

RECHERCHES DANS LA SÉRIE DES BENZOFURANNES—XXIX.

INFLUENCE DE L'AMIODARONE SUR LE MÉTABOLISME DU COEUR CHEZ LE CHIEN*

J. BROEKHUYSEN, G. DELTOUR, M. GHISLAIN et M. DELBRUYÈRE

Services de Recherche, LABAZ, Bruxelles 12, Belgique

(Received 13 June 1967; accepted 17 July 1967)

Abstract—The effects of amiodarone (2-n-butyl-3',5'diiodo-4'-N-diethylaminoethoxy-3-benzoyl benzofuran) on the metabolism of the heart was studied on anesthetized dogs. Oxygen, lactate, pyruvate and glucose consumption was measured through simultaneous arterial and coronary sinus blood analysis, together with arterial coronary blood flow determinations. Amiodarone increases coronary blood flow while decreasing oxygen consumption, excluding an uncoupling (dinitrophenol-like) mechanism of action. Amiodarone neither increases glucose extraction nor lactate production, excluding an impairment of the respiratory chain. The venous (coronary sinus) lactate/pyruvate ratio increases above its arterial value after amiodarone, in the same way as when myocardial work is reduced (e.g. during recovery after heavy corporal work or during extracorporeal circulation, the heart performing neither pressure nor volume work). It is suggested that amiodarone increases the energetic yield of the heart by reducing the catecholamine induced ATP waste.

PARMI les voies proposées pour élucider le mécanisme d'action d'une substance à caractère anti-angineux, il semble que l'étude du rendement énergétique du myocarde en fonction de la consommation des substrats offre un intérêt particulier.

De nombreux travaux ont montré que la sélection des substrats par la cellule myocardique se trouvait sous la dépendance de leurs concentrations artérielles respectives et absolues, et de la dépense énergétique imposée par l'organisme.¹⁻⁶

L'extrême souplesse de cette régulation rend l'interprétation des différences artérioveineuses relativement malaisée, car l'extraction d'un substrat ne signifie pas nécessairement son oxydation complète[†]. Au contraire, certains substrats peuvent être réduits et remonter les chaînes des réactions synthétiques (pour assurer la teneur en glycogène, par exemple) et seul un bilan complet permettrait de définir correctement le rendement énergétique.

Nous avons essayé, au cours de ce travail, de préciser l'influence que l'amiodarone[‡] exerce en aigu sur le métabolisme du cœur *in situ* chez le chien anesthésié.

L'étude a été axée essentiellement sur l'extraction du lactate et du pyruvate⁸ et sur le rapport de ces substrats comme indice du degré d'oxydation des cofacteurs (NAD).⁹

* Ce travail a été subsidié en partie par le Fonds de Recherche Scientifique Médicale (FRSM).

† Ce point de vue est rarement partagé.^{6, 7}

‡ L'amiodarone est le butyl-2 (β -N-diéthylaminoéthoxy-4 diiodo-3,5 benzoyl)-3 benzofuranne, L 3428 LABAZ, préparée dans nos Services de Recherche par Mr. R. Tondeur.

METHODES

Les chiens* ont été anesthésiés au nembutal (30 mg/kg i.v.), placés sous respiration artificielle par intubation trachéale (325 ml air/kg/min) et héparinés (500 U.I./kg). On introduit une sonde dans le sinus coronaire à partir de la jugulaire externe, après thoracotomie gauche. Le péricarde est ouvert, la coronaire circonflexe gauche est dégagée et on y place un débitmètre électromagnétique Biotronics avec enregistrement sur appareil Sanborn type 560.¹⁰

Les échantillons de sang veineux et artériel sont prélevés simultanément dans le sinus coronaire et à l'artère fémorale droite.

