

Dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine-I sanguine : aide à la validation de méthode

Measurement of angiotensin-I-converting enzyme in the blood: help for method validation

Bruno Baudin¹
Mustapha Zendjabil²
Stéphane Allouche³
Benoît Soudan⁴
Nassima Boutarfa⁵
Bénédicte Bénéteau-Burnat⁵
Karine Potestat⁶
Elizabeth Caussé⁷
Tarek Chaabouni⁸
Fidaa Ibrahim⁹
Ludmia Taibi¹⁰
Groupe de travail « ECA :
enzyme de conversion
de l'angiotensine »

¹ Service de biochimie, Hôpital Armand Trousseau, DMU BioGem, AP-HP-Sorbonne Université, Paris, France

² Service de biochimie, CHU-Oran, Algérie

³ Service de biochimie, CHU-Caen, France

⁴ Service de biochimie-hormonologie, CHU-Lille, France

⁵ Service de biochimie, Hôpital Saint-Antoine, DMU BioGem, AP-HP-Sorbonne Université, Paris, France

⁶ Bühlmann France, Mulhouse

⁷ Service de biochimie, CHU-Toulouse, France

⁸ Service de biochimie, Hôpital Bichat, AP-HP-Nord-Université de Paris, France

Correspondance : B. Baudin
<bruno.baudin@aphp.fr>

Résumé. Le dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine-I (ECA) sanguine est actuellement réalisé par la détermination de l'activité de l'enzyme sur un substrat synthétique, essentiellement le furylacryloyl-phénylalaninyl-L-glycyl-L-glycine (FAPGG). La matrice peut être le sérum ou le plasma hépariné, avec ou sans séparateur. Les troussees commerciales développées sur sérum ou plasma ne sont pas adaptées aux autres matrices comme le liquide céphalo-rachidien où l'activité ECA est beaucoup plus faible. Elles peuvent être validées, parfois avec modification des volumes d'échantillon ou des temps d'analyse, sur la plupart des automates, ce qui permet une accréditation en portée A. Il est conseillé de travailler sur des échantillons frais ou gardés moins de 8 jours à +4 °C ; la congélation à -20 °C est possible mais sans redécongélation. Le domaine de linéarité se situe entre 10 et 200 UI/L. La fidélité est excellente avec calibration de la méthode. L'exactitude est calculée avec les résultats des CQI et EEQ, et l'incertitude de mesure va de 2 % à 5 % selon les valeurs d'ECA sérique. Les valeurs usuelles sont en cours de validation sur des tranches d'âge et de sexe, car l'activité ECA semble plus élevée chez les garçons pendant l'adolescence. A la signature, il serait intéressant de posséder des renseignements cliniques comme « diagnostic de sarcoïdose » ou traitement en cours y compris pour le test de compliance aux IEC ; on peut rendre un commentaire sur les valeurs élevées de l'activité ECA en dehors de la sarcoïdose, et éventuellement sur les valeurs basses.

Mots clés : enzyme de conversion de l'angiotensine, méthode enzymatique, accréditation, valeurs usuelles

Abstract. Blood angiotensin-converting enzyme (ACE) assay is now realized by the determination of enzyme activity on synthetic substrate, mostly furylacryloyl-phenylalaninyl-L-glycyl-L-glycine (FAPGG). The matrix can be serum or heparin-plasma, with or without a separator; the assay developed on serum or plasma is not adapted to other matrix such as cerebrospinal fluid where the ACE activity is much lower. This assay has been adapted on a number of automated biochemistry analyzers with the specifications of the supplier of reagents, sometimes with modification of volumes or times for analysis. Samples can be stored at +4°C for at least for one week, freezing at -20°C is possible but refreezing is not advised. The assay is linear from 10 to 200 UI/L. Fidelity is excellent after calibration of the assay. Accuracy can be calculated from IQA and EQA results, and the analytical uncertainty is between 2% and 5% in function of the serum ACE value. Usual values will be soon available from studies on age brackets and sex, because ACE activity seems to be more elevated in boys during adolescence. At signature, it is interesting to have medical information

⁹ Service de biochimie générale et hormonale, Hôpital Saint-Louis, DMU BioGem, AP-HP-Nord-Université de Paris, France

¹⁰ Service de biochimie, Hôpital Robert Debré, AP-HP-Nord-Université de Paris, France

on the diagnosis of sarcoidosis or its treatment including ACE inhibitors as a proof of intake; we can give a commentary on elevation of serum ACE activity from other causes than sarcoidosis and the causes for low activities.

