Effet antiémétique de l'ondansétron ou du granisétron administrés oralement chez le macaque soumis à une irradiation mixte neutron-gamma

C. MARTIN, V. ROMAN, S. MARTIN, D. JANODET, M. FATÔME*

(Manuscrit reçu le 26 septembre 1994, révisé le 14 décembre 1994, accepté le 19 janvier 1995)

RÉSUMÉ

Les nausées et les vomissements constituent les symptômes les plus fréquents du syndrome précoce d'irradiation aiguë. Leur prévention est restée longtemps difficile, la majorité des antiémétiques connus étant sans grand effet ou présentant des effets secondaires non négligeables. Il a été récemment montré que des antagonistes du récepteur $5HT_3$ (ondansétron et granisétron) exerçaient un effet préventif sur le vomissement radioinduit, sans présenter d'effets indésirables. Nous nous sommes proposés de tester leur efficacité en administration orale, lors d'une exposition globale, à fort débit de dose, par un rayonnement mixte à forte composante neutronique. Ces travaux expérimentaux ont été réalisés chez le macaque *cynomolgus*. Les doses sont de 4 mg d'ondansétron ou 1 mg de granisétron, administrés soit avant irradiation, soit après, soit avant et après. L'efficacité antiémétique est complète quand l'administration est faite avant et après l'exposition ; elle est significative mais partielle quand l'administration est unique. L'administration post-irradiation, bien que ne procurant pas une efficacité totale, présente un intérêt certain. Les deux antiémétiques ont été parfaitement tolérés. Leur efficacité et leur tolérance semblent en tout point comparables, ne permettant pas de les différencier. Pour conclure, les antagonistes des récepteurs sérotoninergiques $5HT_3$ constituent le traitement le plus efficace du vomissement radioinduit, le prévenant complètement lorsqu'ils sont administrés avant et après l'irradiation, sans présenter les effets secondaires (sédation, effets extrapyramidaux) associés aux antagonistes dopaminergiques D_2 , les plus utilisés en radiothérapie.

ABSTRACT

Nausea and vomitings are the most often observed symptoms in the course of the early radiation syndrome. Their prevention has long been difficult because of the low effectiveness and side-effects of most antiemetics. There is a clear evidence that $5HT_3$ receptor antagonists such as ondansetron and granisetron are highly effective to prevent radiation-induced emesis without any side-effect. We studied the prophylactic effectiveness of their oral administration to *macacus cynomolgus*, for mixed neutron-gamma whole-body exposure, at high dose rates. Doses of 4 mg of ondansetron or 1 mg of granisetron were administered before, or after, or both before and after irradiation. The treatment was effective when administered both before and after radiation exposure. It was significant but incomplete if administered once. Post-irradiation administration is

* Département de Radiobiologie, Centre de Recherches du Service de Santé des Armées Emile Pardé, BP 87, 38702 La Tronche Cedex.

interesting, particularly in case of accident. Both antiemetic drugs were well tolerated. Their effectiveness and tolerance are apparently comparable. The 5HT₃ receptor antagonists represent a much improved treatment for radiation-induced nausea and vomiting by completely inhibiting emesis, if administered before and after irradiation. Unwanted sedation and extrapyramidal side-effects, usually associated with the clinical use of D₂ receptor antagonists, were not observed.

1. Introduction

Les nausées et les vomissements constituent les symptômes les plus fréquents du syndrome précoce de l'irradiation aiguë ; ils sont bien connus des radiopathologistes et des radiothérapeutes [10]. Malgré leur apparente banalité, leur prévention est restée longtemps difficile, la majorité des antiémétiques connus étant, dans l'ensemble, sans grand effet. Ainsi, les antihistaminiques se sont révélés peu efficaces et non dénués d'effets secondaires. Pendant de nombreuses années, les antidopaminergiques ont constitué la thérapeutique de choix. Ainsi, l'antiémétique le plus utilisé a été le métoclopramide, décrit pour avoir une efficacité significative, bien qu'imparfaite. Toutefois, par blocage des récepteurs dopaminergiques centraux (type D₂), il peut présenter des effets secondaires de type somnolence, vertiges, céphalées, syndromes extrapyramidaux [20, 25, 39] ou troubles endocriniens. Un autre antagoniste D₂, le dompéridone, qui ne traverse pas la barrière hémato-méningée, présente une efficacité à fortes doses sans effet secondaire notable [34].