La teneur en oxygène est mesurée à l'aide du Physiological Gas Analyser Beckman. Pour le lactate et le pyruvate, le sang est recueilli sous HClO_4 0,35 M et le dosage est réalisé par voie enzymatique.^{11, 12} Le glucose est également déterminé par voie enzymatique.¹³

Après la stabilisation de l'animal, on détermine plusieurs fois (à environ 5 min d'intervalle) les paramètres suivants:

- la pression artérielle (en mm Hg)
- le débit coronaire artériel (en ml/min)
- le lactate artériel et veineux (en $\mu\text{mole}/\text{ml}$)
- le pyruvate artériel et veineux (en $\mu\text{mole}/\text{ml}$)
- la concentration en oxygène artériel et veineux (en $\mu\text{mole}/\text{ml}$)
- le glucose artériel et veineux (en $\mu\text{mole}/\text{ml}$).

On injecte ensuite 10 mg/kg d'amiodarone en solution aqueuse par voie i.v. (en 2 min) et on procède aux mêmes déterminations dès la troisième minute qui suit le début de l'injection. On calcule alors pour l'oxygène, le lactate, le pyruvate et le glucose:

- les différences artério-veineuses (en $\mu\text{mole}/\text{ml}$)
- l'extraction (en $\mu\text{mole}/\text{min}$)
- l'offre artérielle (en $\mu\text{mole}/\text{min}$).

On détermine:

- la quantité d'oxygène nécessaire à l'oxydation complète du lactate et du pyruvate extraits (en $\mu\text{mole}/\text{min}$)
- le rapport lactate/pyruvate (L/P) dans le sang artériel et veineux
- le rapport $(\text{L/P})_{\text{veineux}}/(\text{L/P})_{\text{artériel}}$.

On compare enfin les valeurs après injection aux valeurs contrôle.

L'expérimentation a porté sur 10 chiens.

RESULTATS

Le Tableau 1 résume les résultats obtenus. Pour des raisons de simplification, seules les valeurs déterminées 3-5 min avant et 2-4 min après l'injection ont été mentionnées.

On ne peut en aucun cas établir de moyenne, la plupart des paramètres étant très différents d'un animal à l'autre. Par exemple, la concentration artérielle en lactate et pyruvate varie entre 1,98 et 7,41 $\mu\text{mole}/\text{ml}$, l'offre entre 44 et 208 $\mu\text{mole}/\text{min}$, l'extraction entre 26 et 84 $\mu\text{mole}/\text{min}$. Le débit artériel coronaire varie de 18 à 81

* Les chiens ont été préparés par les Drs. R. Charlier et A. Baudine et Mr. A. Hosslet; les déterminations d'oxygène ont été réalisées par Mr F. Chaillet.

TABLEAU 1. PARAMÈTRES OBSERVÉS ET CALCULÉS AVANT ET APRÈS L'INJECTION I.V. DE 10 MG/KG D'AMIODARONE CHEZ LE CHIEN

No. chien	Temps (min) par rapport au début de l'injection	Lactate + pyruvate artériels (μ mole)		Extraction lactate + pyruvate		(L/P)v/(L/P)A	Débit coronaire ml/min	Oxygène veineux μ mole/min	Consom- mation d'oxygène μ mole/min	O ₂ nécessaire* min consommé	Glucose artériel (μ mole)	Extraction glucose min
		par ml	par min	μ mole min	% de l'offre artérielle							
1	-5	4,67	208	84	40	1,14	45	0,79	277	251	91	-
	+4	4,56	372	64	17	1,68	82	3,07	321	187	58	-
2	-3	1,98	160	34	21	1,19	81	1,42	497	100	20	-
	+3	2,33	213	57	27	1,34	91	3,51	382	164	43	-
3	-3	2,96	65	34	52	1,00	22	-	-	99	-	-
	+3	2,85	174	66	38	1,20	61	-	-	193	-	-
4	-3	4,00	84	26	31	1,15	21	0,63	110	77	70	-
	+3	4,07	90	19	21	1,25	22	0,99	83	55	66	-
5	-3	3,87	126	33	26	0,79	33	0,40	211	98	46	-
	+3	3,59	153	35	23	0,78	43	0,94	214	106	50	-
6	-3	2,46	44	33	75	0,74	18	0,31	114	96	4,66	84
	+3	2,37	31	19	61	0,99	13	0,43	85	56	66	4,20
7	-3	3,52	116	72	62	0,59	33	0,89	154	216	140	4,40
	+3	3,61	159	64	40	0,97	44	1,14	160	193	120	4,05
8	-3	7,41	245	37	15	1,09	33	1,98	136	109	80	4,95
	+2	8,37	352	44	13	0,85	42	4,00	97	132	136	163
9	-3	5,01	113	56	50	0,87	23	1,11	138	166	120	3,06
	+3	4,96	116	52	45	1,07	26	4,65	61	155	254	3,16
10	-5	2,92	67	29	43	1,00	23	1,64	129	85	66	4,40
	+4	2,69	110	40	36	1,33	41	4,21	124	117	94	5,00