Key words: *angiotensin-converting enzyme, enzymatic assay, accreditation, usual values*

Article reçu le 18 mai 2020,
accepté le 19 mai 2020

L'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ECA, EC 3.4.15.1) est une dipeptidyl-carboxypeptidase encore appelée kininase II ; c'est une métallopeptidase à zinc qui catalyse l'hydrolyse de nombreux substrats naturels (angiotensine I, bradykinine, substance P, LH-RH, β -néoendorphine₁₋₉ et autres neuropeptides) intervenant ainsi dans des processus physiologiques aussi variés que la régulation de la pression sanguine, la reproduction et le métabolisme neuronal. L'ECA possède également la capacité d'hydrolyser de nombreux substrats synthétiques (hippuryl-L-histidyl-L-leucine ou HHL, hippuryl-L-glycyl-L-glycine ou HGG, furylacryloyl-phénylalanyl-L-glycyl-L-glycine ou FAPGG), une propriété qui est largement mise à profit pour son dosage [1, 2]. Il existe une ECA-2, hydrolysant l'angiotensine I en angiotensine₁₋₉, qui présenterait des effets antagonistes de ceux de l'ECA-1 [2]. L'ECA est une glycoprotéine principalement ancrée dans la membrane des cellules endothéliales à leur face luminale, comme sur la bordure en brosse des cellules épithéliales intestinales et rénales. Une forme tronquée est produite dans les testicules. L'ECA somatique est aussi synthétisée par les monocytes et les macrophages activés, comme les cellules des granulomes sarcoïdiques. L'ECA passe dans la circulation sanguine, normalement celle libérée de l'endothélium vasculaire par l'action d'une protéase spécifique, *ACE secretase-like*, de la famille ADAM-17 (*A disintegrin and metalloproteinase 17*) ; dans la sarcoïdose s'ajoute l'enzyme libérée des granulomes [2]. La synthèse de l'ECA est contrôlée génétiquement ; un polymorphisme d'insertion (I)/délétion (D) dans l'intron 16 du gène codant l'ECA somatique serait responsable de plus de la moitié des variations de l'ECA circulante, les individus homozygotes I/I ayant deux fois moins d'ECA plasmatique que les individus homozygotes D/D, les hétérozygotes I/D présentant des valeurs intermédiaires [2, 3]. La présence de l'allèle D serait un marqueur génétique identifiant des individus à haut risque cardiovasculaire et, de façon mal expliquée, aussi retrouvé chez des centaines [2, 4]. Néanmoins, l'ECA sanguine élevée ne prédispose pas à l'hypertension, ni aux accidents cardiovasculaires. En revanche, l'enzyme est diminuée dans les traitements antihypertenseurs utilisant des inhibiteurs de l'ECA (IEC), surtout ceux de première génération comme

le captopril. Le dosage de l'ECA dans le sang est particulièrement utile dans le cadre de la sarcoïdose, comme pour son suivi évolutif avec ou sans traitement, parfois pour le diagnostic d'autres granulomatoses (tuberculose, lèpre, schistosomiase, béryllose, maladie de Gaucher...) et pour des diagnostics différentiels, comme la cirrhose biliaire primitive, la maladie de Crohn, les pneumoconioses toxiques (silicose, asbestose...), les mycoses pulmonaires et les alvéolites allergiques [5, 6]. De nombreux examens biologiques ont été proposés ces dernières années pour l'exploration de la sarcoïdose comme le récepteur soluble de l'interleukine 2 ou encore la SAA (sérum amyloïde protéine A), mais le seul biomarqueur actuellement reconnu pour son utilité dans le cadre de cette pathologie reste l'ECA circulante [7]. Le dosage de l'ECA est parfois réalisé comme élément de preuve de la compliance au traitement par les IEC. Des méthodes automatisables sont proposées depuis plusieurs années, surtout utilisant le FAPGG comme substrat ; ces méthodes semblent moins adaptées aux matrices autres que le sérum ou le plasma [8, 9]. Le dosage de l'ECA dans le sang ayant des contraintes différentes de celui dans d'autres liquides biologiques comme le liquide céphalo-rachidien, nous nous consacrerons dans cet article uniquement à l'ECA sanguine. Nous présenterons ici les principaux résultats des travaux du groupe « ECA : enzyme de conversion de l'angiotensine » de la SFBC afin de fournir des recommandations pratiques aux biologistes pour mieux maîtriser l'ensemble des aspects relatifs aux processus pré-analytique, analytique et post-analytique lors du dosage de cette enzyme.