Après plusieurs années de recherches, divers types de récepteurs sérotoninergiques ont été découverts [9, 17, 26, 35-36]. Une classification en a été donnée en 1986 : 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃ [5]. Plus tard, un récepteur 5-HT₄, impliqué dans la modulation de la motilité gastro-intestinale [13], et plusieurs sous-types de récepteurs 5-HT₃ ont été identifiés dans le système nerveux central. En 1978, le métoclopramide, alors connu comme antagoniste du récepteur D₂ de la dopamine, s'est avéré également être un antagoniste significatif du récepteur 5-HT₃ [15-16]. Depuis lors ont été découverts des antagonistes spécifiques de ce récepteur exerçant un effet préventif sur le vomissement induit par des substances utilisées en chimiothérapie [1, 3, 28] ou par l'irradiation [2-3, 23, 29-31]. Il s'agit de l'ondansétron (GR38032F ou Zophren® des Laboratoires Glaxo) [7, 18, 32] et du granisétron (BRL 43694 ou Kytril® des Laboratoires Beecham) [19, 27, 38]. Leur action, encore imparfaitement connue, serait centrale et périphérique. Au niveau périphérique, ils inhiberaient l'effet de la sérotonine libérée par les cellules entérochromaffines [11, 21, 37] sous l'action des neurones afférents vagues. Au niveau central, ils bloqueraient les récepteurs 5HT₃ présents dans l'*area postrema* [4, 22]. Leur tolérance est très bonne. Du fait de leur grande spécificité, ils ne présentent pas de réactions extrapyramidales [6, 24]. Leurs effets secondaires principaux se limitent à des céphalées et à une constipation [19, 27, 32]. L'intérêt du granisétron a été clairement mis en évidence chez l'homme lors d'irradiations corporelles totales [8, 14, 18, 32].

Il nous a paru opportun de tester leur efficacité, par voie orale, lors d'une exposition globale (mais hétérogène), à fort débit de dose, par un rayonnement mixte neutron-gamma, à forte composante neutronique. Les nausées et les vomissements induits par ce type de rayonnement sont importants et leur prophylaxie est particulièrement difficile [33, 40]. Nos travaux expérimentaux ont été conduits chez le macaque *cynomolgus*. Les antiémétiques ont été administrés par voie orale, selon divers protocoles ; en particulier, l'efficacité d'une administration post-irradiation, présentant un intérêt majeur en cas de surexposition accidentelle, a été testée.

2. Matériel et méthodes

Les différents tests ont été pratiqués sur des *cynomolgus* d'un poids moyen de 4 kg, à jeûn depuis 12 h. Cet animal, utilisé depuis de nombreuses années, est considéré comme un excellent modèle d'étude des antiémétiques. L'irradiation a été réalisée auprès du réacteur expérimental SILÈNE (Centre d'études nucléaires, Valduc), utilisant une solution de nitrate d'uranyle comme combustible et délivrant des neutrons de fission d'énergie moyenne 1 MeV. La dose à mi-corps à l'air libre était en moyenne de 6 Gy délivrés en 2 min, le réacteur fonctionnant en libre évolution. La dosimétrie était réalisée avec des dosimètres thermoluminescents 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, le rayonnement gamma étant atténué par un écran de plomb. Les animaux étaient assis et maintenus sur des sièges en aluminium, placés en arc de cercle autour du réacteur à une distance de 3,5 m. L'aluminium a été choisi pour limiter l'activation neutronique. Une quinzaine de macaques ont été irradiés simultanément, ce qui est un avantage certain pour déterminer l'efficacité d'une thérapeutique.