* Quantité d'oxygène nécessaire pour oxyder complètement le lactate et le pyruvate extraits : en μ mole/min et en pour cent de la quantité d'oxygène réellement consommée.

ml/min, la consommation d'oxygène de 110 à 497 μ mole/min (valeurs-contrôle avant injection).

Chaque animal peut néanmoins servir comme son propre témoin. Le Tableau 2 indique les variations des divers paramètres étudiés en posant leurs valeurs-contrôle égales à l'unité. Les moyennes ont été calculées en excluant le chien no. 6 (parce que cet animal avait une pression artérielle très basse au départ, et que l'injection d'amiodarone y réduit à la fois le débit coronaire et la saturation en oxygène du sang veineux, phénomènes tout-à-fait exceptionnels).¹⁰

La concentration en lactate et pyruvate artériels reste constante. Comme le débit artériel augmente, l'offre augmente dans les mêmes proportions.

L'extraction de (lactate + pyruvate)* s'élève légèrement en moyenne d'une manière probablement non significative. Par rapport à l'offre artérielle, elle diminue significativement d'environ 20 pour cent.

La glycémie artérielle a été mesurée chez 4 chiens seulement (nos. 7-10): elle ne varie pas, mais l'offre augmente avec le débit.

L'extraction de glucose augmente de 40 pour cent en moyenne sur 3 animaux; chez le quatrième (no. 7), il y a production de glucose. Par rapport à l'offre artérielle, la consommation reste constante (3 animaux).

Le débit artériel coronaire augmente de 35 pour cent en moyenne d'une manière significative ($P = 0,01$).

La concentration en oxygène du sang veineux coronaire augmente considérablement (près de 150 pour cent en moyenne) ($P < 0,01$).

La consommation d'oxygène diminue de 14 pour cent en moyenne, mais cette variation n'est pas significative ($P > 0,1$). Par rapport à l'offre artérielle, la consommation diminue très significativement de 30 pour cent en moyenne. Avant l'injection, elle s'élève à 83 pour cent et tombe à 58 pour cent après l'injection.

DISCUSSION

L'action la plus spectaculaire de l'amiodarone consiste en l'élévation rapide, importante et persistante du taux veineux en oxygène.¹⁰ Tandis que l'offre artérielle en oxygène augmente de 29 pour cent, sa consommation absolue (et surtout relative) diminue. L'augmentation du débit coronaire ne peut donc être attribuée à un accroissement des besoins en oxygène, comme c'est le cas pour les découplants des phosphorylations oxydatives (comme le 2,4-dinitrophénol par exemple).¹⁴

L'inhibition de l'utilisation de l'oxygène ne peut pas être invoquée non plus, puisqu'elle devrait s'accompagner d'une glycolyse anaérobie avec production de lactate:^{15, 16} c'est le contraire qu'on observe. Il reste néanmoins que l'extraction relative de lactate (+pyruvate) diminue. Ce phénomène s'explique par les observations suivantes: si on comptabilise la quantité d'oxygène nécessaire à l'oxydation complète du lactate (+pyruvate) extraits, on trouve que 79 pour cent de l'oxygène réellement consommé y serait engagé. Sous amiodarone, la contribution passe à 103 pour cent. Le cœur ne peut manifestement pas augmenter davantage sa consommation de lactate (+pyruvate). Chez les chiens 7, 8 et 9, la quantité d'oxygène

* Le lactate et le pyruvate doivent être considérés ensemble et non séparément, puisque l'oxydation du lactate passe obligatoirement par le stade pyruvate. Comme la concentration du pyruvate est toujours faible par rapport à celle du lactate, les variations apparentes de son extraction propre n'ont aucune signification métabolique.

