1637.
 17. Lieberman J., *Am. J. Med.*, 1975, 59, 365.
 18. Gustin M. & Radermecker M., *Poumon-Cœur*, 1982, 38, 339-345.
 19. Casey L., Krieger B., Kohler J., Rice C., Oparil S. & Szidon P., *Critical Care Med.*, 1981, 9, 651-654.
-