Les antiémétiques ont été administrés par voie orale, soit avant l'irradiation, soit après, soit avant et après. Pour chaque expérimentation, un lot témoin était irradié dans les mêmes conditions que les animaux traités. Il est important de noter que le temps de montée en puissance du réacteur ne permet pas d'administrer les composés moins de 45 min avant l'irradiation. De même, il n'est pas possible de traiter les animaux au cours des 30 min qui suivent l'exposition, en raison de l'activité ambiante résultant de l'activation neutronique, et qui interdit l'accès à l'irradiateur. Dans la salle, les animaux étaient donc observés par caméra vidéo. 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 administré.

Les doses administrées ont été de 4 mg d'ondansétron ou de 1 mg de granisétron quel que soit le protocole étudié (administration avant ou après, ou avant et après l'irradiation). Une étude complémentaire a consisté à administrer 8 mg d'ondansétron avant l'irradiation. Les doses administrées sont impor-

tantes, comparées à celles utilisées pour les essais chez l'homme [8, 14], mais le mode d'administration est différent ; en effet chez l'homme, les drogues sont administrées par voie intraveineuse.

3. Résultats

Cette étude a nécessité la mise en œuvre de cinq expérimentations :

1) Administration de 1/2 comprimé (4 mg) d'ondansétron, 90 min avant l'irradiation (Tab. I). Par rapport aux témoins, le nombre de nausées et de vomissements est diminué, mais la prévention est incomplète. Le nombre de mâchonnements est d'ailleurs augmenté.

2) Administration de 1/2 comprimé d'ondansétron, 90 min avant et 35 min après l'irradiation (Tab. II). La prévention est alors complète.

3) Administration de 1 comprimé (8 mg) d'ondansétron, 45 min avant l'irradiation. Les résultats précédents pouvaient s'expliquer, soit par le fait que l'administration devait être répétée, soit par le fait qu'une quantité de 4 mg était insuffisante ; c'est pourquoi il était utile de pratiquer une administration unique à 8 mg avant l'irradiation. Le tableau III montre que l'augmentation de la dose administrée avant l'irradiation n'a pas apporté d'amélioration. Ceci est

TABLEAU I

Administration de 4 mg d'ondansétron, 90 min avant l'irradiation.
Efficacité sur le vomissement radioinduit par un rayonnement mixte
(neutron-gamma) à la dose de 6 Gy
Treatment by 4 mg ondansetron administered 90 min before irradiation.
Effects on emesis induced by mixed (neutron-gamma) exposure at 6 Gy

Symptômes observés	Témoins (n = 3)	Traités (n = 3)
Nausées		
Nombre d'animaux atteints	1/3	2/3
Nombre total	11	2 (1 + 1)
Délai d'apparition (min)	45	120-170
Vomissements		
Nombre d'animaux atteints	1/3	2/3
Nombre total	5	2 (1 + 1)
Délai d'apparition (min)	77	120-170
Mâchonnements		
Nombre d'animaux atteints	2/3	2/3
Nombre total	4 (1 + 3)	9 (3 + 6)
Délai d'apparition (min)	28	26-200

TABLEAU II

Administration de 4 mg d'ondansétron, 90 min avant et 35 min après l'irradiation. Efficacité sur le vomissement radioinduit par un rayonnement mixte (neutron-gamma) à la dose de 6 Gy
Treatment by 4 mg ondansetron administered 90 min before and 35 min after irradiation. Effects on emesis induced by mixed (neutron-gamma) exposure at 6 Gy

Symptômes observés	Témoins (n = 4)	Traités (n = 4)
Nausées		
Nombre d'animaux atteints	2/4	0/4
Nombre total	3 (2 + 1)	0
Délai d'apparition (min)	73-124	-
Vomissements		
Nombre d'animaux atteints	2/4	0/4
Nombre total	12 (8 + 4)	0
Délai d'apparition (min)	57-124	-
Mâchonnements		
Nombre d'animaux atteints	2/4	0/4
Nombre total	3 (2 + 1)	0
Délai d'apparition (min)	5-136	-

en accord avec les travaux de De Haan *et al.* [12] et Kris *et al.* [24]. Les nausées et les vomissements sont très nettement diminués, mais ne disparaissent pas complètement et le nombre de mâchonnements est augmenté. La répétition de l'administration, avant et après l'exposition, semblait donc l'élément déterminant.