TABLEAU 2. VALEURS RELATIVES DES PARAMÈTRES APRÈS INJECTION D'AMIODARONE CHEZ LE CHIEN

No. chien	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Intervalle de confiance de la moyenne pour une probabilité de		
											0,1	0,05	0,01
Concentration artérielle lactate + pyruvate	0,98	1,18	0,96	1,02	0,93	0,96	1,03	1,13	0,91	0,92	1,01	0,06	
Extraction lactate + pyruvate	0,76	1,68	1,94	0,73	1,06	0,58	0,89	1,19	0,93	1,38	1,17	0,26	
Extraction lactate + pyruvate par rapport à l'offre artérielle	0,43	1,26	0,72	0,68	0,87	0,82	0,65	0,83	0,90	0,84	0,80	0,18	0,26
Concentration artérielle glucose	—	—	—	—	—	—	0,90	0,92	0,93	1,03	1,14	(1,01) (1,41)	
Extraction glucose par rapport à l'offre artérielle	—	—	—	—	—	—	0,06	* 1,41	1,28	1,55	1,55		
Débit artériel coronaire	1,82	1,14	2,77	—	—	1,30	0,72	1,33	1,27	1,06	0,75	(1,00) 1,35	
Concentration veineuse coronaire en oxygène	3,95	2,47	—	—	1,56	1,85	0,76	1,27	2,00	4,21	2,57	0,24	0,36
Consommation d'oxygène par rapport à l'offre artérielle	1,16	0,77	—	—	0,75	1,02	0,75	1,04	0,71	0,44	0,96	0,16	1,33
$(I_p/P)_v/(I_p/P)_a$	0,63	0,67	—	—	0,89	0,91	1,02	0,96	0,54	0,41	0,53	0,69	
Proportion O_2 consommé nécessaire à l'oxydation complète de lactate + pyruvate extraits	1,47	1,13	1,20	1,09	0,99	1,34	1,64	0,78	1,23	1,33	1,20	0,20	0,25

* Différence artérioveineuse négative (production au lieu de consommation).

nécessaire dépasse largement la quantité consommée. Si on tient compte du glucose extrait, cette quantité croît encore bien plus (chiens 8, 9 et 10).

Goodale, Olson et Hackel¹⁷ ont montré que l'extraction de glucose, de lactate et de pyruvate couvrait tous les besoins oxydatifs du cœur au repos, mais on sait que les acides gras libres sont également utilisés.^{18, 4} C'est peut-être la lactacidémie fort élevée des animaux étudiés ici qui explique l'importance de la contribution du lactate.⁶

Il faut par conséquent admettre qu'une partie de ces substrats (glucose + lactate + pyruvate) n'est pas entièrement oxydée, sans que ce phénomène soit un signe d'inhibition fonctionnelle de la chaîne respiratoire.

Barclay, Hamley et White¹⁹ ont montré que la perfusion de glucose et d'acides gras libres détermine le lâchage d'intermédiaires comme la butyraldéhyde, l'acétone et l'acétoacétate. Par ailleurs, un examen approfondi des mesures effectuées chez l'homme^{6, 20} révèle que l'extraction de l'ensemble des substrats requiert pour son oxydation complète beaucoup plus d'oxygène que n'en consomme réellement le cœur.

On peut penser que l'extraction des substrats à un taux supérieur à l'utilisation énergétique se justifie par la synthèse de réserves (glucidiques ou lipidiques). Cette opération n'est possible que si la cellule dispose d'un excès d'ATP et de cofacteurs réduits (NADH, NADPH).

Le degré de réduction des cofacteurs peut être estimé, en particulier pour le NAD, par le rapport lactate/pyruvate.¹⁶ Ce rapport augmente significativement sous amiodarone, démontrant ainsi la création d'un excès de cofacteurs réduits propre à déterminer la synthèse des réserves.