Pré-analytique

Sérum ou plasma

L'ECA est habituellement dosée dans le sérum, mais de plus en plus de laboratoires la dosent dans le plasma sans parfois savoir si ce milieu est adapté au dosage, avec quels anticoagulants possibles et dans quelles conditions, en particulier avec ou sans séparateur dans le tube de prélèvement. L'EDTA est à proscrire formellement, comme tous les anticoagulants chélateurs, car il pourrait éliminer par chélation le zinc nécessaire à l'activité de l'enzyme [2]. L'héparine

serait conseillée [5] ; nous avons vérifié sur 3 séries que la différence entre sérum et plasma recueilli sur héparinate de lithium n'était pas statistiquement significativement différente ; seule une légère augmentation a été retrouvée dans le plasma, surtout pour les échantillons à activité ECA élevée (*tableau 1*). De même, sur une série, il a été trouvé une légère augmentation de l'ECA sérique sur tube avec séparateur par rapport à des tubes sans séparateur ; ses augmentations étaient inférieures aux critères d'acceptabilité des résultats.

Conservation au froid

Des essais ont été menés sur 3 séries (*tableau 2*) :

- série A : 17 échantillons congelés à -20 °C pendant 6 mois avec une diminution de 10 % de l'activité ECA par rapport à J0 à 4 °C ; cette différence était statistiquement significative et un peu supérieure aux critères d'acceptabilité des résultats ;
- série B : 20 échantillons congelés à -20 °C, décongelés à 2 et 4 mois avec recongélation montrant une légère augmentation après 2 et 4 mois ; ces différences étaient statistiquement significatives mais inférieures aux critères d'acceptabilité des résultats ;
- série C : congélation à -20 °C de 3 pools de niveaux (bas, moyen et haut) dosés en triplicates tous les 15 jours pendant 6 mois sans décongélation ne montrant pas de différence significative entre les valeurs entre les 14 mesures.

En résumé, la congélation à -20 °C est possible et même pendant au moins 6 mois, mais il n'est pas recommandé de recongeler les échantillons. Il est néanmoins conseillé de travailler sur des échantillons frais ou gardés moins de 8 jours à +4 °C [10].

Analytique

Principe du dosage

Le choix du substrat s'est porté depuis de nombreuses années sur un tripeptide bloqué en N-terminal, le « furylacryloyl-phénylalaninyl-L-glycyl-L-glycine » (FAPGG), l'ECA catalysant son hydrolyse en furylacryloyl-phénylalanine (FAP) et glycyl-L-glycine (GG), diminuant l'absorbance du FAPGG à 345 nm, donc dosable sur de nombreux automates de biochimie comportant un spectrophotomètre doté d'un filtre à 340 nm ou un réseau permettant de sélectionner une longueur d'onde de mesure de 345 nm. La longueur d'onde de 340 nm est la plus utilisée car elle est largement disponible sur les automates de biochimie. Certains auteurs préfèrent toutefois la lecture à 345 nm pour laquelle la linéarité est meilleure sans perte de sensibilité [9]. Le tampon doit contenir une concentration suffisante en ions chlorures (0,3 M final), présenter un

pH légèrement alcalin (pH = 8,2) et une concentration de FAPGG de l'ordre du mM dans le volume final [9, 11]. De nombreuses adaptations sur automates sont disponibles ; la plupart utilisent une trousse fournisseur avec calibrants (pour étalonnage) et des contrôles de qualité internes (CQI) pour contrôle des séries.

Sensibilité

La sensibilité de la trousse Bühlmann (FAPGG/ACE kinetic[®]) n'est pas très bonne, avec une limite de détection vers 5 UI/L ; elle ne permet donc pas de doser l'ECA dans les milieux où son activité est plus faible, comme le liquide céphalo-rachidien, sans adaptation particulière. Les trousse ECA d'autres fournisseurs, utilisant des conditions très proches de celles de la trousse Bühlmann, ne semblent pas plus sensibles.