4) Administration de 1 comprimé (1 mg) de granisétron, soit 55 min avant l'irradiation, soit 55 min avant et 35 min après (Tab. IV). Il s'agissait de voir si les effets étaient comparables à ceux obtenus avec l'ondansétron. Les résultats sont tout à fait similaires. La prévention devient complète si l'administration est faite avant et après l'irradiation.

Restait à confirmer ce résultat avec les 2 antiémétiques et à tester l'effet d'une administration unique post-irradiation. Ceci a été pratiqué au cours d'une dernière expérimentation.

5) Administration de 1/2 comprimé (4 mg) d'ondansétron ou de 1 comprimé (1 mg) de granisétron, soit 45 min après l'irradiation, soit 45 min avant et après (Tab. V). Les résultats confirment la complète prévention obtenue avec les 2 administrations. De plus, ils montrent que l'administration post-irradiation entraîne une prévention nette, bien qu'incomplète, comparable à celle apportée par l'administration pré-irradiation. Ils montrent enfin l'absence de différence d'effet des deux antiémétiques.

TABLEAU III

**Administration de 8 mg d'ondansétron, 45 min avant l'irradiation.
Efficacité sur le vomissement radioinduit par un rayonnement mixte
(neutron-gamma) à la dose de 6 Gy**
**Treatment by 8 mg ondansetron administered 45 min before irradiation.
Effects on emesis induced by mixed (neutron-gamma) exposure at 6 Gy**

Symptômes observés	Témoins (<i>n</i> = 2)	Traités (<i>n</i> = 4)
Nausées		
Nombre d'animaux atteints	2/2	1/4
Nombre total	14 (13 + 1)	1
Délai d'apparition (min)	55-113	123
Vomissements		
Nombre d'animaux atteints	2/2	1/4
Nombre total	6 (5 + 1)	1
Délai d'apparition (min)	70-113	123
Mâchonnements		
Nombre d'animaux atteints	2/2	2/4
Nombre total	11 (9 + 2)	30 (19 + 11)
Délai d'apparition (min)	50-68	53-117

4. Discussion

Aux doses administrées, chacun des deux antiémétiques a paru bien supporté et aucun effet secondaire n'a été constaté par comparaison avec les animaux témoins, irradiés dans les mêmes conditions. Cette observation a également été valable pour les animaux ayant reçu une double dose, en une ou deux prises. Une efficacité thérapeutique significative a été constatée lorsque chacun des composés était administré avant ou après l'irradiation, mais elle était incomplète. Le nombre de sujets atteints était diminué, le nombre de nausées et de vomissements par sujet atteint était abaissé. En revanche, le nombre de mâchonnements était augmenté. Le fait de doubler la dose, comme ceci a été fait avec l'ondansétron, n'a pas modifié ce résultat, ce qui va à l'encontre d'une relation effet-dose.

L'efficacité a été complète quand l'administration a été faite avant et après l'irradiation, et ceci malgré l'importance des délais imposés. Ce résultat a été observé pour les deux composés. Ceci montre qu'il est plus efficace d'administrer le double de la dose en deux prises qu'en une seule. En d'autres termes, les deux administrations qui, à elles seules, sont insuffisantes pour obtenir une prévention totale, se complètent bien. Ce résultat est important à un double point de vue.