On a démontré que chez l'homme, le rapport (lactate/pyruvate) diminue pendant l'effort et augmente lors de la phase de repos.⁶ Ce phénomène est dû à l'accumulation d'ATP qui entraîne un ralentissement dans les chaînes oxydatives.²¹ De même, cette augmentation a été observée sur des préparations cœur-poumon humaines (circulation extracorporelle au cours d'interventions sur le cœur), où le myocarde, abondamment oxygéné, ne produisait qu'un travail très restreint.^{6c} L'augmentation du rapport lactate/pyruvate dans le sang veineux ne peut donc être considérée comme un signe d'anoxie que si elle s'accompagne d'une production de lactate, contrairement à ce qui a été décrit.^{5, 15, 16, 22}

Nous avons montré par ailleurs²³ que, chez le rat, l'injection d'amiodarone (5-10 mg/kg i.v.) détermine toujours une augmentation des réserves phosphorylées du myocarde. Cette augmentation a été objectivée par l'étude du rapport (ATP + créatinephosphate/phosphate inorganique). Elle apparaît dès la première minute qui suit l'injection et se maintient pendant au moins 30 min. On observe simultanément une augmentation significative du glycogène myocardique.²⁴

La rapidité de ces modifications trouve une correspondance sur le plan hémodynamique dans la chute de la pression artérielle systémique que l'on observe toujours sous amiodarone.¹⁰ On peut néanmoins penser que la diminution de travail cardiaque que cette chute entraîne n'explique pas la totalité des phénomènes. L'amiodarone inhibe partiellement l'augmentation de la consommation d'oxygène provoquée par les catécholamines.²⁵

On peut donc supposer que l'amiodarone inhibe l'action des catécholamines endogènes et favorise ainsi le rendement énergétique du cœur.

Raab *et al.*²⁶ ont montré que les catécholamines engendrent une hypoxie myocardique indépendamment du travail cardiaque. On peut en conclure que les catécholamines déterminent une consommation accrue d'oxygène, due à un gaspillage en ATP. Dès que l'apport sanguin devient insuffisant pour couvrir les besoins en oxygène, l'hypoxie relative s'installe et le rapport lactate/pyruvate doit s'élever (voir,¹⁶ p. 1451). Sous amiodarone, par contre, la consommation d'oxygène diminue, l'offre augmente et l'élévation du rapport lactate/pyruvate n'est pas la conséquence d'une hypoxie par gaspillage d'énergie.

Dès son installation, cette inhibition de l'action métabolique des catécholamines entraînerait une épargne en ATP (sensible surtout au niveau du réservoir que constitue la créatine phosphate) et par conséquent :

- 1°) la diminution de la consommation d'oxygène
- 2°) l'accumulation de NADH
- 3°) l'augmentation du rapport lactate/pyruvate
- 4°) la création de réserves.

RÉSUMÉ

1. L'action métabolique de l'amiodarone sur le cœur a été étudiée *in situ* chez le chien anesthésié.
2. A l'inverse des découplants du type dinitrophénol, l'augmentation du débit coronaire entraînée par l'amiodarone ne s'accompagne d'aucune augmentation de la consommation d'oxygène par le myocarde, mais au contraire d'une diminution. Celle-ci ne peut pas être attribuée à une inhibition des chaînes respiratoires, car on n'observe aucune production de lactate.
3. L'extraction de lactate + pyruvate est peu modifiée, mais le rapport (lactate/pyruvate)_(veineux)/(lactate/pyruvate)_(artériel) augmente.
4. Il se pourrait que l'amiodarone augmente le rendement énergétique du myocarde. Un mécanisme est proposé pour cette action.