Domaine de mesure

La limite de détection est comprise entre 4 et 9 UI/L selon les adaptations sur automates, et la limite de quantification basse est de l'ordre de 10 UI/L donnant un domaine de linéarité entre 10 et 150-200 UI/L pour les automates travaillant avec la trousse Bühlmann ; au-delà il faut diluer l'échantillon en NaCl 0,15 M, et en deçà de 10 UI/L il ne faut pas rendre de résultat chiffré (< 10 UI/L).

Fidélité

Tous les coffrets utilisant le FAPGG (ACE kinetic[®] Bühlmann et autres) proposent des étalons ; la répétabilité et la fidélité intermédiaire ont souvent été étudiées sur deux niveaux. Nous avons reproduit ces études de fidélité sur deux étalons de niveau d'activité ECA normale et élevée ; les CV sont inférieurs à ceux annoncés par les fournisseurs, donc la fidélité de la méthode est acceptable (*tableau 3*). Les CV sont du même ordre que ceux trouvés pour les enzymes usuelles (ASAT, ALAT, CK, LDH).

Interférences

Des essais ont été réalisés par la société Bühlmann (ACE kinetic[®]) sur des sérums qui, chargés jusqu'à 0,25 g/dL d'hémoglobine, 0,20 g/L de bilirubine conjuguée ou non conjuguée et 2,5 g/L d'Intralipid[®] n'ont pas montré d'interférences sur le dosage de l'ECA. Mais, surchargés par des plasmas héparinés hémolysés, les sérums ont montré une interférence dès 0,5 g/dL d'hémoglobine conduisant à rejeter les sérums hémolysés (> +) ; surchargés par des plasmas ictériques, les sérums ont montré une interférence dès 0,20 g/L de bilirubine non conjuguée conduisant à rejeter les sérums très ictériques (> ++); enfin surchargés par des plasmas lipémiques, les sérums ont montré une interférence dès 2,5 g/L de lipides conduisant à rejeter les sérums

Tableau 1. Evaluation sur trois séries de l'effet de l'héparinate de lithium sur la détermination de l'activité de l'ECA par comparaison au sérum.

	ECA (UI/L) sur sérum	ECA (UI/L) sur plasma hépariné	Différence moyenne en %	p plasma vs sérum
Série 1 (n = 30)	56,9 ± 26,9 (15,9-129,7)	60,2 ± 30,9 (13,1-141,3)	+ 5,8	0,66 (NS)
Série 2 (n = 30)	50,6 ± 29,1 (8,5-108,5)	51,3 ± 30,0 (9,4-111,1)	+1,5	0,51 (NS)
Série 3 (n = 101)	33,3 ± 17,2 (2,7- 145)	34,3 ± 17,6 (2,6- 147)	+2,4	0,78 (NS)

Les résultats de l'activité ECA sont exprimés sous la forme de moyenne ± écart type (valeur minimale et maximale). NS : non significatif.

Tableau 2. Evaluation de l'effet de la congélation et de la décongélation sur l'activité ECA du plasma ou du sérum sur trois séries.

	ECA J0 (UI/L) (+4 °C)	ECA J+6mois (UI/L) (-20 °C)	
Série A (n = 17)	55,94 ± 5,01 (18 - 94)	50,53 ± 4,55*** (20 -102)	
	ECA J0 (UI/L) (+4 °C)	ECA J+2 mois (UI/L) (-20 °C)	ECA J+4 mois (UI/L) (-20 °C)
Série B (n = 20)	66,96 ± 0,18 (5 - 172,1)	68,25 ± 0,05** (15,2 -195,9)	69,48 ± 0,29** (13,8 -179,1)
Série C (n = 14)	ECA niveau 1 (UI/L)	ECA niveau 2 (UI/L)	ECA niveau 3 (UI/L)
m ± ET CV (%)	30,07 ± 2,02 6,71	64,64 ± 1,95 3,01	98,79 ± 5,12 5,18

Les résultats sont exprimés sous la forme de moyenne (m) ± écart type (ET) (valeurs minimale et maximale). * p < 0,05, **p < 0,01, *** p < 0,001 ; NS : non significatif par rapport à J0. Série A : congélation à -20 °C pendant 6 mois ; série B : congélation à -20 °C, décongélation à 2 et 4 mois avec recongélation ; série C : congélation à -20 °C de 3 pools de niveaux (bas, moyen, haut) dosés en triplicates tous les 15 jours pendant 6 mois sans décongélation (14 mesures).