TABLEAU IV

Administration de 1 mg de granisétron, soit 55 min avant l'irradiation, soit 55 min avant et 35 min après celle-ci. Efficacité sur le vomissement radioinduit par un rayonnement mixte (neutron-gamma) à la dose de 6 Gy
Treatment by 1 mg granisetron administered either 55 min before irradiation, or both 55 min before and 35 min after exposure.
Effects on emesis induced by mixed (neutron-gamma) exposure at 6 Gy

Symptômes observés	Témoins (n = 3)	Traités avant (n = 4)	Traités avant et après (n = 3)
Nausées			
Nombre d'animaux atteints	3/3	1/3	0/3
Nombre total	18 (2 + 4 + 12)	9	0
Délai d'apparition (min)	47-52-53	75	—
Vomissements			
Nombre d'animaux atteints	3/3	1/3	0/3
Nombre total	12 (3 + 6 + 3)	5	0
Délai d'apparition (min)	47-61-111	75	—
Mâchonnements			
Nombre d'animaux atteints	3/3	3/3	1/3
Nombre total	43 (11 + 14 + 18)	1 + 9 + 2	1
Délai d'apparition (min)	31-49-52	52-75-85	59

– En pratique, pour obtenir la meilleure prévention, il ne faut pas se contenter d'une seule administration avant l'irradiation. Par ailleurs, si celle-ci n'a pu être pratiquée, une administration faite après l'irradiation aura encore une efficacité comparable.

– Fondamentalement, il semble que les mécanismes d'action des deux administrations soient différents : l'une pourrait agir sur la libération de sérotonine, l'autre sur le blocage des récepteurs 5-HT₃ et des voies vagales. Ceci va à l'encontre des hypothèses classiques selon lesquelles : 1) l'action à un seul niveau suffirait à procurer l'effet antiémétique et 2) la libération de sérotonine ne serait pas inhibée. L'importance du rôle joué par la libération de sérotonine par les cellules entérochromaffines dans le déclenchement du vomissement radioinduit est maintenant bien reconnue. Dans ces conditions, il semble difficile d'admettre qu'une prévention totale ne soit pas, au moins en partie, due à l'inhibition de cette libération. Des travaux de pharmacologie expérimentale, chez le rongeur, seraient souhaitables pour démontrer les mécanismes d'action de ces molécules. Quoi qu'il en soit, une telle prévention confirme le rôle tout à fait prépondérant joué par la sérotonine dans la genèse du vomissement radioinduit.

TABLEAU V

Administration de 4 mg d'ondansétron ou de 1 mg de granisétron, soit 45 min après l'irradiation, soit 45 min avant et 45 min après. Efficacité sur le vomissement radioinduit par un rayonnement mixte (neutron-gamma) à la dose de 6 Gy
Treatment by 4 mg ondansetron or 1 mg granisetron administered either 45 min after irradiation, or both 45 min before and after exposure. Effects on emesis induced by mixed (neutron-gamma) exposure at 6 Gy

Symptômes observés	Témoins (n = 3)	Traités par l'ondansétron		Traités par le granisétron	
		Après (n = 3)	Avant et après (n = 3)	Après (n = 3)	Avant et après (n = 3)
Nausées					
Nombre d'animaux atteints	3/3	0/3	0/3	1/3	0/3
Nombre total	16 (8 + 4 + 4)	0	0	2	0
Délai d'apparition (min)	51-93-82	–	–	74	–
Vomissements					
Nombre d'animaux atteints	3/3	1/3	0/3	1/3	0/3
Nombre total	10 (5 + 3 + 2)	2	0	1	0
Délai d'apparition (min)	50-93-59	66	–	74	–
Mâchonnements					
Nombre d'animaux atteints	3/3	2/3	0/3	2/3	1/3
Nombre total	35 (12 + 12 + 11)	12 (11 + 1)	0	14 (1 + 13)	1
Délai d'apparition (min)	49-93-58	64-110	–	97-72	63

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 le métoclopramide, pour lequel elle ne dépasse pas 60 à 70 %. L'administration orale en est parfaitement indiquée. De plus, ils sont très bien tolérés ; ils peuvent même apporter une diminution plus ou moins importante des altérations radioinduites, immédiates et transitoires, du comportement (sommolence, hypotonie, désintérêt vis-à-vis du milieu extérieur et notamment refus d'une nourriture généralement convoitée).

