

### 136 La reversion des effets respiratoires induits par le paraoxon dépend elle des concentrations plasmatiques de pralidoxime ?

P. Houzé, FJ. Baud

INSERM U705, Paris, France.

frederic.baud@lrb.aphp.fr

**Introduction :** L'efficacité des oximes, et notamment de la pralidoxime (PX), lors des intoxications organophosphorées reste un sujet de débat. Celle-ci est évaluée sur leur capacité à réactiver l'activité des cholinestérases (ChE) alors que les bénéfices cliniques sont incertains.

**Méthodes** Nous avons réalisé un modèle d'intoxication aiguë chez le rat mâle Sprague-Dawley dans lequel les animaux sont intoxiqués par voie sous-cutanée par le paraoxon (PO) à la dose de 0,215 mg/kg soit 50 % DL<sub>50</sub> mesurée dans notre laboratoire. Puis les animaux sont traités par la PX (50 mg/kg IM) 30 min après l'injection de PO, au moment de ses effets maximaux. La ventilation de repos est étudiée par plethysmographie corps entier chez l'animal éveillé. L'activité des cholinestérases sanguines totales est mesurée à 324 nm en utilisant le propionylthiocholine comme substrat.

**Résultats :** Dans une pré-étude, chez l'animal non intoxiqué, nous avons montré que la dose de 50 mg/kg IM de PX maintient les concentrations plasmatiques de PX supérieures à 4mg.L<sup>-1</sup> durant 35 minutes. Le PO provoque une diminution de la fréquence respiratoire due à une augmentation du temps expiratoire associée à une augmentation du volume courant sans modification de la ventilation minute. L'activité des ChE diminue à 40 % de la valeur de base. La PX induit :

- une réactivation rapide, totale et prolongée de l'activité des ChE (180 min de l'étude)
- une correction rapide (< 5 min) et complète des modifications de la ventilation de repos induite par le PO mais seulement de façon transitoire (< 30 min). La mesure simultanée des concentrations plasma-

tiques de la PX montre que son effet antidotique est concentration-dépendant.

**Conclusion :** Nos données montrent que la réactivation de l'activité des cholinestérases est une condition nécessaire mais non suffisante pour rendre compte des effets antidotiques respiratoires de la PX *in vivo* dans un modèle d'intoxication par le PO. En effet, une récurrence des effets respiratoires survient alors même que l'activité des cholinestérases a été normalisée, mais que la concentration plasmatique de pralidoxime est devenue inférieure à 4 mg/l. Ceci suggère que cette concentration aurait un rôle dans l'effet thérapeutique de la pralidoxime indépendamment de la réactivation des cholinestérases.

**Mots-clés :** Dyspnée • Contrôle ventilatoire.

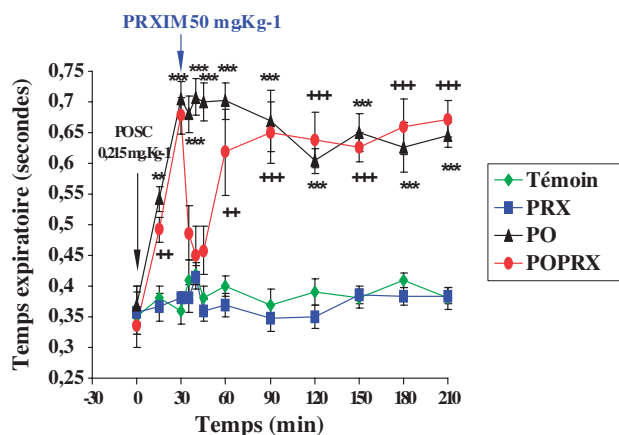


Fig. 1.

Influence des différents traitements sur le temps expiratoire. Les résultats sont exprimés en moyenne +/- SEM (n = 5). Signification statistique : \*\*\* p < 0,01 PO versus T ; ++ p < 0,01, +++ p < 0,001 POPRX versus T.