Tableau 3. Estimation de la fidélité par la répétabilité et la fidélité intermédiaire étudiées sur deux étalons, « normal » et « élevé ».

	Etalon « normal »	Etalon « élevé »
Répétabilité (n = 20)	44,38 ± 1,01* (2,27 %)	80,44 ± 1,29 (1,60 %)
Fidélité intermédiaire (n = 30)	40,10 ± 2,00 (5,1 %)	73,80 ± 2,21 (2,4 %)

* Les résultats de l'activité ECA (en UI/L) sont exprimés sous la forme de moyenne ± écart type (CV %).

très lipémiques (> ++). Il est donc conseillé de prélever les échantillons sanguins chez des patients à jeun. Une autre étude a montré que l'hémolyse surestimait l'ECA dans les valeurs basses et la sous-estimait dans les valeurs hautes ; on maintiendra que les sérums très hémolysés seront rejetés et que, pour les hémolyses faibles ou intermédiaires, un échantillon de contrôle pourra être demandé.

Adaptation sur automates

Chacun dans son laboratoire a pu, souvent avec l'aide du fournisseur, adapter la méthode sur son automate

de biochimie sans changer les conditions d'analyse ou avec un protocole validé par le fournisseur (portée A d'accréditation). Si une adaptation non validée par le fournisseur a été nécessaire (volumes des échantillons et des réactifs, temps d'incubation à 37 °C et de lecture à 340/345 nm), nombres d'étalons et de CQI, le laboratoire devra ouvrir une portée B d'accréditation (tableau 4).

Corrélations entre automates

L'automatisation de l'essai ACE kinetic® (portée A d'accréditation) montre d'excellentes corrélations entre les différents automates de biochimie testés en suivant les recommandations du fournisseur ($r^2 = 0,97$ à $0,99$; $a = 0,93$ à $1,15$; $b = +6$ à -5) (tableau 4).

Programmes d'EEQ

Plusieurs sont disponibles mais peu sont français (tableau 5) ; ils permettent avec les résultats des CIQ de calculer l'exactitude, l'inexactitude, l'incertitude de mesure (vers 5 % en dessous de 50 UI/L, 2 % au-dessus de 80 UI/L, entre 2 % et 5 % pour les valeurs intermédiaires) et le biais analytique.

Post-analytique

Valeurs usuelles

Le fournisseur de la trousse ACE kinetic[®] (Bühlmann) propose des valeurs usuelles entre 20 et 70 UI/L, sans différence entre les sexes ni en fonction de l'âge. Nous avons entrepris une étude sur une population algérienne (71 femmes et 69 hommes, âgés de 18 à 67 ans) ; les valeurs usuelles se trouvaient entre 20,53 UI/L (2,5^e percentile) et 79,95 UI/L (97,5^e percentile), soit proche de 20-80 UI/L, juste un peu plus élevées que pour l'intervalle de référence proposé par le fournisseur.

Variations physiologiques

Nous avons entrepris une autre étude sur une population algérienne pédiatrique (77 filles et 73 garçons, âgés de 0 à 17 ans), en réalisant des tranches d'âges de 3 ans (*figure 1*) ; on voit que l'ECA est plus basse à la naissance, qu'elle augmente pendant l'enfance et l'adolescence, et plus chez les garçons adolescents (13-15 ans, $p = 0,012$) que chez les filles de la même tranche d'âge. Puis, progressivement, elle devient égale à celle de l'adulte. Ces résultats corroborent de précédentes études [12, 13] montrant une régulation de la synthèse de l'ECA par les androgènes, des effets qui s'ajouteraient à la régulation génique par proximité de la séquence intronique Alu mutée avec des séquences régulatrices de la synthèse d'hormones stéroïdiennes [3, 14].

Commentaires, renseignements permanents (diagnostic, traitement)

Pour répondre à l'obligation faite aux biologistes de commenter les résultats, il est important de connaître le traitement et les renseignements cliniques, par exemple pour indiquer en renseignement permanent qu'il s'agit d'une sarcoïdose, éventuellement traitée par corticoïdes ou immunosuppresseurs.