Enfin, il est à souligner que les deux composés étudiés ont toujours donné des résultats similaires, que les tests aient été pratiqués à des périodes différentes ou qu'ils l'aient été en même temps. Cette étude ne permet donc pas de les différencier.

5. Conclusion

Cette étude montre tout l'intérêt des antisérotoninergiques de type 3 tant sur le plan de la tolérance que sur celui de l'efficacité antiémétique chez l'irra-

dié. Il est important de retenir que l'administration orale post-irradiation est aussi efficace que l'administration pré-irradiation mais surtout que toutes deux se complètent parfaitement.

On peut considérer que cette étude constitue une base expérimentale cohérente aux résultats cliniques obtenus chez l'homme soumis à une irradiation corporelle totale. Toutefois, elle s'en différencie, et ceci fait son originalité, par l'utilisation d'un rayonnement mixte (neutron-gamma), par le débit de dose élevé, et enfin par l'intérêt de l'administration orale, notamment post-irradiation, en situation accidentelle. ■

Remerciements

Les auteurs remercient les laboratoires GLAXO pour la fourniture de l'ondansétron, et les laboratoires BEECHAM pour celle du granisétron. Ils remercient également le service E.R. du Centre d'études du Bouchet/DPN, Arcueil, et notamment Mme Serbat pour la dosimétrie, ainsi que la Direction des recherches, études et techniques pour sa participation financière au projet dans le cadre de la commande DRET 90/1073.

RÉFÉRENCES

- [1] ALPHIN R.S., SMITH W.C., JACKSON C.B., DROPPLEMAN D.A., SANCILIO L.F. – Zacopride (AHR 11190B) : a unique and potent gastrointestinal prokinetic and anti-emetic agent in laboratory animals. *Dig. Dis. Sci.*, 1986, 31, 4825-4829.
- [2] ANDREWS P.L.R., HAWTHORN J. – Evidence for an extra-abdominal site of action for the 5-HT₃ receptor antagonist BRL24924 in the inhibition of radiation-evoked emesis in the ferret. *Neuropharmacology*, 1987, 26, 1367-1370.
- [3] ANDREWS P.L.R., HAWTHORN J., SANGER G.J. – The effect of abdominal visceral nerve lesions and a novel 5-HT-M receptor antagonist on cytotoxic and radiation induced emesis in the ferret. *J. Physiol.*, 1986, 382, 47P.
- [4] BARNES N.M., COSTALL B., NAYLOR R.J., TATTERSALL F.D. – Identification of 5-HT₃ recognition sites in the ferret area postrema. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1988, 40, 586-588.
- [5] BRADLEY P.B., ENGEL G., FENIUK W., FOZARD J.R., HUMPHREY P.P., MIDDLEMISS D.N., MYLECHARANE E.J., RICHARDSON B.P., SAXENA P.R. – Proposals for the classification and nomenclature of functional receptors for 5-hydroxytryptamine. *Neuropharmacology*, 1986, 25, 563-576.
- [6] BREMER K. – 5-Hydroxytryptamine (serotonin) subtype 3 antagonists, a major step in prophylaxis and control of cytostatic and radiation-induced emesis. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 1991, 117, 85-87.
- [7] BUTLER A., HILL J.M., IRELAND S.J., JORDON C.C., TYERS M.B. – Pharmacological properties of GR38032F, a novel antagonist at 5-HT₃ receptor. *Br. J. Pharmacol.*, 1988, 94, 397-412.
- [8] CHAILLET M.P., COSSET J.M., SOCIE G., PICO J.L., GRIMAUD E., DUBRAY B., ALAPETITE C., GIRINSKY T. – Prospective study of clinical symptoms during and in the first 2 h following a 10 Gy-4 h therapeutic whole-body irradiation : a study of 31 patients treated at the Institut Gustave-Roussy. *Health Phys.*, 1993, 64, 370-374.

