

EFFET ANTIÉMÉTIQUE D'ANTISÉROTONINERGIQUES DE TYPE 3 CHEZ LE MACAQUE SOUMIS A UNE IRRADIATION NEUTRON-GAMMA



FR9704339

D. Agay, C. Martin, S. Martin, V. Roman et M. Fatôme

RÉSUMÉ – L'ondansétron et le granisétron ont été testés en tant qu'antiémétiques chez le macaque cynomolgus de 4 kg soumis à une irradiation neutron-gamma à forte composante neutronique. Les composés ont été administrés par voie orale, chaque prise étant de 4 mg pour l'un et de 1 mg pour l'autre. L'effet a été complet quand l'administration a été faite avant et après l'irradiation. Il a été partiel quand elle a été unique avant ou après l'exposition. Aucun effet secondaire indésirable n'a été noté.

ANTIEMETIC EFFECT OF 5HT₃ RECEPTOR ANTAGONISTS IN MACAQUES EXPOSED TO A NEUTRON-GAMMA RADIATION

ABSTRACT – Ondansetron and granisetron were tested as antiemetics in cynomolgus macaques weighing 4 kg and submitted to a neutron-gamma irradiation with a high neutronic component. Compounds were delivered by oral way, each administration dose being 4 mg of ondansetron or 1 mg of granisetron. The effect was complete when they were delivered before and after the irradiation. It was incomplete when there was a single administration before or after the exposure. No adverse side-effects were noted.

INTRODUCTION

Le vomissement est le symptôme le plus fréquent du syndrome précoce d'irradiation. En irradiation gamma, il apparaît dès 0,70 Gy au bout de quelques heures chez 5 % des individus. Ce pourcentage augmente rapidement avec la dose, alors que son délai d'apparition diminue rapidement. Cependant, sa prévention est restée longtemps difficile, les composés étant peu efficaces ou mal supportés et ainsi peu applicables aux équipes d'intervention ou aux troupes en campagne. Il y a quelques années, sont apparus des composés bien tolérés et plus efficaces, les antisérotoninergiques de type 3 (1, 2). Le rayonnement neutronique ayant une activité émétique supérieure à celle du gamma (3), il nous a paru utile d'étudier leur efficacité chez le macaque soumis à une irradiation neutron-gamma avec une forte composante neutronique. La voie orale plus facile à réaliser sur le terrain a été choisie.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

L'animal utilisé a été le macaque cynomolgus d'un poids moyen de 4 kg. Il est très bien adapté à ce type d'étude.

L'irradiation a été réalisée auprès du réacteur expérimental SILENE (CEN Valduc). Il utilise une source de nitrate d'uranyle comme combustible et délivre des neutrons de fission d'énergie moyenne de 1 MeV. La dose à mi-corps à l'air libre a été en moyenne de 6 Gy délivrés en 2 minutes. La dosimétrie a été réalisée avec des dosimètres au fluorure de lithium pour la composante gamma et avec des diodes au silicium pour la composante neutron. Le rapport neutron/gamma était égal à 5,5. Les animaux étaient assis et maintenus sur des sièges en aluminium placés le long d'un cercle situé à 3,5 mètres du réacteur.

Les antiémétiques testés ont été l'ondansétron (Zophren des laboratoires Glaxo) et le granisétron (Kytril des laboratoires SmithKline Beecham). Ils ont été administrés par voie orale soit avant, soit après, soit avant et après l'irradiation. Chaque expérimentation comprenait un lot témoin irradié dans les mêmes conditions que les animaux traités. Le délai d'administration avant l'irradiation a varié d'une expérience à l'autre (45 à 90 min) car il dépend du temps de montée en puissance du réacteur. Le délai d'administration après l'irradiation ne peut pas être inférieur à 35-45 min en raison de l'activation par la composante neutronique qui interdit l'accès à la salle d'irradiation. Dès l'instant de l'irradiation, l'importance des épisodes de mâchonnements, de nausées et de vomissements était notée chronologiquement pour chaque animal, l'observateur ignorant la nature du traitement qui était distribué au hasard.

Les doses ont été de 4 mg d'ondansétron ou de 1 mg de granisétron, que les composés aient été délivrés avant ou après l'irradiation ou qu'ils l'aient été avant et après celle-ci. Au cours d'une expérimentation complémentaire, l'ondansétron a été administré à la dose de 8 mg.

RÉSULTATS

Ils sont donnés dans le tableau I.

L'administration d'ondansétron ou de granisétron avant l'irradiation a diminué le nombre de nausées et de vomissements, mais l'effet n'est pas significatif.