Suivi thérapeutique

Le traitement fait baisser l'ECA, ce qui est signe d'efficacité du traitement ; le dosage de l'ECA est souvent demandé dans ce cadre de suivi thérapeutique. Par ailleurs, il est utile dans cette indication de prendre en compte la valeur de l'incertitude de mesure du laboratoire lors de l'interprétation des résultats, afin de déterminer si la variation entre des dosages en série est réellement significative [15]. Sur le compte rendu on peut ajouter un commentaire indiquant que dans le cadre du suivi thérapeutique des traitements de la sarcoïdose, la diminution de l'activité ECA est considérée comme significative lorsqu'elle est au moins supérieure à X % du dosage précédent.

Tableau 4. Liste des automates où l'application/adaptations marquées CE de la trousse ECA kinetic[®] commercialisée par la société Bühlmann a été validée.

Abbott Aeroset
Abbott Architect 8000*
ABX Pentra 400
Beckman Synchron LX [®]
Beckman Unicel [®] DXC
Beckman Synchron CX [®]
Beckman AU480/680
Beckman AU5800*
IDS ISYS*
Kone T20, T30 and T60 Systems (Konelab 6.5.4)
Mindray BS-480*
Olympus AU2700/AU5400/AU5800
Olympus AU640/AU400
Roche/Hitachi Modular Systems P800
Roche/Hitachi 911
Roche Cobas [®] 6000*/8000*
Cobas Mira
Cobas Integra 400/700/800
Siemens Advia 2400/XPT
Siemens Dimension Vista 500-1500*
Siemens Dimension RXL
Siemens Atellica [®]

*automate où une corrélation de la trousse ECA kinetic[®] commercialisée par la société Bühlmann a été réalisée avec le Konelab T30. D'autres corrélations entre automates ont été réalisées par les utilisateurs dans le cadre de la gestion du changement.

Tableau 5. Sociétés ou associations commercialisant des EEQ pour l'ECA sérique (dans la limite de nos connaissances).

Société	Site internet
Instand ACE (Angiotensin-Converting-Enzyme)	http://www.instandev.de
Weqas ACE Serum	http://www.weqas.com
SKML	https://www.skml.nl
Labquality Labscala Angiotensin convertase	https://my.labscala.fi
RCPA, Chemical Pathology, Endocrine ACE	http://www.rcpaqap.com.au
Riqas	http://www.riqas.com
College of American Pathologists (CAP)	http://www.cap.org
CTCB ECA	http://www.ctcb.com

Diagnostic

La sensibilité et la spécificité de l'ECA pour le diagnostic de la sarcoïdose sont d'environ 41 % et 88 % respectivement [16]. L'activité ECA est élevée dans d'autres granulomatoses que la sarcoïdose avec dérèglement de la synthèse et

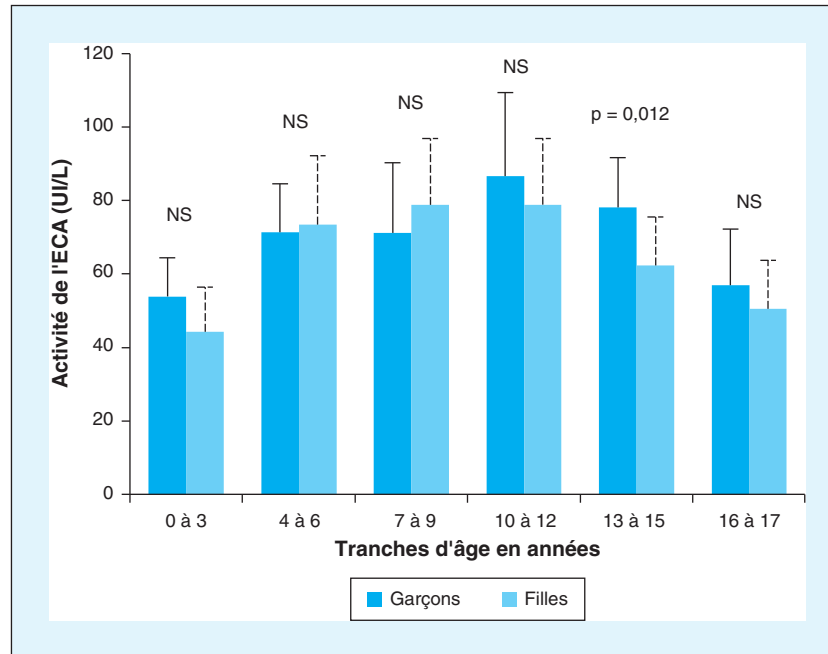


Figure 1. Variation de l'ECA plasmatique dans une population pédiatrique (77 filles et 73 garçons) en fonction de l'âge et du sexe. La différence selon le sexe est considérée comme statistiquement significative lorsque $p < 0,05$. NS : non significatif.

