

A. Ü. Elazığ Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Kürsüsü
Prof. Dr. Ahmet Noyan

ACTIVITE CARDIOTONIQUE DE LA FORMILOXINE SUR L'OREILLETTE ISOLEE DU COBAYE

İsmet Dökmeci*

İzole Kobay Atriumu üzerine Formiloxine'in kardiotonik Aktivitesi

Résumé: La recherche in vitro d'une dose physiologique de Formiloxine et sa comparaison avec une dose équipotentielle de Lanatoside-C permettent de considérer la Formiloxine comme plus active, mais agissant moins longtemps, que le Lanatoside-C.

Özet: Kobay izole atriumu üzerinde yeni bir kardiotonik olan Formiloxine'in (AC 2770) fizyolojik dozunun (15 µg) klasik bir kardiotonik olan Lanatoside-C'nin ekipotensiyel dozu ile mukayeselerini yaptık. Netice olarak Formiloxine'in kalp kası üzerine Lanatoside-C'den daha çabuk tesbit olduğunu ve Lanatoside-C'ye oranla daha aktif bir tesir gösterdiğini müşahade ettik.

Introduction

La Formiloxine** est un dérivé semi-synthétique récent de digitale pourprée, obtenu par la formylation des cinq groupes hydroxyiles estérifiables de la gitoxine. Ses propriétés kardiotoniques ont été explorées par Georges et Coll.^{1,2}, tandis que Leleux³ en a précisé la posologie et les indications chez l'homme.

Matériél et Méthode

Nous nous sommes inspirés de la technique de l'oreillette isolée préconisée par La Barre et Gengoux⁴. Les oreillettes étaient prélevées sur des cobayes d'un poids moyen de 350 g., sans distinction de sexe, et les essais étaient effectués dans 50 ml de tyrode, de pH compris entre

*Chargé d'Enseignement, Faculté de Médecine Vétérinaire d'Elazığ, Laboratoire de Pharmacologie et Toxicologie. Elazığ-Turquie

**Formiloxine Christiaens ou AC 2770 (Bruxelles)

7,2 et 7,4 maintenus à une température de 37°C et soumis à un courant modéré d'oxygène. Chaque dose essayée était contenue dans un volume uniforme de 0,2 ml. Le calcul de l'effet inotrope est basé

sur la formule $\frac{100 \cdot X}{a}$ où (a) représente l'amplitude de départ

mesurée en millimètres, et (X), la variation d'amplitude constatée à la 6^{ème} minute qui suit l'addition l'addition du cardiotonique. Dans un premier temps, nous avons étudié les effets inotropes de la formiloxine, puis nous les avons comparé à ceux d'une dose de la Lanatoside-C.*

Résultats

1/ Effets Inotropes de la Formiloxine: nous avons observé l'activité de doses croissantes de ce produit. Nous voyons au tableau I que l'augmentation de dose entraîne un effet inotrope de plus en plus intense. Le nombre moyen de lavages successifs nécessaires pour retrouver l'amplitude de départ augmente également. D'autre part, nous constatons aussi que les doses de 30 µg sont déjà toxiques, en ce qu'elles font apparaître des contractions irrégulières au cours de la 6^{ème} minute de contact. Les doses de 60 µg le sont encore plus, puisque les irrégularités se manifestent alors dès la première minute et il est de plus impossible de revenir à l'amplitude de départ, même malgré les très nombreux lavages de la préparation.

Tableau I.

Dose de Formiloxine	Augmentation moy. de L'amplitude (6 ^{ème} min).	Ec.-type p.100	Err. St p. 100	Lavag moy	Nombre d'essais
10 µg	26 p. 100	± 3.5	± 1.3	4	6
15 µg	44 p. 100	± 6	± 2	6	9
30 µg	83 p. 100	± 9.5	± 4	12	6
60 µg	175 p. 100	± 9	± 3.5	20	6

2/ Comparaisons avec le Lanatoside-C: nous avons comparé la vitesse de fixation et la durée d'action à dose équipotentielle. Rappelons que la vitesse de fixation équivant au temps écoulé depuis l'introduction du cardiotonique jusqu'au moment où l'amplitude de la contraction auriculaire arrive à son maximum⁴. Quant à la durée d'action, elle correspond au temps écoulé deuis l'introduction du cardiotonique jusqu'au moment où l'amplitude initiale de contraction réapparaît spontanément⁴. Nous basant sur des données antérieures⁵,

* Cadilanid-amp. Sandoz (Bâle)

nous avons choisi comme référence la dose de 40 μg de Lanatoside-C, dont nous avons tout d'abord vérifié l'activité dans nos conditions actuelles de travail. Nous avons ainsi trouvé une augmentation d'amplitude de 51 p. 100, soit une activité assez voisine de celle de 15 μg de Formiloxine (v. tabl. I). Dès lors ce sont ces doses que nous avons décidé de comparer entre elles. Le tableau II résume nos résultats, obtenus sur une nouvelle série de cobayes.

Tableau II

Cardiotonique	Dose	Inotropism	Fixation	Durée	Nombre d'essais
Formiloxine	15 μg	46 p. 100	\pm 9 mn	92 mn	14
Lanatoside-C	40 μg	51 p. 100	\pm 39 mn	131 mn	14

Au cours de ces essais, nous avons également remarqué que la Formiloxine manifestait son action inotrope dès la première minute de contact, alors qu'il fallait attendre environ trois minutes avec le Lanatoside-C.

Discussion

Pour Leleux³, la Formiloxine s'apparente au Lanatoside-C par son action rapide et son peu de tendance à s'accumuler. Nos essais nous permettent de nuancer cette appréciation en considérant la Formiloxine comme plus active. En effet, il faut seulement 15 μg de Formiloxine pour obtenir une variation d'inotropisme semblable à celle induit par 40 μg de Lanatoside-C. Cette activité est suffisamment marquée et exempte de manifestations toxiques. Toutefois, si la Formiloxine agit plus rapidement que le Lanatoside-C, elle agit aussi moins longtemps que ce dernier.

Bibliographie

- 1 - **Georges, A., Page J. and Duverney, G.** (1965): *Biological activity of formyl derivatives of digitalis glycosides*. Arch. Int. Pharmacodyn. 153/2, 436-449.
- 2 - **Georges, A., Page J. and Duvenay, G.** (1966): *Formiloxine, a new semi-synthetic cardiac glycoside*. Arch. Int. Pharmacodyn. 164/1, 47-55.
- 3 - **Leleux, R.** (1965): *Essais cliniques d'un nouveau glucoside cardiotonique formyle le AC 2770*. Pharmacotherapeutica, 1965, 1/3-4, 76-93.

- 4 - **La Barre J. et Gengoux P.** (1947): *Etude comparative de l'activité cardiotonique des différents glucosides de la digitale, du strophantus et de la scille.* Arch. Int. Pharmacodyn. 75/1, 19-32.
- 5 - **Dökmeçi, I.** (1971): *Etude expérimentale comparative de l'activité cardiotonique de diverses substances médicamenteuses.* These de doct. univ. Faculte des Sciences de Nancy/France.

Travail reçu le 28. Juin 1972