L'administration de chaque composé après l'irradiation a eu un effet antiémétique significatif, mais incomplet.

L'administration faite avant et après l'irradiation a eu un effet complet.

Pour vérifier que cet effet n'est pas dû à la double dose administrée, une étude complémentaire a consisté à étudier l'activité antiémétique d'une dose double

	Nombre de		
	Nausées	Vomissements	Mâchonnements
<i>Traitement avant l'irradiation</i>			
Témoins	11	5	4
Ondansétron 4 mg	2	2	9
Témoins	18	12	43
Granisétron 1 mg	9	5	12
<i>Traitement après l'irradiation</i>			
Témoins	16	10	35
Ondansétron 4 mg	0	2	12
Granisétron 1 mg	2	1	14
<i>Traitement avant et après l'irradiation</i>			
Témoins	19	22	38
Ondansétron 4 x 2 mg	0	0	0
Témoins	34	22	78
Granisétron 1 x 2 mg	0	0	2

TABLEAU I - Nombre de nausées, de vomissements et de mâchonnements chez les traités par ondansétron ou granisétron avant ou après ou avant et après l'irradiation. On note le caractère complet de la prévention à la suite de la double administration de chaque composé.

	Nombre de		
	Nausées	Vomissements	Mâchonnements
Traitement	14	6	11
Ondansétron 8 mg avant l'irradiation	1	1	30

TABLEAU II - Nombre de nausées, de vomissements et de mâchonnements chez les traités par ondansétron à 8 mg avant l'irradiation. Le doublement de la dose avant l'irradiation ne conduit pas à une prévention complète.

(8 mg) d'ondansétron administrée avant l'irradiation. Les résultats en sont donnés dans le tableau II. On remarque que l'effet n'est pas complet. La double administration, avant et après l'irradiation, semble l'élément déterminant.

DISCUSSION

Aux doses administrées, chacun des deux antiémétiques a été apparemment bien supporté. L'administration unique faite avant l'irradiation n'a pas été entièrement efficace et ne l'a pas été plus que celle faite après l'exposition. L'efficacité a été complète quand elle a été pratiquée avant et après l'irradiation, et ceci malgré l'importance des délais imposés. Ces résultats amènent les commentaires suivants :

En pratique, il ne faut pas se satisfaire d'une seule administration faite avant l'irradiation. Par ailleurs, si celle-ci n'a pas pu être pratiquée, une administration faite après celle-ci aura une efficacité comparable.

Fondamentalement, on peut admettre que les deux administrations agissent par des mécanismes différents. L'une pourrait agir en inhibant la libération de sérotonine, l'autre en bloquant les récepteurs 5HT₃ et les voies vagales (4). Ceci va à l'encontre des hypothèses classiques selon lesquelles l'action à un seul niveau serait suffisante et la libération de sérotonine ne serait pas inhibée. Toutefois, le rôle joué par la libération de sérotonine par les cellules entérochromaffines dans le

déclenchement du vomissement radioinduit est bien reconnu depuis quelques années.

Au total, cette étude met en évidence l'intérêt tout particulier des anti-5HT₃ dans la prévention du vomissement radioinduit. Leur efficacité est meilleure que celle offerte par les substances antérieurement utilisées et leur tolérance est très bonne. Ainsi que cela a été constaté chez plusieurs animaux ayant eu une prévention complète, ils peuvent même apporter une diminution des altérations du comportement, comme la somnolence, l'hypotonie, le désintérêt vis-à-vis de l'extérieur et le refus d'une nourriture généralement convoitée. Enfin, cette étude ne montre pas de différence significative d'efficacité entre les deux composés.

(C.R.S.S.A., La Tronche - Grenoble)

RÉFÉRENCES

- 1 T. PRIESTMAN - Clinical studies with ondansetron in the control of radiation-induced emesis, *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, 1989, 25, (suppl. 1), S 29 - S 33.
- 2 J.P. LOGUE, B. MAGEE, R.D. HUNTER and R.D. MURDOCH - The antiemetic effect of granisetron on lower hemibody radiotherapy, *Clin. Oncol.*, 1991, 3, 247-249.
- 3 R.W. YOUNG - Mechanisms and treatment of radiation-induced nausea and vomiting. In: *Nausea and vomiting. Mechanisms and treatment*, C.J. DAVIES, G.V. LAKE-BAKAAR and D.G. GRAHAME-SMITH Eds, Berlin, 1986, 94-109.
- 4 A.J. FREEMAN, K.T. CUNNINGHAM and M.B. TYERS - Selectivity of 5HT₃ receptor antagonists and antiemetic mechanisms of action, *Anti-cancer Drugs*, 1992, 3, 79-85.