de la production de l'ECA comme la tuberculose, la lèpre, les schistosomias, la beryllose et la maladie de Gaucher ; l'augmentation de l'ECA n'est donc pas spécifique de la sarcoïdose (VPP < 80 %) surtout qu'elle est élevée au cours de certaines maladies pulmonaires non granulomateuses comme les pneumoconioses toxiques (silicose, asbestose...), les mycoses pulmonaires et les alvéolites allergiques, ainsi que dans d'autres affections non pulmonaires comme la maladie de Crohn, les rétentions biliaires et l'hyperthyroïdie. Par contre, des activités ECA normales ou basses ont été retrouvées dans la BPCO, le cancer bronchique, les lymphangites carcinomateuses, les bronchites et pneumonies infectieuses, la mucoviscidose, l'asthme et l'emphysème pulmonaire essentiellement par diminution du lit vasculaire pulmonaire, ainsi que dans des pathologies vasculaires avec altération du lit endothélial vasculaire artériel (embolie, toxicité des chimiothérapies) ou veineux (maladie thromboembolique veineuse à répétition) ainsi que dans l'hypothyroïdie [5, 6, 17-20]. Le dosage de l'ECA est notamment utile pour exclure une sarcoïdose en cas d'uvéite car la VPN est excellente (97 %) dans cette indication [21]. Il existe aussi des faux négatifs : stades précoces de la sarcoïdose, ou formes non sécrétantes ou peu actives, traitement par corticoïdes... Il est possible d'ajouter un commentaire faisant mention des principales causes d'augmentation de l'activité ECA en dehors de la sarcoïdose (rétention biliaire, hyperthyroïdie, maladie de Crohn) et le manque de sensibilité dans les formes précoces ou peu actives de la maladie

sarcoïdique. Prescrit dans un cadre caractéristique de sarcoïdose (image thoracique, sarcoïdes cutanés, érythème noueux, atteinte oculaire, hypercalcémie...), le dosage ECA reste très utile aux cliniciens (pneumologues, rhumatologues, ophtalmologistes, neurologues, cardiologues, néphrologues...).

L'ECA ne devrait pas être prescrite chez les patients traités par IEC car ces derniers peuvent franchement abaisser l'activité de l'enzyme. Même si ceux de dernière génération inhibent plus l'ECA membranaire que la forme plasmatique [22], cette interférence reste significative à dose thérapeutique [23]. A l'opposé, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II n'affectent pas l'activité de l'ECA, ce qui permet une interprétation correcte des valeurs d'ECA chez les patients traités par cette classe de médicaments antihypertenseurs [24, 25]. Par ailleurs, le dosage de l'ECA n'est plus conseillé comme élément de preuve de la compliance au traitement par les IEC [22, 23].

Conclusion

L'ECA est un biomarqueur très utile à la fois au diagnostic et au suivi des maladies granulomateuses, en particulier de la sarcoïdose. Le dosage de cette enzyme au niveau du sang est simple et automatisable, à la portée de l'ensemble des laboratoires de biologie médicale. Le groupe de travail « ECA » de la SFBC propose à travers ce document

des recommandations pour la validation de la méthode de dosage de l'ECA sanguine afin de les accompagner vers l'accréditation.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts en rapport avec cet article.