- [9] CONN P.J., SANDERS-BUSCH E. – Central serotonin receptors : effector systems, physiological roles and regulation. *Psychopharmacology*, 1987, 92, 267-277.
- [10] CRAIG J.B., POWELL B.L. – The management of nausea and vomiting in clinical oncology. *Am. J. Med. Sci.*, 1987, 293, 34-44.
- [11] DAVISON H.I.M., ANDREWS P.L.R. – Vagal efferent activation mediated *via* 5-HT₃ receptors. *In* : Symposium on nausea and vomiting : a multidisciplinary perspective, Ottawa, November 1988, A12.
- [12] DE HAAN L.D., DE MULDER P.H., BEEX L.V., DEBRUYNE F.M., CHALLONER T., DE PAUW B.E. – The efficacy of GR38032F, an antagonist of 5-hydroxytryptamine-3 (5-HT₃) in the prophylaxis of cisplatin (CDDP)-induced nausea and vomiting (letter). *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, 1988, 24 (8), 1383-1384.
- [13] DUMUIS A., BOUHELAL R., SEBBEN M., CORY R., BOCKAERT J. – A non classical 5-hydroxytryptamine receptor positively coupled with adenylate cyclase in the central nervous system. *Mol. Pharmacol.*, 1988, 34, 880-887.
- [14] FEUVRET L., JAMMET P., CAMPANA F., COSSET J.M., FOURQUET A. – Intérêt du granisétron dans la prévention des troubles digestifs lors des irradiations corporelles totales. *Bull. Cancer/Radiother.*, 1994, 81, 41-44.
- [15] FOZARD J.R. – Neuronal 5-HT receptors in the periphery. *Neuropharmacology*, 1984, 23, 1473-1486.
- [16] FOZARD J., MOBAROK ALI A.T.M., REINHOLD H.S., YEUNG T.K. – Blockade of neuronal tryptamine receptors by metoclopramide. *Eur. J. Pharmacol.*, 1978, 49, 109-112.
- [17] FRAZER A., MAAYANI S., WOLFE B.B. – Subtypes of receptors for serotonin. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1990, 30, 307-348.
- [18] HEWITT M., CROOCKEWIT S., ABRAM W.P., UPADHYAYA B.K., LANE-ALLMAN E. – Ondansetron prophylaxis against emesis produced by total body irradiation and chemotherapy conditioning for bone marrow transplantation (Abstract). *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, 1991, *Supplement* 2, S294.
- [19] HUNTER A. E., PRENTICE H.G., POTHECARY K., COUMAR A., COLLIS C., UPWARD J., MURDOCH R., GANDHI L., HAMON M., BUTLER M., WELLES, J. – Granisetron, a selective 5HT₃ receptor antagonist, for the prevention of radiation induced emesis during total body irradiation. *Bone Marrow Transplant*, 1991, 7, 439-441.
- [20] INDO T., ANDO K. – Metoclopramide-induced parkinsonism : clinical characteristics of ten cases. *Arch. Neurol.*, 1982, 39, 494-496.
- [21] IRELAND S.J., TYERS M.B. – Pharmacological characterisation of 5-hydroxytryptamine-induced depolarisation of the rat isolated vagus nerve. *Br. J. Pharmacol.*, 1987, 90, 229-238.
- [22] KILPRATICK G.K., JONES B.J., TYERS M.B. – Binding of the 5-HT₃ ligand, [3H]GBR65630, to rat area postrema, vagus nerve and the brains of several species. *Eur. J. Pharmacol.*, 1989, 159, 157-164.
- [23] KING G.L., LANDAUER M.R. – Effects of Zaccopride and BMY25801 (Batano-pride) on radiation-induced emesis and locomotor behavior in the ferret. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1990, 253, 1026-1033.
- [24] KRIS M.G., GRALLA R.J., CLARK R.A., TYSON L.B. – Phase II trials of the serotonin antagonist GR38032F for the control of vomiting caused by cisplatin. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1989, 81 (1), 42-46.
- [25] LEOPOLD N.A. – Prolonged metoclopramide-induced dyskinetic reaction. *Neurology*, 1984, 34, 238-239.
- [26] LEYSEN J.E. – Characterization of serotonin receptor binding sites. *In* : *Neuropharmacology of serotonin*, New-York, 1985 (GREEN A., RICHARD T., Eds.). Oxford : Oxford University press, 1985, 79-109.