BIBLIOGRAPHIE

1. R. J. BING, A. CASTELLANOS, E. GRADEL, C. LUPTON et A. SIEGEL, *Am. J. med. Sci.* **232**, 533 (1956).
2. J. BLAIN, H. SCHAEFER, A. SIEGEL et R. J. BING, *Am. J. Med.* **20**, 820 (1956).
3. T. A. LOMBARDO, L. ROSE, M. TAESCHLER, S. TULLY et R. J. BING, *Circulation* **8**, 71 (1953).
4. R. J. BING, A. CASTELLANOS, A. VITALEK, F. BALBONI, E. SPARKS, M. TAESCHLER, M. KLAPPER et S. EDWARDS, *Am. J. Med.* **15**, 284 (1953).
5. N. KRASNOW, W. A. NEIL, J. V. MESER et R. GORLIN, *J. clin. Invest.* **41**, 2075 (1962).
- 6a. J. KEUL, E. DOLL, H. STEIM, H. HOMBURGER, H. KERN et H. REINDELL, *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **282**, 1 (1965).
- 6b. J. KEUL, E. DOLL, H. STEIM, U. FLEER et H. REINDELL, *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **282**, 43 (1965).
- 6c. J. KEUL, W. OVERBECK, E. DOLL et U. FLEER, *Klin. Wschr.* **42**, 890 (1964).
7. W. LAMPRECHT, *Verh. dt. Ges. KreislForsch.* **27**, 3 (1961).
8. D. A. MCGINTY, *Am. J. Physiol.* **98**, 244 (1931).
9. S. W. PATTERSON et E. H. STARLING, *J. Physiol., Lond.* **47**, 137 (1913-14).
9. S. GUDBJARNASON et R. J. BING, *Biochim. Biophys. Acta*, **60**, 158 (1962).
10. R. CHARLIER, A. BAUDINE, F. CHAILLET et G. DELTOUR, *Acta cardiol. sous presse* (1967).
11. H. J. HOHORST in *Methods of Enzymatic Analysis* (Ed. H. U. BERGMAYER), p. 266. Academic Press, New York (1963).
12. T. BÜCHER, R. CZOK, W. LAMPRECHT et E. LATZKO, in *Methods of Enzymatic Analysis* (Ed. H. U. BERGMAYER), p. 253. Academic Press, New York (1963).

13. H. U. BERGMAYER et E. BERNT, in *Methods of Enzymatic Analysis* (Ed. H. U. BERGMAYER), p. 123. Academic Press, New York (1963).
14. W. LOCHNER et M. NASSERI, *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **271**, 405 (1960).
15. W. E. HUCKABEE, *Am. J. Physiol.* **200**, 1169 (1961).
16. V. E. WENDT, T. B. STOCK, R. O. HAYDEN, T. A. BRUCE, S. GUDBJARNASON et R. J. BING, *Med. Clin. N. Am.* **46**, 1445 (1962).
17. W. T. GOODALE, R. E. OLSON et D. B. HACKEL, *Fedn Proc.* **9**, 49 (1950).
18. A. BERNSMAYER et W. RUDOLPH, *Verh. dt. Ges. KreislForsch.* **27**, 59 (1961).
19. J. A. BARCLAY, E. J. HAMLEY et K. WHITE, *Biochem. J.* **88**, 14 (1963).
20. A. BERNSMAYER et W. RUDOLPH, *Dt. med. Wchschr.* **90**, 473 (1965).
21. B. HESS, *Koordination von Atmung und Glykolyse in der funktionellen und morphologischen Organisations der Zelle*. Springer, Berlin (1963).
G. GERCKEN et P. HÜRTER, *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **292**, 100 (1966).
22. T. STOCK, V. WENDT, R. HAYDEN, T. BRUCE et R. J. BING, *Med. Clin. N. Am.* **46**, 1497 (1962).
23. J. BROEKHUYSEN, R. LARUEL, A. LARUEL et G. DELTOUR, *Biochem. Pharmac.* **16**, MS. 1782 (1967).
24. R. LARUEL, J. BROEKHUYSEN, en préparation.
25. R. CHARLIER, G. DELTOUR et A. BAUDINE, *Arch. int. Physiol.* **75**, 508 (1967).
26. W. RAAB, P. V. LITH, E. LEPESCHKIN, H. C. HERRLICA et D. A. LOUIS, *Am. J. Cardiol.* **9**, 455 (1961).