Références

1. Erdös EG, Skidgel RA. The angiotensin I-converting enzyme. *Lab Invest* 1987 ; 56 : 345-8.
2. Baudin B. New aspects on angiotensin-converting-enzyme: from gene to disease. *Clin Chem Lab Med* 2002 ; 40 : 256-65.
3. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990 ; 86 : 1343-6.
4. Faure-Delanef L, Baudin B, Bénétiau-Burnat B, Beaudoin JC, Giboudeau J, Cohen D. Plasma concentration, kinetic constants and gene polymorphism of angiotensin I-converting enzyme in centenarians. *Clin Chem* 1998 ; 44 : 2083-7.
5. Bénétiau-Burnat B, Baudin B. Angiotensin-converting enzyme: clinical applications and laboratory investigations on serum and other biological fluids. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1991 ; 28 : 337-56.
6. Baudin B. L'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ECA) dans le diagnostic de la sarcoidose. *Pathol Biol* 2005 ; 53 : 183-8.
7. Casanova N, Zhou T, Knox KS, Garcia JG. Identifying novel biomarkers in sarcoidosis using genome-based approaches. *Clin Chest Med* 2015 ; 36 : 621-30.
8. Bénétiau-Burnat B, Baudin B, Morgant G, Giboudeau J, Baumann FC. Automated kinetic assay for angiotensin-converting enzyme in serum. *Clin Chem* 1986 ; 32 : 884-6.
9. Ronca-Testoni S. Direct spectrophotometric assay for angiotensin-converting enzyme in serum. *Clin Chem* 1983 ; 29 : 1093-6.
10. Baudin B. Société française de biologie clinique (Paris). Enzyme de conversion de l'angiotensine. *Cahier de formation – Assurance de Qualité Biochimie* 1996 ; 3 : 109-19.
11. Muller BR. Analysis of serum angiotensin-converting enzyme. *Ann Clin Biochem* 2002 ; 39 : 436-43.
12. Bénétiau-Burnat B, Baudin B, Morgant G, Baumann FC, Giboudeau J. Serum angiotensin-converting enzyme in healthy and sarcoidotic children: comparison with the reference interval for adults. *Clin Chem* 1990 ; 36 : 344-6.
13. Fiselier TJ, Lijnen P, Monnens PV, Jansen M, Peer P. Levels of renin, angiotensin I and II, angiotensin-converting enzyme and aldosterone in infancy and childhood. *Eur J Pediatr* 1983 ; 141 : 3-7.
14. Alhenc-Gelas F, Richard J, Courbon D, Warnet JM, Corvol P. Distribution of plasma angiotensin I-converting enzyme in healthy men: relationship to environmental and hormonal parameters. *J Lab Clin Med* 1991 ; 117 : 33-9.
15. Padoan A, Sciacovelli L, Aika A, Antonelli G, Plebani M. Measurement uncertainty in laboratory reports: a tool for improving the interpretation of test results. *Clin Biochem* 2018 ; 57 : 41-7.
16. Ungprasert P, Carmona EM, Crowson CS, Matteson EL. Diagnostic utility of angiotensin-converting enzyme in sarcoidosis: a population-based study. *Lung* 2016 ; 194(1) : 91-5.
17. Drouet L, Baudin B, Baumann FC, Caen JP, Giboudeau J. Serum angiotensin-converting enzyme: an endothelial cell marker. Application to thromboembolic pathology. *J Lab Clin Med* 1988 ; 112 : 450-7.
18. Drouet L, Baudin B. Changes in serum angiotensin-converting enzyme activity after pulmonary embolism. *J Lab Clin Med* 1990 ; 115 : 769.
19. Plassart F, Cynober L, Baudin B, Lioret N, Bénétiau-Burnat B, Nolland XB, et al. Plasma fibronectin and angiotensin-converting enzyme: markers of primitive pulmonary injury in burned patients. *Clin Chim Acta* 1994 ; 227 : 135-44.
20. Niederer RL, Al-Janabi A, Lightman SL, Tomkins-Netzer O. Serum angiotensin-converting enzyme has a high negative predictive value in the investigation for systemic sarcoidosis. *Am J Ophthalmol* 2018 ; 194 : 82-7.
21. Baudin B. Toxicité endothéliale des chimiothérapies anticancéreuses. *Sang Thromb Vaisseaux* 1995 ; 7 : 175-84.
22. Baudin B, Drouet L. *In vitro* interactions between Ramiprilat and angiotensin I-converting enzyme in endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989 ; 14(Suppl 4) : S37-42.
23. Krasowski MD, Savage J, Ehlers A, Maakestad J, Schmidt GA, La'ulu S, et al. Ordering of the serum angiotensin-converting enzyme test in patients receiving angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy: an avoidable but common error. *Chest* 2015 ; 148(6) : 1447-53.
24. Betraíns A, Vermeersch P, Vanderschueren S. Appropriateness of ordering serum angiotensin-converting enzyme during renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor therapy. *Eur J Intern Med* 2019 ; 59 : e18-9.
25. Baba Y, Kubo T, Yamanaka S, Ochi Y, Hirota T, Yamasaki N, et al. Reconsideration of the cut-off value of angiotensin-converting enzyme for screening of sarcoidosis in Japanese patients. *J Cardiol* 2019 ; 74(6) : 507-11.