- [27] LOGUE J.P., MAGEE B., HUNTER R.D., MURDOCH R.D. – The antiemetic effect of granisetron in lower hemibody radiotherapy. *Clin. Oncol.*, 1991, 3, 247-249.
- [28] MINER W.D., SANGER G.J. – Inhibition of cisplatin-induced vomiting by selective 5-hydroxytryptamine M-receptor antagonism. *Br. J. Pharmacol.*, 1986, 88, 497-499.
- [29] MINER W.D., SANGER G.J., TURNER D.H. – Evidence that 5-hydroxytryptamine₃ receptors mediate cytotoxic drug and radiation-evoked emesis. *Br. J. Cancer*, 1987, 56, 159-162.
- [30] PRIESTMAN T. – Clinical studies with ondansetron in the control of radiation-induced emesis. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, 1989, 25, (Suppl 1), S29-S33.
- [31] PRIESTMAN T.J., PRIESTMAN S.G. – Clinical trials in the prevention and control of emesis induced by therapeutic radiation. *In* : New vistas on mechanisms and control of emesis, Marseille, 4-7 septembre 1992 (BIANCHI A.L., GRÉLOT L., MILLER A.D., KING G.L., Eds.). (Colloque INSERM, 1992). Montrouge : John Libbey Eurotext Ltd, 1992, 223, 157-165.
- [32] PRIESTMAN T. J., ROBERTS J.T., LUCRAFT H., COLLIS C.H., ADAMS M., UPADHYAYA B.K., PRIESTMAN S. – Results of a randomized double blind comparative study of ondansetron and metoclopramide in the prevention of nausea and vomiting following high dose abdominal irradiation. *Clin. Oncol.*, 1990, 2, 71-75.
- [33] RABIN B.M., JOSEPH J.A., HUNT W.A., KANDASAMY S.B., LUDEWIGHT B. – Behavioral endpoints for radiation injury. *World Space Congress*, Washington, 1992.
- [34] REYNTJENS A. – Domperidone as an anti-emetic, summary of research reports. *Postgrad. Med. J.*, 1979, 55, (S1), 50-54.
- [35] RICHARDSON B.P., ENGEL G. – The pharmacology and function of 5-HT₃ receptors. *Trends Neurosci.*, 1986, 9, 424-428.
- [36] RICHARDSON B.P., ENGEL G., DONATSCH P., STADLER P.A. – Identification of serotonin M-receptor subtypes and their specific blockade by a new class of drugs. *Nature*, 1985, 316, 126-131.
- [37] ROUND A., WALLIS D.I. – The depolarising action of 5-hydroxytryptamine on rabbit vagal afferent and sympathetic neurones *in vitro* and its selective blockade by ICS205-930. *Br. J. Pharmacol.*, 1986, 88, 485.
- [38] SANGER G.J., NELSON D.R. – Selective and functional 5-hydroxytryptamine₃ receptor antagonism by BRL 43694 (granisetron). *Eur. J. Pharmacol.*, 1989, 159, 113-124.
- [39] TRIOZZI P.L., LASZLO J. – Optimum management of nausea and vomiting in cancer chemotherapy. *Drug*, 1987, 34, 136-149.
- [40] YOUNG R.W. – Mechanisms and treatment of radiation-induced nausea and vomiting. *In* : Nausea and vomiting : mechanisms and treatment, Berlin, 1986 (DAVIES C.J., LAKE-BAKAAR G.V., GRAHAME-SMITH D.G., Eds.). Berlin : Springer-Verlag, 1986, 94-109.